

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİ HASTALARINDA TEDAVİ  
ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI SERUM DİSİTRAZOL VE  
TÜKÜRÜK'TE GHRELİN VE OBESİTİN DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Bekir ATÇI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Erdal TAŞKIN**

**ELAZI**  
**2009**

**DEKANLIK ONAYI**

**Prof. Dr. rfan ORHAN**

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmu tur.

**Prof. Dr. Erdal YILMAZ**

**Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Ba kanı**

Tez tarafımızdan okunmu , kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmi tir.

Yrd. Doç. Dr. Erdal TA KIN

\_\_\_\_\_

Danı man

**Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri**

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. A. Denizmen AYGÜN

\_\_\_\_\_

Doç. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

\_\_\_\_\_

Doç. Dr. Ya ar EN

\_\_\_\_\_

Yrd. Doç. Dr. Erdal TA KIN

\_\_\_\_\_

## TE EKKÜR

Tezimin her a amasında deste ini ve yardımını esirgemeyen de erli hocam Yrd.Doç.Dr. Erdal Ta kın'a, uzmanlık e itimim boyunca her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Ba kanı Prof. Dr. Erdal Yılmaz'a ve bölüm hocalarıma te ekkür ve saygılarımı sunarım. Daha önce beraber çalı tı ımız imdi meslek hayatını ba ka merkezde devam ettiren de erli hocam Prof.Dr. Nimet Kabaku 'a te ekkür ve saygılarımı sunarım, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ö retim üyesi Doç.Dr. Süleyman Aydın'a, asistanlık e itimim boyunca beraber çalı tı ımız tüm asistan arkadaş larıma te ekkür ediyorum. Tüm ya amım boyunca bana destek olan ve fedakarlıkta bulunan aileme, e ime ve kızım Asude Hazal'a te ekkür ediyorum.

## ÖZET

Epilepsi, çocukluk ça ının en sık görülen nörolojik bozukluklarından birisidir. Epilepsi hastalarında yapılan çalı malarda nöroendokrin sistem ili kisi bilinmektedir. Epilepsi tedavisinde sıklıkla kullanılan valproik asitin yan etkisi olarak görülebilecek kilo artı ının bir i tah hormonu olan ghrelin ile ili kisi epilepsi hastalarında yapılan çalı malarda ön plana çıktı ı ve ghrelin düzeyi ile ilgili sonuçlarda çeli ki oldu u görülmektedir. Ghrelin uygulanmasının konvulziyon sıklı ını ve süresini azalttı ı ileri sürülmektedir. Ghrelinin i tah artırıcı etkisine kar ı i tahı azaltan obestatin ile epilepsi arasındaki olası ili ki açık de ildir.

Bu çalı mada yeni tanı almı idiopatik jeneralize çocukluk ça ı epilepsi hastalarında; tedavi öncesi / tedavinin üçüncü ayında serum, idrar ve tükürükte açıl ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin seviyelerini belirlenmesi; parametreler arasındaki olası ili kiyi saptanması amaçlandı.

Çalı maya idiopatik jeneralize epilepsi tanısı alan ya ları 4-12 arasındaki (14 kız, 16 erkek) 20-25 mg/kg valproik asit tedavisi verilen 30 hasta ve ya ları 5-12 arasında olan 30 sa lıklı (13 kız ve 17 erkek) çocuk alındı. Çalı mada valproik asit tedavisi alan çocukluk ça ı epilepsi hastalarında vücut kitle indeksinde artma olmaksızın; serum, idrar ve tükürükte tedavinin üçüncü ayında açıl ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin düzeylerinde tedavi öncesi ve kontrol gurubuna göre istatikselsel olarak anlamlı de i iklik bulunamadı ( $p>0.05$ ). Ayrıca ghrelin ve obestatinin düzeylerinin serum, idara ve tükürükte farklılık tespit edilmedi.

Sonuç olarak valproik asit tedavisi alan çocukluk ça ı idiopatik jeneralize epilepsi hastalarında tedavi sonrası üçüncü ayında, vücut kitle indeksinde de i iklik olmadan serum, idrar, tükürük açıl ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin düzeylerinde de i iklik izlenmemesi, vücut kitle indeksinin ghrelin düzeyi üzerinde daha etkili parametre olabilece ini dü ündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Epilepsi, ghrelin, obestatin

## **ABSTRACT**

### **Pretreatment and after treatment, ghrelin and obestatin levels in serum, urine, saliva in patients with childhood epilepsy**

Epilepsy is one of the most common neurological disorders in childhood. In the studies on patients with epilepsy, neuroendocrin system relationship is known. The relationship of ghrelin known as an appetite hormon with weight gain as a side effect of valproic acid which has been frequently used in treatment of epilepsy, was put on front by the studies on patients with epilepsy and the contradiction in results related to ghrelin levels was seen. It was proposed that the application of ghrelin was reduced frequency and duration of convulsions. Against appetite increasing effect of ghrelin, the relation of epilepsy with obestatine which decrease appetite is unclear.

In this study, we aimed to determine acyl ghrelin, deacyl ghrelin and obestatin levels in serum, urine, salivary in pretreatment period and in the 3rd month of treatment, and to find out possible relationships among the parameters in patients with recently diagnosed idiopathic generalized childhood epilepsy.

30 patients (14 girls, 16 boys) with idiopathic generalized epilepsy, treated with 20-25 mg/kg valproic acid, aged between 4 and 12years, and 30 healthy children (12 girls, 17 boys), aged between 15-12 years were included to this study. In this study, when compared with the pretreatment levels and levels of the control groups, without increase in body-mass index in patients with childhood epilepsy treated with valproic acid acyl ghrelin, deacyl ghrelin, and obestatin levels in serum, urine, saliva were not found statistically significant in 3rd month of the treatment ( $p>0.05$ ). In addition, the difference between ghrelin and obestatin levels in serum, saliva, and urine was not detected.

As a result, in the patients with childhood idiopathic generalized epilepsy treated with valproic acid, without increase in their body mass index, no change in acyl ghrelin, deacyl ghrelin, and obestatin levels of serum, saliva, and urine were found at the 3rd month after the treatment, this supports that body mass index can be most important factor on ghrelin levels.

**Key Words:** Epilepsy, ghrelin, obestatin

## Ç İNDEK İLER

	<b>SAYFA</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>1.1. EPİLEPSİ</b>	2
1.1.1. Tanımı	2
1.1.2. Sınıflandırma	3
1.1.3. Epidemiyoloji	6
1.1.4. Etiyoloji	7
1.1.5. Epilepsi Fizyopatolojisi	8
1.1.6. Tanı	11
1.1.7. Ayırıcı Tanı	12
1.1.8. Prognoz	13
1.1.9. Tedavi	14
<b>1.2. EPİLEPSİ VE ENDOKRİN SİSTEM</b>	18
<b>1.3. GHRELİN</b>	19
1.3.1. Tanım	19
1.3.2. Ghrelin Etkileri	19
1.3.3. Ghrelin ve Hastalıklar	22
<b>1.4. OBESİTE</b>	23
1.4.1. Tanım	23
1.4.2. Obesitin Etkileri	23
1.4.3. Obesitin ve Hastalıklar	24
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	25
2.1. Hasta ve kontrol grubu	25
2.2. Örneklerin toplanması ve çalışılması	26
2.3. Statistiksel Analizler	27
<b>3. BULGULAR</b>	28
<b>4. TARTIŞMA</b>	33
<b>5. KAYNAKLAR</b>	37
<b>6. EKLER</b>	48
<b>7. ÖZGEÇMİŞ</b>	51

## TABLO L STES

	<b>SAYFA</b>
<b>Tablo I.</b> Epileptik Nöbetlerin Uluslararası Sınıflandırılması	3-4
<b>Tablo II.</b> Epilepsi ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması	5-6
<b>Tablo III.</b> Nöbet türlerine göre önerilen ilaçlar	14
<b>Tablo IV.</b> Etki mekanizmalarına göre AE sınıflandırılması	15
<b>Tablo V.</b> Ghrelinin artı yönünde etkileri	20
<b>Tablo VI.</b> Grupların bazı demografik özellikleri	28
<b>TabloVII.</b> Vücut a ırlı ı ve vücut kitle indeksi oranları	28
<b>TabloVIII.</b> Serum, idrar ve tükürük açil ghrelin düzeyleri	29
<b>Tablo IX.</b> Serum, idrar ve tükürük deaçil ghrelin düzeyleri	30
<b>Tablo X.</b> Serum, idrar ve tükürük obestatin düzeyleri	31

## **EK L L STES**

	<b>SAYFA</b>
<b>ekil I.</b> Ghrelinin biyokimyasal yapısı	19
<b>ekil II.</b> Açıl ghrelin düzeylerindeki de i im	31
<b>ekil III.</b> Deaçil ghrelin düzeylerindeki de i im	32
<b>ekil IV.</b> Obestatin düzeylerindeki de i im	32

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikoid hormon
<b>AD</b>	: Anabilim Dalı
<b>AE</b>	: Antiepileptik ilaç
<b>BH</b>	: Büyüme hormonu
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CA</b>	: Cornu ammonis areas
<b>CAMP</b>	: Siklik adenzin mono fosfat
<b>CGMP</b>	: Siklik guanozin mono fosfat
<b>EEG</b>	: Eelektroensefalografi
<b>EL SA</b>	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>GABA</b>	: Gama amino bütirik asit
<b>GAH</b>	: Ghrelin Appetite Hormone
<b>HCl</b>	: Hidroklorik asit
<b>LAE</b>	: International League Against Epilepsy
<b>K<sup>+</sup></b>	: Potasyum
<b>MEG</b>	: Manyetoensefalografi
<b>Mg</b>	: Magnezyum
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum
<b>NPY</b>	: Nöropeptid Y
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences
<b>TSH</b>	: Tiroit stimulan hormon
<b>VA</b>	: Vucut a irlı 1
<b>VK</b>	: Vucut kitle indeksi
<b>VPA</b>	: Valproik asit

## 1.G R

Epilepsi beyindeki bir ya da birkaç grup sinir hücresinin a rı de arlarına ba lı olarak ortaya çıkan ve klinikte gelip geçici motor, duyusal, duyumsal, duygusal, bili sel ve otonom belirtilere yol açabilen tekrarlayıcı nöbet durumudur (1). Epilepsi çocukluk ça ında en sık görülen kronik hastalıklardan biri olup, son yıllardaki tanı ve tedavi yöntemlerindeki geli melere ra men sıklı ında belirgin bir de i iklik olmamı tır (2,3). nsidansı 47.4-56/100.000 olarak bildirilmi tir. Geli mi ülkelerde 43.4/100.000 iken, geli mekte olan ülkelerde 68.7/100.000'dir (4).

Epilepside olay nöbetin kronik ve tekrarlayıcı olmasıdır. nsanların %4-5'i ya amları boyunca bir kez konvülziyon geçirmektedir ve en sık ilk 5 ya ta görülmektedir. Kronik ve tekrarlayıcı konvülziyon sıklı ıda %0.4-0.5 düzeylerindedir (5).

Epilepsi ki ilerinin beyinlerinde genellikle hipokampus primidial hücrelerin CA1 (Cornu ammonis areas) nöronlarının ve belki CA2, CA4 nöronlarının pacemaker merkezler olabilece i belirtilmi tir (6). Epilepsi fizyopatolojisinde kabul edilen önemli bir teoriye göre sinapslarda impuls ileti imini kolayla tıran etmenler bu iletimi baskılayan etmenlere üstünlük sa layarak ganglion hücrelerinde önemli bir de arja yol açarlar (5). Bununla ilgili birçok biyokimyasal açıklama ileri sürülmü tür; kortekste  $Na^+$  ve  $K^+$  da ılımında veya adenosin trifosfat etkisinde de i me, asetilkolin ve noradrenalin inhibitör etkisinde azalma GABA (Gama amino bütirik asit) inhibitör etkisinin kalkması veya beyinde glisin düzeyinin dü mesi gibi (7).

Epilepsi ile endokrin sistem arasındaki ili kinin varlı ı yıllardır yapılan bir çok çalı maya konu olmu tur. Epileptik nöbetlerin iddetinin, salınan hormonların sirkadiyen ritimlerinde geçici de i ikliklere yol açtı ı bilinmektedir (8-10). Bunlara ilaveten ba ta prolaktin olmak üzere noradrenalin, vazopressin ve oksitosin serum düzeylerinde artı yaptı ı tesbit edilmi tir (11).

Son yıllarda ke fedilen polipeptid yapılı bir hormon olan ghrelin mide, hipofiz, tükürük, tiroid bezleri, meme, ince ba ırsak gibi birçok organda sentez edilip büyüme hormonu salgılatarak besin ve enerji kullanımını ile i tahı düzenler (12-14). Ghrelin ayrıca uyku ve hipofiz hormonal aks fonksiyonunu da etkilemektedir (15). Uyku ile epilepsi ve uyku ile endokrin fonksiyonlar arasında bilinen ba lantılardan dolayı epilepsi hastalarında ghrelin seviyelerinde de i iklikler olmaktadır (16).

Obestatin ise 2005 yılında ke fedilen peptid yapılı bir hormondur (17). Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çok az deney olmasına rağmen mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz de sentez edildiği bildirilmiştir (18,19). Obestatin hücrelerde cAMP (siklik adenozin mono fosfat) miktarını artırarak ghreline zıt etki gösterir, kilo alımını baskılar (20).

## **1.1. EPİLEPSİ**

### **1.1.1. Tanım**

Dünya Sağlık Örgütü epilepsi; beyinde anormal olarak uyarılabilir hale gelmiş bir nöron topluluğunun, yineleyici bir yapıda, anormal deşarjlarına bağlı olarak ani ve geçici motor, duyuşsal, otonomik veya zihinsel bir olay ile sonuçlanan, beynin bir bölümünün veya tamamının fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır (21).

Epilepsi çocuk nöroloji bilim dalının en önemli kronik hastalığıdır. Epilepsi ile ilgili ilk yazılı kaynaklara Mısır ve Babil kalıntılarında rastlanmaktadır. Babilliler 3000 yıl önce epilepsinin belirtilerini ve nedenlerini içeren yazılı kaynaklar bırakmışlardır (22). Hipokrat'da kitabında epilepsinin tanrılardan gelmediğini ve diğer hastalıklardan farkının olmadığını belirtmiştir (23).

Epilepsi ile ilgili ilk modern tanım Jackson tarafından 19. Yüzyılı sonlarında yapılmıştır. Makalesinde epilepsinin gri maddenin ani, tahmin edilemeyen hızlı lokal deşarjları sonucu olduğunu belirtmiştir (24).

Epilepsi belirlenebilir bir merkezi sinir sistemi (MSS) dışı bozukluk olmadan tekrarlayan kronik bir durumdur. Tekrarlayan ilerleyici fonksiyon kaybı, temel olarak yapısal beyin anomalilerinin bulunmasından veya nöbete intrinsek konstitüsyonel bir etiyoloji yüzünden oluşur. Bu etiyoloji bazı genetik faktörlerle açıklanır. Genetik ve/veya konstitüsyonel faktörler ve yapısal anormallikler genelde aynı hastada deşarj oranlarında olmaktadır. Epilepsinin tanımlanması ve sınıflandırılması zorluklarla doludur. Epilepsi gibi tek bir terim nöbet oluşumunu, klinik spekturumunu ve sayısız paternlerini açıklamaya yetmez (25).

### 1.1.2. Sınıflandırma

Günümüzde halen Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneğinin (International League Against Epilepsy- LAE) 1981 yılında yaptığı olduğu epileptik nöbetlerin sınıflandırılması kullanılmaktadır (Tablo I) (26). Epileptik nöbet tipleri ve refleks epilepsiye yol açan uyaranlar için LAE tarafından 2001 yılında yeni bir sınıflama önerilmiştir fakat tam olarak benimsenmemiştir (27).

**Tablo I.** Epileptik Nöbetlerin Uluslararası (LAE) Sınıflandırılması (26)

- I- Parsiyel nöbetler
  - A. Basit Parsiyel Nöbetler
    - 1. Motor bulgular gözlenen nöbetler
      - a. Yayılım olmayan fokal motor
      - b. Yayılım gösteren fokal motor
      - c. Versif
      - d. Postural
      - e. Fonatuar
    - 2. Somatosensoriyal veya özel duyuşsal belirtileri olan nöbetler
      - a. Somatosensoriyal
      - b. Görsel
      - c. İtşel
      - d. Kokuyla ilgili
      - e. Tatla ili kili
      - f. Vertijinöz
    - 3. Otonomik belirti veya bulguları olan nöbetler
    - 4. Psik semptomlu nöbetler
      - a. Disfazi
      - b. Dizmnezi
      - c. Bili sel belirtiler
      - d. Duygusal belirtiler
      - e. İlüzyonlar
      - f. Yapılandırılmı halüsinasyonlar
  - B. Kompleks parsiyel nöbetler

1. Basit parsiyel ba langıçlı nöbetler
  - a. Basit parsiyel özellikler görülen
  - b. Otomatizmalar ile birlikte
2. Ba langıçta bilinç de i ikli i olan nöbetler
  - a. Sadece bilinç de i ikli i olan
  - b. Otomatizmalar ile birlikte
- C. Sekonder jenaralize olan parsiyel nöbetler
  1. Basit parsiyel ekilde ba layıp jenaralize olan nöbetler
  2. Kompleks parsiyel ekilde ba layıp jenaralize olan nöbetler
  3. Basit parsiyel ekilde ba layıp kompleks parsiyele dönü üp jenaralize olan nöbetler

## II. Jenaralize Nöbetler

### A. Absans nöbetleri

#### 1. Tipik absans

- a. Sadece bilinç kaybı
- b. Hafif klonik atımlar ile birlikte
- c. Tonus kaybı ile birlikte
- d. Otomatizmalar ile birlikte
- e. Otonomik belirti ve bulgular ile birlikte

#### 2. Atipik absans

### B. Miyoklonik nöbetler

### C. Klonik nöbetler

### D. Tonik nöbetler

### E. Tonik-klonik nöbetler

### F. Atonik nöbetler

## III- Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

Tüm dünyada kullanılan bu sınıflama, nöbetleri parsiyel ve jenaralize olarak iki ba lık altında incelemektedir. Özellikle çocuklarda nöbet hikayesi çok çe itlidir ve nöbetlerin ço unlu u ailenin ya da hasta yakınlarının verdi i hikayeye göre sınıflandırıldı ndan nöbet tipi belirlenmesinde güçlükler olu maktadır (28).

Son yıllarda ise epilepsinin sınıflandırılmasından çok epileptik sendromları ekilendirecek bir tablo üzerinde durulmaktadır. Bunun sonucunda LAE tarafından 1989 yılında epilepsi ve epileptik sendromların sınıflaması yapılmıştır (Tablo II) (29). LAE'nin 1989 yılında yayınladığı bu tabloda epilepsiler altta yatan patolojiler açısından idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak da sınıflandırılmıştır. idiyopatik; altta yatan bir patoloji olmamasını, semptomatik; epilepsiye neden olan yapısal bir patolojinin bulunduğu, kriptojenik; bu iki tanımda altta yatan bir patoloji olduğu düşünülen fakat gösterilemeyen durumları içermektedir (30).

**Tablo II.** Epilepsi ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (29)

A. Lokalizasyonla ilişkili (parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

1. idiyopatik ya da ilişkili
  - a. Sentrottemporal diken dalgalı benign çocukluk çağı epilepsisi
  - b. Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi

2. Semptomatik

B. Genaralize epilepsiler ve sendromlar

1. idiyopatik ya da ilişkili
  - a. Bening neonatal familial konvülsiyon
  - b. Bening neonatal konvülsiyon
  - c. Süt çocuğunun selim miyoklonik epilepsisi
  - d. Çocukluk çağı absans epilepsisi(piknolepsi)
  - e. Juvenil absans epilepsi
  - f. Juvenil miyoklonik epilepsi
  - g. Grand mal nöbetlerle birlikte olan epilepsi
2. idiyopatik ve/veya semptomatik
  - a. West sendromu
  - b. Lennox-Gestaut sendromu
  - c. Myoklonik-astatik nöbetli epilepsi
  - d. Myoklonik absanslı epilepsi
3. Semptomatik
  - a. Spesifik olmayan etyoloji
  - b. Spesifik sendromlar

- C. Parsiyel veya jeneralize tanımlanamayan epilepsiler veya sendromlar
  - 1. Jeneralize ve fokal nöbetlerle birlikte
    - a. Neonatal nöbetler
    - b. infantın a ır miyoklonik epilepsisi
    - c. Kazanılmı epileptik afazi
  - 2. Belirgin fokal veya jeneralize özellikte olmayan epilepsiler
- D. Özel sendromlar
  - 1. Durumla ili kili nöbetler
    - a. Febril konvülziyonlar
    - b. Belirlenebilir di er sebeplerle ili kili nöbetler (ilaç, alkol vb.)
  - 2. zole provoke olmayan epileptik durumlar
  - 3. Özel bir nedenle ortaya çıkan epilepsiler
  - 4. Çocukluk ça ı kronik ilerleyici epilepsisi

Epileptik sendromlar bir arada olu an belirtiler ve semptomlar bütünüdür. Bunlar nöbetin tipini, tekrarlama sıklı ını, nörolojik bulgularını ve nöroradyolojik özelliklerini içerir. Bir sendromun birden çok nedeni ve de i ik sonuçları olabilir. Bazı epileptik sendromlar ortak klinik elektroensefalografi (EEG) bulguları içermekle kalmaz belirgin ortak seyir de gösterir (31).

### **1.1.3. Epidemiyoloji**

Epilepsi, nüfusun %0.5-1'ini etkileyen yaygın bir durumdur. Dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsi hastası oldu u tahmin edilmektedir (32). Epilepsilerin yaklaşık yarısında çocukluk ça ında ba lamaktadır (32,33). Tüm çocukların %5'i ya am boyunca en az 1 kez nöbet geçirirler. Amerika'da yılda 80.000 çocuk nöbet geçirmekte ve bunların yarısı febril nöbet ekinde olmaktadır (34). Çocukluk ça ı epilepsi prevalansı 4-6/1000 olarak saptanmı tır. Ayrıca tüm epilepsi olgularının % 8'inde do umdan beri var olan bir nörolojik defisit, serebral palsi veya mental retardasyon mevcuttur (33).

#### 1.1.4. Etyoloji

Epilepsiye kalıtsal ve edinsel birçok faktör neden olmaktadır. Etyoloji ya a ve ço rafik bölgeye göre de i ir. Özellikle çocuklarda konjenital nedenler ön planda iken eri kinlerde travma ve vasküler problemler öne çıkar (28,35,36).

##### I. Kalıtımsal nedenler

1. Yalnız epilepsi ile birlikte olan
  - a. Selim ailesel yenido an konvülziyonları (otozomal dominant)
  - b. Selim ailesel infantil konvülziyonlar
  - c. Juvenil miyoklonik epilepsi
  - d. Ailesel frontal lop epilepsisi
  - e. Parsiyel epilepsi
2. Epilepsi ve di er nörolojik bulgular ile birlikte olan
  - a. Kromozomal anormallikler
    - Trizomi 13,18,21,22
    - Wolf sendromu
  - b. Miyoklonik epilepsiler ile birlikte
    - Unverricht-lundborg hastalı ı
    - Lafora body hastalı ı
    - Nöronal seroid lipofuksinoz
    - Siyalidoz
    - GM2 gangliyosidoz
    - Biyotinaz eksikli i
  - c. Ekstrapiramidal bulgular ile birlikte
    - Wilson hastalı ı
    - Hallervorden-spartz
    - Nöroakontasitoz
    - Nieman-pick hastalı ı tip c
    - Huntington hastalı ı
  - d. Mental anormalliklerle birlikte
    - Frajil X sendromu
    - Nörokutanöz sendromlar

e. Diğer kalıtsal metabolik defektler

- Fenilketonüri
- Organik asidemiler
- Üre siklus defektleri
- Lökodistrofiler
- Menkes hastalığı
- Krabbe hastalığı

II- Doğumsal sebepler

1. Gelişimsel beyin anomalileri
2. Vasküler anomaliler
3. Prenatal beyin hasarı

III- Edinsel nedenler

1. Travma
2. Cerrahi
3. Enfeksiyon
4. Vasküler hastalıklar
5. Hipokampal skleroz
6. Yer kaplayıcı lezyonlar (Tümör, hemoraji...)
7. Zehirlenmeler
8. Demiyelinizan hastalıklar
9. Vaskülitler

### **1.1.5.Epilepsi Fizyopatolojisi**

Nöbet merkezi sinir sisteminde (MSS)'de nöronların anormal de arjı sonucu olur. Bu anormal de arjlar eksitator ve inhibitör dengelerin bozulması neticesinde olmaktadır. Nöron beynin asıl fonksiyonel hücresidir ve yüksek düzeyde polarize hücrelerdir (37). Nöronların polarizasyonunu ise hücre içi ve dışı iyon dengesini sağlar. Nöronlar arası iletişim ise nörotransmitterlar tarafından sağlanmaktadır. Nöron uyarıldığında zaman nörotransmitter salgılar. Salınan bu nörotransmitterlar sinaptik aralıca da olarak nöronların uyarılabilirliğini sağlamaktadırlar. Nörotransmitterlar uyardıkları nöronda uyarımı çeşitli şekillerde sağlamaktadırlar. Bunlar; nöron içine iyon girişini veya çıkışını sağlayarak, iyon kanallarının

geçirgenli ini de i tirerek veya nöron metabolizmasını etkileyerek olmaktadır. Etkilerine göre eksitatör ve inhibitör nörotransmitterlar bulunmaktadır (38).

Beynin en önemli eksitatör nörotransmitteri glutamattır. Ayrıca aspartat, katekolaminler, asetilkolin di er önemli eksitatör nörotransmitterleridir (38). Glutamat presinaptik uçta glutaminden sentez edilmekte ve iki çe it reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörler iyonropik ve metotropik reseptörlerdir. Glutamat reseptörüne ba lanır. Sodyum ve kalsiyum kanallarını açarak hücrenin depolarize olmasını sa lar. Normalde glutamatın ö renme, bellek gibi birçok önemli fonksiyon üzerinde etkileri oldu u da bilinmektedir (38,39). Ayrıca eksitatör nörotransmitter olan asetilkolinin epileptik nöbetler sırasında bol miktarda salgılandı ı da gözlenmi tir (40).

Merkezi sinir sisteminde (MSS) temel inhibitör nörotransmitter ise gama amino bütirik asittir (GABA). Glutattan sentez edilen GABA kofaktör olarak B6 vitaminine ihtiyaç duymaktadır. Deneysel olu turulan epileptik nöbetlerde GABA'nın %50 den fazla azaldı ı gözlenmi , GABA'erjik inhibitör sinapsların fonksiyon kaybının epileptik oda ı olu turdu u dü ünülmü tür. GABA iki tip reseptörü vardır; hücre içine klor geçi ini sa layan GABA-A reseptörü ve G proteini yoluyla etki gösteren GABA-B reseptörü. GABA'nın iki ekilde nöbetten sorumlu olabilece i dü ünülmü tür:

- 1- Sinapslardaki GABA konsantrasyonu dü ünçe nöronal inhibisyonda azalma olacaktır. Bu da GABA'nın inhibisyon etkisini zayıflatarak nöbete neden olur.
- 2- GABA konsantrasyonu sinapslarda normaldir. Ancak mevcut olan GABA kullanılmamaktadır (41).

Epilepsi hastalarının beyinlerinde genellikle hipokampus piramidal hücrelerin CA1 nöronları ve belki CA2 ve CA4 nöronları pacemaker merkezler olabilece i kabul edilmektedir (42).

Epileptik nöbetlerde ayrıca nöbetlerin iddetlendi i dönemlerde prolaktin (PRL) ve adrenokortikoid hormon (ACTH) salgılanmasında anlamlı artı gözlenmi tir (43). Birçok faktör bu nöronları uyarabilir. Epileptik uyarılar hücrenin biyoelektrik de arjlarının anomalisi oldu u için kimyasal ve hormonal iletiler epileptijonik aktivitede bulunurlar (42,43).

Epileptik nöbet olu umunda ayrıca inhibitör aminoasitlerden olan taurin konsantrasyonunun dü mü oldu u, glisin konsantrasyonunun da artmı oldu u saptanmı tır (44).

Biyojenik aminlerinde epileptik nöbetlerin patogenezinde önemli oldu u görülmü tür. Siklik adenzin mono fosfat (cAMP) artı mın nöbetleri önledi i, siklik guanozin mono fosfat (cGMP) artı mın nöbetleri ba lattı ı, adenzin ve biyojenik aminlerin ise MSS'de cAMP düzeyini artırarak inhibitör etki gösterdikleri bilinmektedir (40).

Ayrıca epileptik nöbet olu umunda magnezyum (Mg) eksikli inin de rolü akılda tutulmalıdır. Magnezyum inhibitör aminositlerin reseptörlerini aktivite eder, eksitatör amino asitlerin etkilerini ise bloke eder. Ayrıca epilepsi olu umunda hipoglisemi nöbet e i ini dü üreterek etki eder. Bütün bunlar epileptik nöbet olu umunun tek bir nedene de il multifaktöryel nedenlere ba lı oldu unu gösterir (45,46).

Tüm bunların sonucunda epileptik nöbet olu umu için üç teori öne sürülmü tür (47) :

- 1- Gibbs'in diffüz kortikal hipotezi; Serebral disritmiye ba lı ve jenaralize kortikal bozuklu un bir sonucu olarak geli ti i dü ünülmektedir.
- 2- Penfield'in sentransefalik epilepsi konsepti; nöbetin mezensefalonda ve diensefalonda yerle mi , kortekse bilateral projeksiyon gösteren sentransefalik sistemin nöronlarından kaynaklandı ı sanılmaktadır.
- 3- Gloor'un kortikoretiküler teorisi; orta beyin ve talamik retiküler sistemden çıkan uyarıların, difüz hipereksitabl kortekste jenaralize diken dalga bo alımlarına yol açabilece i ve bu ili kinin absans ata ına sebep olabilece i vurgulanmaktadır.

Normal bir beynin tekrarlayan nöbetlere sebep olan kalıcı de i ikli e nasıl u radı ı anla ılamamı tır. Bununla ilgili anla ılabilen tek mekanizma, status epileptikus sonrası olu an hipokampal hasara ba lı geli en nöronal ölüm, gliosis ve anormal aksonal ba lantıların geli imidir (47,48).

Çocukluk ça ında özellikle bir ya altında epilepsinin daha yüksek oranda gözlenmesi immatür beyin yapısının epilepsiye yatkınlı ı ile açıklanabilir. Sinir sisteminin geli imindeki önemli rolleri sebebi ile eksitatör sinapsların ve

reseptörlerin inhibitörlere göre daha erken gelişimi, sodyum ve kalsiyum kanallarının daha erken gelişimini tamamlaması, glial hücrelerin maturasyonunu daha ileri yaşlarda tamamlaması bu yatkınlıktan sorumlu mekanizmalar olarak karşımıza çıkmaktadırlar (48,49).

### **1.1.6. Tanı**

Epilepsi tanısında hastadan ve aileden alınan hikaye, tanının en önemli basamağını oluşturmaktadır. Doktorun amacı aile tarafından tanımlanmış olan nöbetin epileptik bir hadise olup olmadığını ayırt edebilmektir. Eğer tanımlanan epileptik bir nöbet tarifini ise, nöbet tipi epileptik bir sendroma uyum sağlamıyor ve varsa da altında yatan neden tanımlanmaya çalışılmalıdır. Öykü tekrar tekrar anlatılmalı küçük ayrıntılar gözden kaçırılmamalıdır (50). Nöbeti tetikleyen etmenler ayrıntılı olarak not edilmelidir.

İkinci adım ayrıntılı fizik muayene ve nörolojik incelemedir. Öncelikle antropometrik ölçümler değerlendirilmeli, deride hipo-hiperpigmente lekeler, hemanjiomlar, ağız kılıklı bölgeler, göz bulguları, kulak deformiteleri, organomegali, genital anomaliler, ekstremitelerde anormallikler not edilmelidir. Bilişsel ve sosyal gelişim, kaba ve ince motor kapasiteleri, refleksler, serebellar bulgular, yürüme ve konuşma anormallikleri incelenmelidir (51).

Tanımda bir sonraki adımı EEG bulguları oluşturmaktadır. Elektroensefalografi kaydının amacı, elektrofizyolojik olarak anormal deşarj varlığını saptamak, interiktal veya iktal aktivitenin lokalizasyonunu tespit etmektir. EEG epileptik bir bozukluk haricinde ensefalopatilerin ve fokal beyin lezyonlarının belirlenmesinde de etkilidir. Ancak antiepileptik tedavisinin etkilerini de erlendirmede absans tipi nöbetler haricinde fayda vermez (52).

Çocuklarda mümkün olduğu kadar hem uyku hem de uyanıklık EEG çekimleri yapılmalıdır. Çekim uygulanan çocukların yaşlarına uygun olarak aktivasyon yöntemleri (uykusuzluk, hiperventilasyon, fotik uyartı gibi) uygulanır. Uyku ve aktivasyon yöntemleri epilepsinin tanınma olasılığında %30'luk bir artış sağlamaktadır (53).

Elektroensefalografi elektrotlarının yerleştirilmesinde 10-20 elektrot sisteminin uygulanması, en az 21 elektrot ve yeterli sayıda kanal uygulanması

önerilmektedir. Preterm bebeklerde kafa çevresi küçük olduğundan dolayı minimum dokuz olacak şekilde elektrot sayısı azaltılabilir. Küçük çocuklarda tanı olasılığını artırmak için kayıt süresi uzun tutulabilir (52).

Elektroensefalografi epileptik aktivitenin olup olmadığını, fokal veya jeneralizasyon gösterip göstermediğini veya bir epileptik sendrom ile ilgili kişi olup olmadığını tanımlayabilir (54,55). Gerekli olduğunda kısa veya uzun süreli video EEG veya invazif EEG monitorizasyonu ile ayrıntılı inceleme yapılır (56). Epileptik nöbetlerin nonepileptik paroksizmal olaylardan ayırt edilmesinde video EEG kayıtları altın standarttır (57).

Yüzeysel, video EEG ile görüntüleme yöntemleri epileptik bölgeyi belirlemede başarısız olduğunda invazif EEG yöntemleri kullanılmaktadır. Genelde operasyon öncesinde veya operasyon sırasında subdural, epidural veya derin elektrot yerleştirilmesiyle görüntüleme alınmaktadır (58,59).

Diğer bir tanı yöntemi olan manyetoensefalografi (MEG) beyinden gelen elektromanyetik dalgaların ölçümü ve yerinin belirlenmesini sağlayan bir tekniktir. Ancak pahalı bir yöntem olması ve uygulanmasının zor olması kullanımını sınırlı kılmaktadır (59).

Nöroradyolojik incelemeler olan bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) ile yapısal veya organik serebral bir lezyonun varlığını araştırılır. Fonksiyonel görüntüleme yöntemi olan pozitron emisyon tomografisi (PET) ve SPECT ise daha çok cerrahi tedavi uygulanacak dirençli epilepsi hastalarında tanıya yarar sağlamaktadır (59).

### **1.1.7. Ayırıcı Tanı**

Epilepsi terimi nöbetlerin tekrarı durumunda kullanılmaktadır. Tanı konulurken titiz davranılmalıdır. Epilepsinin psikolojik, sosyal ve ekonomik zararları göz önünde bulundurulmalıdır (53). Epilepsi merkezlerine epilepsi tanısı ile gelen hastaların %20-25'i nonepileptik paroksizmal olay tanısı almaktadır (60). Yanlış olarak epilepsi tanısı alanların başında senkoplar gelir, bunu psikiyatrik bozukluklar, migren, gece korkusu, bazı anoksik durumlar (katılma nöbeti, uyku apnesi), paroksizmal hareket bozuklukları, periyodik sendromlar, uyku bozuklukları izlemektedir (61,62). Çok az sıklıkla epileptik çocuklar, epileptik olmayan

paroksizmal olay tanısı alabilirler. Bunlar atipik nöbetlerdir ve EEG bulgusu vermezler (60).

### **1.1.8. Prognoz**

Genel olarak çocukluk ça 1 epilepsilerinin %70'inde tam nöbet kontrolü görülürken, %20-30 hastada ise direnç geli ebilmektedir (63).

Epilepsiyi prognoz açısından dört gruba ayırabiliriz (64):

1-Çok iyi prognoz: Hastaların %20-30'u bu gruba girmektedir. Nöbetler kendi kendini sınırlayıcı veya selimdir. Antiepileptik ilaç (AE ) tedavisine ihtiyaç duymayabilirler. Rolandik epilepsili bazı hastalar bu gruba girer.

2- yi prognoz: Hastaların %30-40'ı bu gruba girer. Bu gruba giren epilepsiler iyi huyludur ve kısa sürede iyile irlenir. Nöbetler AE ile kolayca kontrol altına alınırlar. Çocukluk ça 1 absans nöbetleri bu gruptadır.

3-Belirsiz prognoz: Hastaların %10-20'si bu gruba girmektedir. Nöbetleri uzun süre devam eder. Verilen AE lar nöbetleri iyile tirmekten çok baskılamaktadır. ilaç tedavisi kesildi inde nöbetin tekrar etme riski yüksektir. Juvenil miyoklonik epilepsiler bu gruba örnektir.

4-Kötü prognoz: Hastaların %20'den azı bu gruptadır. Nöbet kontrolü sa lanamaz. Verilen ilaçlar nöbetleri baskılayıcı olmaktan çok palyatifdir. Nöbetler yo un AE tedavisine ra men devam etmektedir. West sendromu, Lennox-Gestaut sendromu, bazı semptomatik parsiyel epilepsiler bu gruptandır. Cerrahi tedavi gerekebilir.

Prognozu, epilepsinin tipi, altta yatan nedenin varlı 1, nöbetin tekrarlama sıklı 1, nöbetin ba langıç ya 1, nörolojik defisit olup olmaması, çoklu ilaç kullanılması, tedavi süresinin uzunlu u, birden çok nöbet geçirme gibi birçok faktör etkilemektedir (65). Genellikle birden çok nöbet geçirme, jenaralize tonik klonik veya miyoklonik nöbetler, status öyküsü olan hastalar kötü prognoza sahip olmaktadır (66,67).

Juvenil miyoklonik epilepsiler ve otozomal dominant geçen temporal lop epilepsileri ile bazı genetik sendromlar hayat boyu tedaviye ihtiyaç duymaktadırlar (68).

### 1.1.9. Tedavi

Epilepsi tedavisinde temel hedef tüm vücut sistemleri büyüyen ve geli en çocu un bu potansiyeline zarar vermeden nöbetsizli inin sa lanmasıdır (69).

Epilepsi tedavisinde dört seçenek mevcuttur:

- 1- ilaç tedavisi
- 2- Cerrahi tedavi
- 3- Uyarı yöntemleri
- 4- Ketojenik diyet

#### ilaç Tedavisi

Epilepsi en az iki yıl ilaç tedavisi gerektirebilecek kronik bir hastalıktır. İlk antiepileptik ilaç (AE ) 1912 yılında fenobarbitalin bulunmasıyla ortaya çıkmıştır. İdeal bir ilaç biyoyararlanımı iyi olan bir ilaçtır. Yarı ömrü en az 12 saat olmalı günde bir veya iki doz alınmalıdır. Plazma proteinlerine ba lanma oranı minimal olmalı, metabolize olmadan itrah edilmeli, diğer ilaçlarla etkileşimli ve yan etkisi olmamalıdır (70).

ilaç seçimi yapılırken çeşitli etkiler göz önüne alınmalıdır. Bunlar: Olgularda nöbet tipi, hastanın yaşı, başka bir sistemik hastalığın var olup olmadığı, ilaçların kullanım şekli, sosyoekonomik durumdur (69).

**Tablo III.** Nöbet türlerine göre önerilen ilaçlar (69)

Nöbet ekli	1. Sıra ilaçlar	2. Sıra ilaçlar
Fokal±sekonder jenaralisasyon	Karbamazepin, valproat, fenitoin	Fenobarbital, benzodiazepinler, lamotrigin, topiramet
Jenaralize tonik, tonik-klonik	Valproat, fenitoin, karbamazepin	Lamotrijin, topiramet, okskarbazepin
Miyoklonik	Valproat, benzodiazepin	Lamotrijin, etosüksimid, fenobarbital
Absans	Valproat, etosüksimid	Klonazepam, lamotrigin
Epileptik spazm	ACTH, vigabatrin	Klonazepam, pridoksin, topiramet
Negatif miyoklonik/atonik	Etosüksimid, valproat	Klonazepam

Anti epileptik ilaçların nöron metabolizması üzerine direkt etkileri vardır. Birçok AE etkisini iyon kanalları üzerinden göstermektedir (Tablo4) (71). Dozla ili kili olarakta AE 'ın birçok yan etkileri bulunmaktadır: baş ağrısı, i tahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, alopesi, hipokinezi, psikoz, uykusuzluk, hirsutizm, aplastik anemi, döküntü, trombositopeni, alerjik reaksiyonlar... gibi (72).

Yenido an döneminde fenobarbital halen ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Süt çocu unda ise fenobarbitalin metabolik yan etkilerinin valproata göre nispeten az olmasına ve maliyetinin dü ük olmasına kar ın, davranı sal ve bili sel faaliyetler üzerine olumsuz etkileri nedeni ile kullanımı konusunda daha dikkatli davranmak gerekmektedir. Valproat süt çocuklu unda ortaya çıkan nöbet ve epilepsi sendromlarında da oldukça etkilidir (69).

**Tablo IV.** Etki mekanizmalarına göre de AE sınıflandırılması (71)

<b>Voltaj ba ımlı sodyum kanallarını bloke eden ilaçlar</b>	<b>Gama aminobütirik asit metabolizmasını de i tirenler</b>	<b>Birden çok mekanizma ile etkili olan ilaçlar</b>
Karbamazepin	Fenobarbital	Valproik asit
Fenitoin	Gabapentin	Felbemat
Lamotrijin	Tiagabine	Topiramet
Etosüksimit	Vigabatrin	

Monoterapi ile ilaç yan etkileri daha azdır, ilaç etkile im sorunu ile kar ıla ılmaz, ucuz tedavi sa lanır. Ancak ilaç sayısı arttıkça ilaçları düzenli kullanma olasılı ı azalır ve kar ıla tı ımız yan etki riski artar. Tek ilaç etkili olmazsa ikinci bir ilaç eklenip, hastanın izlemine göre almı oldu u ilk ilaç altı-sekiz hafta kadar bir sürede kesilmelidir. İlaç etkinli inin de erlendirilmesinde zaman önemlidir. Ço u antikonvülzan yeterli kan seviyesine iki haftada ula tı ndan, ilaç etkinli inin de erlendirilmesinde en az iki hafta beklenilerek karar verilmelidir. Nöbetleri kontrol altına alınmı hastalarda nedensiz ilaç de i imi yapılmamalı, hastalar en az altı ayda bir kontrol edilmelidir (69).

Genel bir kaide olarak iki ve üzeri yıl tam nöbetsizlik sa lanan hastalarda ilaç ile remisyon sa lama olasılı ı çok yüksektir (73). Bu konuda yapılmı birçok çalı ma

sonucunda iki-dört yıl ilaç kullanımı ile nöbetsiz kalan hastalarda ilaç kesimi sonrası %60-75 oranında remisyon sağlandı ı gösterilmiştir (74-75). İlaç kesimi sonrası izlemede en önemli dönem ilk bir yıldır. Tekrar nöbet geçiren hastaların %50'si, ilaç kesildikten sonra ilk altı ayda ortaya çıkarlar. Tekrar nöbet geçirenlerin % 80'i ise ilk yıl sonunda nöbet geçirmektedirler (69).

Etyoloji, tedavi başlangıç ve sonlandırma yaşı, nöbet türleri ve sayısı, sendrom türü tedaviye yanıtı değerlendirirken göz önüne alınmalıdır. Semptomatik epilepsiler, kriptojenik epilepsilere göre, ergenlikte başlayan nöbetler çocukluk ça ında başlayan nöbetlere göre nöbet kontrolü ve dolayısı ile ilaç kesimi için hastaya daha az şans tanır. İlaç kesiminde EEG anomalisi varlığı nöks için risk oluşturmaktadır (69).

Genel olarak tam nöbet kontrolünün sağlandığı olgularda 2-3 yıl sonra ve altı-oniki aya yayılımı azaltma süreci ile tedavi sonlandırılır (69)

Antiepileptik ilaçların yan etkileri:

Antiepileptik ilaçlar başta merkezi sinir sistemi (76-78) olmak üzere, gastrointestinal, kardiyovasküler, hematolojik, genitouriner, göz, kulak, burun, boğaz ve dermatolojik yan etkilere neden olabilmektedir (79, 80).

### **Antiepileptik ilaç kullanımına bağlı ağırlık artışı**

Antiepileptik ilaç kullanımına bağlı kilo alımı sık görülen, istenilmeyen yan etkilerden olup, valproat, karmazepin ve yeni antiepileptiklerden vigabatrin ve gabapentin kullanımında bildirilmiştir (81). AE kullanımına bağlı ağırlık artışı muhtemel mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte glikoz düzeyi düşük ünün neden olduğu hipotalamik iştah artışı, artmış gıda alımı ve enerji tüketimindeki azalma muhtemel neden olabilir. Glikoz düzeyi düşük ün, AE ile uzun zincirli yağ asitlerinin yarı ömrü sonucu artmış uzun zincirli yağ asitlerinin neden olduğu hiperinsülinizmden kaynaklanabilir. Bir diğer muhtemel neden ise AE'lara bağlı olarak doğrudan karnitin eksikliği ile yağ asidi oksidasyonundaki aksama ve bunun nedeni olduğu glikoz tüketimindeki artmadır (82-84).

Valproat kullanımı ile ilgili kilo artışı:

Valproik asit ile ilgili kilo artışı VPA kullanan hastaların %4– 70'inde görüldüğü ve bu etkinin özellikle doz artışıyla daha belirgin olduğu (30mg/kg dozun üzerinde) ve düşük dozlarda görülmediği belirtilmekle birlikte kontrollü çalışmalar

yoktur. VPA kullanan kız ve erkekler arasında da a ırlık artı ı açısından bir fark gösterilememi tir. VPA ile ili kili a ırlık artı ının patogenezi de henüz tam olarak açıklanamamı tır (85, 86).

### **Cerrahi Tedavi**

Hastaların % 70'inde ilaç tedavisi ile nöbet kontrolü sa lanmaktadır. Son yıllarda birçok yeni AE kullanıma girmesine ra men dirençli olgu sıklı ında belirgin bir de i iklik olmamı tır. Dirençli olguların ise %30'u cerrahi için uygundur. Epileptik nöbetler, ilaçların etkili, ancak yan etkilerini çıkartacak dozda kullanılmasını gerektirecek; ya da hasta ve ailesinin ya amını diledi i ekilde sürdürme yetene ini kısıtlayacak kadar sık ya da a ır oldu unda dirençlidir (69). Uygun ilaç tedavisine ra men, nöbetlerin yeterli kontrol edilememesi; ya da nöbet kontrolünün, ancak ilaçların istenmeyen yan etkilerini çıkartarak sa lanabilmesi durumunda tıbbi direnç olu mu tur (87).

Uygun ilaç tedavisi u sıra ile düzenlenmelidir (88):

- 1-Birinci sıra ilaçlar ile maksimal dozda deneme,
- 2-Birinci sıra ilaçlar ile en az bir kombinasyon uygulanımı,
- 3- kinci sıra veya ek ilaç ile deneme.

Nöbetlerin durması epilepsi cerrahisinden beklenen asıl amaç olmakla beraber, nöbetlerin iddetinde ve sıklı ında azalma dahi çok önem ta ır (89). Ayrıca çocuklarda normal kognitif geli imlerin sa lanmasında önemlidir (90).

Çocuklarda epilepsi cerrahisi tüm pediyatrik ya gruplarında seçilmi hastaların % 59-67'sinde nöbetlerin durmasını sa larken, % 11-20 hastada nöbetlerde belirgin azalma sa lamaktadır. Ailelerin % 85'i cerrahi tedavinin sonuçlarından memnun kalmaktadır (90,91).

Epilepsi cerrahisi tedavi edici ve palyatif olmak üzere iki yöntemdir. Tedavi edici yöntemde, hastanın durumuna göre lobektomi, hemisferoktomi gibi seçenekler mevcut iken, palyatif yöntemde rezektif cerrahi yapılamayan durumlarda nöronların ba lantı yönlerinin de i tirilmesine yönelik seçenekler bulunur (69).

Çocuklarda epilepsi cerrahisi, selim fokal epilepsiler, idiyopatik jenaralize epilepsiler, epileptik olmayan nöbetler ve ilerleyici nörolojik hastalıklarda kontrendikedir (92).

## **Uyarı Yöntemleri**

Dirençli ve cerrahi uygulanamayan parsiyel epilepsilerde vagus sinir uyarımı kullanılır. Göğüs cildi altına yerleştirilen jeneratör pilin belli aralıklarla sol vagus sinirine elektrik uyarısı verilmesi esasına dayanmaktadır. Her ne kadar etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da kortikal ve subkortikal bölgeleri aktive ederek nöbetleri ini yükselttiği düşünülmektedir (93).

## **Ketojenik Diyet**

Ketojenik diyet 1920'li yıllarda geliştirilen bir yöntemdir. Diyet yüksek oranda yağ, düşük karbonhidrat ve yeterli miktarda protein içeren bir diyet biçimidir. Mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak çalışmaları ketozun antiepileptik etki için gerekli olduğunu fakat tek başına yeterli olmadığını göstermiştir (94).

Özellikle epileptik spazm ve miyoklonik nöbetlerde etkili ve güvenli görülmektedir. Ortalama % 16 olguda tam nöbetsizlik, % 32 hastada % 90 üzerinde nöbet kontrolü sağlanmaktadır. % 56 olguda ise % 50 üzerinde nöbet azalması gözlenmiştir (95). Diyet tedavisi en az bir yıl sürmelidir.

## **1.2. EPİLEPSİ VE ENDOKRİN SİSTEM**

Hormonlar endokrin sistemden salınan kimyasal habercilerdir. Bilindiği üzere hormonlar etkilerini ya reseptörler üzerinden ya da hedef hücreler aracılığı ile gerçekleştirmektedirler. Özellikle epilepsi ve hormon arasındaki ilişkiyi tespit etmek için birçok çalışmaya yapılmıştır ve halen de devam etmektedir. Bu konuda en çok incelenen ve kesinliği saptanan hormonlar östrojen ve progesterondur. Östrojenin potent bir konvülsiyon yapıcı ajan olduğu, progesteronun ise güçlü bir antikonvülzan olduğu öteden beri çok iyi bilinmektedir (96).

Epilepsi ile endokrin sistem arasındaki ilişki varlığı uzun yıllardır yapılan birçok çalışmaya konu olmuştur (8,9). Epileptik nöbetlerin şiddetinin, sirkadiyen ritim ile salınan hormonların sekresyonlarında geçici değişikliklere yol açtığı bilinir (8,10). Ayrıca başta prolaktin olmak üzere noradrenalin, vazopressin ve oksitosin serum düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (11).

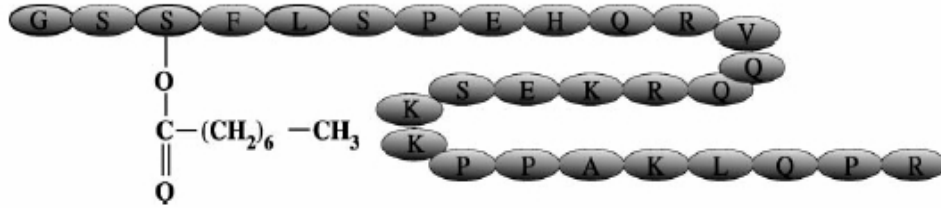
Postiktal dönemde hastalarda yapılan çalışmalarda ise prolaktin, tiroid stimulan hormon, büyüme hormonu ve kortizolun eş zamanlı olarak yükseldiği tespit edilmiştir (97).

### 1.3. GHRELIN

#### 1.3.1. Tanım

Ghrelin 1999 yılında Japon bilim adamları Kojima ve arkadaşları tarafından kefedilmiş bir hormondur (98). Enerji metabolizması üzerinde etkili olduğu bilinen 28 aminoasitten oluşan lipofilik bir peptiddir (99).

Ghrelin esas olarak mide fundus mukozasında bulunan özelleşmiş enterokromaffin hücrelerinden salgılanır. Bu hormon mideden başlıca santral sinir sisteminde hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, akciğer, plasenta, gonadlar, immun sistem, meme ve dişilerde de sentezlenmektedir (20).



#### ekil I. Ghrelinin biyokimyasal yapısı

Ghrelinin kökeni "ghre" ile salgılatma anlamına gelen "relin" sözcüklerinin birleşiminden türetilmiştir (98). Ghrelinle ilgili birçok kısaltma türetilmesine rağmen Dr. Aydın'ın 2006 yılında "Ghrelin Appetite Hormone" sözcüklerinin baş harfleri alınarak üretilen "GAH" kısaltmasının en uygun olduğu görülmüştür (100).

Ghrelinin yarılanma ömrü 15-20 dakika kadar olup vücut sıvılarında ve dokularda aktif ghrelin ve deağıle ghrelin olmak üzere iki farklı formda bulunduğu gösterilmiştir (101).

#### 1.3.2. Ghrelin Etkileri

Ghrelin'in büyüme hormonu (BH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin salınımı, beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi birçok farklı sistemi etkilediği bilinmektedir (20).

**Tablo V.** Ghrelinin artı yönünde etkileri

ACTH ve Kortizol salınımı	Kemik olu umu
Açlık hissi	Parasempatik aktivite
Büyüme Hormonu salınımı	Plasental fetal büyüme
Gastrik asit salınımı	Prolaktin sekresyonu
Gastrik bo alma/Hareket	Tümör büyümesi
Gıda alınımı	Uyku
tah	Ya dokusu
Kalpte inotropik etki	Vazodilatasyon
Kan glukoz	Vücut a ırlı ı

Ghrelın ayrıca arteriyel basıncı, ısı regülasyonunu ve ya oksidasyonunu azaltıcı etkilere sahiptir.

#### **a) Ghrelın ve büyüme hormonu**

Ghrelın BH salınımını hem invivo artlarda hem de invitro artlarda doza ba ımlı olarak artırmaktadır. Büyüme hormonu salgılanımı iki farklı yolla olmaktadır. Birincisinde BH salgılatıcı hormon, hipofiz içine büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü vasıtası ile girer ve intraselüler cAMP seviyesini artırarak BH salınımını uyarır. kincisinde GAH hipofiz membranında bulunan reseptörler vasıtası ile hipofiz içine girer ve fosfolipaz C aktivasyonu ile intraselüler kalsiyum düzeyini yükselterek BH salınımını uyarır (20). Ghrelın en potent BH salgılatıcı olarak bilinmektedir. Ghrelın aynı zamanda büyüme hormonu salgılatıcı hormon salınımını artırırken somatostatin salınımında da azalmaya neden olmaktadır (102). nsan ve hayvanlara intravenöz verilen ghrelinin BH salgılanmasını artırdı ı açıkca gözlenmi tir (103). Ayrıca BH salgılatıcı özelli i ile vagus siniri arasında da ba lantı oldu u gösterilmi tir. Vagus siniri kesildi inde GAH verilmesine ra men BH salınımı dü mü tür (104).

Hayatın ilk iki yılında GAH düzeylerinin di er ya gruplarına göre daha yüksek oldu u tespit edilmi tir. Ya la birlikte ghrelın düzeylerinde tedrici bir azalma bulunmu tur (105).

### **b) Ghrelin ve enerji dengesi**

Ghrelin besin alımı ve tokluğunun önemli bir belirleyicisidir. Besin alımını uyarır. Karbonhidratların vücutta kullanılmasını artırır, yağ oksidasyonunu azaltır ve gözlenmiştir (106). İnsanlarda GAH düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervoza hastalarında artmaktadır (107). Ghrelinin iktidarı nasıl arttırıldı mı üzerinde durulmuştur. Ghrelinin hipotalamus arkuat nükleuslarındaki ventromedial nöronlarından nöropeptid Y (NPY) salınımına neden olarak iktidarı nasıl arttırıldı mı gösterilmiştir (101). Ayrıca obez ve malnütrisyonlu hastalarda yapılan çalışmalarda, obezlerde GAH düzeylerinin azaldığı, malnütrisyonlu hastalarda ise arttığı gösterilmiştir (108).

Sonuç olarak GAH iktidarı açar, yağ kütlesini artırır ve enerjinin karbonhidratlardan alınması yönündeki dürtüyü artırır. Dolaşımdaki GAH seviyeleri gıda alımı ve kullanımı ile sürekli bir denge halinde tutulur. Yemeklerden önce artar sonra ise azalır (106).

### **c) Ghrelin ve obestatin**

Obestatin ghrelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanır ve başlıca kilo alımını baskılar. Obestatin ile GAH birbirlerine zıt etki gösterirler (17).

### **d) Diğer etkileri**

Arteriyel basıncı de iktirmeden kalp atım hızını düşürür. Ayrıca ratlarda intraserebroventriküler enjeksiyonunun sempatik aktiviteyi baskılayarak kan basıncını ve kalp hızını düşürdüğü gözlenmiştir (109).

in vivo kemik mineralizasyonunu arttırıldı mı kemik dansitometri sonuçları ile gözlenmiştir. Ayrıca gastrektomi yapılan canlılarda GAH salgılanmasında ki azalma nedeni ile kemik kaybı olmaktadır (110).

Ghrelinin BH, ACTH, aldosteron, glukagon, prolaktin salınımını ve mide asidi sekresyonunu arttırıldı mı, mide motilitesi üzerine pozitif yönde etki etti mi, insülin sekresyonunu inhibe etti mi, somatostatin sekresyonunu engelledi mi, beslenme ve hücre proliferasyonu gibi pek çok sistem üzerine etki yaptı mı bulunmuştur. Ayrıca inflamatuvar sitokinlere olan yanıtı azalttı mı da gösterilmiştir (20).

Nöropeptid Y ve gaba amino bütirik asitin (GABA) antiepileptik etkiye sahip olduğu iyi bilinmektedir. Ghrelinin GABA ve NPY 'nin nöronlardaki aktivitelerini arttırıldı mı son dönemlerde gösterilmiştir (111).

Ghrelin ba lıca vücutta serum/plazma, amniyon sıvısı, beyin omurilik sıvısı, tükürük ve sütte bulunmaktadır (20).

### **1.3.3. Ghrelin ve Hastalıklar**

Ghrelin seviyeleri ve hastalıklar arasında ili kiyi içeren birçok çalı ma mecuttur. Hormonun seviyesi hastalıklara ba lı olarak de i mektedir. Boy kısalı nda ghrelin miktarı artarken (112), akromegalili hastalarda ya azalmakta ya da de i memektedir (20).

Çölyak (113), anoreksiya nervoza, bulimia nervoza, kansere ba lı anoreksiya ve ka ekside kan GAH miktarlarının arttı ı bildirilmi tir (114).

Tip II diabette veya insülin direnci olan hastalarda da dü ük ghrelin düzeyleri bulunmu tur. Ancak Tip I diyabetli hastalarda ise yapılan çalı malarda ghrelin seviyelerinde de i iklik gözlenmemi tir (115).

Hipotroidik ratlarda serum ghrelin seviyelerinin arttı ı, hipertroidide ise azaldı ı bulunmu tur (116).

Kronik böbrek yetmezli i, peritoneal diyaliz ve hemodiyaliz hastalarında ghrelin serum seviyeleri artmı tir (20).

Uyku ve epilepsi ile uyku ve endokrin fonksiyonlar arası bilinen ba lantılardan dolayı epilepsili hastalarda kan ghrelin seviyelerinde de i iklikler olmaktadır (16).

Greco ve ark. (117) tedavi gören epileptik hastalarda kilo alanlarda ghrelin seviyesinin dü tü ünü gösterirlerken, aynı ara tırmada kilo almayan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı dü üklük olmadı ını, Berilgen ve ark. (16) tedavi gören epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre ghrelin seviyesinin arttı ını göstermi lerdir. Güngör ve ark. (118) ise epileptik çocuklarda tedavi sonrası tedavi öncesine göre ghrelin seviyesinde bir grubta artı oldu unu, di er bir gurubta de i iklik olmadı ını ifade etmi ler. Obay ve ark. (119) deneysel olarak ratlarda olu turulan nöbetlerde intraperitoneal ghrelin enjeksiyonu sonrası nöbet ba langıç zamanının gecikti i ortaya koymu lardır. Ancak teorik olarak epilepsi tedavisi ile ghrelin seviyesinin azaldı ı ileri sürülmektedir (120).

## **1.4. OBESTATİN**

### **1.4.1. Tanım**

Obestatin ise 2005 yılında kefedilen peptid yapılı bir hormondur (17). Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çok az deney olmasına rağmen mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofizde sentez edildiği bildirilmiştir (18,19). Obestatin hücrelerde siklik AMP miktarını artırarak ghreline zıt etki gösterir ve kilo alımını baskılar (20).

### **1.4.2. Obestatin Etkileri**

#### **a) Gıda alımına etkileri**

Zhang ve arkadaşları (17) ilk olarak insan obestatinin gıda alımı ve vücut ağırlığı üzerine etkisini, intraperitoneal ve intraserebroventriküler yolla obestatin verdiklerinde yeti kin erkek (yeniden beslene) fareler üzerinde, doz ve zaman bağımlı bir biçimde gıda tüketimini baskıladı ve obestatin uygulaması ile gözlenen jejunal kontraksiyonların inhibisyonu, afferent vagus sinyalini tetikleyerek merkezi bir tokluk yanıtını indükleyebilirliğini göstermişlerdir.

#### **b) Gastrointestinal motilite üzerine etkileri**

In vivo obestatin uygulaması, midenin boşalmasında uzama bir gecikmeye neden olur. In vitro izometrik obestatin uygulaması, jejunumun kas demetlerinin kontraktil aktivitesini azaltmakta ve GAH'nin etkisini antagonize etmektedir (17).

#### **c) Enerji homeostazının regülasyonu**

Sibilia ve arkadaşları (18) gıda alımı, vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu, enerji harcaması, lokomotor aktivite ve enerji dengesinin regülasyonunda görev alan hipotalamik nöropeptidler gibi enerji metabolizması ile ilgili çeşitli faktörleri uzun dönem obestatin uygulaması ile incelemiştir ancak herhangi bir etki gözleyememişlerdir.

#### **d) Hormon sekresyonunun regülasyonu**

Anestezi altındaki erkek sıçanlarda intravenöz ve intraserebroventriküler obestatin uygulaması plazma BH, prolaktin, ACTH ve tiroit stimulan hormon (TSH) seviyelerinde herhangi bir değişikliği yol açmadığı gözlenmiştir (121).

#### **e) Hafıza ve anksiyete üzerine etkileri**

Anksiyete ve açlıkta obestatin ve ghrelin hafızayı arttırmaktadır (122).

#### **f) Obestatinin uyku üzerine etkileri**

Rattlar üzerinde yapılan çalı malarda GAH'ın uyanıklı ı arttırdı ı gösterilmi tir (20). Obestatinin ise yeni yapılmı çalı malarda aynı türler üzerinde uyku yönü ile ghrelinin tersi etkileri gösterilmi tir (123).

#### **g) Di er etkileri**

Yeni çalı malar obestatinin su içme, hafıza ve anksiyete, uyku, hücre proliferasyonu, pankreatik sıvı sekresyonu ve hastalıklardaki etkisini aç ı a çıkarmı tır. Obestatinin bir doygunluk sinyali olarak gıda alımının regülasyonunda, gastrik bo almada ve hormon sekresyonunda rol oynadı ına dair ilk umutları desteklememekte ve obestatinin fizyolojik olarak ghrelinin kar ıtı olarak görev yaptı ı fikrini sorgulamaktadır (124).

#### **1.4.2. Obestatin ve Hastalıklar**

Obestatinin ke finden bu yana, obestatin ve hastalık ili kisi, bozulmu glukoz regülasyonu, tip 2 diyabetes mellitus, Prader-willi sendromu, obezite, postgastrektomi ve anoreksiya nervoza hastalarında ara tırlı mı tır. Obestatin bozulmu glukoz regülasyonu ve tip 2 diabetes mellitus hastalarında i tah regülasyonunda rol oynadı ı gösterilmi buda obestatinin uzun dönem vücut a ırlı ı regülasyonunda muhtemelen rol oynadı ını desteklemektedir (125,126).

Bu çalı madaki amacımız yeni tanı almı çocukluk ça ı epilepsili hastalarında; tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında rutin epilepsi muayene ve laboratuar çalı maları yanında serum, tükürük ve idrar açıl ghrelin, deaçil ghrelin ile obestatin seviyelerini belirlemek; parametreler arasındaki olası ili kiyi saptamak; epilepsi-ghrelin ve epilepsi-obestatin ili kisi, tedavi ile bu ili kinin alabilece i olası seyri belirlemektir. Böylece bu iki hormonun nöbet geçiren çocuklarda tanı ve izlem parametresi olarak yeri hakkında bilgi sahibi olunmaya çalı ılacaktır.

## 2.GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Hasta ve kontrol grubu

Bu çalı maya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Poliklini ine nöbet geçirme öyküsü ile çocuk nöroloji poliklini imize ba vurup, klinik ve laboratuvar yöntemleriyle epilepsi tanısı alan, ya ları 4-12 arasındaki (ortalama  $8.90\pm 2.46$  ya ) 30 hasta (14 kız, 16 erkek), etik kurul onaylı ve ailelerin izni alındıktan sonra dahil edildi.

Çalı maya alınan olgulardan tam kan sayımı, biyokimyasal analizleri, EEG, kranial BT, kranial MR ve gerekli di er incelemeler yapıldıktan sonra sadece ILAE-1989 sınıflamasına göre idiopatik jeneralize epilepsi tanısı alan olgular dahil edildi. Anormal nörolojik muayene bulgusu, kranial BT veya kranial MR ile yapısal veya organik serebral bir lezyonun varlı ı tespit edilenler, tiroid, kalp, karaci er, böbrek hastalı ı gibi kronik hastalık öyküsü, endokrin bozuklu u olan, kromozom anomalisi, herhangi bir nedenle ilaç alım hikayesi olanlar çalı maya dahil edilmedi.

Kontrol grubu Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sa lam Çocuk Poliklini i'ne ba vuran, ailede ve akrabalarda epilepsi hikayesi olmayan, daha önce havale geçirmemi ve önceden bilinen kronik bir hastalık öyküsü olmayan, rutin incelemeleri sırasında kan sayımı yapılması gereken sa lam çocuklardan olu turuldu. Kontrol grubu, seçiminde bireylerin benzer ya ve cinsiyette olmasına dikkat edilerek 30 sa lıklı (13 kız ve 17 erkek) çocuk alındı. Ya ları 5-12 arasında de i en (ortalama  $9.00\pm 2.17$  yıl) çocukların ebeveynleri çalı ma hakkında bilgilendirilerek, onay formu için imzaları alındı.

ilaç seçimi: Antiepileptik tedavi olarak, sodyum valproat 10-15 mg/kg/günlük iki dozda ba lanarak bir hafta sonra ortalama 20-25 mg/kg/gün olacak ekilde artırıldı. Tedavinin üçüncü ayında her hastadan serum ilaç düzeyi ölçüldü. Çalı ma sonuna kadar hiçbir hastada ilave doz artırılmasına gerek duyulacak nöbet tekrarları olmadı.

Ölçümler: Tüm hastaların, antiepileptik ilaç tedavisi ba lanmadan önce ve tedavinin üçüncü ayının sonunda ve kontrol grubunun çalı maya dahil edildi i anda standart terazi ile a ırlık ve boy ölçüleri yapıldı. Vücut kitle indeksi (VK ): A ırlık (kg) / boy ( $m^2$ ) formülü ile hesaplandı.

## 2.2. Örneklerin toplanması ve çalı ılması

Çalı maya katılacak her bir hastanın, antiepileptik ilaç tedavisi ba lanmadan önce ve tedavinin üçüncü ayının sonunda ve kontrol grubunun çalı maya dahil edildi i anda rutin yapılan kan analizlerinden arta kalan 1 ml serum, 3 ml tükürük ve 2 ml idrar numuneleri sabah 08<sup>00</sup>-10<sup>00</sup> saatleri arasında e zamanlı olarak alındı. Ancak peptidler hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalandı ndan serum, tükürük ve idrar ghrelin miktarlarının do ru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotininden 20-30 µl eklendi. Ayrıca 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen örneklere 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. HCl eklenmesi örneklerde presipitasyona yol açarken bu miktardaki HCl ilavesi peptidlere etki etmemektedir. Örnekler, - 20 ile -80 °C'de Biyokimya AD'da uygun ekilde saklandı (20). Tüm örnekler toplandıktan sonra, dondurulmu olanlar uygun ekilde çözüldürülerek uygun kitlelerle, kitleri üretmi olan firmanın katalo unda belirlenen ekilde çalı ıldı.

Tükürük örneklerinde ise bu iki hormon, Aydın ve arkada ları tarafından modifiye edilen metodla belirlendi (127). Obestatin ise, kan örneklerinde oldu u gibi çalı ıldı (Firat Biyokimya, 2007 de validasyonu yapılmı tır). idrar örneklerinde de ghrelin hormon daha önce validasyonu yapılan yöntemle çalı ıldı (128). Fakat obestatin ise Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarlarında yöntem validasyonu yapılarak idrarda bulunup bulunmadı ı ilk kez de erlendirildi.

### Validasyon yöntemi

Recoery (geri kazanım) deneyi: Örneklere bilinen miktarda standartlar eklenip ne kadar standart eklendikten sonra hormon oldu unu gösteren yöntem.

Linearity deneyi: Örnekler dilüsyon yapıldıktan sonra linearitenin korunup korunmadı ı test edilmi tir. Deney sonunda linearitenin varlı ı tespit edilmi olup yöntemin validasyonu (geçerlili i) gösterilmi tir.

Cofficeint-Variation deneyi; bu deney iki ekilde dizayin edilmi tir. Gün içi – günler arası. Gün içi, örneklerdeki hormon miktarının gün içinde ne kadar de i ti ini gösteren bir yöntemdir. Günler arası, örneklerdeki hormon miktarının günler arası ne kadar de i ti ini gösteren bir yöntemdir. Hesaplama da ise standart sapmanın

ortalamasıyla bölünüp 100 ile çarpımına e ittir. CV de eri e er %10'un altında ise testin geçerli oldu u anlamına gelir.

**Ghrelin:** Biotec L 800 cihazda, Sceti firma ghrelin elisa kitlerle, Enzyme-Linked mmunosorbent Assay (ELISA yöntemle) çalı ıldı ve fmol/ml çıkan sonuçlar pg/ml olarak düzenlendi.

**Obestatin:** Biotec L 800 cihazda, Bachem firma obestatin elisa kitlerle, Enzyme-Linked mmunosorbent Assay (ELISA yöntemle) çalı ıldı ve ng/ml olarak ifade edildi.

### **2. 3. istatistiksel Analizler**

Çalı ma verileri de erlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama  $\pm$  Standart sapma) yanısıra, niceliksel verilerin kar ıla tırılmasında; ba ımlı gruplar arası Paired Samples t-test ve ba ımsız gruplar arası Student t testi kullanılırken; niteliksel verilerin kar ıla tırılmasında ise Ki-Kare ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı.

Çalı ma için gerekli kitlerin finansmanı 1702 numaralı proje kapsamında Fırat Üniversitesi Ara tırma fonu tarafından sa landı.

### 3. BULGULAR

Çalı maya ya ları 4-12 arasında de i en (ortalama  $8.90\pm 2.46$  yıl) ve ilk kez idiopatik jeneralize epilepsi tanısı konulan toplam 30 hasta alındı. Hasta grubunu olu turan olguların 14'ü kız (%46.6) ve 16'sı erkek (%53.4)'idi.

Kontrol grubuna ise ailede ve akrabalarda epilepsi hikayesi olmayan, daha önce havale geçirmemi ve bilinen kronik bir hastalı ı olmayan 30 olgu alındı. Kontrol grubundaki olguların ya ları 5-12 arasında de i mekte olup (ortalama  $9.00\pm 2.17$  yıl), 13'ü kız (%43.3) ve 17'si erkekti (%56.7). Gruplar arasında ya ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo VI).

**Tablo VI.** Grupların bazı demografik özellikleri

		Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	
Ya (yıl)		$8.90\pm 2.46$	$9.00\pm 2.17$	P>0.05
Cinsiyet	Kız	14 (%46.6)	13 (%43.3)	P>0.05
	Erkek	16 (%53.4)	17 (%56.7)	P>0.05

**Tablo VII .** Vücut a ırlı ı ve vücut kitle indeksi oranları

		Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	
Vücut A ırlı ı (kg)				
	Tedavi öncesi	$28.79\pm 9.12$	$25.13\pm 0.8$	P>0.05
	Tedavi sonrası	$29.48\pm 9.35$		P>0.05
Vücut Kitle ndeksi				
	Tedavi öncesi	$17.22\pm 2.29$	$15.58\pm 1.99$	P>0.05
	Tedavi sonrası	$16.82\pm 2.12$		P>0.05

Tedavi öncesi bakılan vücut a ırlı ı  $28.79\pm 9.12$  kg olarak bulunurken tedavinin 3. ayında bakılan vücut a ırlı ı ise  $29.48\pm 9.25$  kg idi. Vücut a ırlı ına göre daha anlamlı olan vücut kitle indeksi (VK ) ise tedavi öncesi  $17.22\pm 2.29$  iken, tedavinin 3. ayında  $16.82\pm 2.12$  olarak bulundu. Kontrol grubunda ise VA  $25.13\pm 5.08$

kg ve VK  $15.58 \pm 1.99$ ' idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo VII).

Ghrelinin düzeyi serum, idrar ve tükürük olmak üzere üç ayrı vücut sıvısında, tedavi başlangıcında ve tedavi sonrası üçüncü ayda toplam iki kez ölçüldü.

Serum açıl ghrelinin düzeyleri hasta grubunda, tedavi öncesi  $36.45 \pm 13.93$  pg/ml, tedavinin üçüncü ayında ise  $51.34 \pm 18.01$  pg/ml idi. Kontrol grubunda ise  $44.09 \pm 14.58$  pg/ml olarak tespit edildi. Hasta grubunda tedavi sonrası serum ghrelinin seviyesinde artış gözlenmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo VIII).

İdrar açıl ghrelinin düzeyleri, tedavi öncesi  $31.78 \pm 12.87$  pg/ml, tedavi üçüncü ayında  $48.24 \pm 16.76$  pg/ml idi. Kontrol grubunda  $43.35 \pm 8.63$  olarak bulundu. İdrar ghrelinin seviyesi serum örneklerinde olduğu gibi, tedavi sonrası artmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo VIII).

Tükürük açıl ghrelinin düzeyleri hasta grubunda tedavi öncesi,  $34.23 \pm 11.49$  pg/ml iken tedavi sonrası  $44.90 \pm 14.99$  pg/ml olarak bulundu. Kontrol grubunda ise  $39.77 \pm 13.69$  pg/ml idi. Yine gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo VIII).

**Tablo VIII.** Serum, idrar ve tükürük açıl ghrelinin düzeyleri

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	
Serum (pg/ml)			
Tedavi öncesi	$36.45 \pm 13.93$	$44.90 \pm 14.58$	$P > 0.05$
Tedavi sonrası	$51.34 \pm 18.01$		$P > 0.05$
İdrar (pg/ml)			
Tedavi öncesi	$31.78 \pm 12.87$	$43.35 \pm 8.63$	$P > 0.05$
Tedavi sonrası	$48.24 \pm 16.76$		$P > 0.05$
Tükürük (pg/ml)			
Tedavi öncesi	$34.23 \pm 11.49$	$39.77 \pm 13.69$	$P > 0.05$
Tedavi sonrası	$44.90 \pm 14.99$		$P > 0.05$

Serum deaçil ghrelin düzeyleri hasta grubunda, tedavi öncesi 419.62±75.63 pg/ml, tedavinin üçüncü ayında ise 458.61±87.10 pg/ml idi. Kontrol grubunda 445.96±50.07 pg/ml olarak bulundu. Tedavi sonrası deaçil ghrelin seviyesi artmasına rağmen tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo IX).

İdrar deaçil ghrelin düzeyleri hasta grubunda, tedavi öncesi 370.59±60.11 pg/ml, tedavi üçüncü ayında 429.92±55.81 pg/ml idi. Kontrol grubunda 394.85±53.02 olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05) (Tablo IX).

Tükürük deaçil ghrelin düzeyleri ise tedavi öncesi 396.28±60.76 pg/ml, tedavi sonrası 449.48±74.32 olarak bulundu. Kontrol grubunda 423.40±67.54 pg/ml idi. Gruplar arasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo IX).

**Tablo IX.** Serum, idrar ve tükürük deaçil ghrelin düzeyleri

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	
<b>Serum (pg/ml)</b>			
Tedavi öncesi	419.62±75.63	445.96±50.07	P>0.05
Tedavi sonrası	458,61±87.10		P>0.05
<b>İdrar (pg/ml)</b>			
Tedavi öncesi	370.59±60.11	394.85±53.07	P>0.05
Tedavi sonrası	429.92±55,81		P>0.05
<b>Tükürük (pg/ml)</b>			
Tedavi öncesi	396.28±60.76	423.40±67.54	P>0.05
Tedavi sonrası	449.48±74.32		P>0.05

Obestatin düzeyleri hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere iki kez serum, idrar ve tükürük örneklerinde bakıldı.

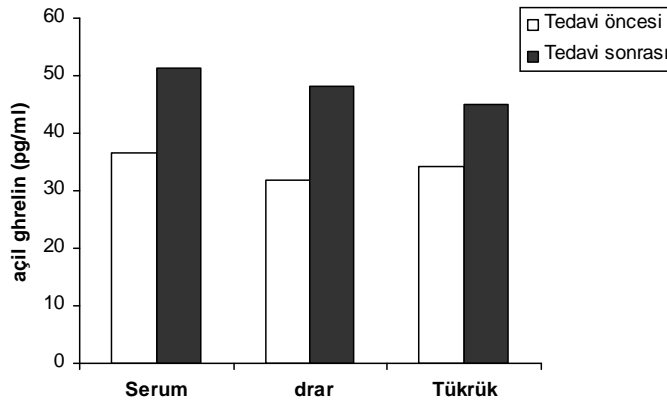
Serum obestatin düzeyleri hasta grubunda tedavi öncesi, 23.02±3.15 ng/ml, tedavi sonrası 24.30±4.18 ng/ml olarak bulundu. Kontrol grubunda ise 21.68±1.42 ng/ml idi. Tedavi sonrası serum obestatin düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo X).

drar obestatin düzeyleri hasta grubunda tedavi öncesi,  $14.27 \pm 4.22$  ng/ml, tedavi sonrası  $15.27 \pm 6.43$  ng/ml idi. Kontrol grubunda ise  $14.50 \pm 3.85$  ng/ml olarak ölçüldü. Yine gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ( $p > 0.05$ ) (Tablo X).

Tükürük obestatin düzeyleri hasta grubunda tedavi öncesi,  $29.52 \pm 5.39$  ng/ml, tedavi sonrası  $30.94 \pm 7.42$  ng/ml bulundu. Kontrol grubunda ise  $28.97 \pm 7.89$  ng/ml idi. Obestatin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo X).

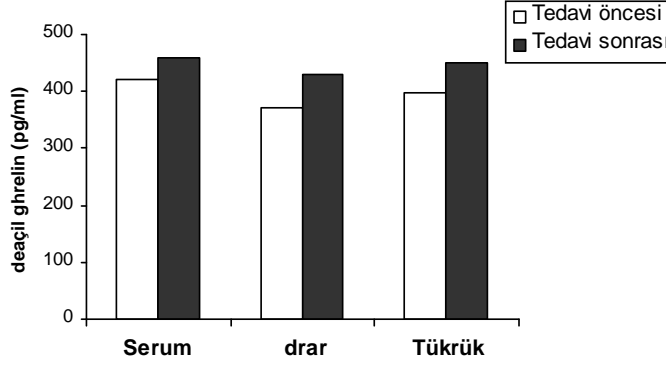
**Tablo X.** Serum, idrar ve tükürük obestatin düzeyleri

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	
<b>Serum (ng/ml)</b>			
Tedavi öncesi	$23.02 \pm 3.15$	$21.68 \pm 1.42$	$P > 0.05$
Tedavi sonrası	$24.30 \pm 2.18$		$P > 0.05$
<b>drar (ng/ml)</b>			
Tedavi öncesi	$14.27 \pm 4.22$	$14.50 \pm 3.95$	$P > 0.05$
Tedavi sonrası	$15.27 \pm 6.43$		$P > 0.05$
<b>Tükürük (ng/ml)</b>			
Tedavi öncesi	$29.52 \pm 5.39$	$28.97 \pm 7.89$	$P > 0.05$
Tedavi sonrası	$30.94 \pm 7.41$		$P > 0.05$



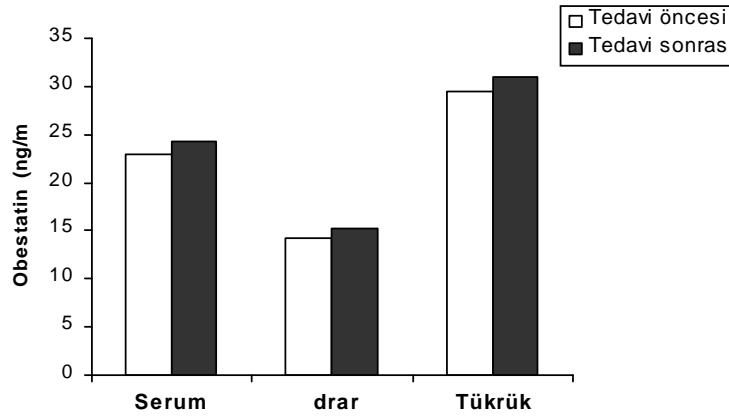
**ekil II.** Açıl ghrelin düzeylerindeki değişim

Hastaların açil ghrelin düzeyleri tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum- idrar, serum-tükürük, idrar-tükürük düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( ekil 2).



**ekil III.** Deaçil ghrelin düzeylerindeki değişim

Hastaların deaçil ghrelin düzeyleri tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum- idrar, serum-tükürük, idrar-tükürük düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( ekil 3).



**ekil IV.** Obestatin düzeylerindeki değişim

Hastaların obestatin düzeyleri tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum-idrar, serum-tükürük, idrar-tükürük düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( ekil 4).

#### 4. TARTI MA

Epilepsi, çocukluk ça ının en sık görülen nörolojik bozukluklarından birisi olup, de i ik nedenlerle beyinde nöronal hücrelerin anormal elektriksel bo almasıyla ortaya çıkan geçici ve yineleyici serebral fonksiyon bozuklu u olarak tanımlanmaktadır (129). Günümüzde epilepsi tedavisinde VPA sık olarak kullanılmaktadır (69). A ırlık artı ı VPA'nın sık görülen yan etkilerinden olup, ayrıca gabapentin ve vigabatrin gibi ilaçların alımından sonra da görülmektedir. Özellikle çocuklarda VPA ile ilgili a ırlık artı ının patogenezi açıklamaya yönelik çalı malar oldukça sınırlıdır ve mevcut çalı malar bu mekanizmaları yeterince aydınlatalamamı tır. Bununla birlikte glukoz dü üklü ünün neden oldu u i tah artı ı, artımı gıda alımı, enerji tüketiminde azalma, hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm muhtemel nedenler olarak ileri sürülmektedir (82-84, 130,131).

Antiepileptik ilaç kullanımı ile ilgili a ırlık artı ı yapılan birçok çalı maya konu olmu tur. Egger ve Brett (132) tarafından VPA kullanan 100 çocu un %44'ünde, Easter (133) 260 çocu u kapsayan çalı masında a ırlık artı ı %9,2 olarak, Greco ve ark (117) eri kin epileptik ve VPA alan 40 hastanın %37,5'inde, Novak ve ark (134) toplam 55 VPA tedavisi alan epilepsili çocuk hastada %36,4 VK 'de artı oldu unu saptamı lardır. Güngör ve ark (118) yine VPA alan epilepsili çocuklarda tedavinin altıncı ayında baktıkları VK 'de tedavi ba langıcına göre artı saptamı lardır. Aydın ve ark (135) eri kin epilepsili hastalara da yaptıkları çalı mada epilepsi tedavisi gören hastaların bir kısmın da VK artarken, bir kısmında artı saptamamı lardır. Valproik asit ile ilgili a ırlık artı ının VPA kullanan hastaların %4-70'inde görüldü ü ve bu etkinin özellikle doz artı ı ile daha belirgin oldu u (30 mg/kg/dozun üzerinde) ve dü ük dozlarda görülmedi i belirtilmekle birlikte kontrollü çalı malar sınırlıdır (85, 86).

Bizim çalı mamızda 20-25 mg/kg/gün VPA tedavisi alan hastalarda VK 'de tedavinin üçüncü ayında istatistiksel olarak anlamlı de i iklik görülmedi ( $p>0,05$ ). Daha önce yapılmı olan benzer çalı malarda genellikle 30 mg/kg/gün üzerinde kullanılan valproik asit dozlarının VK 'ni arttırdı ı görü ünü desteklemektedir.

Ghrelin santral etki ile yeme davranı mını ve vücut a ırlı ının düzenlenmesinde görev yapan bir hormondur (136). Ghrelin besin alımı ve toklu unun önemli bir belirleyicisidir. Besin alımını uyarır (106). İnsanlarda ghrelin

düzeyleleri obesite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervoza hastalarında artmaktadır (107). Epileptik nöbetlerin iddeti hormon sekresyonlarında geçici de i ikliklere yol açtı ı yönünde çalı malar vardır (8, 10). Ghrelinin deneysel olarak konvulziyon olu turulmu ratlara intraperitoneal verilmesi sonucunda konvulziyon sıklı nı ve süresinde azalttı ı gösterilmi tir (119). Ghrelinin antikonvulzan etkisini, birincil mekanizma olarak nöropeptit Y ve GABA aktivitesini artırarak, ikinci mekanizma olarak da vagal sinir uyarısı üzerinden yaptı nı bildiren literatür çalı maları mevcuttur (111, 137). Epilepsi hastalarında yapılan bazı çalı malarda ise genellikle antiepileptik ilaçların yan etkisi olarak görülen kilo artı mın bir i tah hormonu olan ghrelin ile ili kisi önplana çıktı ı görülmektedir (117, 118, 130, 135).

Aydın ve ark (135) eri kin pirimer jenaralize epilepsili hastalarada yaptıkları çalı mada tedavi sonrası VK 'inde artı olan grupta tedavi öncesine ve kontrol grubuna göre serum ve tükürük ghrelin seviyelerinde azalma oldu unu göstermi lerdir. Greco ve ark (117) ise eri kin epileptik ve VPA alan 40 hasta üzerinde yaptıkları bir çalı mada ghrelin düzeyleri ile VPA arasında ili kiyi tespit etmi lerdir. Bu çalı mada serum ghrelin seviyeleri VPA tedavisi ba langıcından önce ve tedaviden iki yıl sonra bakıldı . Valproat kullanımına ba lı olarak VK 'inde artı gözlenen ve gözlenmeyen iki farklı grup olarak ayrıldı hastalar, kontrol gurubu ile kar ıla tırıldı . Ghrelin serum seviyeleri VK artan hasta gurubunda azalma gösterirken, VK artmayan hasta gurubunda belirgin de i iklik gösterilememi tir. Bu çalı madaki serum ghrelin seviyelerindeki azalmanın sadece obezite geli en grupta görülmesi, VPA kullanımına ba lı olarak geli en obezitenin ghrelin seviyeleri üzerine olan bilinen baskılanma sonucu geli ti i belirtilmi tir.

Güngör ve ark (118) VPA tedavisi alan çocuk ça ı epilepsili hastalarında ghrelin düzeylerinde tedavi sonrası altıncı ayda tedaviye ba lanmadan öncesine göre artma oldu unu göstermi lerdir. Özellikle püberte öncesi grupta serum ghrelin düzeylerinde gözlenen artı istatistiksel olarak anlamlı bulunmu tur. Ancak püberte sonrası grupta serum ghrelin düzeylerinde artı olmasına ra men bunda istatistiksel olarak anlamlılık gösterilememi . VPA kullanan epileptik çocuklarda kilo artı mın, artımı ghrelin düzeyinin olgularda i tah artı ı, besin alımı ve kilo artı mın tetikleyicisi olabilece i ileri sürülmü tür. Berilgen ve ark (16) 35 epilepsili eri kin

hastada yaptıkları çalı mada kontrol grubuna göre serum ghrelin seviyelerinin istatistiksel olarak yüksek bulmu lardır. Epilepsi ile endokrin sistem arasında ili kiye ba lı olarak eri kin epilepsi hastalarında ghrelin düzeylerinde artı olabilece i ileri sürülmü tür.

Bizim çalı mamızda ghrelin düzeyleri, üç farklı vücut sıvısında (serum, tükürük ve idrar) ilk kez epilepsi tanısı alıp tedavi ba lamadan önce ve tedavinin üçüncü ayın sonunda olmak üzere toplam iki kez alınarak de erlendirildi. Ghrelin düzeyleri epilepsi hastalarında daha önce yapılan çalı malarda deaçil formunun düzeyi bakılmı tı, bizim çalı mamızda ise açil ve deaçil formuna bakıldı. Ayrıca kontrol grubunda da de erlendirme üç farklı vucut sıvısında tek örnek alınarak ghrelinin iki formunun düzeyleri bakıldı. Ghrelin her iki formunun düzeyleri serum, idar ve tükürük örneklerinde, tedavi sonrası bakılan sonuçlar tedavi öncesine ve kontrol grubuna göre ghrelin düzeylerindeki artı istatistiksel olarak anlamlı de ildi ( $p>0,05$ ). Aynı zamanda serum-idrar, serum-tükürük, idrar-tükürük ghrelinin her iki formunun düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Çalı mamızda ghrelin düzeylerindeki artı ın istatistiksel olarak anlam kazanmaması hastaların tedavi sonrasındaki VK ' de de i iklik olmamasına ba lı olabilece i dü ünüldü.

Obestatinin yapılan çalı malarda ghrelinle ili kili bir peptit oldu u bildirilmi tir. Bu hormonun etkilerinin ise; ghrelin ile zıt etki gösterdi i, ghrelin çe itli türlerde beslenmeyi uyarırken obestatin farelerde intraserebroventriküler ve sistemik injeksiyonu beslenmeyi inhibe etmektedir. Ratlarda tekrarlanmı sistemik injeksiyonu beslenmeyi inhibe etmektedir (17). Tang ve ark (124) obestatinin daha çok su içme, hafıza ve anksiyete, uyku, hücre proliferasyonu, pankreatik sıvı sekresyonu etkisini açı a çıkarmı tır. Carlini ve ark (122) yaptı ı bir çalı mada obestatin ve ghrelinin her ikisinde açlıkta hafızayı artırıcı etki yaptı ı gösterilmi tir. Bu da son yıllarda bu iki hormonun zıt etkinin sorgulanmasına neden olmu tur. Bugünkü bilgilerimize göre obestatin ve epilepsi arasındaki olası ili kiye gösteren literatüre rastlanılamamı tır.

Çalı mamızda obestatin düzeyleri yine ghrelinde oldu u gibi serum, idrar ve tükürük örneklerinde tedavi ba langıcında ve tedavinin üçüncü ayın sonunda olmak üzere iki kez de erlendirilmi tir. Kontrol grubunda da serum, idrar ve tükürük örneklerinde obestatin seviyeleri bakılmı tır. Serum, tükürük ve idrar obestatin

düzeyleri tedavi sonrası, tedavi ba langıcına ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamı fark bulunamamı tır ( $p>0,05$ ). Aynı zamanda serum-idrar, serum-tükürük, idrar-tükürük obestatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Çalı mamızda obestatin düzeylerinin çocukluk ça ı epilepsi hastalarında tedavi sonrası de i medi i, obestatin ve ghrelin arasındaki olası ili ki ise ghrelin düzeylerinde istatistiksel de i ikliklerin görülmemesine ba lı olarak net bir ekilde de erlendirilemedi. Daha uzun süreli ve daha kapsamlı çalı malara gereksinim duyulmaktadır.

Ghrelin ve obestatinin serum, idrar ve tükürük seviyeleri arasında anlamlı farkın olmaması nedeniyle serum düzeylerine alternatif olarak invazif giri imlere gereksinim duyulmadan alınabilinen idrar ve tükürük gibi di er vücut sıvılarında ghrelin ve obestatin düzeylerinin hasta takiplerinde kullanılabilce i dü ündürmektedir.

Sonuç olarak valporik asit tedavisi alan çocukluk ça ı idiyopatik jeneralize epilepsi hastalarında tedavi sonrası üçüncü ayında, vücut kitle indeksinde artı olmadan serum, idrar, tükürük açıl ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin düzeylerinde de i iklik izlenmedi. Vücut kitle indeksi artı mın olmaması; epileptik hastalarda dü ük VPA düzeyi ile ili kili olabilece ini dü ündürdü. Bulgularımız bize epilepsi hastalarında ghrelin ve obestatinin seviyelerinde olu abilecek de i ikliklerin antiepileptik ilaçların yan etkisi olarak görülebilecek VK 'indeki artı ın daha belirleyici bir faktör oldu unu dü ündürmektedir. Yinede altta yatan mekanizmaya ait sebep-sonuç ili kisini açıklamak zordur. Gözlenen bu bulguların daha anlamlı olması için daha fazla olgudan olu an, daha uzun süreli takipli ve daha homojen grupların olu turuldu u yeni çalı malara ihtiyaç vardır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
2. Mitchell WG, Scheier LM, Baker SA. Psychosocial, behavioral, and medical outcomes in children with epilepsy: a developmental risk factor model using longitudinal data. *Pediatrics* 1994;94:471-477.
3. Jallon P, Goumaz M, Haenggeli C, Morabia A. Incidence of first epileptic seizures in the canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia* 1997;38:547-552.
4. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kesseles FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002;43:1402-1409.
5. Haslan AH. Nervous System. in: Nelson E.W, Behrman ER, Kliegman MR, Arvin MA, Editors *Nelson Pediatrics 15.th Edition Philadelphia Saunders* 1996;1686-1692.
6. Zaidel, D.W, Esiri MM, Oxbury JM: Regional differentiation of cell densities in the left and right hippocampi of epileptic patients. *J Neurol* 1993;240:322-325.
7. Apak S. Konvülziyonlar. Neyzi O, Erturk T, *Pediatric 3. Baskı İstanbul Nobel Tıp Kitap Evi*, 2002;1343-1351.
8. Gallagher BB, Murvin A, Flanigin HF, King DW, Luney D. Pituitary and adrenal function in epileptic patients. *Epilepsia* 1984;25:683-689.
9. Holmes GL. Effect of non-sex hormones on neuronal excitability, seizures, and the electroencefalogram. *Epilepsia* 1991;32:11-18.
10. Quigg M. Circadian rhythms: interactions with seizures and epilepsy *Res* 2000;42:43-55.
11. Stoffel – Wagner B, Bauer J, Flügel D et al. Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. *Epilepsia* 1998;39:1164-1173.
12. Kierson JA, Dimatteo DM, Locke RG, Mackley AB, Spear ML. Ghrelin and cholecystokinin in term and preterm human breast milk. *Acta Paediatr* 2006;9:991-995.
13. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Review* 2005;85:495-522.

14. Aydin S, Ozkan Y, Cylak E, Aydin S. Ghrelin and its biochemical functions *Turkiye Klinikleri. J Med Science* 2006;26:272-283.
15. Weikel JC, Wichniac, Ising M, Brunner H, Friess, K. Held, et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:407-415.
16. Berilgen MS, Mungen B, Ustundag B, Demir C. Serum ghrelin levels are enhanced in patients with epilepsy. *Seizure* 2006;15:106-111.
17. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;310:996-999.
18. Sibilina V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, Guidobono F. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006;29:31-34.
19. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology* 2007;148:1648-1653.
20. Aydın S. Ghrelin Hormonunun Ke fi: Ara tirmaları ve Klinik Uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007;32:82-95.
21. Glauser TA. Advancing the medical management of epilepsy: disease modification and pharmacogenetics. *J Child Neurol* 2002;17:85-93.
22. Masia SL, Devinsky O. Epilepsy and behavior: A Brief history. *Epilepsiy Behav* 2000;1:27-36.
23. The history and stigma of epilepsy. *Epilepsy* 2003;6:12-14.
24. Jackson JH. On post epileptic states: A contribution to the comparative, study of insanities. *J Ment science* 1999;34:490-500.
25. Masland RL. The classification of the Epilepsies *Handbook of Clinical Neurology. Epilepsia* 1974;15: 441-445.
26. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.

27. Engel J, A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the LAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
28. Berber M. Epilepsili Çocuklarda Dirençli Epilepsi Gelişiminin Öngörülmesini Sağlayacak Etmenler. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar Anabilim Dalı, 2005.
29. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
30. Aleyhan F. Çocuk Nöroloji Nöbetler Epileptik Nöbet ve Sendromların Sınıflandırılması. Aysun S, Anlar B, Altunbaşak S, Dede G, Serdarolu A. Çocuk Nöroloji. Ankara, Alp Ofset Matbaacılık, 2006: 48-61
31. Erbey F. Kompleks Parsiyel Epilepsili Hastalarda Klinik ve Psikososyal Prognoz. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar Anabilim Dalı, 2005.
32. Ditcher MA, Brodie MJ. New Epileptic Drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1583-1590.
33. Hauser MA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota. *Epilepsia* 1993;34:453-468.
34. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *Lancet* 1990;336:93-96.
35. Scheffer IE, Berkovic SF. The genetics of human epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:428-433.
36. Steinlein OK, Noebels JL. Ion channels and epilepsy in man and mouse. *Curr Opin Genet Dev* 2000;10:286-291.
37. Thomas D. The pathophysiology of seizures generation. Ed:Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D, The treatment of Epilepsy pp. Blackwell Science Publishing, Newyork, USA, 1996;3-19.
38. Deutch AY, Roth RH, Neurotransmitters. Ed: Zigmoud MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. Fundamentals of neuroscience. Pp. Academic Press, Newyork, USA, 1999;193-234.

39. Stafstrom CE. Back to basics: The pathophysiology of epileptic seizures: A primer for pediatricians. *Pediatr Review* 1998;19:342-351.
40. Alberch J, Arenas E, Arroyos A.R, Marsal, J. Excitatory amino acids release endogenous acetylcholine from rat striatal slices: Regulation by Gammaaminobutyric acid. *Neurochem Int* 1990;1:107-112.
41. Walton N.Y, Gunawan S, Treiman D.M. Brain Amino acid Concentration Changes during status epilepticus induced by lithium and pilocarpine. *Experimental Neurology* 1990;108:61-70.
42. Ohman R, Walinder J, Balldin J, Wallin L. Prolactin response to electroconvulsive therapy. *Lancet* 1976;2:936-937.
43. Valdizan J.R, Vergara, J.M, Rodriguez, J.P, Guallar, A., Garcia, C.: Nocturnal prolactin and growth hormone levels in children with complex partial and generalized tonic-clonic seizures. *Acta Neurol Scan* 1992;86:139-141.
44. Guilarte T.R: Regional changes in the concentrations of Glutamate, Glycine, Taurine and GABA in the Vitamin B6 Deficient developing rat brain: Association with neonatal seizures. *Neurochemical Research*.1989;14:889-897.
45. Engle J.J, Kuhl D.E, Phelps M.E, Chandall P.H. Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PCT and EEG. *An Neurol* 1982;12:529-537.
46. Green J.D, Petsche H. Hippocampal electrical activity. IV. Abnormal electric activity. *Electroencephalogr. Clin Neurophysion* 1961;13:868-872.
47. Gloor P, Fariello R.G. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci* 1988;11:63-68.
48. Masia SL, Devinsky O, Epilepsy and Behavior: A brief History. *Epilepsy Behav* 2000;1:27-36.
49. Raol YH, Lynch DR, Brooks-Kayal AR. Role of excitatory amino acids in developmental epilepsies. *Ment Retard Dev Disabil Res Review* 2001;7:254-260.
50. Arzimanoulu A, Guerrini R, Aicardi J. Diagnosis and differential diagnosis. In: Aicardi's Epilepsy in children. *Lipincott Williams Wilkins* 3th edition. Philadelphia, 2004;325-341.
51. Serdarolu A. Çocukluk ça ı epilepsilerinde tanı. Aysun S, Anlar B, Altunba ak , Dede G, Serdarolu A. Çocuk Nöroloji. Ankara, Alp Ofet Matbaacılık, 2006: 317-321

52. Flink R, Pedersen B, Guekht AB, Malmgren K, Michelucci R, Neville B, Pinto F, Stephan U, Ozkara C; Commission of European Affairs of the International League Against Epilepsy: Subcommission on European Guidelines. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommission on European Guidelines. *Acta Neurol Scand* 2002;106:1-7.
53. Mizrahi EM. Electroencephalographic/polygraphic/video monitoring in childhood epilepsy. *J Pediatrics* 1984;105:1-9.
54. Murphy JV, Dehkhargani F. Diagnosis of childhood seizure disorders. *Epilepsia* 1994;35:7-17.
55. Aydın K, Okuyaz C, Serdarolu A, Gücüyener K. Utility of Electroencephalography in the evaluation of common neurological conditions in children. *J Child Neurol* 2003;18:394-396.
56. Erdem A, Karata A, Kutlu G, Sava A, Serdarolu A, Bilir E. Epilepsy and surgery. *J Neurol Science* 2002;19:1-11.
57. Gates JR, Dunn ME. Presurgical assessment and surgical treatment for epilepsy. *Acta Neurol Belg* 1999;99:281-294.
58. Zumzged D, Wieser HG. Presurgical evaluation: current role of invasive EEG. *Epilepsia* 2000;3:55-60.
59. Sheth RD. Epilepsy surgery. Presurgical evaluation. *Neurol Clin* 2002;20:1195-1215
60. Fogarasi A, Tuxhorn I, Hegyi M. Predictive clinical factors for the differential diagnosis of childhood extratemporal seizures. *Epilepsia* 2005;46:280-285.
61. Gibbs J, Appleton RE. False diagnosis of epilepsy in children. *Seizure* 1992;1:15-18.
62. Kotagal Costa M, Wylie E, Wolgamuth B. Paroxysmal nonepileptic events in children and adolescence. *Pediatrics* 2002;110:46.
63. Glauser TA. Advancing the medical management of epilepsy: disease modification and pharmacogenetics. *J Child Neurol* 2002;17: 85-93.
64. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993;34:10007-10016.
65. Yalaz K. Çocukluk ça ı nöbetlerine genel bakı . *Katkı Pediatri Dergisi* 1994;15: 447-452

66. Sillanpaa M, Javala M, Kaleva O, Shinnar S. Long term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Eng J Med* 1998;338:1715-1722.
67. Berg AT, Levy SR, Novontny EJ. Predictors of intractable epilepsy in childhood : a case control study. *Epilepsia* 1996;37:24-30.
68. Timmings PL, Richens A. Juvenile myoclonic epilepsy. *BMJ* 1992;305:4-5
69. Türkdoğan D. Epilepsi tedavisi. Aysun S, Anlar B, Altunbaşak , Dede G, Serdarolu A. *Çocuk Nöroloji*. Ankara, Alp Ofset Matbaacılık, 2006: 373-386
70. Patsolas PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in therapy. *Epilapsia* 2002;43:365-385.
71. Kohling R, Voltage-gated sodium channels in epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43:1278-1295.
72. Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA. The Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1980;83:323-331.
73. Berg AT, Shinnar S, Chadwick D, Discontinuing antiepileptics drugs: Engel J Jr, Pedley TA (ed). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997;1275-1284.
74. Todt H. The late prognosis of epilepsy in childhood: results of prospective follow up studies. *Epilepsia* 1984;25:137-144.
75. Emerson R, D'Souza BJ, Vining EP. Stopping medication in children with epilepsy: predictors of outcome. *N Eng J Med* 1981;304:1125-1129.
76. Aldenkamp AP. Effects of antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia* 2001;42:46-49.
77. Bourgeois BFD. Differential cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Child Neurol* 2002;17:28-33.
78. Loring DW, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia* 2001;42:24-32.
79. Feliciani C, Verrotti A, Coscione G. Skin reactions due to anti epileptic drugs: several case-reports with long –term follow- up. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003;16:89-93.
80. Sztajnkrzyca MD. Valproic acid toxicity: overview and management . *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:789-801.
81. Jallon P, Picard F. Body weight gain and anticonvulsants. *Drug Safety* 2001;24:969-978

82. Brodersen R, Jorgens N, Vorum H, Krukov N. Valproate and palmitate binding to human serum albumin: an hypothesis on obesity. *Mol Pharmacol* 1990;37:704-709.
83. Vorum H, Andersen S, Brodersen R. Valproate competes with palmitate for binding to serum albumin. *Epilepsia* 1989;30:370-373.
84. Vorum H, Gram L, Honore B. Valproate and palmitate binding to serum albumin in valproate-treated patients. Relation to obesity. *Epilepsiy Res* 1993;16:55-64.
85. 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.
86. Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol* 2000;22:361-364.
87. Bourgeois BF. Childhood epilepsy: pharmacological considerations. *Acta neurol scand* 1992;140:23-27.
88. Sazgar M, Bourgeois B.F.D. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Ped Neurol* 2005;33:227-234.
89. Wiebbe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized Controlled Trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-318.
90. Sugimoto T, Otsubo H, Hwang PA, Hoffman HJ, Jay V, Snead OC 3rd. Outcome of epilepsy surgery in the first three of life. *Epilepsia* 1999;40:560-565.
91. Gilman JT, Duchowny M, Jayakar P, Resnick TJ. Medical intractability in children evaluated for epilepsy surgery. *Neurology* 1994;44:1341-1343.
92. Foldvary N, Bingaman WE, Wyllie E. Surgical treatment of epilepsy. *Neurol Clin* 2001;19:491-515.
93. Boon P, Vonck K, De reuck J, Caemaert J. Vagus nerve stimulations for refractory epilepsy. *Seizure* 2002;11:448-455.
94. Sheth RD Epilepsy surgery. Presurgical evaluation. *Neurol Clin* 2002;20:1195-215.
95. Leferve F, Aranson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: a systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000;105:46.
96. Adenike Opaleke, MD, and Sandra L. Helmers, MD. Hormonal Consequences of Epilepsy. *Pediatric Neurology* 2007;14:189-195.

97. Rao ML, Stefan H, Bauer J. Epileptic but not psychogenic seizures are accompanied by simultaneous elevation of serum pituitary hormones and cortisol levels. *Neuroendocrinology* 1989;49:33-39.
98. Kojima M, Hosada H, Date Y, Nakazato M, Matsua H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-659.
99. Olavi U: Endocrinological activities of ghrelin: new insights. *Eur J Intern Med* 2003;14:351- 356.
100. Aydin S. Proposal for the abbreviation of ghrelin—the appetite hormone. *Horm Res* 2006;66:206.
101. Aydin S, Ozkan Y, Caylak E. Ghrelin and its biochemical functions. *Turkiye klinikleri J. Med Science* 2006;26:272-83.
102. Beck B, Richy S, Stricker-Krongrad A. Feeding response to ghrelin agonist and antagonist in lean and obese Zucker rats. *Life Science* 2004;76:473-478.
103. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Review* 2005;85:495-522.
104. Peino R, Baldelli R, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsua H at all. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002;123:1120-1128.
105. James RJ, Drewett RF, Cheetham TD. Low cord ghrelin levels in term infants are associated with slow weight gain over the first 3 months of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3847-3850.
106. Yucel G. Valproat Kullanan Epileptik Çocuklarda Serum nsülin, Leptin, Ghrelin, GH, IGF-1 ve IGFBP3 Düzeyleri. Uzmanlık tezi, Malatya: nönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, 2006
107. Nakazato M, Murakami N, Date Y. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-198.
108. Gale SM, Castracane D, Mantzoros CS. Ghrelin and the regulation of energy homeostasis. *Clinical Laboratory International* 2003;27:12-14.
109. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, ıda M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension* 2004;43:972-982.

110. Ahnfelt-Ronne I, Nowak J, Olsen UB. Do growth hormone-releasing peptides act as ghrelin secretagogues. *Endocrine* 2001;14:133-135.
111. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003;37 :649-661.
112. Camurdan MO, Bideci A, Demirel F, Cinaz P. Serum ghrelin IGF1 and IGFBP3 levels in children with normal variant short stature. *Endocr J* 2006;53:479-484.
113. Selimo lu MA, Altinkaynak S, Ertekin V, Akcay F. Serum ghrelin levels in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:191-194.
114. Peracchi M, Conte D, Terrani C, Pizzinelli S, Gebbia C, Cappiello V et al. Circulating ghrelin levels in celiac patient. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2474-2478.
115. Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P, Demirel F. Ghrelin IGF-I and IGFBP levels in children with tip I DM. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:1433-1439.
116. Caminos JE, Seoane LM, Tovar SA, Casauneva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin. *Eur J Endocrinol* 2002;147:159-163.
117. Greco R, Latini G, Chiralli F, Annetti P, Verrotti A, Keptin, ghrelin and adiponectin in epileptic patient treated with valproic acid. *Neurology* 2005;65:1808-1809.
118. Gungor S, Yucel G, Akinci A, Tabel Y, Ozerol IH, Yologlu S. The role of ghrelin in weight gain and growth in epileptic children using valproate. *J Child Neurol* 2007;22:1384-1388.
119. Obay BD, Tasdemir E, Tumer C, Bilgin HM, Atmaca M. Dose dependent effects of ghrelin on pentylenetetrazole-induced oxidative stress in a rat seizure model. *Peptides* 2008;29:448-455.
120. Aydın S. Increased ghrelin levels in epileptic patients. *Seizure* 2006;15:658.
121. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K, et al. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL, TSH and ACTH in rats. *Regul Pept* 2007;138:141-144.
122. Carlini VP, Schioth HB, Debarioglio SR. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;352:907-912.
123. Szentirmai E, Krueger JM. Obestatin alters sleep in rats. *Neurosci Lett* 2006;4042:222-226.

124. Tang SQ, Jiang QY, Zhang YL, Zhu XT, Shu G, Gao P, et al. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008;29:639-645.
125. Qi X, Li L, Yang G, Lio J, Li K, Tang Y, et al. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2007;66:593-597.
126. Huda MS, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigan D, McCulloch P, et al. Plasma obestatin levels are lower in obese and post-gastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *Int J Obes* 2008;32:129-135.
127. Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydin S, Ilhan N, Ilhan N, Ozkan Y, Akpolat N, Sert L, Caylak E. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005;26:647-652.
128. Yoshimato A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, Takaya K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J AM Soc Nephrol* 2002;13:2748-2752.
129. Bebin M. Pediatric partial and generalized seizures. *J Child Neurol* 2002;17:65-69.
130. Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001;56:172-177.
131. Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf* 2001;24:969-978.
132. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Medice Jounerl* 1981; 283:577-581.
133. Easter D, O' Bryan-Tear CG, Verity C. Weight gain with valproate or carbamazepine a reappraisal. *Seizure* 1997;6:121-125.
134. Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproat. *J Child Neurol* 1999;14:490-495.
135. Aydin S, Dag E, Ozkan Y, Erman F, Dagli AF, Kilic N, et al. Nesfatin-1 and ghrelin levels in serum and saliva of epileptic patients: hormonal changes can have a major effect on seizure disorders. *Mol Cell Biochem* 2009;328:49-56.

136. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin: discovery of natural endogenous ligand for the growth hormone secreteogue receptor. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;12:118-122.
137. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niijima A, Matsuo H, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002;123:1120-1128.

## 6. EKLER

### B LG LEND R LM ONAY FORMU

#### (Hekimin Açıklaması)

Epilepsi te hisi alan çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası ghrelin ve obestatin düzeyleri ara tırılacaktır. Ara tırmamızda ghrelin ve obestatin hormonlarının tedavi öncesi ve sonrası seviyeleri tespit edilerek, bu hormonların tedaviye etkileri ara tırılacaktır. Epilepsi- ghrelin ve epilepsi- obestatin ili kisi ile tedavi ile bu ili kinin alabilece i olası seyri belirlenecektir.

Ara tırmanın ismi: Çocukluk ça ı epilepsi hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum idrar ve tükürükte ghrelin ve obestatin düzeyleri.

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

Ara tırmaya davet edilmenizin nedeni çocu unuzda epilepsi tanısının bulunmasıdır. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı'nın ortak katılımı ile bu hastalı ın tedavisi ve yapılan tedavinin rutin kan tahlilleri, idrar ve tükürük analizleri ile takibi yapılacaktır.

**Kan alınması sırasında olu abilecek riskler:** 1-) ne batmasına ba lı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa i ne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

**Yapılacak ara tırmanın getirece i olası yararlar:** Bu çalı madaki amacımız yeni tanı almı pediatrik epilepsili hastalarda; tedavi öncesi / tedavinin üçüncü ayında rutin epilepsi muayene ve laboratuvar çalı maları yanında serum, tükürük ve idrar ghrelin ile obestatin seviyelerini belirlemek; parametreler arasındaki olası ili kiyi saptamak; epilepsi- ghrelin ve epilepsi- obestatin ili kisi ile tedavi ile bu ili kinin alabilece i olası seyri belirlemektir. Böylece bu iki hormonun nöbet geçiren çocuklarda tanı ve izlem parametresi olarak yeri hakkında bilgi sahibi olunmaya çalı ılacaktır.

Çocu unuza epilepsi tanısı konduktan sonra uygulanacak tedavi ekli doktorunuz tarafından belirlenip tedavi başlatılacaktır. Çocu unuzu tedavinin üçüncü ayında kontrole getirmeniz istenecektir. Çocu unuzdan tedavinin etkinliğinin kontrol ve takibini yapabilmek amacıyla rutin zaten bakılması gereken kan, idrar ve tükürük tahlili alınacak ve bu alınacak sıvılardan aynı zamanda ghrelin, obestatin bakılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu ara tırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

**(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Sayın Dr. Bekir ATÇI tarafından F.Ü. Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nörolojisinde tıbbi bir ara tırma yapılacağı belirtilerek bu ara tırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir ara tırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden ara tırmadan çekilebilirim. (Ancak ara tırmacıları zor durumda bırakmamak için ara tırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacaktır) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi konusunda ara tırmacı tarafından ara tırma yapıldığı tutulabilirim. Ara tırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Steroid kullanımdan, ister dolaylı olsun ara tırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Ara tırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaşmadım; herhangi bir saatte, Dr. Bekir ATÇI ’yı, 23335555-2344 ve F.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ’ndan arayabileceğimi biliyorum.

Bu ara tırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Ara tırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmadım. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişki me her hangi bir zarar getirmeyeceğini biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamı bulunmaktayım. Kendi ba ıma belli bir dü ünme süresi sonunda adı geçen bu ara tırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

mzalı bu form ka ıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

mza

**Görü me tanı ı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

mza:

**Katılımcı ile görü en hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

mza

**Ayırt etme yetene i söz konusu olan hastanın kendisinin rızası alınacaktır.**

**Hastanın**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

mza

## 7.ÖZGEÇM

1980 yılında anlıurfa'da do dum. İlk ve orta ve lise e itimimi anlıurfa'da tamamladım.1996 yılında 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ba ladı ım e itimi 2002 yılında bitirerek mezun oldum. 2002-2004 yılları arasında anlıurfa Bozova İçesi Yaslıca Beldesi sa lık oca ında pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2004 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ara tırma görevlisi olarak göreve ba ladım.