

Valproat ve Karbamazepin Kullanan Prepubertal Epileptik Çocuklarda Serum IGF-1 ve IGFBP-3 Düzeyleri

Serum IGF-1 and IGFBP-3 Levels in Prepubertal Epileptic Children on Valproate and Carbamazepine Treatment

Dr. Altay BABACAN,^a
Dr. A. Aysima ÖZÇELİK,^{a,b}
Dr. Ayşe SERDAROĞLU,^{a,b}
Dr. Aysun BİDECI,^{a,c}
Dr. Ebru ARHAN,^{a,b}
Dr. Kıvılcım GÜCÜYENER^{a,b}

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bÇocuk Nörolojisi BD,
^cÇocuk Endokrinolojisi BD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 26.02.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 22.11.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. A. Aysima ÖZÇELİK
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Çocuk Nörolojisi BD, Ankara
TÜRKİYE/TURKEY
aysimaturk@hotmail.com

ÖZET Amaç: Antiepileptik ilaç tedavisi gören epileptik çocuklarda obezite, büyüme, gelişme geriliği, hiperandrojenizm ve polikistik over sendromu (PKOS) gelişebilmektedir. Epilepsi nedeni ile valproat (VPA) tedavisi gören çocuklarda artan kilo artışı ile ilişkili olarak, ileri yaşlarda reproduktif endokrin düzensizlikler ortaya çıkmaktadır. Bilindiği gibi; IGF-1 ve IGFBP-3'ün dolaşımdaki konsantrasyonu büyüme hormonu (BH)'nun endojen sekresyonunu yansıtır. Bu nedenle büyüme düzensizliklerinin değerlendirilmesinde klinik amaç için en yararlı parametrelerdir. **Gereç ve Yöntemler:** Valproate (VPA) tedavisi alan 45 hasta ile karbamazepin (KBZ) tedavisi alan 15 hastadan oluşan toplam 60 epileptik hasta ve sağlıklı 40 kişilik kontrol grubundan oluşan çalışmada IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri ile vücut ağırlığı, boy, boy standart sapma skoru (SSS), rölatif ağırlık (RA) değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Puberte evrelemesi Tanner evreleme sistemine göre yapılarak tüm hastaların prepubertal olduğu tespit edilmiştir. Hastaların VPA ve KBZ tedavi süreleri eşitti ve ortalama 1.8 ± 0.41 yıl olarak bulunmuştur. Kan örnekleri plazma IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerini belirlemek için alınmış ve immünoradyometrik assay (IRMA) ile analiz edilmiştir. **Sonuç ve Tartışma:** VPA yada CBZ monoterapisi alan prepubertal çocuklarda ağırlık ve RA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu. VPA tedavisi alan grupta kilo artış eğiliminin daha fazla olduğu belirlendi. VPA ve KBZ kullanan prepubertal epileptik hastalarda baktığımız serum IGF-1, IGFBP-3 değerlerinde hem kullanım süresi, hem de cinsiyet farkı göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu çalışma sonucunda kullanılan antiepileptik ilaçların prepubertal çocuklarda kilo artışına yol açarak obeziteye sebep olduğunu ancak büyümeyi etkilemediğini gördük.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi; valproik asit; karbamazepin; insülin benzeri büyüme faktörü-1; insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3

ABSTRACT Aim: In epileptic children, obesity, growth retardation, hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome (PCOS) may occur during the antiepileptic treatment course. In children taking valproate for epilepsy, reproductive endocrinological disorders may ascertain in older ages. It is known that IGF-1 and IGFBP-3 concentrations in the circulation reflects the endogeneous secretion of growth hormone. Hence they are the most efficacious parameters in the evaluation of growth disorders. **Material and Methods:** Sixty epileptic patients; fortyfive on VPA valproic acid (VPA) treatment and fifteen on carbamazepine (CBZ) treatment; were included in the study. Forty children were taken as a control group. Duration of treatment periods were equal in both groups with 1.8 ± 0.41 years. The relationship between IGF-1, IGFBP-3 levels and body weight, height, height SSS, relative weight (RW) values were analyzed. Puberty was assessed using Tanner stages and all at Tanner stage I (prepuberty) of pubertal development. Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 were determined using standard immunoradiometric assays (IRMA). **Discussion and Conclusion:** Body weight and RA values were found significantly high in prepubertal children using valproate or CBZ monotherapy. Significant weight gain was observed for valproate group. There was no statistical difference between IGF-1 and IGFBP-3 levels with drug usage time and gender in prepubertal epileptic patients who use VPA and CBZ. As a conclusion of this study, we observed that antiepileptic drugs lead to weight gain and cause obesity but don't affect growth in prepubertal children.

Key Words: Epilepsy; valproic acid; carbamazepine; insulin-like growth factor I; insulin-like growth factor binding protein 3

Epilepsi, merkezi sinir sisteminde belirli bir işlevi olan nöron topluluğunun ani, anormal ve hipersenkron deşarjı sonucu ortaya çıkan, bu noronların somatik ve/veya psikiş işlevi ile ilgili geçici ve yineleyici bozukluklar olarak tanımlanabilir.¹

Çocukluk çağı nöbetleri nörolojik ve psiko-motor gelişmeyi olumsuz yönde etkilediğinden nöbet tanımlayarak başvuran hastaya doğru tanı konulduktan sonra antiepileptik ilaç ile tedaviye başlanmalıdır. Tedavide çeşitli tiplerdeki epileptik nöbetleri kontrol altına alabilecek klinik olarak tolere edilebilir ilaçları kullanmak gerekmektedir. Bu ilaçlar kullanıldığında çeşitli yan etkiler göz önünde tutularak dikkatle takip etmek gerekmektedir.

KBZ; bir iminostilben türevi olup trisiklik antidepressanlara benzer. Yan etkiler genellikle tedavinin başlangıcında görülür. Ataksi, çift görme, baş dönmesi, tremor, nistagmus, davranış değişikliği, sersemlik hissi görülebilmektedir.

VPA; propil asetat veya propil petanoat sodyum tuzu olarak bilinir. Yan etkileri uyku hali, davranış değişiklikleri, baş ağrısı, tremor, ensefalopati, dozla ilişkili olarak trombositopeni, iştah artışı, kilo artışı, alopesi nadiren Reye benzeri durum ve hepatotoksik sendromdur.^{2,3} VPA'ya bağlı en önemli yan etkilerden biriside kilo artışıdır. Antiepileptik ilaçlar ile ilişkili ağırlık artışı ilk kez 1981 yılında VPA kullanan 100 çocuğun 44'ünde ağırlık artışı olduğunun saptanmasıyla fark edilmiştir.⁴ Ağırlık artışının patogenezi tam olarak açıklanamamıştır.^{5,6}

Çocukluk çağı ile ilgili olarak karşımıza çıkabilecek en önemli sorun bu grup ilaçların büyüme ve gelişme üzerine olumsuz etkilerinin olup olmadığının bilinmemesidir. Antiepileptik ilaçların bir kısmının hastalarda kilo artışı yaptığı, iskelet maturitesinde normal gruba göre erken maturasyona ve endokrin düzensizliklere neden olduğu bilinmektedir.³ Çocuklarda büyüme ve seksüel maturasyon kompleks bir nöroendokrin sistem tarafından düzenlendiğinden, antiepileptik ilaçların bu sistem üzerine olan olumsuz etkileri dikkatleri bu grup ilaçların büyümeyi olumsuz yönde etkileyip etkilemedikleri üzerine çevirmiştir. Büyüme takibinde

kullanabileceğimiz en önemli parametreler BH, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3)'tür.⁷

Antiepileptik ilaç kullanan çocuklarda bu değerlerin takibi ve oluşturacakları değişikliklerin izlenmesi büyüme üzerine olan olumlu ya da olumsuz etkilerin tahmininde bize yol gösterecektir. Bu düşünceden yola çıkarak, bu çalışmada prepubertal dönemde antiepileptik ilaçların büyüme üzerine, özellikle IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerine olan etkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nöroloji kliniğine başvuran ve epilepsi tanısı konularak valproik asit ya da KBZ monoterapisi başlanmış olan yaşları 3-10 arasında değişen prepubertal 60 hasta ile kontrol grubu olarak genel çocuk polikliniğine başvuran, muayene sırasında herhangi bir nörolojik bozukluğu olmayan aynı yaş grubundaki 40 sağlıklı prepubertal çocuk üzerinde yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda;

1. Vitamin ve başka ilaç kullanım öyküsünün olmaması,
2. Öykü, fizik inceleme ve laboratuvar tetkikleri ile karaciğer, böbrek, kalp gibi organ fonksiyonlarında bozukluk saptanmamış olması,
3. Büyümeyi etkileyen santral sinir sistemi malformasyonları, kronik hastalıklar, hipotiroidi gibi endokrin bozuklukların olmaması gibi kriterler göz önüne alındı.

Hastaların tümü muayene edilerek öyküleri hastaya veya ailesine danışılarak oluşturuldu.

Boyları Harpenden stadiyometresi kullanılarak ölçüldü ve 50 persentile uyan boy yaşları hesaplandı. Boy SSS; boy ölçüm değerinden çocuğun yaşı ve cinsiyeti için belirlenmiş ortalama değer çıkarıldıktan sonra bulunan rakam çocuğun yaşı ve cinsi için belirlenmiş standart sapma (SS) değerine bölünerek hesaplandı.

Ağırlıkları klinik muayenede elektronik tartıda kilogram cinsinden belirlendi. RA, olguların

mevcut ağırlıkları boy için tahmin edilen ağırlıklarına bölünüp 100 ile çarpılarak hesaplandı. Hastalar RA değerleri %120'yi aştığında obez olarak tanımlandı.

Kemik yaşı sol el ve el bileği grafisi çekilerek değerlendirildi. Puberte evrelemesi Tanner evreleme sistemine göre yapılarak tüm hastaların prepubertal olduğu tespit edildi.

Kan örnekleri plazma IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerini belirlemek için alındı. Analize kadar -80 derecede muhafaza edilerek IRMA ile analiz edildi.

Çalışma için Gazi Hastanesi etik kurul onayı alınmıştır ve Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak planlanmıştır. Hasta ailelerinden bildirilmiş olur formu alınmıştır.

İSTATİKSEL ANALİZ

Biyostatistiksel açıdan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı ile analiz edildi. Makalede ortalama ve standart sapmalar hesaplandı ve verilerin istatistiksel analizinde iki bağımsız grup ortalamasını karşılaştıran student's t testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırması ki-kare analiziyle yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunda yaş ortalaması sırasıyla 8.71 ± 1.62 ve 8.29 ± 1.58 yıl olarak bulundu. Hasta grubu (grup 1) 33 erkek (%55), 27 kız (%45) ve kontrol grubu (grup 2) 19 erkek (%47), 21 kız (%52) çocuktan oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet değişkeni açısından ki-kare analizi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > .05$).

Hasta grubu nöbet tiplerine göre sınıflandırıldığında 33 hastanın parsiyel epilepsi, 27 hastanın generalize epilepsi tanısı alındığı görüldü.

Hasta (8.71 ± 1.62) ve sağlıklı (8.29 ± 1.58) örneklem yaş değişkeni açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p > .05$). Değişkenler incelendiğinde ağırlık ve RA değerleri antiepileptik ilaç kullanan grupta kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p < 0.001$), (Tablo 1).

TABLO 1: Hasta ve sağlıklı grupta değişkenlerin tablosu.

	Hasta (n= 60)	Kontrol (n= 40)	p
	Ort \pm SS	Ort \pm SS	
Yaş (yıl)	8.71 \pm 1.62	8.29 \pm 1.58	> 0.05
Ağırlık (kg)	34.03 \pm 6.64	29.30 \pm 8.12	< 0.001*
RA (%)	116.68 \pm 6.53	105.5 \pm 14.9	< 0.001*
Boy (cm)	131.73 \pm 10.6	131.36 \pm 9.65	> 0.05
Boy SSS	0.357 \pm 0.79	0.645 \pm 0.61	> 0.05
Kemik yaşı (yıl)	8.39 \pm 1.80	8.09 \pm 1.73	> 0.05
Boy yaşı (yıl)	130.29 \pm 9.52	127.62 \pm 8.87	> 0.05
IGF-1 (ng/mL)	220.59 \pm 175	180.20 \pm 134	> 0.05
IGFBP-3 (ng/mL)	3722 \pm 944	3896 \pm 836	> 0.05

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, IGFBP-3: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3, Boy SSS: Boy standart sapma skoru, RA: Rölatif ağırlık.
* $p < .001$

Tedavi gören grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında büyümenin nasıl etkilendiği yönünde yapılan karşılaştırmada ise boy, boy SSS, boy yaşı ve kemik yaşının benzer olduğu normal popülasyonu temsil eden kontrol grubu ile antiepileptik ilaç kullanan grubun benzer uzunlukta olduğu ve bağımsız gruplar için t testine göre anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü. Serum IGF-1 VE IGFBP-3 düzeyleri tedavi gören ve kontrol grubu arasında fark olmadığı bulundu.

Antiepileptik ilaçların hasta sayısına göre dağılımları incelendiğinde 45 hastanın VPA, 15 hastanın KBZ kullandığı görüldü. Değişkenler açısından karşılaştırıldığında KBZ alan grubun RA değerleri normal sınırlarda seyrederken, VPA ile tedavi olan grubun RA değerlerinin yüksek olduğu ve obeziteye yakın bir sınırdaki seyrettiği bulundu. Boy SSS, serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü (Tablo 2).

Kilo artış riskinin, kız ve erkek grubunda aynı oranda olduğu ve prepubertal dönemde antiepileptik ilaç kullanımı, cinsiyet farkı açısından değerlendirildiğinde büyüme ve gelişmede herhangi bir değişimin olmadığı görüldü ($p > .05$). Benzer şekilde yaş değişkeni açısından da VPA ve KBZ kullanan grup arasında fark olmadığı görülmüştür ($p > .05$).

Kullanım süresi dikkate alınarak yapılan karşılaştırmada (1-4 yıl) değişkenler arasında anlamlı bir farklılık elde edilmedi. Antiepileptik kullanım sü-

TABLO 2: Antiepileptik ilaç kullanan grupta VPA ve KBZ'nin değişkenler açısından karşılaştırılması.

	VPA (n= 45) Ort ± SS	KBZ (n= 15) Ort ± SS	p
RA (%)	118 ± 5.76	111 ± 5.73	< 0.001*
Boy (cm)	132 ± 10.4	130 ± 11.3	> 0.05
Boy SSS	0.417 ± 0.77	0.176 ± 0.86	> 0.05
Kemik yaşı (yıl)	8.55 ± 1.81	7.93 ± 1.76	> 0.05
Takip süresi (yıl)	1.80 ± 0.40	1.80 ± 0.41	> 0.05
IGF-1 (ng/mL)	205.81 ± 181	264.93 ± 154	> 0.05
IGFBP-3 (ng/mL)	3709 ± 982	3761 ± 851	> 0.05

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, IGFBP-3: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3, Boy SSS: Boy standart sapma skoru, RA: Rölatif ağırlık.
*p<.001

resi ortalaması her iki grupta eşitti ve ortalama 1.80 ± 0.41 yıl olarak bulundu. Tedavi süresi ne olursa olsun kilo artış riskinin olduğu tespit edilirken büyümenin normal sınırlarda kaldığı bulundu.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Epileptik hastalar arasında endokrin hastalıklar ve seksüel disfonksiyon, normal popülasyona göre daha yüksek oranda görülmektedir. Bu farklılık uzun dönem antiepileptik ilaç kullanmaya bağlanmıştır. Çocukluk ve adölesan dönemde epilepsi tedavisinde VPA ve KBZ yaygın olarak kullanılan antiepileptik ilaçlardır. Etki spektrumları geniş olduğundan hem parsiyel hem de jeneralize epilepsi ve spesifik epileptik sendromların tedavisinde kullanılmaktadırlar.⁸

VPA ve KBZ'nin epileptik nöbetlerin çeşitli tiplerinin önlenmesindeki olumlu etkilerine rağmen istenmeyen ciddi yan etkileri (hiperandrogenizm, obezite ve PKOS gibi) vardır.⁹⁻¹¹ Bu yan etkiler özellikle erişkin yaş öncesi tedaviye başlanılarda ve sıklıkla epilepsi için VPA alan kız çocuklarında görülmektedir.⁹ Epilepsi nedeni ile VPA tedavisi gören çocuklarda kilo artışı ile ilişkili olarak ileri yaşlarda reproduktif endokrin düzensizlikler ortaya çıkmaktadır.^{10,11}

Epilepsi tedavisinde sık olarak kullanılan VPA ya da KBZ'ye bağlı oluşabilecek yan etkilerin neler olduğu ve önlenmesi için neler yapılabileceğinin iyi bilinmesi gerekir. Çocuklar adölesan dönemde dış görünüşlerine odaklandıkları için bu dönem-

deki aşırı kilo artışı çocuğun kendine olan saygısını azaltarak, sosyal izolasyona yol açmakta ve psikososyal sorunlar ortaya çıkmaktadır.¹² Kilo alımının ilacın yan etkisi olduğu düşünüldüğünde bu durum ilaç uyumunu olumsuz yönde etkilemekte ve bu uyumsuzluk nöbet riskini artırarak toplum içinde yaşamayı güçleştirmektedir.¹²

Kilo artışı; kullanılan antiepileptik ilaç, ilacın dozu, serum seviyesi ve aile faktörü ile ilişkili görülmektedir.⁸ Biton ve ark. VPA ile tedavi olan parsiyel ya da jeneralize epilepsili erişkinlerde ortalama kilo artışının önemli oranda yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.¹³ Aynı şekilde Isojarvi ve ark. VPA'ya bağlı kilo artışı erişkin grup ile kıyaslandığında adölesan kız çocuklarında daha fazla olduğu görmüşlerdir.⁹ Wirrell, benzer sonuçlara ek olarak kilo artışının tedavi süresi ile ilişkili olmadığını bulmuştur.¹² Rattya ve ark., bir önceki çalışmadan farklı olarak kilo artışının tedavinin 4. yılından sonra başladığını ve alınan ilaç dozu ile yakın ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.¹⁰

Bir çalışmada VPA alan hastaların yarısından fazlası obezdi ve mutlak kilo alımı gözlenen 11 kızda (VPA kullananların %50'si) vücut ağırlığındaki ortalama artış 21 kg idi. Bu bulgular daha önce bildirilmiş olan, VPA kullanan hastalardaki %44-57 oranındaki kilo artışı ile uyumludur. Dolayısıyla obezite VPA tedavisinin sık görülen ve bazı durumlarda çok ağır bir yan etkisidir. Aynı çalışmada VPA ve KBZ tedavisinin endojen BH sekresyonunu arttırmadığı ve lineer büyümenin hızlanmadığı bulunmuş olup, IGF-1 ve IGFBP-3'ün serum düzeyleri VPA tedavisi alan kızlarda normal iken plazma IGF-1 düzeyi KBZ alan kızlarda yüksek olarak tespit edilmesine rağmen bu durumun hızlanmış lineer büyüme ile ilişkili olmadığı belirtilmiş ve sonuç olarak VPA ile tedavi olan kızlarda kilo artışı gözlenirken bu durumu ilaca pubertal ya da prepubertal dönemde başlanması ile ilgisinin olmadığını söylemişlerdir.¹⁰

Antiepileptik kullanan hastalarda yapılan ilk çalışmalar uzun dönem VPA kullanan kızlarda hiperandrogenizm ve polikistik over, obezite ve hiperinsülinizm üzerine olmuştur. Genç bayanlarda menstrüel siklüs bozuklukları yaygın olup, bunların %33 kadarında polikistik overler ve %5-10

kadarında semptomatik PKOS görülmektedir. PKOS'lu bireylerde kilo değişiklikleri, PKOS kliniğini etkilemekte, vücut ağırlığındaki artış hem semptomatolojinin hem de metabolik ve endokrin durumun kötüleşmesine neden olmaktadır. VPA bazı bireylerde kilo alımını indükleyebilir ve klinik olarak belirgin hormonal değişiklikler için risk oluşturabilir. PKOS ile VPA arasındaki ilişki kesin bir temele dayandırılmasa da bu hastalarda sıkı kilo takibi yapılması önerilmektedir.¹⁴

VPA tedavisine bağlı kilo artışının patogenezi çalışıldığında serum glukoz düzeyindeki düşme, hiperinsüлизм, leptin ve nöropeptid-y düzeylerindeki artışa bağlı olduğu bulunmuş ayrıca hastaların takibinde leptinden önce nöropeptid-y düzeylerinin artması patogeneizde nöropeptid-y'nin daha önemli olabileceğini düşündürmüştür.¹⁵

Bizim çalışmamızda da VPA ve KBZ kullanan grubun kontrol grubuna göre ağırlık ve RA değerleri yüksek bulundu. KBZ ve VPA kullanan hastaları kendi aralarında değerlendirdiğimizde VPA kullanan grubun KBZ kullanan gruba göre obezite ve kilo artış eğiliminin daha fazla olduğu saptandı.

Antiepileptik ilaç kullanımının büyüme etkisinin IGF-1 ve IGFBP-3 ile ilişkili olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Biliyoruz ki IGF-1 ve IGFBP-3'ün dolaşımdaki konsantrasyonu büyüme hormonunun endojen sekresyonunu yansıtır. Bu nedenle büyüme düzensizliklerinin değerlendirilmesinde klinik amaç için en yararlı parametrelerdir. Literatürde yapılan bir çalışmada VPA ve KBZ kullanımının IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri üzerine etkisinin olmadığı ancak kemik yoğunluğu üzerine etkisinin olduğu bulunmuştur.¹⁶

1999 yılında Vainionpaa ve ark., epilepsi nedeni ile VPA tedavisi alan yaşları 8-18 arasında değişen 41 hasta kız çocuğu (16 prepubertal, 11 pubertal, 14 postpubertal) ile 54 sağlıklı kız çocuğu arasında yaptıkları karşılaştırmada VPA alan

prepubertal kızlarda ortalama vücut kitle index (BMI) değerinin prepubertal kontrol grubundan farklı olmadığı, VPA alan pubertal kızlarda ortalama BMI değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu fakat bu yüksekliğin önemsiz düzeylerde kaldığı, postpubertal kızlarda ise kontrol grubuna göre VKİ değerlerinin önemli bir oranda yüksek bulunduğunu tespit etmişlerdir.¹¹ VPA tedavisi alan prepubertal ya da pubertal kızlar ile aynı pubertal gruptaki sağlıklı kızlar arasında serum insulin, IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3 düzeyleri arasında herhangi bir farkın olmadığı VPA tedavisi alan postpubertal kızlar ile kontrol grubu arasında insulin, IGF-1, IGFBP-1 düzeyleri arasında önemli bir fark yok iken, IGFBP-3 düzeylerinin tedavi alan grupta daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bunun sonucu olarak da aktif IGF-1 düzeylerinin bu grupta yüksek olduğunu bunun da ovaryan fonksiyonları etkilediğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada VPA ve KBZ kullanan prepubertal epileptik hastalarda baktığımız serum IGF-1, IGFBP-3 değerlerinde hem kullanım süresi hem de cinsiyet farkı göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuçlar literatür bilgileri ile de uyumlu olup, elde edilen bu sonuçlar ışığında antiepileptik ilaçların prepubertal çocuklarda kilo artışına yol açarak obeziteye neden olduğu fakat büyüme etkilemediğini söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, çalışmamızda; antiepileptik kullanan prepubertal hastalarımızda, IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerindeki kontrollerde farklılık gözlenmez-ken uzun dönem izlemlerde pubertal dönemde büyüme ve diğer hormonal faktörler antiepileptik ilaçların etkisinde olabileceği için bu tür ilaçları kullanan epileptik çocukların yan etkiler açısından yakın takibine ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Yalaz K. Çocukluk çağı nöbetleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994;15(6):447-57.
2. Henrikson O, Johannessén SI. Valproate monotherapy. *Epilepsia* 1984;25(Suppl):73.
3. Reynolds EH. Chronic antiepileptic toxicity: a review. *Epilepsia* 1975;16:319-52.
4. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J* 1981;283(6291):577-81.
5. Breum L, Astrup aA, Gram L, Andersen T, Stokholm KH, Christensen NJ, et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans : implication for untoward weight gain. *Metabolism* 1992;41(6):666-70.
6. Silva MF , Jacops C, Duran M, de Almeida IT, Wanders RJ. Valproat induces in vitro accumulation of long chain fatty acylcarnitines. *Mol Genet Metab* 2001;73(4):358-61.
7. Yadav S, Krishnamurthy S. Insulin like growth factors and growth hormone deficiency. *Indian Pediatr* 2007;44(5):349-53.
8. Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid. A Retrospective study. *Can J Neurol Sci* 1997;24(3):240-4.
9. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39(5):579-84.
10. Rattya J, Vainionpää L, Knip M, Lanning P, Isojarvi JI. The effects of valproate, carbamazepine and oxcarbazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics* 1999;103(3):588-93.
11. Vainionpää LK, Rattya J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Lanning P. Valproate induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45(4):444-50.
12. Wirrell EC. Valproic acid associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003;28(2):126-9.
13. 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(2):172-7.
14. Balen AH, Genton P. Valproate for girls with epilepsy. *Ann Neurol* 2000;47(4):550-2.
15. Aydın K. Valproat kullanan epileptik çocuklarda serum insülin, leptin ve neuropeptid-y düzeyleri, *Çocuk Nörolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi*, Ankara 2003.
16. Kumandas S, Koklu E, Gümüş H, Koklu S, Kurtoglu S, Karakukcu M, et al. Effect of carbamazepine and valproic acid on bone mineral density, IGF-I and IGFBP-3. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(4):529-34.