

T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



VALPROİK ASİT, HEPATOSTEATOZ VE SERUM BETATROFİN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Huriye ÇETİN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Turgay ÇOKYAMAN

Çanakkale/2022

T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VALPROİK ASİT, HEPATOSTEATOZ VE SERUM BETATROFİN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Huriye ÇETİN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Turgay ÇOKYAMAN

Çanakkale/2022

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2021-3782 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince büyük katkıları bulunan, bilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında emeği geçen hocam Doç. Dr. Turgay ÇOKYAMAN'a, 22.05.2019 yılında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 2011-KAEK-27/2019-E.1900064892 numarasıyla görüşülen ve Sağlık Bakanlığında etik izin alınması yönünde karar verilen, hipotezi, materyali ve metodolojisi ana hatları tarafınızca belirlenen "Valproik asit, hepatosteatoz ve serum betatrofin ilişkisi" başlıklı araştırma projenizi tez asistanınız olarak benimle birlikte yapmaya karar verdiğiniz için teşekkür ederim.

Tez çalışmamdaki destek ve yardımları için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Radyoloji Bölümünden Dr. Öğr. Üyesi Şenay Bengin ERTEM'e, Biyokimya Bölümünden Doç. Dr. Hilal ŞEHİTOĞLU'na, Çocuk Endokrinoloji bölümünden Dr. Öğr. Üyesi Durmuş DOĞAN'a, değerli yorumları, katkıları ve emekleri için Dr. Öğr. Üyesi Taylan ÇELİK'e ve Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalından Dr. Öğr. Üyesi Gürkan GÜRBÜZ'e, sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Şenay KURTULUŞ'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Çalışmamıza verdiği destekler nedeniyle Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine,

Bu süreçte her zaman bana destek olan özveride bulunan sabır gösteren başta annem Hatice ÇETİN'e, anaannem Emine KENAN' a ve tüm aileme, bana verdikleri moral ve çalışma gücünden dolayı sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Huriye ÇETİN

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda shearwave elastografi ile epilepsili çocuklarda kronik valproik asit/sodyum valproat kullanımına bağlı nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişip gelişmediği ve obezite, insülin direnci ve serum betatrofin düzeylerinin ilişkisi araştırılacaktır.

YÖNTEM: Epilepsi tanısıyla en az 3 ay valproik asit/sodyum valproat monoterapisi aldığı tespit edilen 36 hasta ile fazla kilo/obezitesi olan antiepileptik ilaç kullanmayan 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların başvuru esnasında gerekli muayeneleri yapıldıktan sonra boy, kilo, vücut kitle indeksi ölçülüp puberte evresine bakıldı. Serum betatrofin düzeyi, glukoz, insülin, ALT, AST, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, serum valproik asit düzeyleri için venöz kan örneği alındı ve uygun şartlarda saklandıktan sonra ELISA yöntemi ile çalışıldı. Shearwave elastografi tekniği ile hepatosteatoz varlığı ve evresi değerlendirildi. Ölçümler Samsung RS80A Prestige ultrason cihazıyla yapıldı.

BULGULAR: Çalışmamızda VPA ve Obez grupları arasında hepatosteatoz açısından anlamlı bir farklılık saptamadık. Obez grupta insülin, HOMA-IR, LDL, TG artmış sonuçlanmasına rağmen betatrofin değerinde her iki grupta farklılık saptanmadı. Steatoz olmayan grupta elastisite $4,78 \pm 0,91$ kPa, steatoz olan grupta ise $8,9 \pm 3,4$ kPa olarak sonuçlandı.

SONUÇ: Valproik asit kullanan hastalarda insülin direnci yoktu ve insülin direnci ile betatrofin arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Shearwave elastografinin hepatosteatozu değerlendirmede güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna vardık.

ANAHTAR KELİMELELER: Valproik asit, hepatosteatoz, betatrofin

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our study, it will be investigated whether nonalcoholic fatty liver disease develops due to chronic valproic acid/sodium valproate use in children with epilepsy using shearwave elastography and the relationship between obesity, insulin resistance and serum betatrophin levels.

METHODS: Thirty-six patients with a diagnosis of epilepsy who were diagnosed with valproic acid/sodium valproate monotherapy for at least 3 months, and 40 patients with overweight/obesity who did not use antiepileptic drugs were included in the study. After the necessary examinations were made at the time of admission, height, weight and body mass index were measured and the pubertal stage was checked. Venous blood samples were taken for serum betatrophin level, glucose, insulin, ALT, AST, HDL, LDL, total cholesterol, triglyceride, and serum valproic acid levels and were studied by ELISA method. Stage of hepatosteatosis were evaluated with shearwave elastography technique. Measurements were made with the Samsung RS80A Prestige ultrasound device.

RESULTS: In our study, we did not detect a significant difference between the VPA and Obese groups in terms of hepatosteatosis. Although insulin, HOMA-IR, LDL, and TG increased in the obese group, no difference was found in betatrophin values in both groups. The elasticity was 4.78 ± 0.91 kPa in the non-steatosis group and 8.9 ± 3.4 kPa in the steatosis group.

CONCLUSION: There was no insulin resistance in patients using valproic acid, and we could not detect a significant relationship between insulin resistance and betatrophin. We concluded that shearwave elastography is a reliable method for evaluating hepatosteatosis.

KEYWORDS: Valproic acid, hepatosteatosis, betatrophin

İÇİNDEKİLER

DİZİN	SAYFA NUMARASI
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epilepsinin tarihçesi ve tanımı.....	3
2.1.1. Epilepsi epidemiyolojisi.....	4
2.1.2. Epilepsi sınıflandırması.....	5
2.1.3. Epilepsi etiyolojisi.....	7
2.1.4. Epilepsi patofizyolojisi ve antiepileptiklerin mekanizması.....	9
2.1.5. Valproik asit endikasyonları ve etki mekanizması.....	10
2.1.6. Valproik asit yan etkileri.....	16
2.2. Nonalkolik steatohepatit.....	20
2.2.1. Nonalkolik steatohepatit patogenezi.....	21
2.2.2. Nonalkolik steatohepatit tanı yöntemleri.....	22
2.3.Betatrofin hormonu (Angiopietin Benzeri Protein 8-ANGPTL8).....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
3.1. Çalışma Grupları.....	25
3.2. Veri Toplama Araçları.....	26

3.2.1.Antropometrik ölçümler.....	26
3.2.2.Sosyodemografik ve klinik veri formu.....	26
3.2.3.Kan tetkiklerinin elde edilmesi	27
3.2.3.1.Serum betatrofin analizi.....	27
3.2.4.Karaciğer shearwave elastografi ölçümü	28
3.2.5.Etik Kurul İzni	29
3.2.6.T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Onayı...29	
3.2.7.İstatistiksel Analiz	29
4.BULGULAR.....	31
5.TARTIŞMA.....	50
6.SONUÇLAR.....	57
7.KAYNAKÇA.....	59
8.EKLER.....	68
8.1 Olgu Rapor Formu.....	68

KISALTMALAR ve SİMGELER

AEİ	Antiepileptik İlaç
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMPA	α -Amino 3-Hidroksi 5-Metil 4-İzoksazolpropiyonik Asit
ANGPLT3	Angiopietin Benzeri Protein 3
ANGPLT8	Angiopietin Benzeri Protein 8 (Betatrofin)
ANTI-LGI1	Anti-leucine-rich Glioma Inactivated-1
AST	Aspartat Aminotransferaz
BMI	Vücut Kitle İndeksi
Ca ²⁺	Kalsiyum İyonu
CBZ	Karbamazepin
CMV	Sitomegalovirüs
CV	Varyasyon Katsayısı
EBV	Epstein Barr Virüsü
EEG	Elektroensefalografi
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GABA	γ Amino Bütirik Asit
GABA-T	GABA Transaminaz
GAD	Glutamat Dekarboksilaz
GLUT-1	Glukoz Transporter-1
HDAC	Histon Deasetilaz
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment İnsülin Direnci

ILAE	International League Against Epilepsy
IL-6	Interlökin-6
K ⁺	Potasyum iyonu
KBB	Kan Beyin Bariyeri
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipaz
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na ⁺	Sodyum iyonu
NASH	Nonalkolik Steatohepatit
NaV	Sodyum Valproat
NAYKH	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NMDA	N-Metil D-Aspartat
USG	Ultrasonografi
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SV2A	Sinaptik Vezikül Glikoprotein 2A
SWE	Shear Wave Elastografi
TG	Trigliserid
T2DM	Tip-2 Diyabetes Mellitus
TNF-a	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VPA	Valproik Asit
WHO	World Health Organization

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

DİZİN	SAYFA NUMARASI
Tablo 2.1. ILAE önerilerine göre epilepsinin etiyolojik nedenleri.....	9
Tablo 4.1. VPA ve Obez grubunun sosyodemografik ve antropometrik özellikleri.....	31
Tablo 4.2. VPA ve Obez gruplarının karaciğer boyutları, hepatomegali ve hepatosteatoz evreleri.....	35
Tablo 4.3. VPA ve Obez grubunun SWE ölçümleri.....	37
Tablo 4.4. VPA ve Obez grubunun kan tetkiklerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.5. Shearwave Elastografi ile hepatosteatozun değerlendirilmesi ve steatoz ile betatrofin ilişkisi.....	46
Tablo 4.6. VPA grubunun verileri.....	49
Şekil 2.1. ILAE 2017 Epilepsi Sınıflandırması.....	5
Şekil 2.2. ILAE 2017 Epilepsi Ayrıntılı Sınıflandırması.....	6
Şekil 2.3. Nöronda aksiyon potansiyeli.....	10
Şekil 2.4. Antiepileptik ilaç mekanizmaları.....	12
Şekil 2.5. a)Valproik asit kimyasal yapısı b)Sodyum valproat kimyasal yapısı..	14
Şekil 2.6. Betatrofin (ANGPLT8) etki mekanizması.....	24
Şekil 3.1. Karaciğer shearwave elastografi ölçümü (kPa).....	30
Şekil 3.2. Karaciğer shearwave elastografi ölçümü (m/s).....	30
Şekil 4.1. VPA ve Obez gruplarının yaş dağılımı.....	32
Şekil 4.2. VPA ve Obez gruplarının vücut ağırlığı dağılımı.....	32
Şekil 4.3. VPA ve Obez gruplarının cinsiyet dağılımı.....	33

Şekil 4.4. VPA ve Obez gruplarının Tanner evrelemesi.....	33
Şekil 4.5. VPA ve Obez gruplarının VKİ dağılımı.....	34
Şekil 4.6. VPA ve Obez gruplarının karaciğer boyutlarının dağılımı.....	34
Şekil 4.7. VPA ve Obez gruplarının karaciğer hepatosteatoz dağılımı.....	36
Şekil 4.8. VPA ve Obez gruplarının hepatomegali dağılımı.....	36
Şekil 4.9. VPA ve Obez gruplarının SWE elastisite ölçümleri (kPa).....	37
Şekil 4.10. VPA ve Obez gruplarının SWE elastisite ölçümleri (m/s).....	38
Şekil 4.11. VPA ve Obez gruplarında Glikoz değerinin karşılaştırılması.....	40
Şekil 4.12. VPA ve Obez gruplarında İnsülin değerinin karşılaştırılması.....	40
Şekil 4.13. VPA ve Obez gruplarında ALT değerinin karşılaştırılması.....	41
Şekil 4.14. VPA ve Obez gruplarında AST değerinin karşılaştırılması.....	41
Şekil 4.15. VPA ve Obez gruplarında LDL değerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 4.16. VPA ve Obez gruplarında HDL değerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 4.17. VPA ve Obez gruplarında TG değerinin karşılaştırılması.....	43
Şekil 4.18. VPA ve Obez gruplarında Kolesterol değerinin karşılaştırılması.....	43
Şekil 4.19. VPA ve Obez gruplarında HOMA-IR indeksinin karşılaştırılması.....	44
Şekil 4.20. VPA ve Obez gruplarında Betatrofin değerinin karşılaştırılması.....	44
Şekil 4.21. Betatrofin ve puberte ilişkisi.....	45
Şekil 4.22. Betatrofin ve cinsiyet ilişkisi.....	45
Şekil 4.23. Hepatosteatozun VPA ve Obez grupları içinde dağılımı.....	47
Şekil 4.24. Betatrofin ile hepatosteatoz ilişkisi.....	47
Şekil 4.25. Hepatosteatoz ile SWE elastisite (kPa) ilişkisi.....	48
Şekil 4.26. Hepatosteatoz ile SWE elastisite (m/s) ilişkisi.....	48
Şekil 4.27. VPA grubunda valproik asit kullanma süreleri.....	49

GİRİŞ ve AMAÇ

Valproik asit/sodyum valproat epilepsi tedavisinde (jeneralize ve fokal epilepsiler dahil) en çok tercih edilen antiepileptiktir (1). Uzun süreli valproik asit kullanımı sonucu birçok yan etki ortaya çıkmaktadır. Çok sık görülen yan etkilerinden birisi de kilo alımı, insulin direnci ve obezitedir (2) (3). Kilo alımı ve obezite ile nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bilinmektedir (4). Tıbbi literatürde erişkin çalışmalarında kronik valproik asit/sodyum valproat (VPA/NaV) kullanımına bağlı olarak nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı geliştiği bildirilmiştir (5).

Betatrofin (ANGPLT8) karaciğer ve adipoz dokudan salgılanan hormon özellikli bir maddedir. İnsülin rezistansı olanlarda pankreatik beta hücrelerin proliferasyonunu arttırdığı ve glikoz toleransını iyileştirdiği bildirilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda insülin direnci olan obez çocuklarda serum betatrofin düzeyinin artmış olarak saptandığı gösterilmiştir (6). Ancak serum betatrofin düzeyinin obezite veya fazla kiloya bağlı gelişen nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında artıp artmadığı hala tartışmalı bir konudur.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) erken evresinde hepatosit sitoplazmasında lipid damlacığı şeklinde trigliserid depolanmasıyla karakterize kronik karaciğer bozukluğudur. Hepatositlerin %5'inden fazlasında trigliserid damlacıklarının olmasına steatoz denmektedir. NAYKH basit makroveziküler steatozdan, nonalkolik steatohepatit (NASH), fibroz ve siroza kadar olan geniş spektrumlu karaciğer hasarını içermektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda fibrozun varlığı ve ciddiyeti, hastalığın siroza ilerleme riski için önemli prognostik faktörlerdir. Karaciğer fibrozunun evrenmesi için altın standart bir karaciğer biyopsisidir. Bununla birlikte, bu prosedürün riskleri göz önüne alındığında, özellikle pediatrik popülasyonda, NAYKH'nin ilerlemesini teşhis etmek ve izlemek için invazif olmayan belirteçlerin geliştirilmesi arzu edilmektedir (7).

Literatürde yeni olarak kullanılan shear-wave elastografi, karaciğer biyopsisine alternatif bir tanı metodu olmakla birlikte karaciğer fibrozisinin saptanmasını sağlayarak nonalkolik karaciğer yağlanmasını tanıma fırsatı

sunmaktadır. Karaciğer fibrozisi potansiyel olarak geri dönüşümlüdür, fakat komplikasyonların gelişmesini durdurmak için erken teşhis gereklidir (8) (9) (10)

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında (NAYKH) fibrozun varlığı ve ciddiyeti, hastalığın siroza ilerlemesi riski için önemli prognostik faktörlerdir. Shear-wave ultrasonografinin kronik VPA/NaV kullanımı sonucu gelişen karaciğer fibrozisini ve nonalkolik karaciğer yağlanmasını tespit etmede noninvaziv etkili bir yöntem olduğunun gösterilmesi çalışmamızın ikincil amacıdır.

Çalışmamızda valproik asit/sodyum valproat kullanan olgularda obezite ve hepatosteatoz durumu, betatrofin ile obezite, insülin direnci ve hepatosteatoz arasında nasıl bir ilişki olduğu araştırılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Epilepsinin tarihçesi ve tanımı

Epilepsi kelimesinin kökeni eski Yunancaya dayanmaktadır ve “yakalamak, ele geçirmek” anlamına gelmektedir. Antik Yunanlılar epilepsinin günahkârlar için bir ceza olduğuna ve ay tanrıçası Selene’yi kızdıran bireylerin hastalığa yakalanacağına inanıyorlardı. MÖ.400’lerde Hipokrat ise aynı fikirde olmayıp bunun bir beyin hastalığı olduğunu düşünüyordu ve iklimsel, coğrafi değişimlerin hastalık üzerine etkisi olduğunu ve tedavi edilebilir olduğunu vurgulamıştır (11).

Modern çağlarda 19.yüzyılın ilk yarısında Hughlings Jackson ve Robert Bentley Todd, epilepsinin elektriksel deşarjlar ile oluşup yayıldığını ilk defa vurgulayan bilim insanlarıdır (12). Alman psikiyatrist Hans Berger tarafından 1929’da elektroensefalografinin (EEG) keşfi, o zamanlar yeni bir nörolojik ve psikiyatrik tanı aracı sağlayan tarihi bir atılımdı (13). 1900’lü yılların ortalarında William G. Lennox nöbet tipleri ve EEG ilişkisini araştırmış, Henri Gestaut ise normal ve anormal EEG zemin ritimlerini inceleyerek hem çocuklarda hem de erişkinlerde epilepsi ile ilgili önemli yayınlara imza atmıştır. Epilepsi ile ilgili en önemli kuruluş olan Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) 1909 yılında kurulmuştur. ILAE tüm dünyada aynı bilimsel dilin konuşulması amacı ile ilk olarak 1969’da, ardından 1981’de nöbet sınıflaması yayınlanmıştır. Epilepsi ve epileptik sendromlar 1989 tarihinde sınıflandırılmış ve yapılan bu sınıflama uzun yıllar kullanılmıştır. Nöbet ve epilepsi sınıflaması 2010’da genişletilmiş, yıllar içinde biriken bilimsel veriler ile 2017 yılındaki son şeklini almıştır (11).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği tanımına göre nöbet; beyindeki nöronların anormal, aşırı ve eş zamanlı olarak uyarılmasına bağlı olarak geçici belirti ve/veya bulguların ortaya çıkmasıdır. ILAE 2014 raporuna göre epilepsi; aralarında 24 saatten uzun süre geçmiş, iki veya daha fazla tetiklenmemiş nöbet olarak tanımlanır. 10 yıl içinde tekrarlama olasılığı yüksek olan (>%60) tek tetiklenmemiş (ya da refleks nöbet) ve özgül bir epilepsi sendromu tanısı alan durumlar da epilepsi tanımına katılmıştır (14) (15).

2.1.2. Epilepsi epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization - WHO) verilerine göre epilepsi, dünya çapında yaklaşık 50 milyon insanı etkileyen, dünyadaki hastalık yükünün önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Aktif epilepsili genel popülasyonun tahmini oranı 1000 kişide 4 ila 10 arasındadır. Dünyada her yıl yaklaşık 5 milyon kişiye epilepsi teşhisi konmaktadır (16).

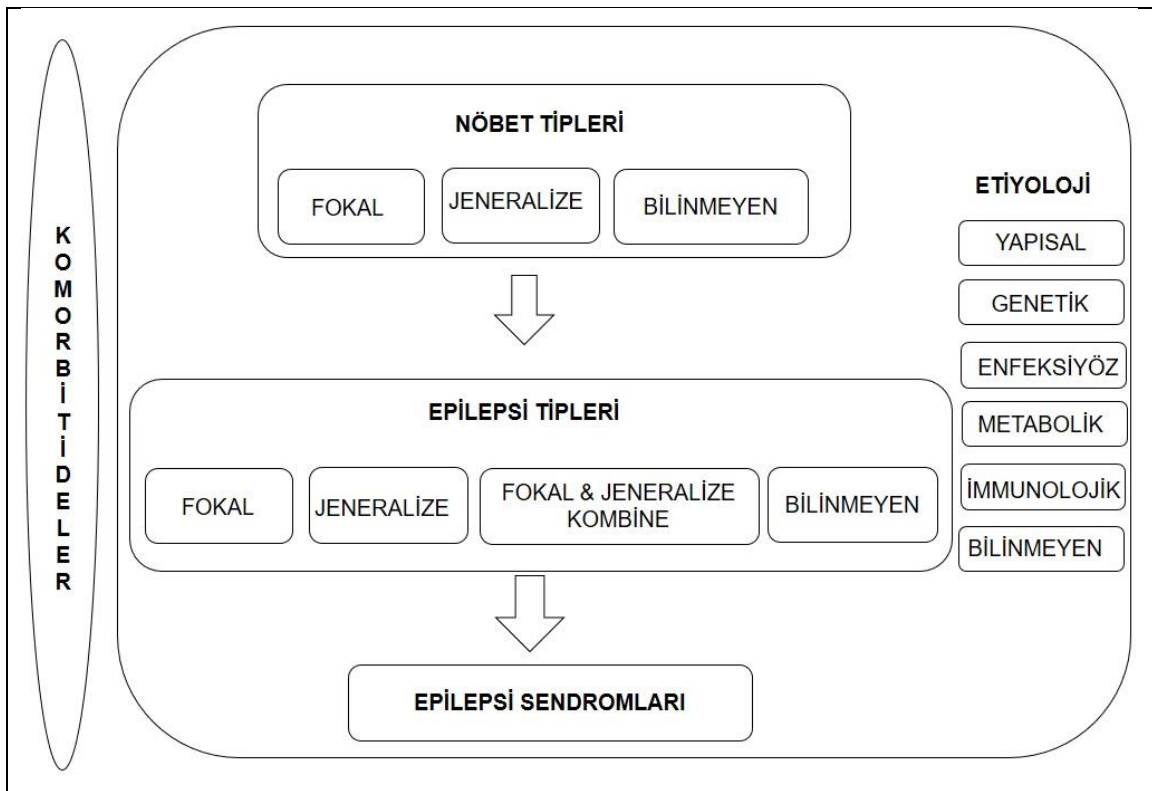
Gelişmiş ülkelerde çocuklarda epilepsi prevalansının 3-7/1000 olduğu ve gelişmekte olan ülkelerde ise 9-22/1000 olduğu ifade edilmektedir. Epilepsi prevalansının erkeklerde kızlardan 1.1/1.4 kat daha yüksek olduğu belirtilmektedir, ancak epilepsi prevalansı üzerine cinsiyet farklılığının etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Gelişmiş ülkelerde spesifik etiyoloji olguların %60-70'inde tanımlanmakta, fakat az gelişmiş ülkelerde bu oran teknolojik yetersizlikten dolayı %40 civarındadır. Avrupa'da gerçekleştirilen saha insidans çalışmalarına göre etiyolojiler; konjenital yapısal defektler, serebrovasküler olaylar, santral sinir sistemi enfeksiyonları, travma ve hipoksik iskemik ensefalopati üzerinde yoğunlaşmıştır (17) (18).

Gelişmiş ülkelerde çocuklarda epilepsi insidans değerleri ise 20-70/100.000 arasında olup gelişmekte olan ülkelerde ise 64-124/100.000 saptanmıştır. Ayrıca 20 yaşında kadar popülasyonun %5 kadarı en az bir nöbet geçirmektedir. Epilepsi insidansının en yüksek olduğu iki dönem, yaşamın ilk yılı ve 60 yaş sonrasıdır. Çocuklarda hayatın ilk yılında insidans yaklaşık olarak 1000/100.000 olup bir yaşından sonra bu oran belirgin derecede azalmaktadır. Epilepsi çocukluk ve ergenlik çağında en sık, erişkinlerde ise beyin damar hastalıklarının ardından ikinci sıklıkta rastlanan nörolojik hastalık olarak belirtilmektedir (17).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda Kayseri'de 7-17 yaş grubunda aktif epilepsi prevalansı 6/1000, İzmir'de yapılan çalışmada 7-17 yaş grubunda aktif epilepsi prevalansı 11.2/1000, Ankara'da yapılan çalışmada ise 8/1000 oranında bulunmuştur (19) (20) (21).

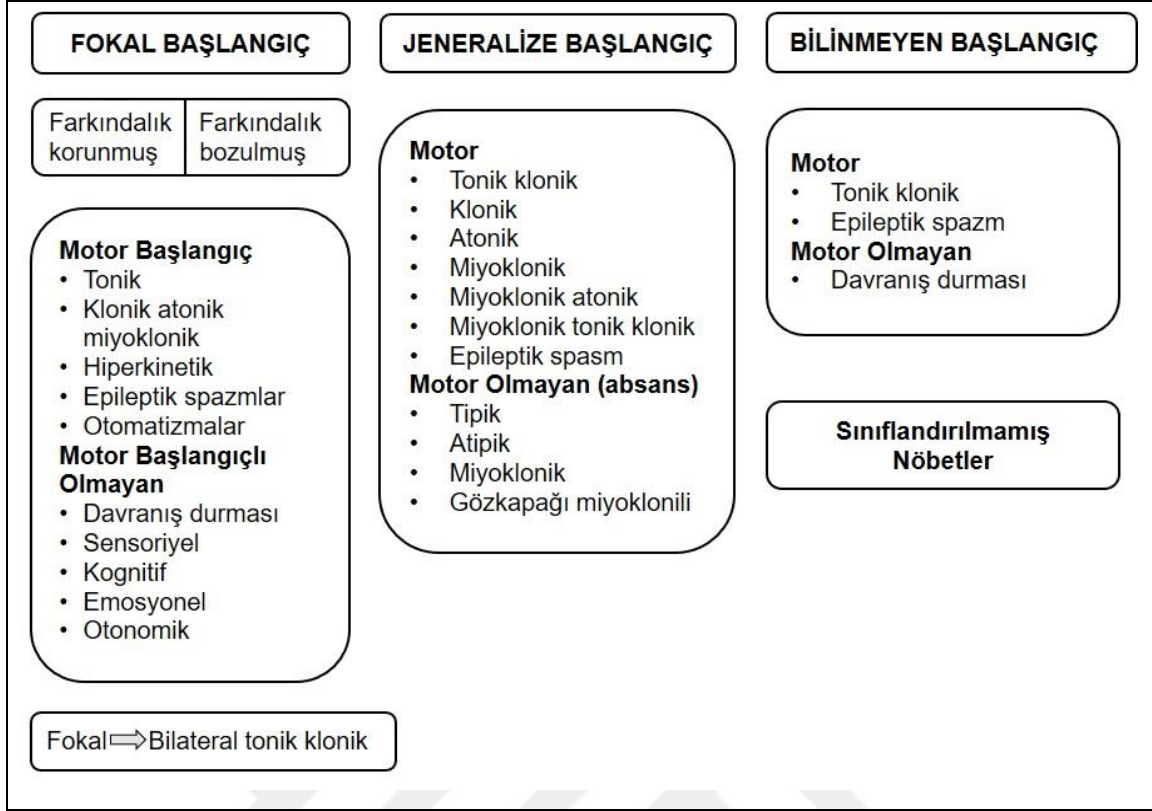
2.1.3. Epilepsi sınıflandırması

Mümkün olan en iyi epilepsi yönetimini belirlemek için uygun sınıflandırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle 2017 yılında ILAE tarafından nöbetlerin sınıflandırmasını ve terminolojisini güncellenmiştir. Sınıflandırma üç düzeyde yapılmıştır: nöbet tipi, epilepsi tipi ve epilepsi sendromları (Şekil 2.1). Önemli terapötik etkileri olabileceğinden, her aşamada neden ve komorbiditeler tanımlanmalıdır. Etiyoloji ise altı kategoriye ayrılır: genetik, yapısal, metabolik, enfeksiyöz, immünojenik ve bilinmeyen olarak (22).



Şekil 2.1. ILAE 2017 Epilepsi Sınıflandırılması (14)

Nöbetler öncelikle başlangıçlarına göre fokal, jeneralize ve bilinmeyen olarak sınıflandırılır. Farkındalık düzeyine göre ise fokal nöbetler, farkındalığın korunduğu ve farkındalığın bozulmuş olduğu nöbetler olarak alt bölümlere ayrılır. Fokal nöbetler ayrıca motor veya nonmotor (motor olmayan) belirtilere göre de sınıflandırılmaktadır (Şekil 2.2) (22).



Şekil 2.2. ILAE 2017 Epilepsi Sınıflandırması (14)

Epileptik nöbetler ILAE 2017 raporunda nöbet başlangıç biçimine göre dört kategoriye ayırır; fokal, jeneralize, bilinmeyen başlangıç ve sınıflandırılmayan nöbetler. Fokal nöbetlerde (eski adı parsiyel), ilk klinik ve elektroensefalografi (EEG) değişiklikler bir serebral hemisfer kısmına sınırlı nöron sisteminin başlangıçta aktive olduğunu düşündürür. Fokal nöbetler motor veya nonmotor olarak tanımlanabilir ve daha sonra farkındalık terimi ile eşanlamlı kullanılan korunmuş ya da etkilenmiş bilinç ile nitelendirilir. Basit parsiyel nöbet terimi için bilinç değişikliği olmayan fokal nöbetleri işaret eder ve güncel olarak fokal farkındalığın korunduğu nöbet terimi kullanılır. Kompleks parsiyel nöbet terimi ise farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler olarak adlandırılır. Jeneralize nöbetler, ilk klinik ve EEG değişiklikleri her iki hemisferin eşzamanlı tutulumuna işaret eder. Nöbetin fokal veya jeneralize olup olmadığını belirleyecek yeterli klinik bulgu yoksa nöbet bilinmeyen başlangıçlı olarak sınıflandırılabilir. Yeterli tanısal incelemeye rağmen, nöbetin klinik karakteristiği

olağandışı ise ve başlangıç belirlenemiyorsa, nöbet sınıflandırılmamış olarak adlandırılabilir.

İlk afebril nöbet geçiren hastaların yaklaşık %30'unda daha sonra epilepsi gelişir, nörolojik muayene, EEG ve nörogörüntüleme normal ise bu risk yaklaşık %20'dir (22).

2.1.3.Epilepsi etiyolojisi

- **Yapısal Etiyoloji:** Beyinde yapısal bir hasarlanma sonucunda hastalık oluşmasıdır. Epilepsi gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilen farklı bir yapısal durum veya hastalık vardır. Yapısal lezyonlar inme, travma ve enfeksiyon gibi edinilmiş hastalıkları içerir. Ayrıca genetik kökenli olabilirler (örneğin, Tüberoskleroz ve kortikal gelişimin birçok malformasyonu). Bu malformasyonların genetik bir temeli olmasına rağmen, yapısal korelasyon epilepsinin temelini oluşturur. Yapısal lezyonun tanımlanması, spesifik epilepsi protokollerinin kullanıldığı uygun MRI çalışmalarını gerektirir (22).

Epilepsilerde yapısal etiyolojiye sahip iyi bilinen ilişkiler vardır. Bunlar, mezial temporal lob nöbetlerinin hipokampal skleroz ile birlikte görülmesi veya gelastik nöbetlerin hipotalamik hamartom, Rasmussen sendromu ve hemikonvülsiyon-hemipleji-epilepsi ile görülmesidir. Bu sayede hastanın tıbbi tedaviden fayda görmediği durumda epilepsi cerrahisi düşünülür Yapısal bir anormalliğin altında yatan neden genetik, edinilmiş veya her ikisi olabilir. Örneğin, polimikrogiri, GPR56 gibi genlerdeki mutasyonlara sekonder olabilir veya intrauterin sitomegalovirüs enfeksiyonuna bağlı olarak edinilmiş olabilir. Edinilmiş yapısal nedenler hipoksik-iskemik ensefalopati, travma, enfeksiyon ve inmedir. Bir yapısal etiyolojinin, sırasıyla hamartin ve tüberini kodlayan TSC1 ve TSC2 genlerindeki mutasyonların neden olduğu tüberoskleroz kompleksi gibi iyi tanımlanmış bir genetik temele sahip olduğu durumlarda, hem yapısal hem de genetik etiyolojik terimler kullanılabilir (22) (23).

- **Genetik Etiyoloji:** Genetik epilepsi kavramı, nöbetlerin bozukluğun temel semptomu olduğu bilinen veya varsayılan bir genetik mutasyondan doğrudan kaynaklanmasıdır. Genetik bir etiyolojinin rol oynadığı epilepsiler

oldukça çeşitlidir ve çoğu durumda altta yatan genler henüz bilinmemektedir. İlk olarak genetik bir etiyolojinin çıkarımı, ailede otozomal dominant bir bozukluğun öyküsüne dayanabilir. Örneğin, Benign Ailesel Neonatal Epilepsi sendromunda çoğu ailede potasyum kanal genlerinden biri olan KCNQ2 veya KCNQ3 mutasyonları vardır. İkinci etiyoloji saptama yöntemi, Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi veya Juvenil Miyoklonik Epilepsi gibi aynı sendroma sahip topluluklarda klinik araştırmalarla genetik bir etiyoloji saptanmasıdır. Üçüncüsü, moleküler bir neden tanımlanmış olabilir ve majör etkinin tek bir geni veya kopya sayısı varyantı tanımlayabilir. En iyi bilinen örnek, hastaların %80'inden fazlasının patojenik bir SCN1A varyantına sahip olduğu Dravet sendromudur (22).

- **Metabolik etiyoloji:** Bir dizi metabolik bozukluk epilepsi ile ilişkilidir. Metabolik nedenler, porfiri, üremi, amino-asidopatiler veya piridoksine bağlı nöbetler gibi vücutta biyokimyasal değişiklikler ile kendini gösteren metabolik bozukluğu ifade eder. Metabolik epilepsilerin büyük çoğunluğunun genetik bir nedene sahip olması muhtemeldir, ancak bazıları serebral folat eksikliği gibi edinilebilir de olabilmektedir (22) (24).

- **Enfeksiyöz etiyoloji:** Santral sinir sistemini etkileyen viral veya bakteriyel bir enfeksiyon sonucunda nöbetin gelişmesi dünyadaki en yaygın sebeplerden biridir. Dünyanın belirli bölgelerindeki örnekleri arasında nörosistiserkoz, tüberküloz, HIV, serebral sıtma, subakut sklerozan panensefalit, serebral toksoplazmoz, Zika virüsü ve sitomegalovirüs gibi konjenital enfeksiyonlar sayılabilir. Bu enfeksiyonların bazılarının yapısal bir korelasyonu da bulunmaktadır. Enfeksiyöz etiyolojide, spesifik tedavi seçeneği de mevcuttur.

- **İmmun etiyoloji:** İmmun etiyoloji, otoimmün aracılı merkezi sinir sistemi iltihabı kanıtının olduğu durumlarda tanımlanabilir. Otoimmün ensefalitlerin tanısı, antikör testlerine daha hızlı erişilmesi sayesinde artmaktadır. Örnekler, anti-NMDA reseptör ensefaliti ve anti-LGI1 ensefalitini içerir. Bu etiyolojik alt grup, özellikle hedeflenen immünoterapilerle tedavi etkileri göz önüne alındığında önem taşımaktadır.

- **Bilinmeyen etioloji:** Epilepsinin nedenin henüz bilinmediğini belirtmek için kullanılmaktadır. Özünde temel bir genetik kusur olabilir veya henüz tanımlanmamış ayrı bir bozukluğun sonucu olabilir. Bu kategoride frontal lob epilepsisi gibi temel elektroklinik semiyoloji dışında spesifik bir tanı koymak mümkün değildir (22) (23).

Tablo 2.1. ILAE önerilerine göre epilepsinin etiyolojik nedenleri (25)

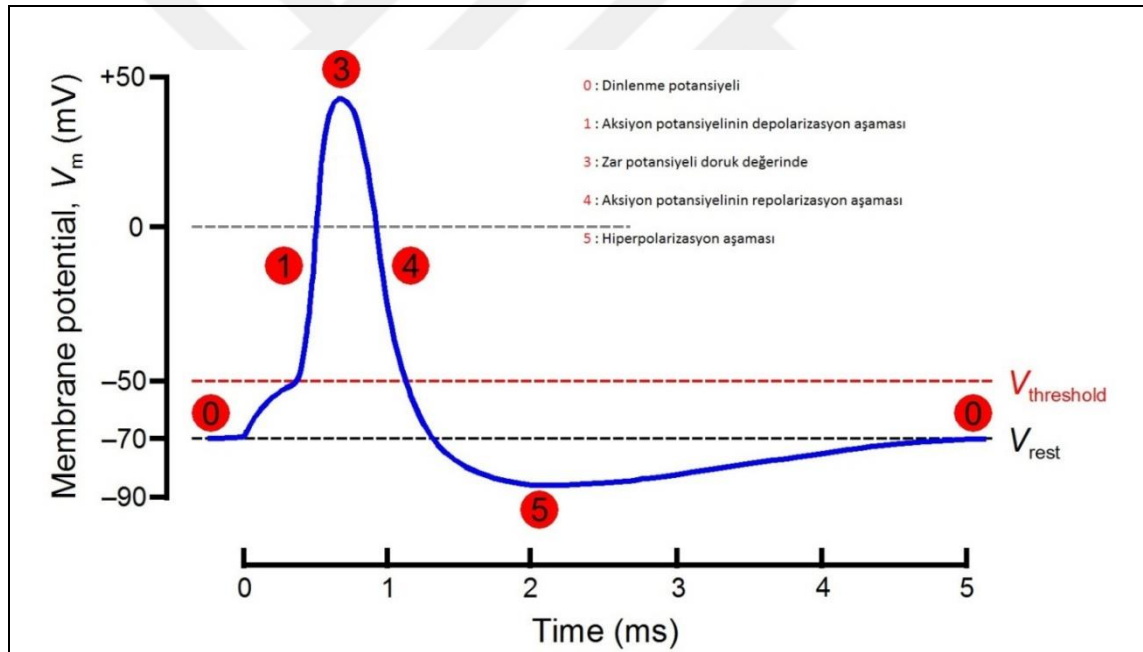
Etiyolojik neden	Örnekler
Yapısal	Serebral displazi, polimikrogri, travmaya bağlı yapısal değişiklikler
Genetik	Dravet sendromu, iyon kanal bozuklukları, tuberoskleroz
Metabolik	Non-ketotik hiperglisimemi, GLUT-1 eksikliği, biotinidaz eksikliği, porfiri, üremi, aminoasidopati, pridoksin bağımlı nöbetler
Enfeksiyöz	Santral sinir sistemini etkileyen viral veya bakteriyel enfeksiyonlar, nörosistiserkoz, HIV, tüberküloz
İmmun	Anti-NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör ensefaliti, anti-LGI1 ensefaliti
Etiyolojisi bilinmeyen	Çocukluk çağı absans epilepsisi, idiyopatik jeneralize epilepsiler, frontal lob epilepsisi

2.1.4.Epilepsi patofizyolojisi ve antiepileptiklerin mekanizması

Epilepsi patofizyolojisinde ortak özellik eksitator ve inhibitör nörotransmisyon dengesinin bozulması ve bir grup nöronun nöronal uyarılabilirliğinin sürekli olarak artmasıdır. Epileptogenez, önceden normal olan bir beyin ağının, artan nöbet duyarlılığına doğru işlevsel olarak değişmesi ve böylece spontan tekrarlayan nöbetler oluşturma olasılığının arttığı süreçtir (26) (27) (28). Epileptogenez, nöronal uyarılabilirliği aşamalı olarak değiştiren, kritik ara bağlantılar kuran ve belki de ilk spontan nöbet meydana gelmeden önce karmaşık yapısal değişiklikler oluşturan dinamik bir süreci ifade eder. Bu değişiklikler nörodejenerasyon, nörogenez, gliosis, aksonal hasar veya aksonal plastisite, dendritik plastisite, kan beyin bariyeri (KBB) hasarı, enflamatuar

hücrelerin beyin dokusuna alınması, hücre dışı matriksin yeniden düzenlenmesi ve nöronal hücrelerin moleküler yapısının yeniden düzenlenmesidir (29).

Nöronal uyarılma mekanizmasında iki önemli iyon kanalı inhibitör ve eksitator aktiviteye sahiptir. Voltaja bağlı Na^+ ve Ca^{2+} kanalları hücre zarının depolarizasyonunu sağlarken voltaja bağlı K kanalları repolarizasyonu sağlar. Voltaja bağlı Na^+ ve Ca^{2+} kanallarının sodyum ve kalsiyumun içeri girişini sağlamaları ile depolarizasyonu oluşumu sonrasında, nöronlardan eksitator nörotransmitter salınımı başlar. Böylece nöbet oluşumu için gerekli olan nöron uyarımı ve gen ekspresyonu sağlar. Voltaja bağlı Na^+ ve Ca^{2+} kanalları ile oluşan depolarizasyon sistemi voltaja bağlı K^+ kanallarının inhibitör etkisi ile dengelenmektedir. Repolarizasyonun başlaması nöbet için gerekli olan nöronal deşarjı durdurulmasını sağlar (28).



Şekil 2.3. Nöronda aksiyon potansiyeli oluşumu (30)

Nöbet patofizyolojisinde GABA reseptör aracılıklı inhibitör iletimi ile NMDA reseptör aracılıklı eksitator iletim arasında denge değişikliği söz konusudur. Hızlı sinaptik iletiden sorumlu iyonotropik (NMDA, AMPA, kainik asit) ve yavaş sinaptik iletide sorumlu metabotropik (NMDA olmayan) olmak üzere iki çeşit glutamat reseptörü bulunmaktadır. Glutamat reseptörlerinin kompozisyonun değişimi beyin uyarılabilirliğindeki değişikliklerle sonuçlanır.

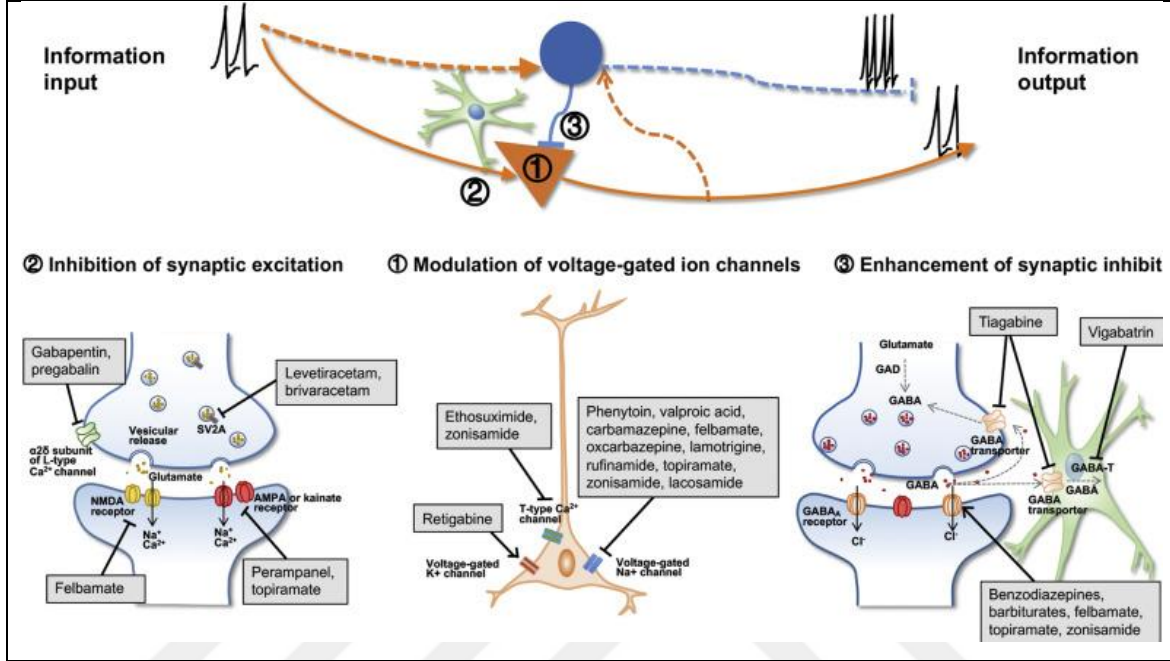
NMDA reseptörler sodyum ve kalsiyumun nöron içine girişini sağlayarak yavaş etkili ve uzun süreli eksitatör postsinaptik potansiyellere neden olur. Bu da epileptik burst sinyallerinin oluşmasına neden olur. AMPA özellikle piramidal nöronlarda eksitatör sinaptik aktivite yapar. En önemli inhibitör nörotransmitter olan GABA, tüm kortikal nöronlarda ve glial hücrelerde bulunan GABA, GABA_A ve GABA_B reseptörlerine bağlanır. GABA_A reseptörlerinin aktivasyonu klor iyonunu hücre içine girişini sağlar ve membran hipereksitabilesine neden olur. GABA_B reseptörleri ise genellikle postsinaptik bölgede bulunur, kalsiyum ve potasyum geçişini düzenleyerek nörotransmitter salınımını engeller (28).

İnsanlarda ilk antiepileptogenez denemesi 60 yıldan fazla bir süre önce yapıldı. Monoterapi veya çoklu tedavide fenobarbital, karbamazepin ve valproat dahil olmak üzere diğer birçok antiepileptik ilacın (AEİ) yanı sıra magnezyum sülfat ve glukokortikoidler gibi AEİ olmayanlar o zamandan beri test edilmiştir (31). Antiepileptik ilaçların mekanizmaları aşağıda katogerize edilmiştir;

- **Voltaj kapılı iyon kanallarının modülasyonu**

Voltaj kapılı sodyum kanalları, nöronlarda aksiyon potansiyellerinin başlatılması ve yayılmasında önemli bir rol oynar. Sodyum kanal blokerleri epileptik nöbetlerin tedavisinde en sık kullanılan AEİ'lerdir. Fenitoin, karbamazepin ve valproat gibi AEİ'lerin kanalın aktif durumuna bağlandığı ve bir nöbet sırasında yüksek frekanslı tetikleme azalttığı düşünülmektedir. Okskarbazepin, lamotrijin ve zonisamid gibi bazı yeni AEİ'ler ise sodyum kanallarının hızlı inaktivasyonunu kolaylaştırarak etki eder. Ayrıca, lakozamid voltaj kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Diğer iyon kanalı grubu olan voltaj kapılı potasyum kanalları, sinir hücrelerinde uyarılabilirliği sınırlamaktadır. Potasyum kanallarının açılması, membran potansiyelini hiperpolarizasyona doğru yönlendirir, böylece uyarılabilirlikte genel bir azalmaya neden olur. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları, yüksek voltajla etkinleşen ve düşük voltajla etkinleşen olarak gruplandırılabilir. Özellikle, T-tipi Ca²⁺ kanalı da dahil olmak üzere ikincisinin, özellikle absans nöbetlerinde epileptik deşarjla yakından ilgili olan nöronal tetiklenme ve salınımlara katılarak beyindeki uyarılabilirliği düzenlediğine inanılmaktadır.

Etosuksimid, talamik nöronlarda T-tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonu yoluyla absans nöbetlerinin tedavisi için yaygın olarak kullanılır. Absans epilepside kullanılan diğer AEİ olan zonisamid de T-tipi Ca^{2+} kanalını inhibe eder (Şekil 2.2) (32).



Şekil 2.4. Antiepileptik ilaç mekanizmaları (32).

- Sinaptik uyarının inhibisyonu

Somadan aksone yayılan aksiyon potansiyelleri, sinaptik uyarıcı iletim için gerekli olan nörotransmitter salınımında çok önemli unsurlardır. Bu nedenle, sinaptik uyarının inhibisyonu, AEİ etkisinin mekanizmalarından biridir. Yüksek voltajla aktive olan kalsiyum kanallarının, güçlü presinaptik nöronal membran depolarizasyonu gerektiren presinaptik sinir terminallerinden kalsiyum girişi ve nörotransmitter salınımını düzenleyerek beyindeki uyarılabilirliği düzenlediğine inanılmaktadır. Gabapentin ve pregabalinin, voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alt birimine bağlanarak nörotransmitter salınımında azalma yarattığı düşünülmektedir. Levetirasetam ve yeni modifiye edilmiş bileşiği brivarasetam, presinaptik uyarıcı nöronların nörotransmitter salınımında bir rolü olabilecek sinaptik vezikül glikoprotein 2A'ya (SV2A) bağlanan tek ilaçlardır. Presinaptik zardan salınan uyarıcı nörotransmitter glutamat, beyinde uyarıcı

nörotransmisyonu indüklemek için inotropik veya metabotropik glutamat reseptörlerine bağlanabilir. Özellikle, postsinaptik zarda bulunan iyonotropik glutamat reseptörleri AEİ etki mekanizmalarından biri olan hızlı uyarıcı nörotransmisyonu aracılık eder. Perampanel, epilepsi tedavisi için onaylanmış AMPA glutamat reseptörünün seçici, rekabetçi olmayan bir antagonistidir. Topiramet, AMPA ve kainat reseptörleri üzerinde hareket ederek kısmen uyarıcı sinaptik iletimin inhibisyonu yoluyla anti-nöbet etkisi üretir. Felbamat, postsinaptik membran NMDA reseptörlerinin inhibisyonu yoluyla uyarıcı sinaptik iletimi sınırlandırabilir (33).

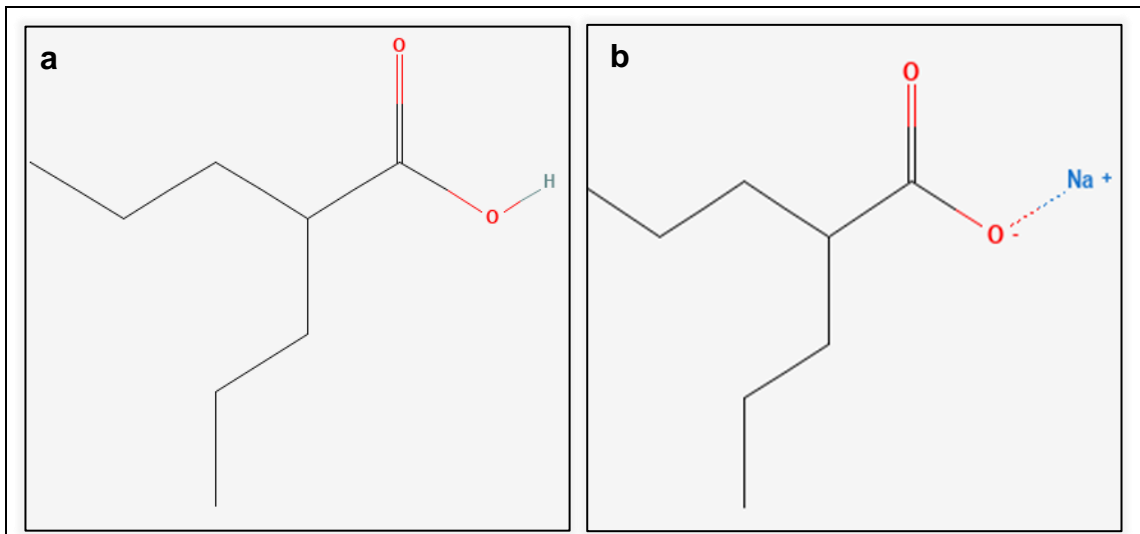
- Sinaptik inhibisyonun artırılması

Beyindeki en önemli inhibitör nörotransmitterlerden biri olan GABA'nın aracılık ettiği inhibitör nörotransmisyonun artırılması, AEİ etkisinin anahtar mekanizmasıdır. GABA, glutamat dekarboksilaz (GAD) tarafından glutamattan sentezlenir ve iyonotropik GABA_A reseptörleri ve metabotropik G-protein-bağlı GABA_B reseptörleri üzerinde etki ederek nöronal uyarılabilirliği azaltmak için salınır. Sonrasında GABA, yüksek afiniteli GABA taşıyıcıları tarafından taşınır ve ardından GABA transaminaz (GABA-T) tarafından metabolize edilerek GABAerjik iletimin sona ermesine yol açar. GABAerjik döngünün herhangi bir adımındaki eksikliklerin epileptik nöbet oluşumu ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Günümüzde kullanılan olan birçok AEİ, GABA_A reseptörleri ile doğrudan allosterik bağlanarak hızlı inhibitör nörotransmisyon GABA_A reseptör aracılı inhibisyonu artırır. GABA_A reseptör kompleksi ile bağlanma bölgeleri farklı olabilese de, benzodiazepinler ve barbitüratlar gibi AEİ'lerin, kanalların açılma süresini veya frekansını artırarak GABA_A reseptör aracılı klor akımını arttırdığı rapor edilmiştir. AEİ'ler ayrıca nöbet önleyici etki üretecek şekilde GABA taşıyıcılarını ve enzimlerin aktivitesini değiştirerek GABA dinamiği döngüsünü de değiştirir. Tiagabin'in GABA taşıyıcısı GAT1'i inhibe ettiği ve dolayısıyla sinaptik yarıktaki GABA konsantrasyonunu arttırdığı bulunmuştur. Vigabatrin'in GABA transaminazını inhibe ettiği (GABA metabolizmasını azalttığı) ve dolayısıyla GABA konsantrasyonunu arttırdığı (32) (34) (33).

2.1.5. Valproik asit endiksyonları ve etki mekanizması

Valproik asit (VPA, 2-propil-pentanoik asit veya 2-propilvalerik asit), Valeriana Officinalis bitkisinde doğal olarak bulunan valerik asidin bir yağ asidi türevidir. 1881'de Beverly S. Burton tarafından sentezlenen VPA, 1963'te antikonvülzan rolü tesadüfen keşfedilene kadar organik bir çözücü olarak kullanılıyordu (35). Bir yağ asidi olan valproik asit ve onun sodyum tuzu olan sodyum valproat, Fransa'da antiepileptik ilaç (AEİ) olarak ilk kullanılmasının ardından dünya çapında en etkili ve yaygın reçete edilen AEİ'lerden biri olmuştur.

Valproik asit, üstünlüğünü çok çeşitli nöbet tiplerinde ve epilepsi sendromlarında göstermiştir; yeni teşhis edilen epilepsi (fokal veya jeneralize), idiyopatik jeneralize epilepsi, juvenil miyoklonik epilepsi, kompleks parsiyel nöbetlerde, absans epilepsi, fotosensitif epilepsi veya çoklu nöbet tipleri olan çocuklarda tercih edilen antiepileptik ilaçtır. VPA'nın başka bir uygulama alanı, Lennox-Gastaut sendromuyla ilişkili nöbetler, Dravet veya West sendromu gibi özel epileptik sendromlardır ve status epileptikusta, özellikle miyoklonik veya benzodiazepine dirençli status epileptikusta başarıyla kullanılmıştır (36). AEİ olarak tanınan VPA, bipolar bozukluk, migren, şizofreni ve nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılmakta olup Alzheimer hastalığında ve Multipl Sklerozda nöroprotektif bir ajan olarak umut vaat etmektedir (37).



Şekil 2.5. a) Valproik asit kimyasal yapısı (38) b) Sodyum valproat kimyasal yapısı (39).

Son alışmalar, histon deasetilaz (HDAC) inhibit6r6 etkisinden dolayı kanserde, HIV tedavisinde ve n6rodejeneratif hastalıklarda adjuvan ajan olarak kullanımını araştırmaktadır (40). VPA migren baş ağrısının hem profilaksisinde hem de sonlandırılmasında ve n6ropatik ağrının kontrol6nde kullanılmıştır (41). Bununla birlikte, VPA kullanımıyla ilişkili potansiyel yan etkiler, terap6tik kullanımına m6dahale eden hepatotoksisite ve teratojenisitedir (42) (43).

Valproik asit, başlıca inhibit6r n6rotransmitter olan -aminob6tirik asit (GABA) konsantrasyonundaki b6lgesel değişiklikler yoluyla işlev g6r6r (22). Valproik asit etki mekanizmaları, GABA sentez artışı, GABA atılımının inhibisyonu yoluyla GABA iletiminin g6lendirilmesi, eksitator amino asit -hidroksibutirik asidin azaltılmış salınımı, NMDA resept6r6 aracılı eksitator iletimin inhibisyonu, voltaj kapılı sodyum kanallarının blokajı, kalsiyum kanallarının blokajı, kalsiyumla aktive olan potasyum akımlarının g6lendirilmesi, serotonerjik ve dopaminerjik sinir iletiminin ve histon deasetilazların inhibisyonu. İlacın geniş spektrumlu anti-n6bet etkilerini, migren ve duygudurum bozuklukları gibi diğer endikasyonlardaki spesifik klinik etkilerin altında yatan kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olsa da, geniş yan etki çeşitliliğinden de sorumlu olması muhtemeldir (36).

Valproik asid y6ksek oranda proteine bağlıdır (%87-95), bu da d6ř6k klirens (6-20 ml/saat/kg) ile sonuçlanır. VPA bir yağ asididir ve mitokondride endojen yollarla metabolize edilebilir. Bu yolla 6retilen VPA'nın bazı mitokondriyal metabolitlerinin hepatotoksik olduğu g6zlenmiştir. Farmakokinetik açıdan insanlarda VPA metabolizmasının en az 6 yolu vardır: glukuronidasyon, mitokondride  oksidasyonu (her ikisi metabolizmanın %50 ve %40'ını oluşturan ana yollar olarak kabul edilir) ve sitokrom P450 (CYP) aracılı oksidasyon %10 oranında metabolizmanın daha az bir oranını oluşturur (44). Çocuklarda 15-50 mg/kg/g6n olarak bir veya ikiye b6l6nm6ř dozlarda kullanılır. Valproik asit için terap6tik serum d6zeyi ise 50-100 mg/mL olarak kabul edilmektedir. (45).

2.1.6. Valproik asitin yan etkileri

Valproik asit çoklu etki mekanizmaları nedeniyle pediatrik epilepside yaygın olarak kullanılmaktadır. VPA için doz gereksinimleri oldukça değişkendir ve diğer ilaçlarla etkileşimler yaygındır. İlacın yan etkileri esas olarak gastrointestinal (mide bulantısı, kusma, hazımsızlık gibi) olmakla birlikte kilo alımı, titreme ve geçici saç dökülmesi yaygın olarak bildirilmiştir (44). VPA'nın diğer AEİ'lere kıyasla minör nörolojik yan etkileri sedasyon, ataksi, bilişsel işlev bozukluğu olup bu bulgular özellikle epilepsili birçok çocukta görülmüştür. Ölümcül karaciğer yetmezliği insidansı, VPA'nın yüksek riskli hastalarda kullanılmasından kaçınılması, semptomların bilinerek ilacın zamanında kesilmesi ve karnitin kullanılmasıyla büyük ölçüde azaltılmıştır. Diğer nadir yan etkiler akut pankreatit, ensefalopati ve kemik iliği baskılanmasıdır. Maternal VPA kullanımıyla, ağırlıklı olarak spina bifida aperta olmak üzere nöral tüp defektleri için tahmini risk %1-2 bildirilmiştir. VPA, hepatik ilaç metabolizmasını inhibe eder ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçları bağlanma bölgelerinden uzaklaştırır. Bu nedenle, yüksek oranda proteine bağlanan veya karaciğerden metabolize edilen ilaçların kullanımı esnasında bu ilaçlar için doz ayarlaması gerekebilir (46)

- **Kilo alımı:** Bu yan etki hastaların %20'sinde, özellikle ergenlerde görülür ve vücut kitle indeksine göre dolaşımdaki yüksek insülin konsantrasyonları, yüksek ürik asit ve trigliserit seviyeleri ve daha düşük LDL kolesterol konsantrasyonları ile ilişkilidir (47) (48).

- **Saç dökülmesi:** Çoğunlukla saç dökülmesi uzun süreli farmakoterapi ile ilişkilidir ve sıklıkla dozla ilişkilidir; daha yüksek dozlara maruz kalan hastaların \leq %28'i saç dökülmesi yaşayabilmektedir (46).

- **Polikistik over sendromu:** Valproik asit, çoklu mekanizmaların sonucu olarak overde androjen sentezini indüklemektedir. Polikistik over sendromu ve hipogonadotropik hipogonadizm, epileptik bozukluğu olan ve VPA tedavisi alan kadınlarda genel popülasyonuna göre daha sık görülmüştür. Valproik asit tedavisi alan kadınlarda obezite ve metabolik sendromun da daha fazla olduğu bildirilmiştir (49).

- **Pankreatit:** Akut pankreatit ve valproik asit ilişkisi ilk olarak 1979'da vaka raporları olarak bildirilmiştir. Akut pankreatitin mekanizması; süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidazın yıkımı sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin pankreas hücre zarı üzerine doğrudan toksik etkisi ile olduğu düşünülmüştür. Valproik asitin neden olduğu pankreatit, valproik asit serum düzeyine bağlı değildir ve tedavinin başlangıcından sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (50) (51) (52).

- **Gastrointestinal etkiler:** Valproik asit tedavisinin yan etkisi olarak bulantı ve kusma sık görülmektedir. İshal, kilo kaybı ve karın ağrısı daha az sıklıkla görülmekte olup yine VPA kaynaklı gastrit vakaları da bildirilmiştir (46)

- **Hepatopati:** Valproik asit tedavisi, ölümcül hepatotoksisite ile seyrek olarak ilişkilendirilmiştir. 1980'lerin sonlarında insidansın yetişkinde 1/40.000, çocuklarda 1/5000 ve yüksek riskli popülasyonda 1/500'den az olduğu tahmin ediliyordu (53). Valproik asit ile ilişkili iki tip hepatotoksisite bilinmektedir; Tip I, ilaç dozuna bağlı olarak serum karaciğer enzimlerinin yükselmesi ve tedavinin kesilmesinden sonra veya karnitin takviyesi ile normale dönmesidir. Tip II ise VPA ile ilişkili hepatotoksisite oluşması olup genellikle ölümcül, geri dönüşü olmayan bir reaksiyondur. Valproik asit kullanan hastalarda karaciğer hücre nekrozunun eşlik ettiği mikroveziküler steatoz histolojik olarak tanımlanmıştır. Hepatopatiji indüklediği varsayılan birkaç mekanizma vardır: β -oksidasyonun ve oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu, glukoneogenez ve üre sentezinin inhibisyonu, steatogenetik etki ve hücre içi karnitin azalması hepatopatiden sorumlu mekanizmalardır. Hücre içi Koenzim A'nın azalması, VPA'nın neden olduğu hepatotoksisite için merkezi bir ortak yoldur (54) (55) .

- **Ensefalopati:** Ensefalopati valproik asit tedavisinin son derece nadir bir komplikasyonu olduğu bildirilmiştir. Çeşitli yayınlar, VPA'nın topiramet ile kombine edildiğinde ensefalopati riskinin arttığını göstermiştir. Nörotransmitterler üzerindeki doğrudan etkisi, genellikle VPA ile indüklenen ensefalopatinin ana mekanizması olarak kabul edilir. Valproik asit glutamin sentazın inhibisyonu yoluyla glutamin sentezini azaltabilir, böylece hiperammonemiye katkıda bulunabilir. Bir başka olası mekanizma, astrositlerde artan hücre içi glutamat ve

amonyum konsantrasyonlarının neden olduğu ve potansiyel nöronal hasara ve hatta beyin ödemeine yol açabilen doğrudan nöronal toksisitedir. Valproik asit ile tedavi edilen asemptomatik hastaların %20 kadarında hafif hiperammonemi olabilmektedir. Hiperammonemi, valproik asit monoterapisi veya çoklu tedavi ile tedavi edilen çocuklarda da sıklıkla görülen bir yan etkidir. Semptomatik VPA kaynaklı hiperamonyemi, kusma, ataksi, davranış değişiklikleri, uyuşukluk, koma ve artan nöbet sıklığı ile sonuçlanır. Artan amonyak konsantrasyonları çoğu çocukta asemptomatik olabilmektedir. Klinik semptomların hangi amonyak konsantrasyonlarında ortaya çıktığı belirsizdir. Çocuklarda hiperamonyemi insidansını değerlendiren serilerde, 140µmol/L kadar yüksek venöz amonyak konsantrasyonları semptomsuz olarak bildirilmektedir. Diğer tarafta, düşük ve hatta normal amonyak konsantrasyonları ile uyuşukluk, uyuşukluk ve koma bildirilmiştir. Valproik asit ile indüklenen hiperamonyeminin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Sekonder karnitin eksikliği ile bağlantısı olduğu düşünülmüş ve birçok çalışmada VPA ile tedavi edilen çocuklarda karnitin eksikliği olduğu görülmüştür (56) (57).

- **Hipotiroidi:** Hem çocuklar hem de yetişkinler üzerinde yapılan birçok çalışma, AEI'lerle kısa veya uzun süreli tedavinin tiroid hormon düzeylerini etkilediğini göstermiştir. Çoğunlukla, uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımının tiroid fonksiyon bozukluğunu daha da arttırdığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalar, valproik asit tedavisi tamamlandıktan sonra azalmış FT4 ve artan TSH düzeylerinin normal değerlere döndüğünü göstermiştir. Bu çalışmaların bulguları, uzun süreli valproik asit kullanımının neden olduğu değişikliklerin geçici ve geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir (58) (59) (60) (61).

- **Koagülopati:** Edinilmiş von Willebrand hastalığı, Faktör XIII eksikliği veya VPA tedavisinin neden olduğu trombositopeni hakkında çeşitli vaka raporları yayınlanmıştır. VPA tedavisinde bu kan pıhtılaşma bozukluklarının insidansı bilinmemektedir ve klinik önemi hala belirsizdir. Edinilmiş von Willebrand hastalığı, travma veya postoperatif kanama nedeniyle artan kan kaybı ile sonuçlanabilir. Hemostatik yan etkilerin çoğu doza bağımlıdır. Antikonvülsan etki için gerekli değilse, ilaç konsantrasyonlar >100 mg/l'den

kaçınılmalıdır. Von Willebrand faktörü ve Faktör XIII, kanama eğiliminde artış gözlemlendiğinde veya cerrahi işlemlerden önce incelenmelidir. Laboratuvar bulguları patolojik ise ileri tetkikler yapılmalıdır (62).

-Trombositopeni: Valproik asit tedavi başlangıcından birkaç ay sonra yetişkinlerin %6-33'ünde trombositopeni bildirilmiştir. Dolaşımdaki immünoglobulin M (IgM) antikoru, miyelosupresyon veya doğrudan ilaç toksisitesi gibi farklı etiyolojiler öne sürülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda yaşlı hastalarda %54, genç hastalarda %13 oranında trombositopeni atağı görülmüştür. Valproik asit alan yaşlı hastalarda trombosit sayılarının düzenli olarak 3 ayda bir takip edilmesi önerilmektedir (63) (64) (65).

-Teratojenite: Özellikle endişe verici olan, hamilelik sırasında VPA kullanımıyla çoğu spina bifida olan nöral tüp defekti riskinin %1-2'sidir. Bu, genel popülasyondaki nöral tüp defektlerinin yaygınlık oranınının 10 ila 20 katıdır. Önde gelen mekanizma olarak, hidrojen peroksit üretimi ve ardından gelen demir katalizli hidrosil radikallerinin oluşumu, VPA'nın neden olduğu toksisiteye aracılık eden spesifik reaktif oksijen türleri olabilir, ancak yeterli folat tüketiminin koruyucu bir etkisi olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (46)

- Minör nörolojik yan etkiler: Tremor ve sedasyon, ayrıca baş ağrısı, diplopi ve baş dönmesi VPA tedavisinin olası yan etkileridir. Genellikle geçicidirler, ancak dozun azaltılmasına ve hatta ilacın kesilmesine yol açabilirler.

Valproik asit kullanan hastalarda Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) gibi yan etkiler ağırlıklı olarak erişkinlerde bildirilmiş olup çocuklarda tanımlanan izole vakalar görülmüştür. Ayrıca çocuklarda ölümcül sonuçları olan Aplastik anemi vaka raporları bildirilmiştir (66) (67)

2.2 Nonalkolik steatohepatit tanımı

Nonalkolik (alkolik olmayan) yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), artan aşırı kilo ve obezite oranlarına paralel olarak artan prevalansı ile çocuklarda en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır (68). Tanı kriterleri, aşırı alkol alımı olmayan bir kişide viral, otoimmün, kalıtsal metabolik veya ilaca bağlı karaciğer hastalıkları kanıtı olmayıp makroveziküler steatozlu hepatositlerin \geq %5 olmasıdır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, genetik ve epigenetik etkilerin bir kombinasyonundan kaynaklanmakta olup hepatoselüler yağ birikiminden (izole steatoz), hepatoselüler steatoz, hepatik hücre hasarı, nekroinflamasyon ve fibrozis olmak üzere farklı histolojik özellikleri bulunan nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak bilinen ileri bir karaciğer hasarı formuna kadar uzanan bir spektrumu kapsar. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, yağ dokusu ve barsaklar dahil olmak üzere çeşitli ekstrahepatik organları etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Nonalkolik steatohepatit, izole steatoza gerileyebilen veya siroza yol açan ilerleyici fibrozise neden olabilen dinamik bir durumdur (69) (70). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı toplumda %10 ile %30 arasında değişmektedir. Yapılan bir meta-analizde, NAYKH'nin 2016 yılında küresel prevalansının %25.2 olduğu ve Orta Doğu ile Güney Amerika'da en yüksek, Afrika'da ise en düşük prevalansa sahip olduğu görülmüştür (71). Çocuklar arasında ortalama NAYKH prevalansı ise genel popülasyonda %7,6, pediatrik obezite kliniklerinde ise %34,2 bulunmuştur (72).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı çoğunlukla asemptomatik olup obezite ve metabolik sendromda görülen hipertansiyon, dislipidemi, abdominal yağlanma, insülin direnci veya diyabet ile ilişkilidir. Yüksek prevalansına rağmen, NAYKH'li olguların sadece küçük bir kısmında NASH vardır. Nonalkolik steatohepatit sonucunda karaciğer fibrozu, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) riski daha yüksektir. Basit karaciğer yağlanması olan hastalar genel popülasyona benzer bir yaşam beklentisine sahipken, NASH'li hastalarda esas olarak kardiyovasküler ve karaciğer ile ilgili nedenlere bağlı olarak sağkalımda azalma vardır (73).

2.2.1. Nonalkolik steatohepatit patogenezi

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) terimi, basit yağ birikiminden (yağlı karaciğer veya steatoz), klinik sonuçlarıyla birlikte nonalkolik steatohepatit (NASH), fibroz ve siroza kadar geniş bir hastalık yelpazesini kapsar. Genel popülasyonda NAYKH prevalansı yüksek olmasına rağmen, hastaların büyük çoğunluğunda basit steatoz vardır. NAYKH tanısı konan hastaların sadece %5-10'u NASH geliştirmekte ve bunların %30'unda siroz gelişmektedir (74).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişimi ve ilerlemesinin altında yatan mekanizma karmaşık ve çok faktörlüdür. Başlangıçta 'iki vuruş hipotezine' yol açan farklı teoriler formüle edilmiştir. Buna göre, sedanter yaşam tarzına, yüksek yağlı beslenmeye, obeziteye ve insülin direncine bağlı olarak karaciğerde lipit birikimi, ilk vuruş olarak belirtilir ve karaciğeri 'ikinci vuruş' için daha duyarlı hale getirir. İnflamasyon ve fibrozisi başlatmak için ikinci bir saldırı gereklidir (75).

İnsülin direnci, steatoz/NASH gelişiminde anahtar faktörlerden biridir ve artan hepatik de novo lipogenez ve yağ dokusu lipolizinin bozulmuş inhibisyonu ile sonuçlanır, bunun sonucunda karaciğere yağ asitlerinin akışı artar. Ayrıca, değişmiş bağırsak florası, bağırsakta daha fazla yağ asidi üretimine, artan ince bağırsak geçirgenliğine ve dolayısıyla artan yağ asidi emilimine, inflamatuvar yolların aktivasyonuna, TNF-a ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına katkıda bulunan dolaşımdaki moleküllerin seviyelerinin yükselmesine yol açar. İnsülin direnci ayrıca, adipokinlerin ve inflamatuvar sitokinlerin üretim ve sekresyonunun değişmesiyle birlikte adipoz doku disfonksiyonunu da sağlar. Lipidler karaciğerde trigliseritler şeklinde birikir ve aynı zamanda yüksek seviyelerde serbest yağ asitleri, serbest kolesterol ve diğer lipid metabolitlerinden kaynaklanan artan lipotoksisite ile sonuçlanır. Bunun sonucunda, oksidatif stres ile mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve reaktif oksijen radikallerinin üretimi artar, endoplazmik retikulumda stresle ilişkili mekanizmalar aktive edilir ve bunların tümü hepatik inflamasyona yol açar. Genetik faktörler veya epigenetik modifikasyonlar hepatosit yağ içeriğini,

enzimatik süreçleri ve karaciğer inflamatuvar ortamını etkiler, böylece stabil basit steatoz evresinde (NAYKH) kalma veya inflamasyona, fibrozise (NASH) ilerleme durumunu belirler (76).

2.2.2. Nonalkolik steatohepatit tanı yöntemleri

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısında karaciğer biyopsisi, yağlı karaciğeri, NASH'den ayırt etmek ve fibrozisi evrelemek için altın standarttır. Ancak son zamanlarda fibrozis için birkaç invaziv olmayan belirteç tanımlanmıştır. Hepatik steatozun teşhisi için, klinik uygulamada karaciğer ultrasonografi kolaylıkla kullanılabilir ve %85'lik bir genel duyarlılık ve %94'lük özgüllük ile bu yöntem oldukça doğrudur. Hepatik steatoz tanısı için önerilen indeksler arasında yaygın olarak kullanılan yağlı karaciğer indeksi, hepatik steatoz tanısı koymada düşük bir duyarlılığa (%73) ve özgüllüğe (%74) sahiptir. Karaciğer sertliğini belirlemede kullanılan elastografi ölçümü ise yağlanmayı saptamak için %69 hassasiyete ve %82 özgüllüğe sahiptir (77). Görüntüleme tekniklerinden Bilgisayarlı Tomografi (CT), hepatositlerin steatoz oranı >%30'u olduğunda duyarlı olup steatoz ve NASH arasında ayırım yapmaz (74) (78).

Shear wave elastografi (SWE) bir non-invaziv dinamik ultrason tekniğidir. Bu teknik mekanik titreşimler aracılığıyla doku içerisinde laterale doğru yayılan taransvers shear wave dalgası (kayıcı dalga) oluşturulması temeline dayanır. Oluşturulan shear wave dalgasının dokuda inceleme bölgesindeki iki nokta arasındaki hareketi dedektörler aracılığıyla algılanır ve SWE hızı ölçümü yapılır. SWE hız ölçümü birimi m/ sn'dir; ancak kullanıcının tercihine bağlı olarak Young's modulus kullanılarak otomatik olarak kilopascals'a çevrilebilir (79) (80).

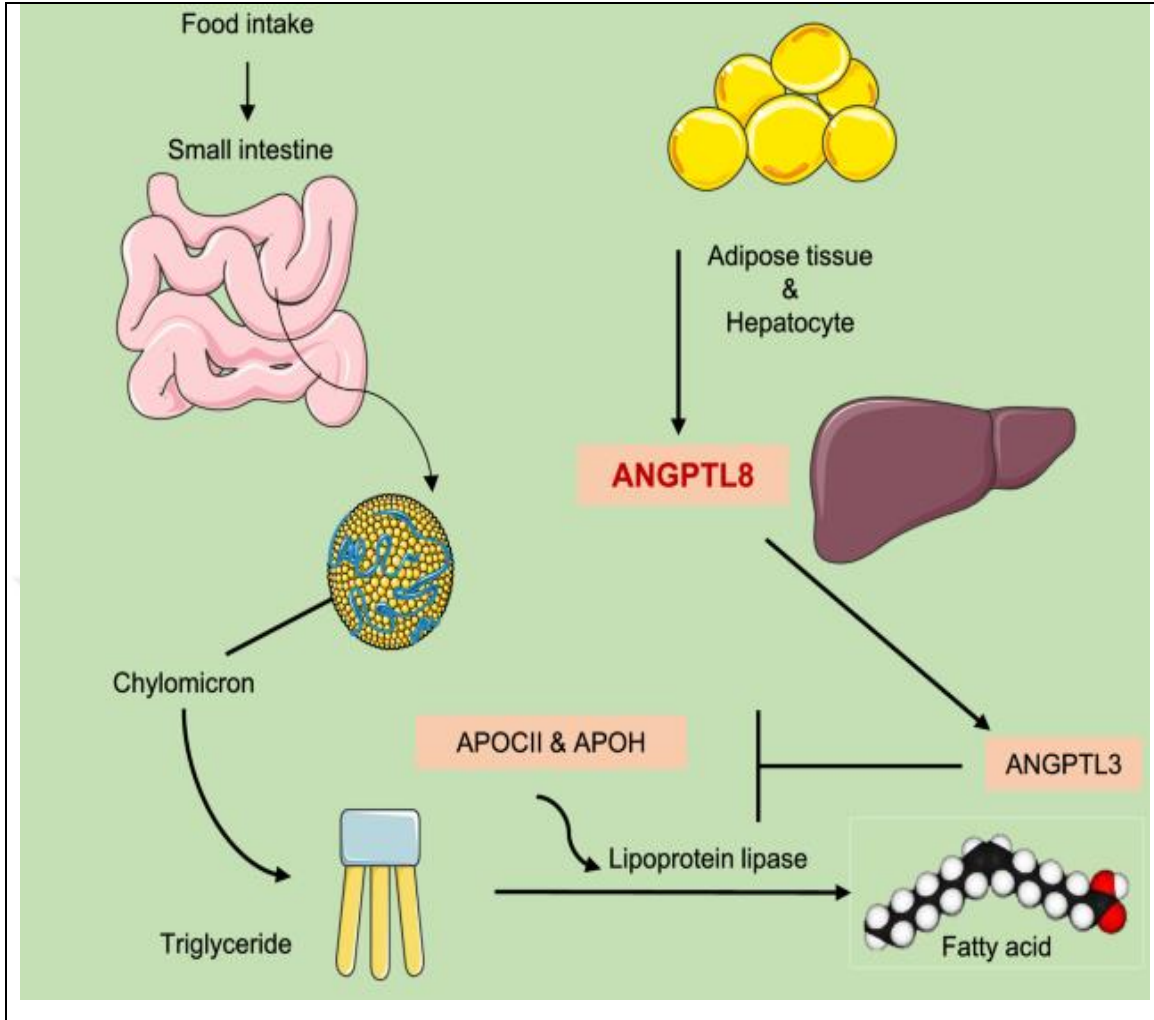
Shear-wave elastografi ile dokuların sertlik dereceleri non-invaziv olarak ölçülebilir. Dokuların sertlik derecesi arttıkça SWE hız değerleri de artar. Elastografi klinikte karaciğer, meme, prostat, tiroid bezi ve son zamanlarda plasenta..vb yumuşak dokuların görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Böylece dokulardaki inflamasyon, fibrozis veya malignite ayırımının yapılmasında önemli bir potansiyele sahiptir (79) (80) (81).

2.3. Betatrofin hormonu (Angiopoietin Benzeri Protein 8-ANGPTL8)

Ağırlıklı olarak farelerde karaciğer ve yağ dokusu tarafından salgılanan, ancak insanlarda esas olarak karaciğerde eksprese edilen, yeni tanımlanmış bir dolaşım hormonu olan betatrofinin, glukoz ve lipid metabolizmasında yer aldığı bildirilmiştir (82) (83) (84). Resmi olarak insandaki gen adı C19orf80 olup ayrıca Lipasin, ANGPTL8 ve betatrophin olarak da isimlendirilmiştir (85). Betatrofin, pankreatik β -hücre proliferasyonunu teşvik etme ve glukoz toleransını iyileştirmedeki rolü nedeniyle artan ilgi görmektedir. Betatrofin, hem lipoprotein lipaz aktivitesini hem de endotelial bölgelere taşınmasını kontrol eden mekanizmalarla ilişkilendirilmiş, ancak yeterince anlaşılmamıştır (86).

Lipoprotein lipaz (LPL), esas olarak yağ dokusu, iskelet kası ve kalpte parankimal hücrelerde sentezlenen, plazma lipoproteinlerdeki triaçilgliserollerin (TG) hidrolizi yoluyla lipoprotein metabolizmasında, lipoproteinlerin ve kalıntılarının reseptör aracılı endositozunda görev almaktadır (87). Betatrofinin in vitro olarak LPL aktivitesini inhibe edebildiği gösterilmiştir (83) (86) (88).

Anjiyopietin benzeri proteinler, LPL için potansiyel kontrol proteinleridir, ancak her birinin plazma konsantrasyonları trigliserid seviyeleri ile korele değildir (86) (89). ANGPTL8'in, ANGPTL3 ile etkileşimiyle kompleks oluşturup LPL inhibitörü olarak görev aldıkları ve ANGPTL8'in aşırı ekspresyonunun, ANGPTL3 varlığında trigliserid seviyesinin daha fazla artmasına yol açtığı bildirilmiştir (90) (91) (92).



Şekil 2.6. Betatrofin (ANGPLT8) etki mekanizması (93)

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Çalışma Grupları

Çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji polikliniğinde epilepsi tanısı ile az 3 ay süreyle VPA/NaV (valproik asid/sodyum valproat) kullandığı tespit edilen 8-15 yaş arasındaki olgular elektronik bilgi belge yönetim sistemi üzerinden tarandı. Veri tabanına kayıtlı telefon numaralarından olgular arandı. Aynı zamanda Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve yaşları 8-15 yaş arasında olan obez veya fazla kilolu olgular (ekzojen obezitesi olan, VPA/NaV kullanmayan olgular) çalışmaya davet edildi. Hastalara ve/veya ebeveynlerine çalışmanın içeriği, amacı, bireysel ve bilimsel faydaları anlatıldı. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan ve katılımı onaylayan kişilerin ebeveynlerinden ve kendilerinden yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bir hastanın otizm spektrum bozukluğu tanısı olması üzerine çalışma dışı bırakıldı. Toplam 36 VPA kullanan epilepsi hastası, 40 obez/fazla kilolu hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Çalışmaya katılmak için gönüllü olan,
- Yaşları 8-15 arasında olan,
- Çocuk Nöroloji polikliniğine başvuran ve en az 3 ay süreyle VPA/NaV monoterapisi kullandığı tespit edilen epilepsi tanılı olgular,
- Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran obez veya fazla kilolu hastalar (ekzojen obezitesi olan, VPA/NaV kullanmayan olgular) dahil edildi.

Obezite tanımı: Türk çocukları için belirlenen referans eğrilerine göre vücut kitle indeksinin (VKİ) 95. persentil ve üzerinde olması obeziteyi gösterir (94).

Fazla kilolu (overweight) tanımı: Vücut kitle indeksinin 85-95. persentil arasında olması fazla kilolu olarak tanımlanmaktadır (94).

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Kronik karaciğer hastalıkları,
- Hepatit virüs enfeksiyonları (Hepatit A,B,C virüsleri, CMV, EBV gibi)
- Kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar
- Endokrinolojik patolojilere bağlı gelişen endojen obezite (Cushing hastalığı, hipotiroidi gibi)
- Metabolik ve otoimmün hastalıklar,
- Malnutrisyonu olan hastalar dışlanacaktır.

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Antropometrik ölçümler

Tüm olguların vücut ağırlığı (kg) ve boy (cm) ölçümleri Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde yapıldı. Vücut ağırlığı ölçümü sabah aç karnına, olgu ayakkabısını çıkardıktan sonra ince kıyafetle 100 g'a duyarlı standart tartı ile ölçüldü. Boy ölçümü ise olgu ayakkabısını çıkardıktan sonra stadiometrenin (duvara monte boy ölçer) önüne geçerek gözleri dümdüz karşıya bakacak şekilde, sırtı duvara dönük olarak ölçüldü. Tüm olguların Vücut Kitle İndeksi (VKİ), vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğunun karesi (m²) formülü ile hesaplandı. Boy ve ağırlık persentilleri Türk çocukları için referans büyüme eğrileri kullanılarak hesaplandı (94). Boy ve ağırlık ölçümü sonrasında olguların puberte evresi, seksüel olgunlaşma evrelerini gösteren Tanner evrelemesine göre yapıldı. Tüm antropometrik ölçümler aynı yöntemle ve aynı kişi tarafından yapıldı.

3.2.2. Sosyodemografik ve klinik veri formu

Araştırma ekibi tarafından hazırlanan olgu rapor formunda olgunun yaşı, cinsiyeti, boy, kilo, bilinen ek kronik hastalığının olup olmadığı sorgulandı. Epilepsi grubunda ise ayrıca hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı, ilaç kullanma süresi, ilaç dozu soruldu. Tüm olguların karaciğer shearwave ultrasonografi verileri ve kan tetkik sonuçları olgular numaralandırılarak isimsiz olarak olgu rapor formuna kaydedildi.

3.2.3. Kan tetkiklerinin elde edilmesi

Olgulardan alınan kan örnekleri prospektif olarak toplandı. Glukoz, insülin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, serum valproik asit düzeyi (VPA kullanan olgular) ve serum betatrofin düzeyi için sarı kapaklı vakumlu plastik jelli tüp içerisine 2,5 cc venöz kan örneği alındı. Glukoz, insülin, ALT, AST, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, serum valproik asit düzeyi için alınan serum numuneleri hizmet alımı yapılarak Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında rutin prosedürler ile çalışıldı. Biyokimya testleri (glukoz, insülin, ALT, AST, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, valproik asit düzeyi); spektrofotometrik teknikle tam otomatik otoanalizörde, immunassay testleri (insülin hormonu) ise kemilüminesans veya elektrokemilüminesans teknikle tam otomatik immunanalizörde çalışıldı. Glukoz, insülin, ALT, AST, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid testlerinin sonuçları aynı gün içinde, valproik asit düzeyi ise çarşamba günleri sonuçlandı. Homeostasis model assessment insülin direnci (HOMA-IR) indeksi, açlık insülin (mIU/ml) x açlık glukoz (mg/dL)/405 formülü ile hesaplandı, prepubertal >2.5, pubertal >4'ün üzeri anlamlı kabul edildi (95) (96). Hizmet alımı yapılan biyokimyasal tetkikler çalışıldıktan sonra kalan santrifüjlenmiş serum numuneleri numaralandırılmış Eppendorf tüplerine aktararak serum betatrofin düzeyi analizi yapılana kadar Çanakkale Onsekiz Mart Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı içerisinde bulunan soğutucu içerisinde -20°C'de uygun şartlarda saklandı.

3.2.3.1. Serum betatrofin analizi

Serum betatrofin düzeylerinin ölçümü ELİSA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi kullanılarak çalışıldı. Betatrofin ölçümleri için USCN marka hazır kit (Catalog no: SEW803hu, Wuhan USCN Business Co,Ltd, Wuhan, Çin) kullanıldı. Betatrofin testlerinin duyarlılığı 0,056 ng/mL ve saptama aralığı 0,156-10 ng/mL idi. Test içi ve testler arası varyasyon katsayıları (CV) sırasıyla <%10 ve <%12 idi. Tüm ölçümler üretici firmanın önerilerine uygun olacak şekilde gerçekleştirildi.

Serum betatrofin analiz süreci;

1. Örnekler, ölçüm yapılmadan bir gece önce 4°C sıcaklıktaki buzdolabına alındı.
2. ELISA yöntemi ile çalışılmadan önce serum örneklerinin 1,5 saat oda ısısında beklemesine izin verildi.
3. Her kuyucuğa 100µL numune eklendi ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
4. Aspire edildikten sonra, 100µL hazırlanmış Saptama Reaktifi A eklendi ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Aspire edildi ve 3 kez yıkandı.
5. 100µL hazırlanmış Saptama Reaktifi B eklendi ve 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Aspire edildi ve 5 kez yıkandı.
6. 90µL Substrat Solüsyonu eklendi ve 37°C'de 10-20 dakika inkübe edildi.
7. 50µL Durdurma Solüsyonu eklendi ve ardından hemen 450nm'de okundu.

3.2.4. Karaciğer shearwave elastografi ölçümü

Karaciğerde hepatostetoz değerlendirilmesi ve karaciğer shear wave elastografi (SWE) ölçümleri alanında deneyimli radyoloji uzmanı tarafından Samsung RS80A Prestige 2014 (Samsung Medison Co. Ltd., Seoul Korea) cihazı ve C1-7A konveks probu kullanılarak gerçekleştirildi. Karaciğer SWE ölçümleri cihazda yer alan S-Shearwave uygulaması ile üreticinin tavsiye ettiği protokole uygun olarak gerçekleştirildi. Hastalardan incelemeden önce en az 4 saatlik açlık süresine uymaları istendi. İnceleme sırasında hastalar supin pozisyonunda yatırıldı, sağ kolunu kaldırıp göğsüne koyması istendi. Karaciğer sağ lob boyutu midklaviküler hatta sagittal planda en geniş yerinden ölçüldü.

Karaciğer parankim ekojenitesi sağ böbrek korteksi ekojenitesi referans alınarak 4 grupta sınıflandırıldı. Buna göre grade-0: normal, grade-1: hafif yağlanma – ekojenitede hafif artma ancak portal venlerin duvarları ve diafragma normal görünümde, grade-2: orta derecede yağlanma- ekojenitede orta derecede artma ve portal ven duvarları ve diafragma iyi seçilemiyor, grade-3:

şiddetli yağlanma - ekojenitede belirgin artma portal ven duvarları ve diafragma görülmüyor olarak belirlendi (97). Ultrason probu karaciğerin sağ lob segment-5'i iyi görülecek şekilde interkostal aralığa ve karaciğer kapsülüne dik olarak yerleştirildi. Ölçüm sırasında probun sabit olması hareket etmemesi sağlandı. SWE ölçüm kutusu karaciğer kapsülünden en az 1.5 cm uzakta, ancak cilt yüzeyinden 6 cm' den derin olmayan vasküler yapılar ve kalsifikasyon ..vb fokal lezyonlardan uzakta bir yere yerleştirildi. SWE ölçüm kutusu ekrandaki görüntü alanının tercihen ortasına yerleştirildi. Ölçüm sırasında hastadan nefesini tutması istendi ve inspiyumun ortasında ölçüm yapılmaya dikkat edildi.

3.2.5 Etik Kurul İzni

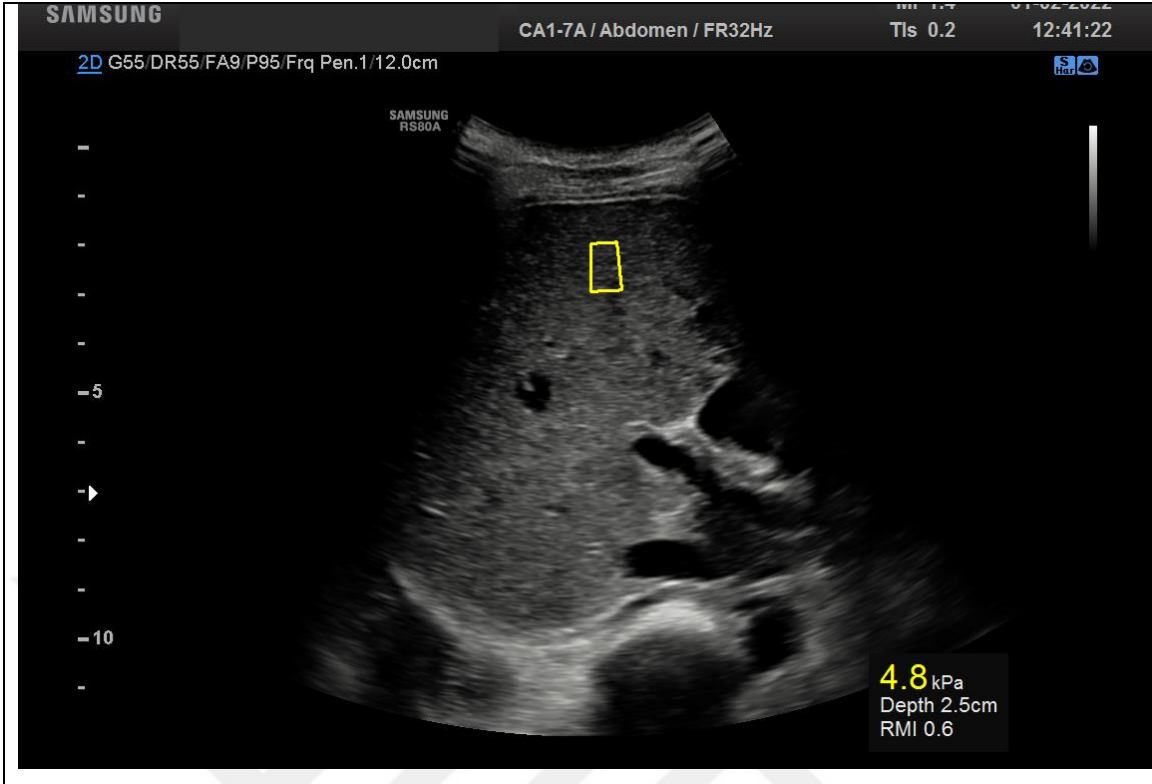
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan 09.06.2021 tarih ve 06-12 nolu, 2011-KAEK-27/2021-E.2100057814 sayılı etik kurul onayı alındı.

3.2.6 T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Onayı

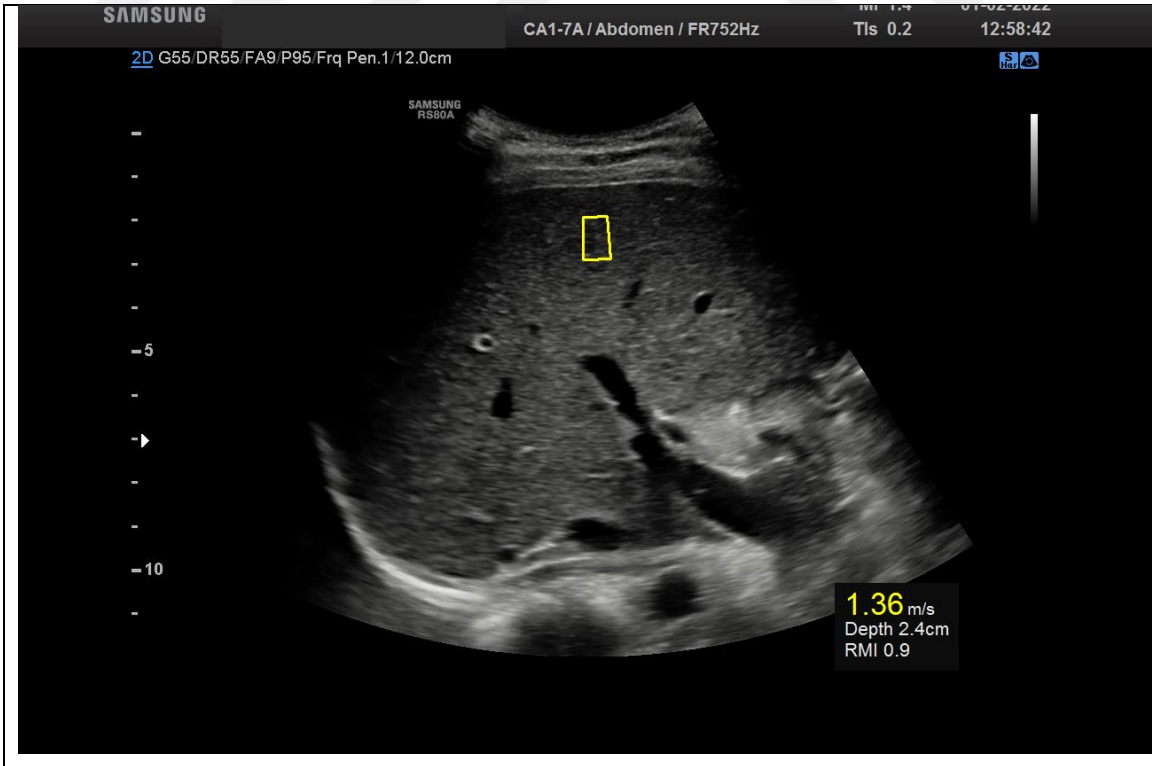
Çalışmanın gözlemsel ilaç çalışması olması nedeniyle T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna başvurulmuş ve 24.08.2021 tarihinde onay alınmıştır.

3.2.7 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics ver 23.0 kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildikten sonra ikili gruplar arası karşılaştırmalar uygun hesaplama yöntemleri ile (normal dağılım şartı sağlandığında Independent Samples t Testi veya normal dağılım şartı sağlanamadığında Mann-Whitney U testi ile) yapılmıştır. İki grup arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Pearson Ki-Kare testi ile yapıldı. Tüm istatistiksel hesaplamalarda $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.



Şekil 3.1.Karaciğer shearwave elastografi ölçümü (kPa)



Şekil 3.2.Karaciğer shearwave elastografi ölçümü (m/s)

4.BULGULAR

Araştırmamıza 36 (%47,4) VPA kullanan epilepsi hastası, 40 (%52,6) obez/fazla kilolu hasta olmak üzere toplamda 76 olgu alındı. VPA grubunun yaş ortalaması $12,16 \pm 2,60$ yıl, obez grubunda ise $11,09 \pm 2,41$ yıl olarak saptandı. Tablo 4.1 de VPA ve obez grubunun sosyodemografik ve antropometrik özellikleri verilmiştir. VPA ve obez gruplarının hepatomegali, karaciğer boyut ortalamalarının ve karaciğer hepatosteatoz evrelemesinin karşılaştırılması tablo 4.2 de sunulmuştur. Obez grubunun ağırlık ortalamaları $63,16 \pm 21,73$ kg ile VPA grubundaki ağırlık ortalamasına ($42,37 \pm 14,49$ kg) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < ,001$). Obez grubunda VKİ değerlerinin de anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p < ,001$). Diğer demografik özelliklerin VPA ve obez gruplarında benzer dağılıma sahip olduğu görüldü ($p > 0,05$). Çalışmamızda VPA ve obez gruplar arasından yaş dağılımı ($p = 0,056$) ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p = 0,981$). Gruplar arasında boy ortalaması (Mann Whitney U testinde $p = 0,614$) ve Tanner evrelemesi arasında da herhangi bir farklılık saptanmadı ($p = 0,740$).

Tablo 4.1 VPA ve Obez grubunun sosyodemografik ve antropometrik özellikleri

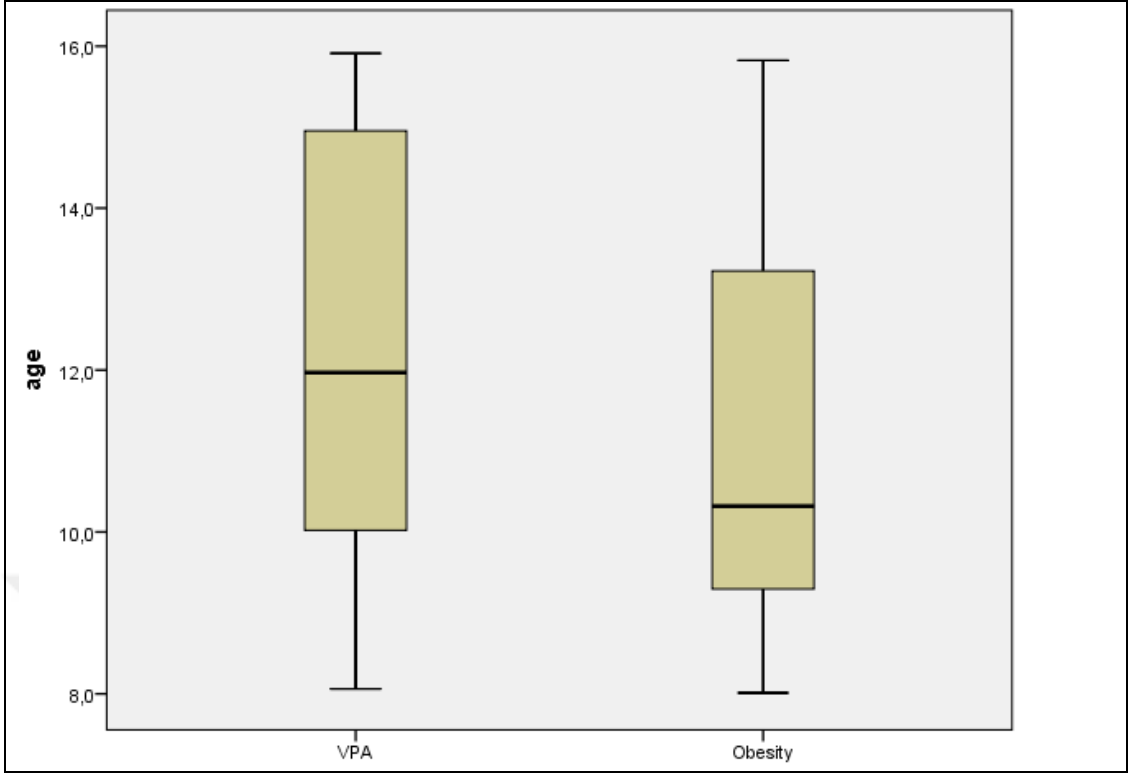
	VPA grubu ORT\pmSS (min-maks)	Obez grubu ORT\pmSS (min-maks)	p değeri
Yaş (yıl)	12,16 \pm 2,60 (8,1-15,9)	11,09 \pm 2,41 (8-15,8)	0,056 ^a
Ağırlık (kg)	42,37 \pm 14,49 (26-83,6)	63,16 \pm 21,73 (32,5-110,1)	<,001*
Boy (cm)	149,68 \pm 12,82 (128-178)	149,14 \pm 15,63 (124,7-190,9)	0,614 ^a
VKİ (kg/m²)	18,53 \pm 4,0 (13,8-28,6)	27,64 \pm 5,84 (20,3-48)	<,001 ^a
Erkek n (%)	17 (%47,2)	19 (%47,5)	0,981**
Kız	19 (%52,8)	21 (%52,5)	
Tanner evresi n (%)			0,740**
prepubertal	13 (%36,1)	13 (%32,5)	
pubertal	23 (%63,9)	27 (%67,5)	

n: sayı, %:sıra yüzdesi SS: Standart Sapma, ORT: ortalama U değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.

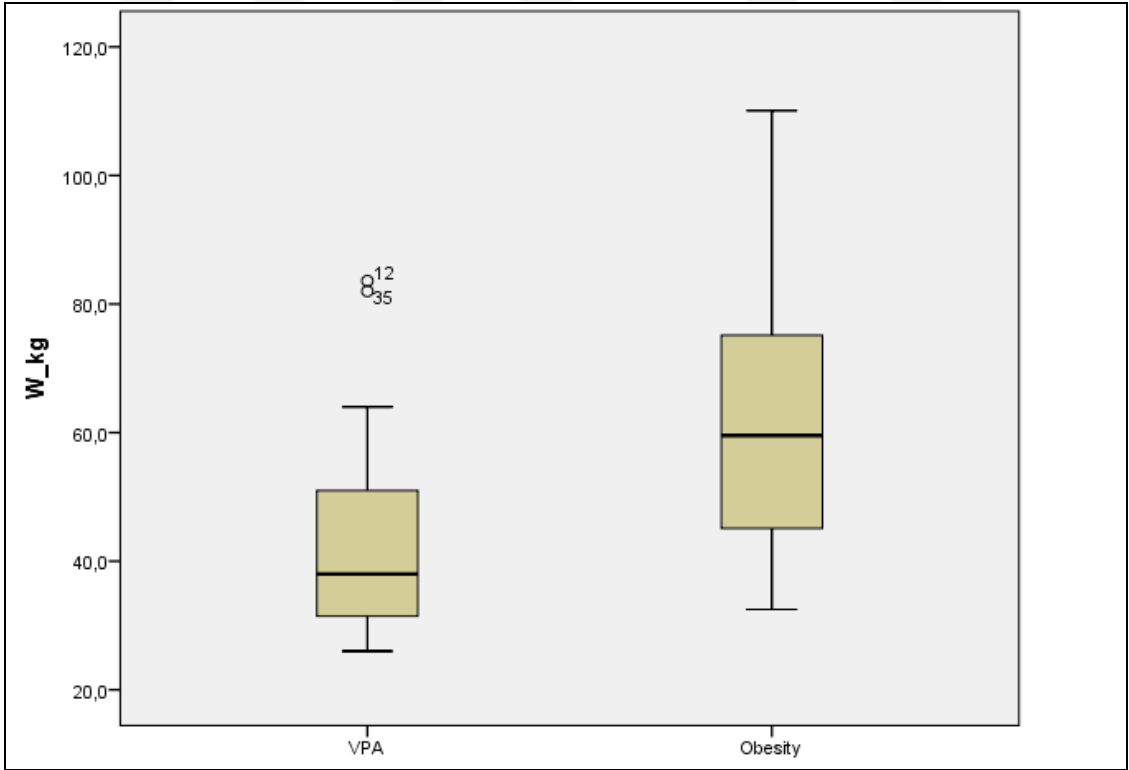
^a*Mann Whitney U testi ile p değerleri bulundu*

* *Independent samples T test sonucu: p < .001*

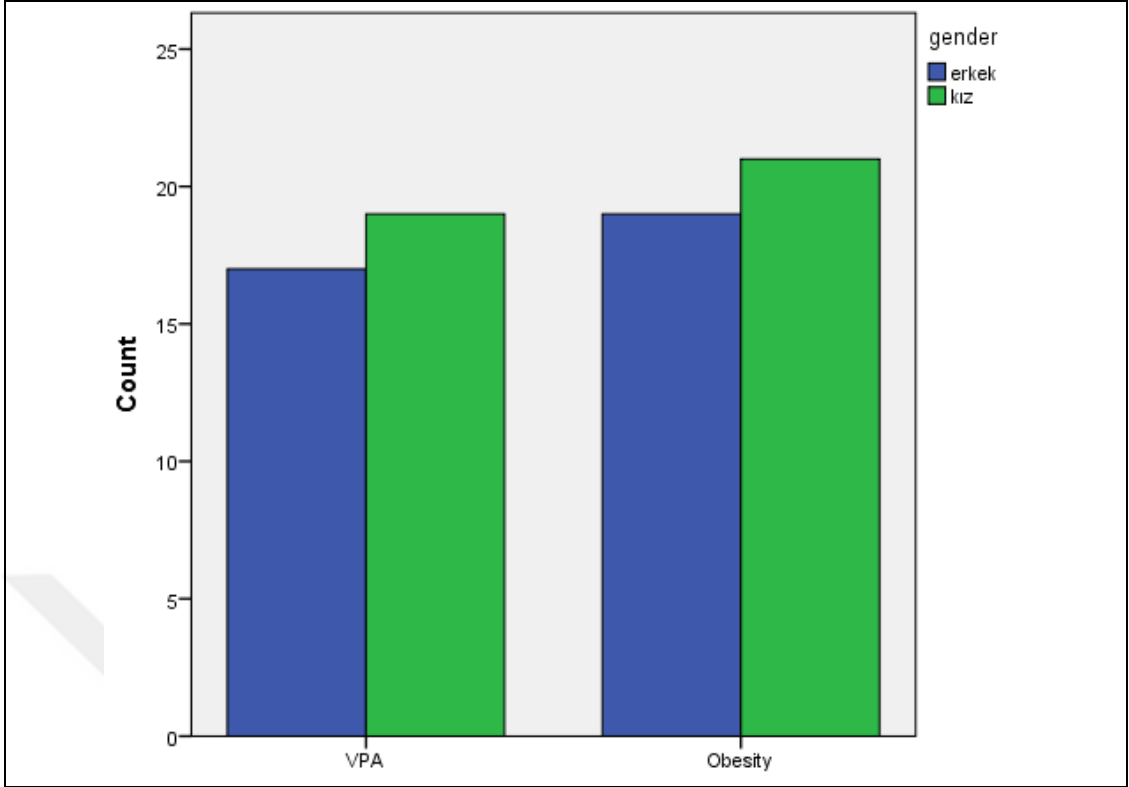
** *Pearson Ki-kare testi ile p değerleri bulundu*



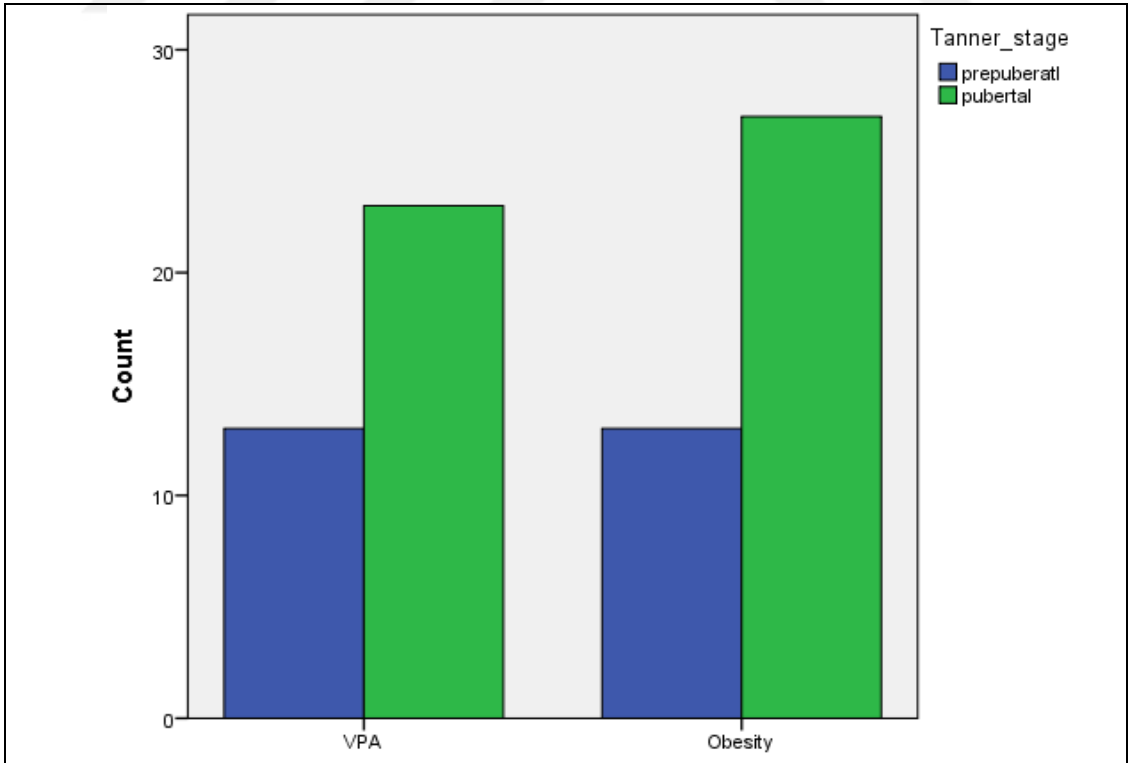
Şekil 4.1. VPA ve Obez gruplarının yaş dağılımı (Mann Whitney U testi ile $p=0,056$ bulundu, age: yaş, obesity: obez grup)



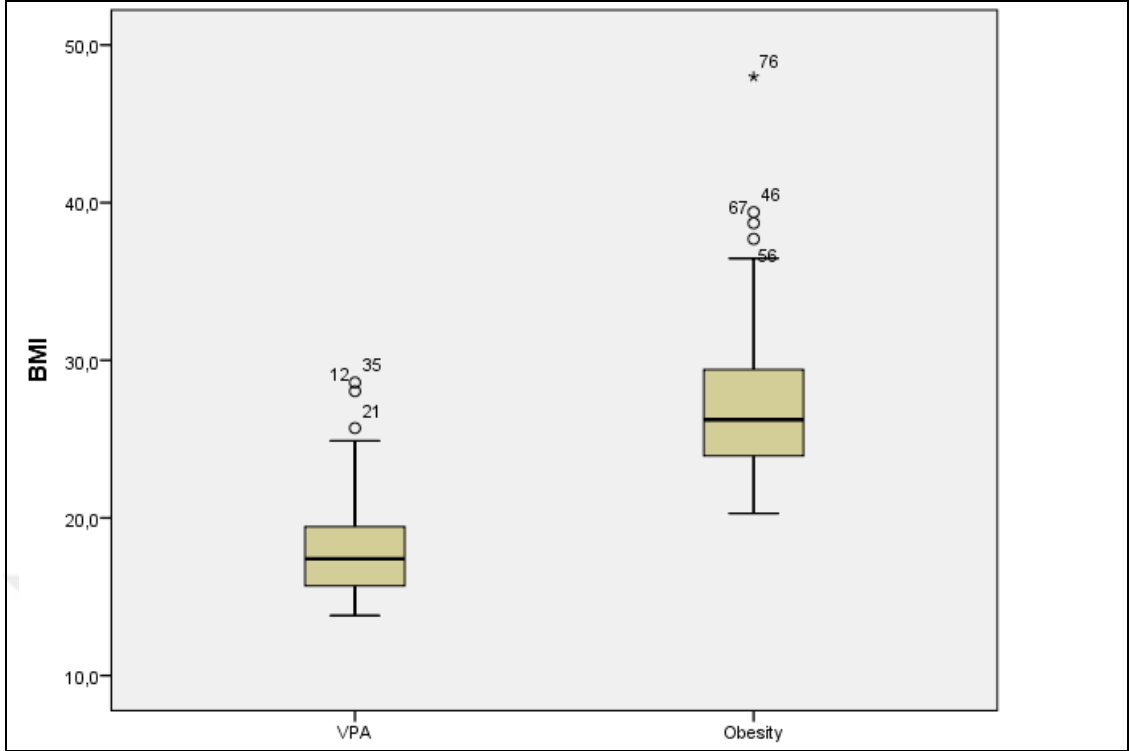
Şekil 4.2. VPA ve Obez gruplarının vücut ağırlığı dağılımı (Independent Samples T test sonucunda $p<.001$, W-kg: ağırlık, obesity: obez grup)



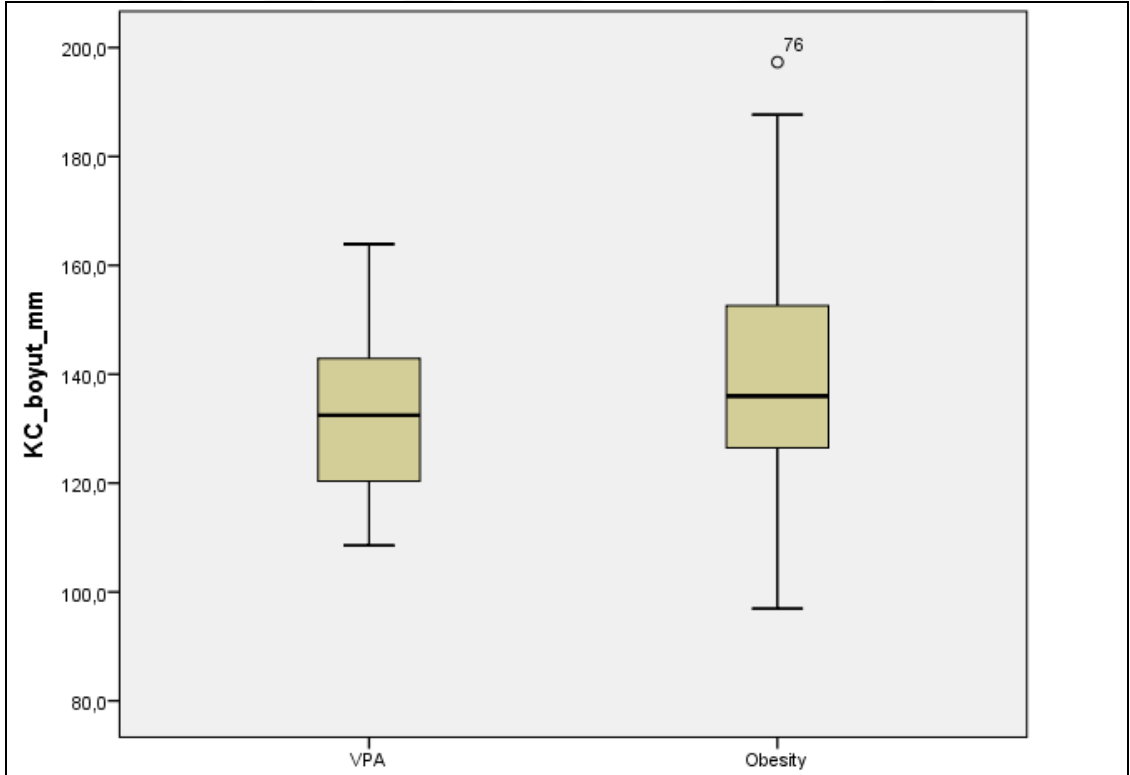
Şekil 4.3. VPA ve Obez gruplarının cinsiyet dağılımı (Pearson Ki-kare testinde $p=0,981$, gender: cinsiyet, count: sayı, obesity: obez grup)



Şekil 4.4. VPA ve Obez gruplarının Tanner evrelemesi (Pearson Ki-kare testinde $p=0,740$, Tanner stage: Tanner evresi, count: sayı, obesity: obez grup)



Şekil 4.5. VPA ve Obez gruplarının VKİ dağılımı (Mann Whitney U testi ile $p < .001$, BMI: Vücut kitle indeksi, obesity: obez)



Şekil 4.6. VPA ve Obez gruplarının karaciğer boyutlarının (mm) dağılımı ($p = 0,085$, obesity: obez)

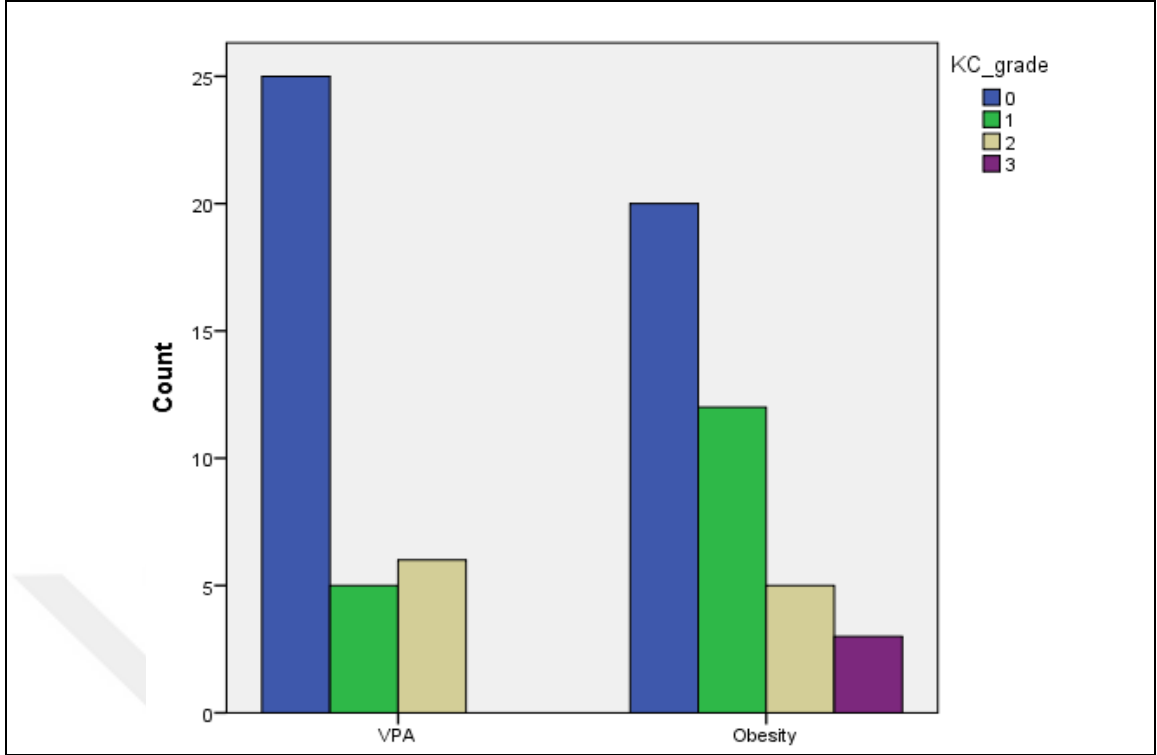
Karaciğer boyutları, hepatomegali ve karaciğer hepatosteatoz evrelemesi tablo 4.2’de sunulmuştur. Karaciğer boyutları incelendiğinde Leven test p değeri 0.195 bulundu, varyansların homojen dağıldığı görüldü ve gruplar arasında karaciğer boyutları arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0.085). Türk çocukları için belirlenen karaciğer boyutları referans verileri kullanılarak olguların karaciğer boyutları hepatomegali açısından değerlendirildi (98). Hepatomegali, obez grubunda n=20 (%50) Pearson Ki-Kare testinde anlamlı olarak artmış bulundu (p=0,025). VPA ve Obez grupları arasında karaciğer hepatosteatoz evrelemesinde Pearson Ki-Kare testine göre anlamlı fark saptanmadı (p=0,096).

Tablo 4.2. VPA ve Obez gruplarının karaciğer boyutları, hepatomegali ve hepatosteatoz evreleri

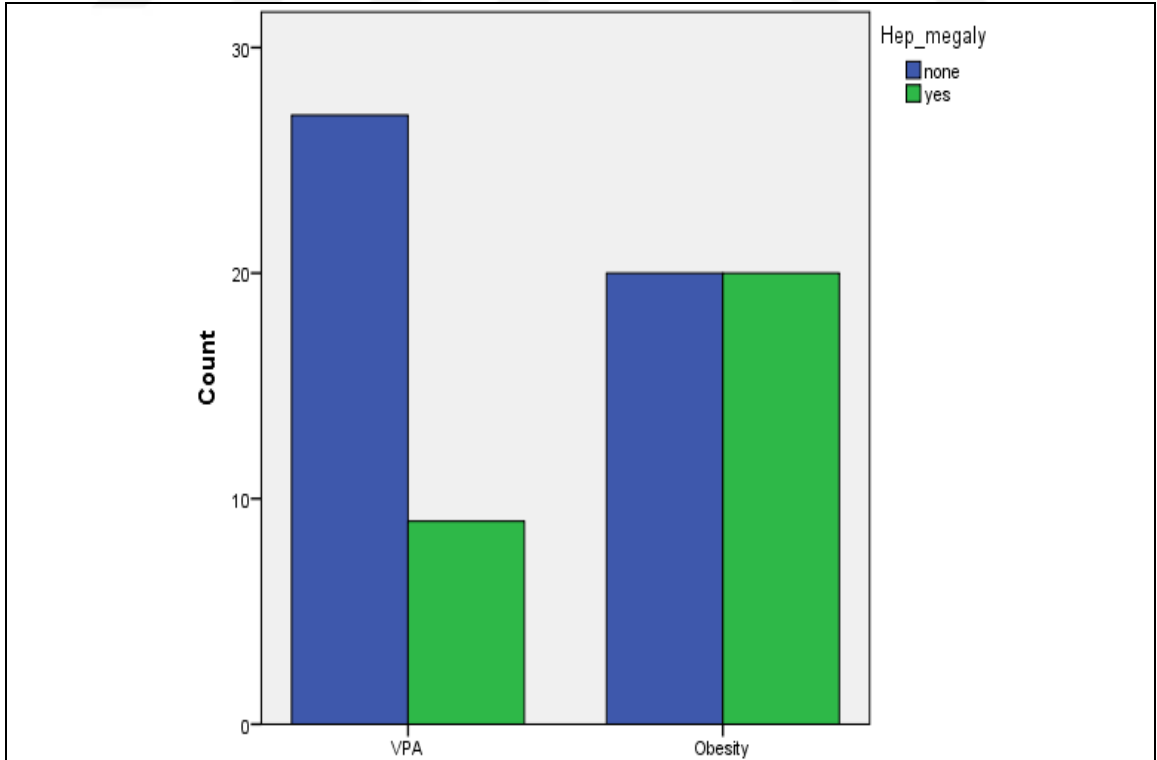
	VPA grubu ORT±SS (min-maks)	Obez grubu ORT±SS (min-maks)	p değeri
Karaciğer boyutu (mm)	133,38 ± 15,75 (108,6-163,9)	140,80 ± 20,63 (97,0-197,3)	0,085*
Hepatomegali Yok/Var n (%)	27(%75)/9(%25)	20(%50)/20(%50)	0,025*
Hepatosteatoz Yok/Var n (%)	25(%69,4)/11(%32,9)	20(%50)/20(%50)	0,085*
Hepatosteatoz n (%)			
Evre-0	25 (%69,4)	20 (%50)	0,096*
Evre-1	5 (%13,9)	12 (%30)	
Evre-2	6 (%16,7)	5 (%12,5)	
Evre-3	0	3 (%7,5)	

n: sayı, %:sıra yüzdesi, SS: Standart Sapma, ORT: ortalama U değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.

** Pearson Ki-kare testi ile p değeri bulundu*



Şekil 4.7. VPA ve Obez gruplarının karaciğer hepatosteatoz evreleri (Pearson Ki-Kare testinde $p=0,096$, count: sayı, obesity: obez, kc grade: karaciğer steatoz evresi)



Şekil 4.8. VPA ve Obez gruplarının hepatomegali dağılımı (Pearson Ki-Kare testinde $p=0,025$, count: sayı, none: yok, yes: var, hepatomegaly: hepatomegali)

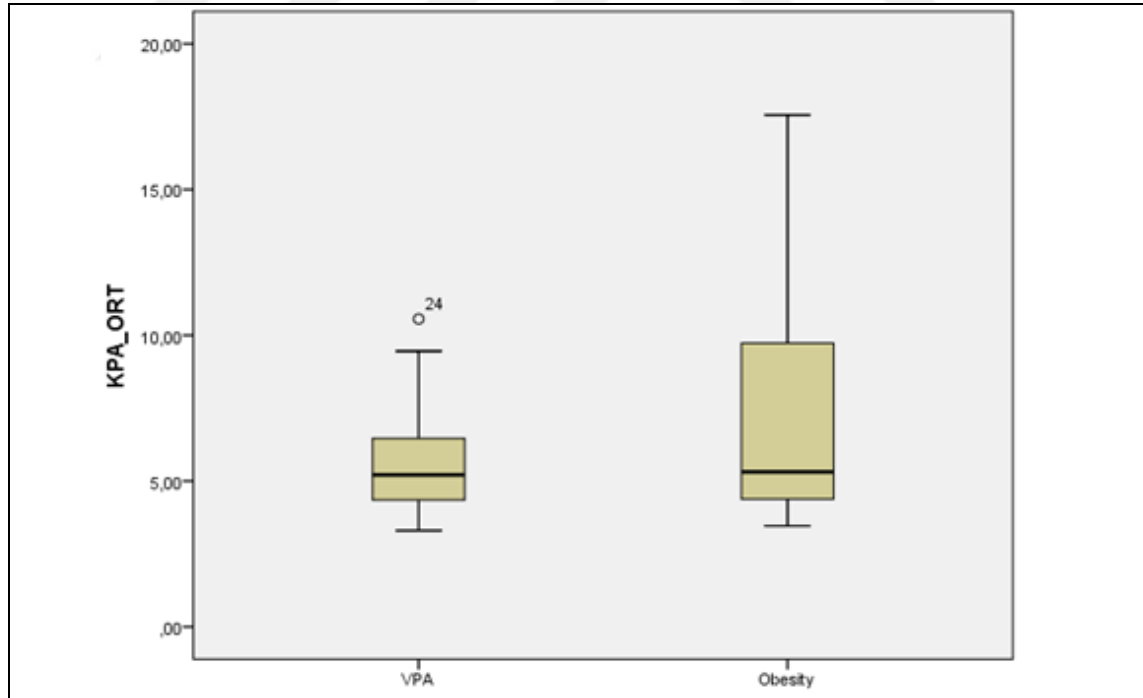
Karaciğer shearwave elastografi ölçümleri tablo 4.3'te sunulmuştur. Karaciğer shearwave kPa (kilopascal's) elastisite ölçümlerinde VPA ve Obez grupları arasında Mann-Whitney U testinde fark bulunmadı (p=0,197). Shearwave elastografide m/s cinsinden elastisite ölçümlerde Mann-Whitney U testinde VPA ve Obez grupları arasında fark görülmedi (p=0,212).

Tablo 4.3. VPA ve Obez grubunun SWE ölçümleri

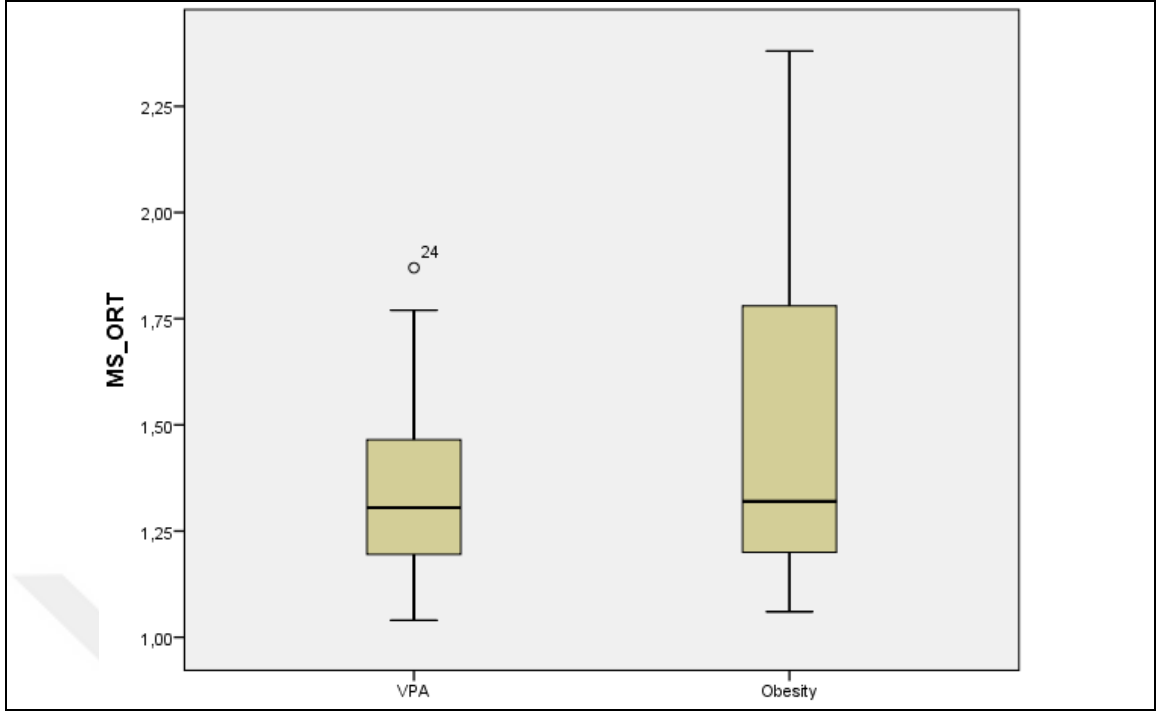
	VPA grubu ORT±SS (min-maks)	Obez grubu ORT±SS (min-maks)	p değeri
SWE elastisite ortalaması (kPa)	5,63 ± 1,74 (3,30-10,56)	7,22 ± 3,75 (3,46-17,56)	0,197*
SWE elastisite ortalaması (m/s)	1,34 ± 0,20 (1,04-1,87)	1,48 ± 0,35 (1,06-2,38)	0,212*

SS: Standart Sapma, ORT: ortalama U değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.

*Mann Whitney U testi ile p değeri bulundu.



Şekil 4.9. VPA ve Obez gruplarının shearwave elastisite kPa (kilopascal's) ölçümleri (Mann-Whitney U testinde p=0,197, obesity: obez)



Şekil 4.10.VPA ve Obez gruplarının shearwave elastisite (m/s) ölçümleri (Mann Whitney U testinde $p=0,212$, obesity: obez)

VPA ve Obezite gruplarında kan tetkikleri değerlendirilmesi tablo 4.4'te sunulmuştur. Glikoz değerinde VPA ve Obez grupları arasında Independent samples T testinde anlamlı farklılık saptanmadığı görüldü ($p=0.867$). VPA ve Obez grupları arasında; Obez grupta insülin değeri ($p<.001$) ve HOMA-IR indeksi ($p<.001$) Mann Whitney U testinde anlamlı olarak yüksek sonuçlandı. VPA ve Obezite grupları arasında AST değeri arasında fark görülmez iken ($p=0.696$), ALT değeri Obez grupta anlamlı olarak yüksek sonuçlandı ($p <.001$). TG ve LDL değerleri de Obez grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. HDL ise VPA grubunda yüksek sonuçlandı ($p=0.003$). VPA ve Obez grupları arasında kolesterol değerinin karşılaştırılmasında ise anlamlı fark görülmedi ($p=0,121$).

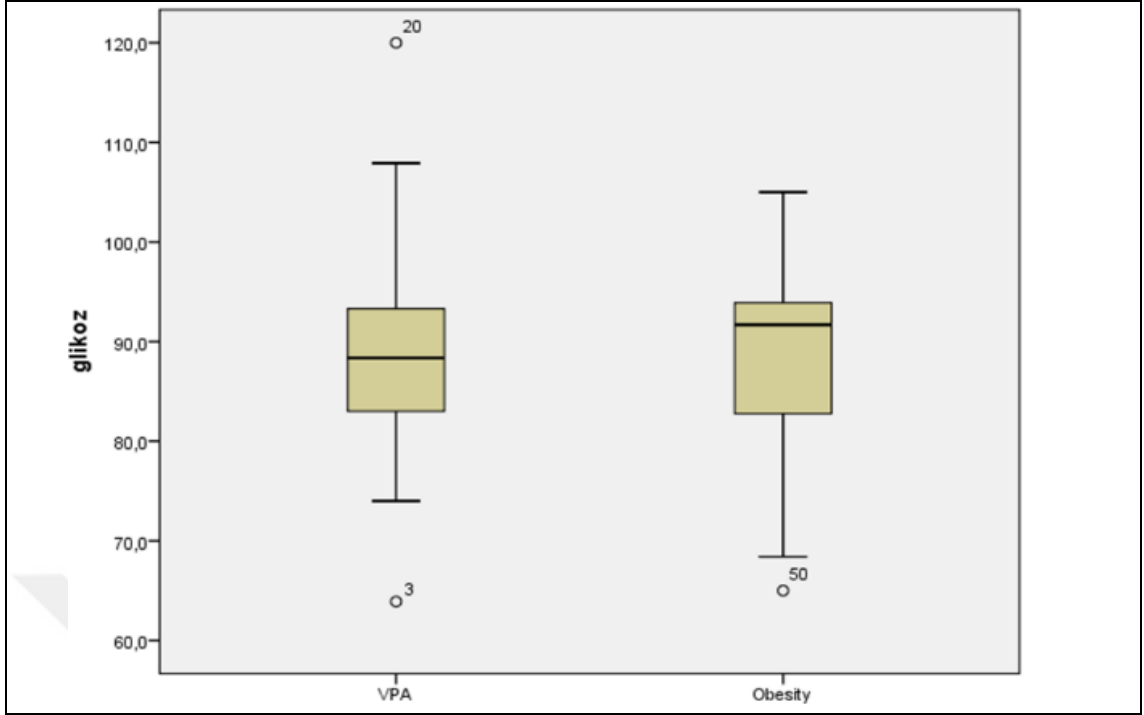
Tablo 4.4. VPA ve Obez gruplarının kan tetkiklerinin karşılaştırılması

	VPA grubu ORT±SS (min-maks)	Obez grubu ORT±SS (min-maks)	p değeri
Glikoz (mg/dL)	88,97± 10,32 (63,9-120,0)	89,36 ± 9,57 (65-105)	0,867*
İnsülin (uIU/mL)	7,36 ± 8,08 (2,0-40,4)	15,4 ± 11,76 (2,0-41,9)	<.001**
HOMA-IR	1,73 ± 2,25 (0,36-11,97)	3,48 ± 2,74 (0,33-10,24)	<.001**
ALT (U/L)	11,49 ± 5,10 (5,6-31,7)	21,88 ± 20,61 (5,5-136,0)	<.001**
AST (U/L)	21,44 ± 8,68 (10,7-55,0)	21,74 ± 8,30 (12,0-61,0)	0,696**
HDL (mg/dL)	59,63 ± 16,88 (30,0-108,3)	49,72 ± 13,44 (28,0-89,7)	0,003**
LDL (mg/dL)	87,51 ± 24,95 (45,4-160,3)	105,66 ± 25,87 (63,0-153,3)	0,003*
Kolesterol (mg/dL)	152,86 ± 27,56 (113,0-228,3)	163,09 ± 29,11 (114,9-225,0)	0,121*
Trigliserid (mg/dL)	83,92 ± 42,74 (40,0-212,0)	113,22 ± 57,84 (39,5-256,0)	0,006**
Betatrofin (ng/mL)	1,61 ± 1,40 (0,17-7,0)	1,21 ± 0,82 (0,04-3,0)	0,355**

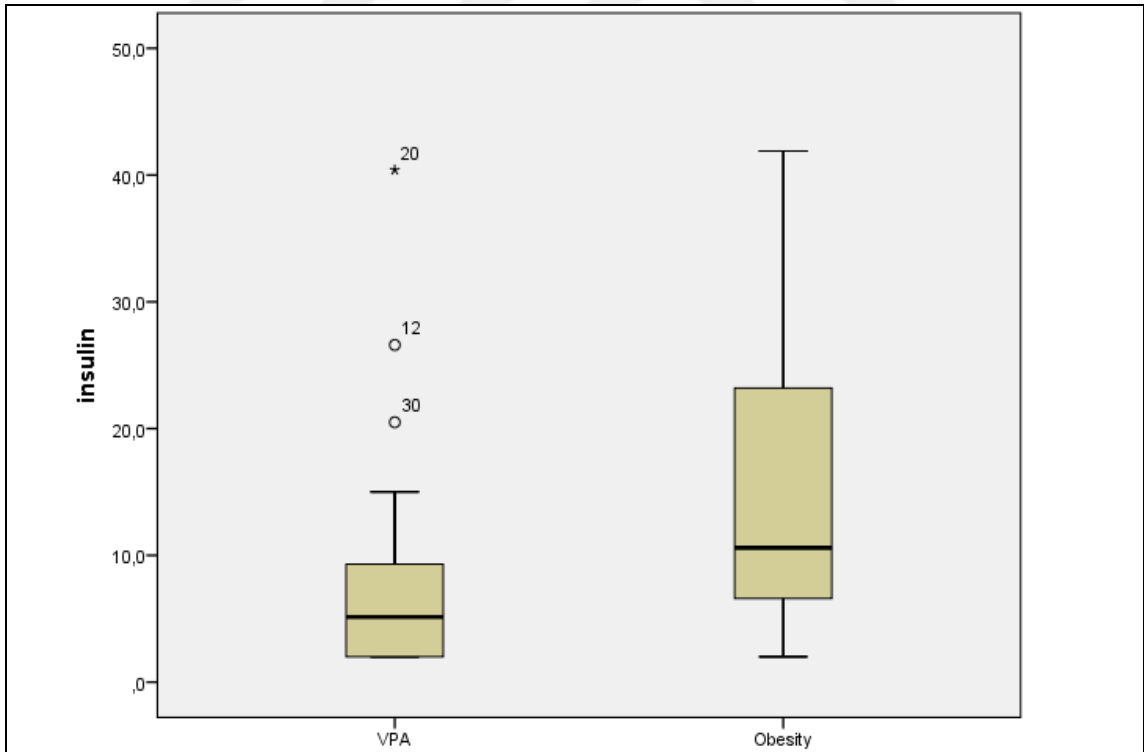
SS: Standart Sapma, ORT: ortalama U değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.

*Independent Samples T testi ile p değeri bulundu

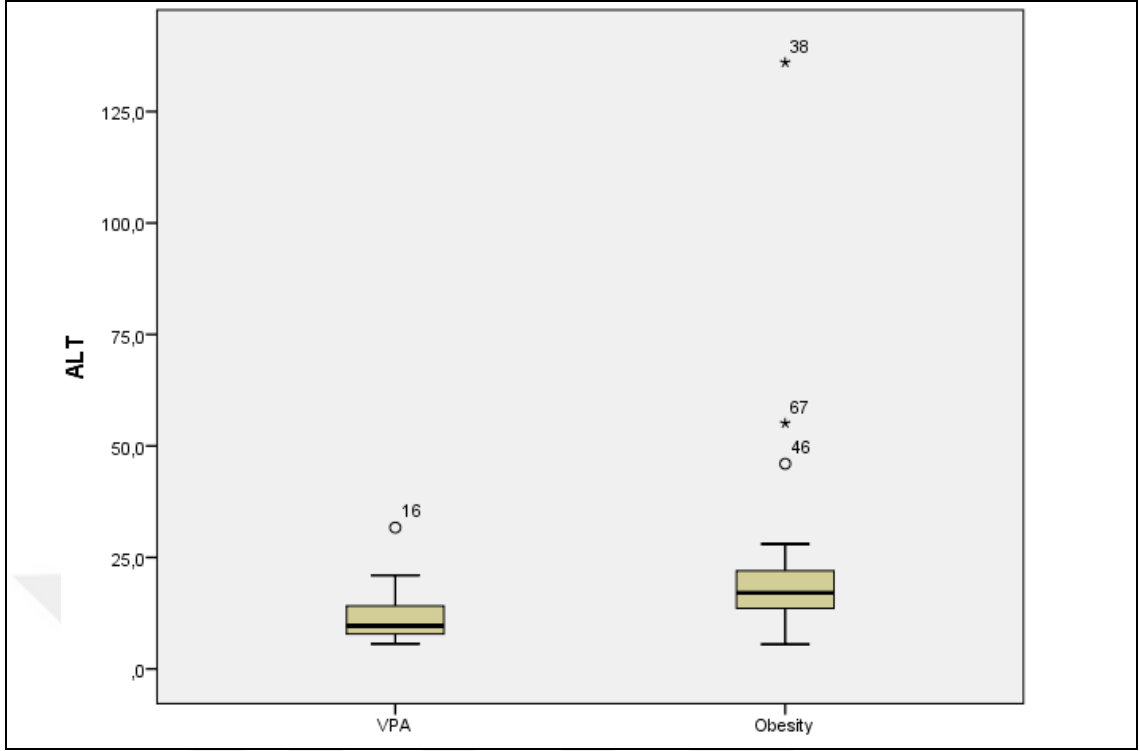
** Mann Whitney U testi ile p değeri bulundu



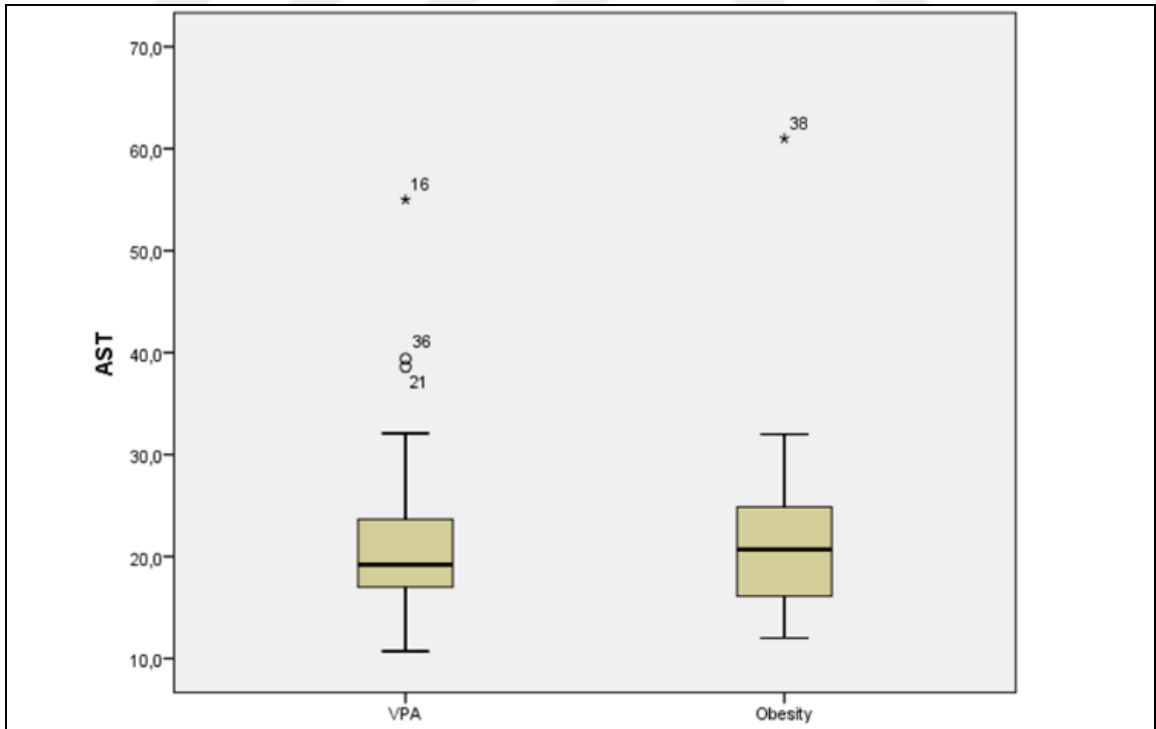
Şekil 4.11.VPA ve Obez gruplarında Glikoz değerinin karşılaştırılması (Independent Samples T tesinde $p=0,867$, obesity: obez)



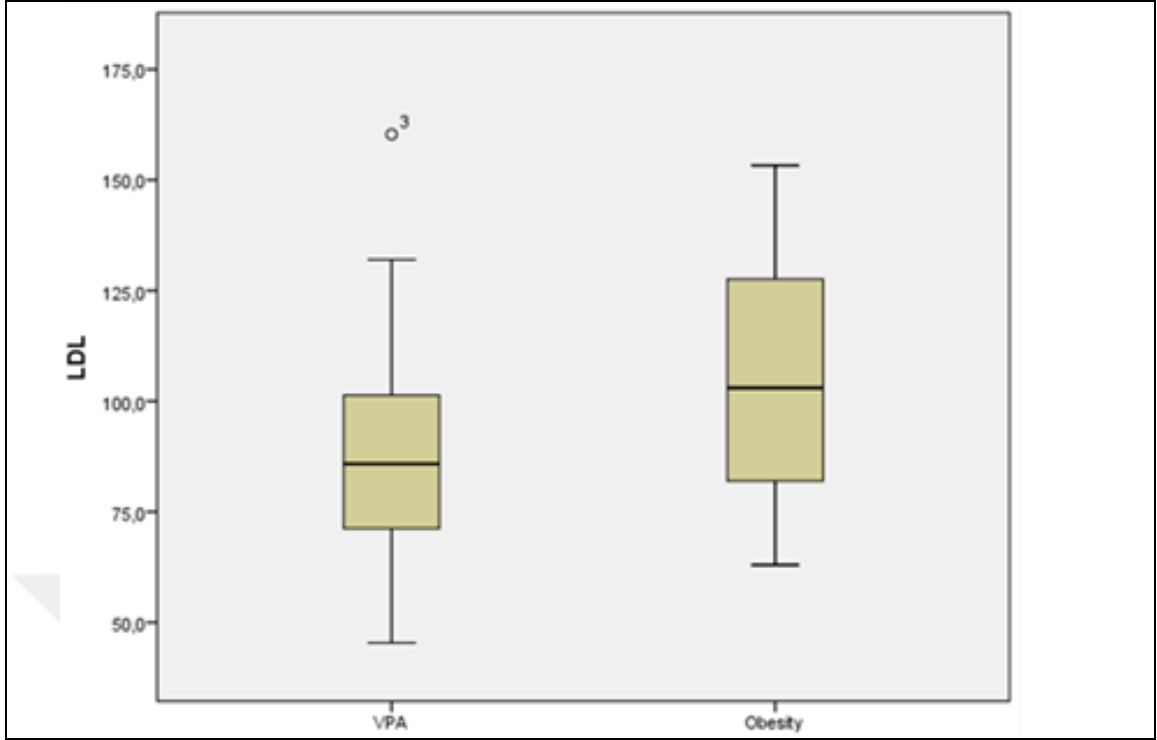
Şekil 4.12.VPA ve Obez gruplarında İnsülin değerinin karşılaştırılması (Mann Whitney U testinde $p<,001$, obesity: obez)



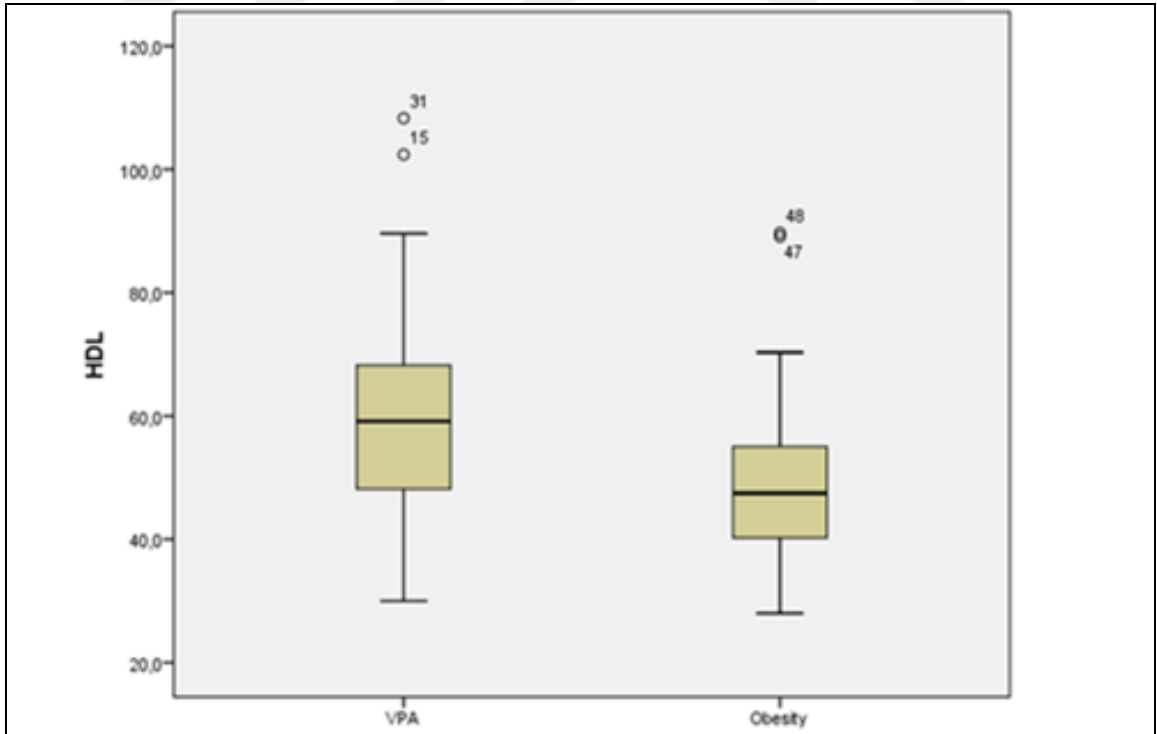
Şekil 4.13.VPA ve Obez gruplarında ALT değerinin karşılaştırılması (Mann Whitney U testinde $p < ,001$, obesity: obez)



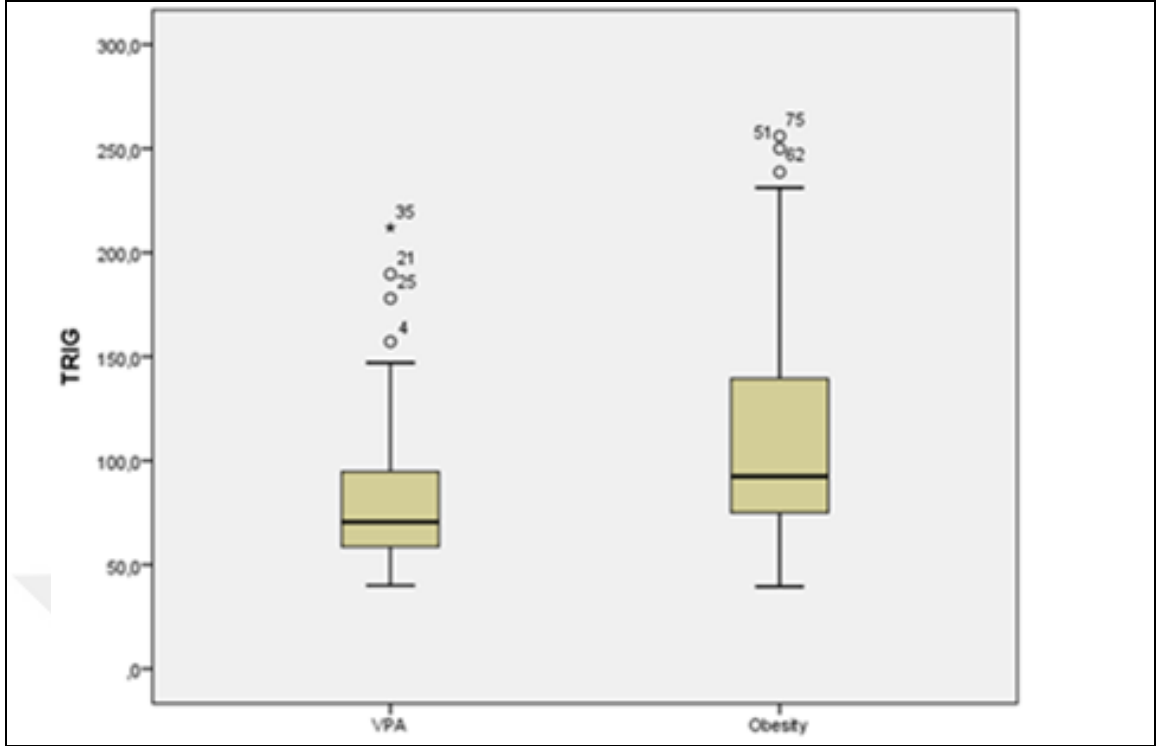
Şekil 4.14.VPA ve Obez gruplarında AST değerinin karşılaştırılması (Mann Whitney U testinde $p = 0,696$, obesity: obez)



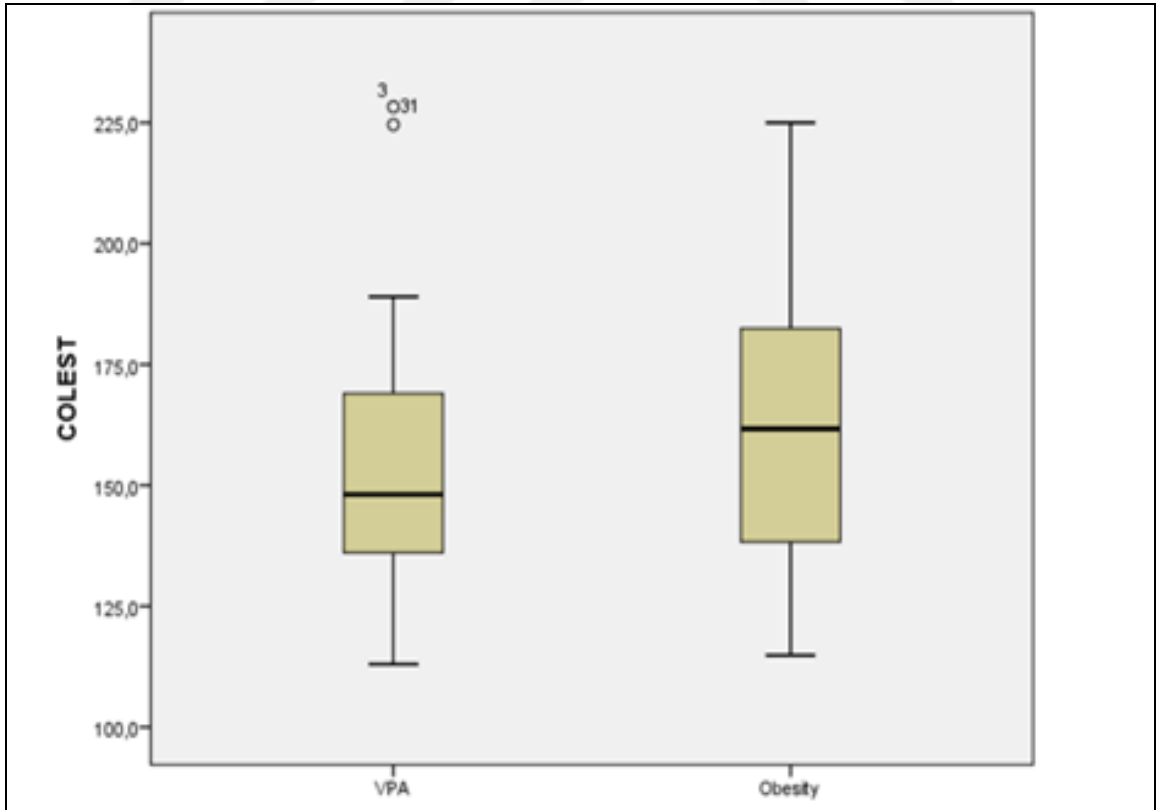
Şekil 4.15.VPA ve Obez gruplarında LDL değerinin karşılaştırılması (Independent Samples T tesinde $p=0,003$, obesity: obez)



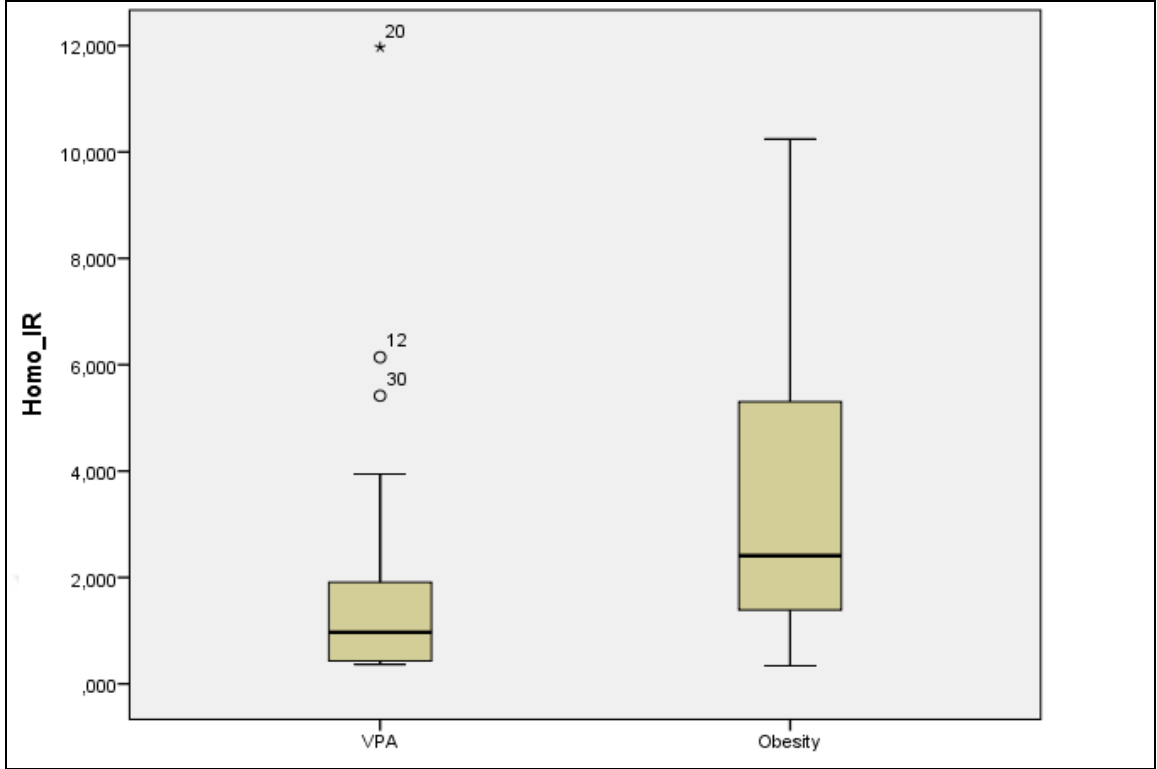
Şekil 4.16.VPA ve Obez gruplarında HDL değerinin karşılaştırılması (Mann Whitney U testinde $p=0,003$, obesity: obez)



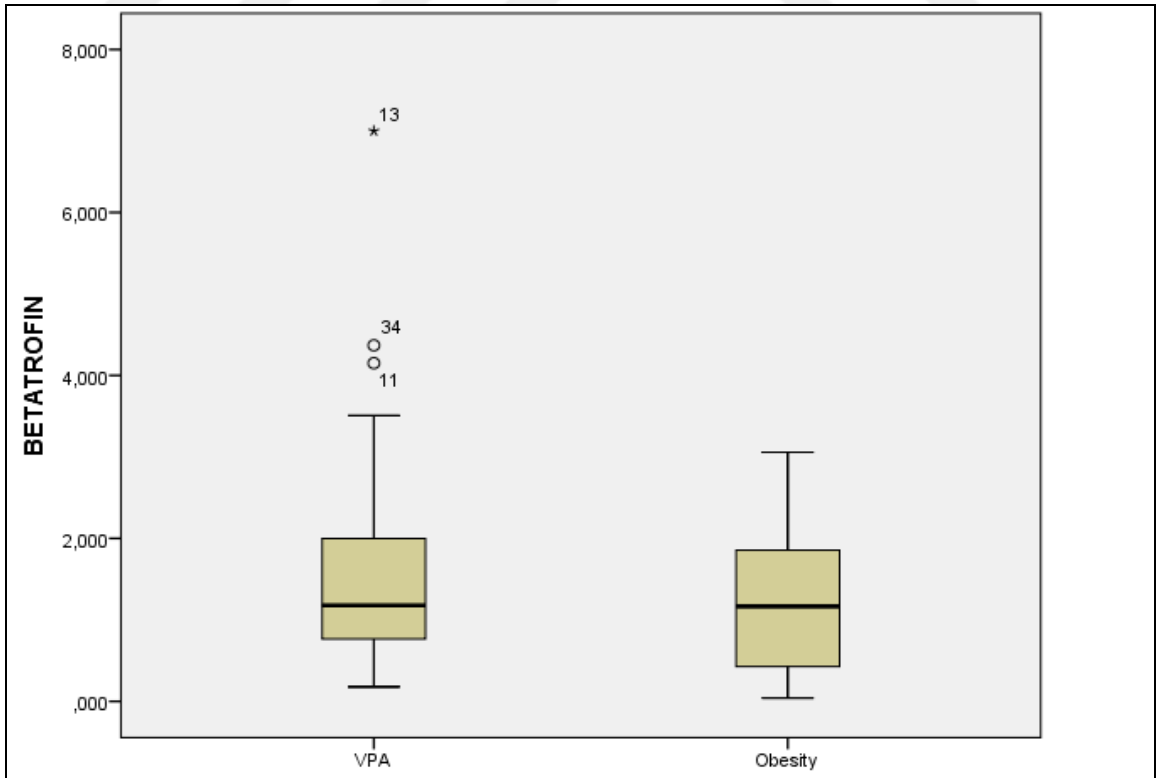
Şekil 4.17.VPA ve Obez gruplarında TG değerinin karşılaştırılması (Mann Whitney U testinde $p=0,006$, obesity: obez)



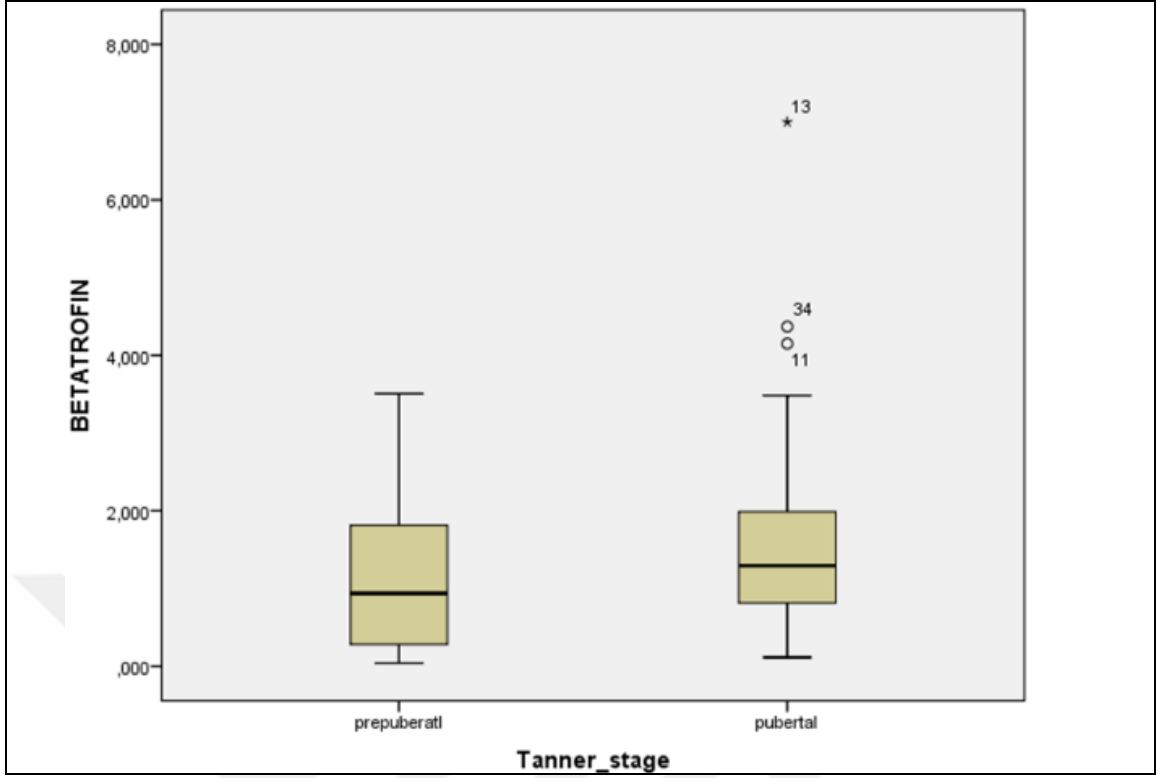
Şekil 4.18.VPA ve Obez gruplarında Kolesterol değerinin karşılaştırılması (Independent Samples T tesinde $p=0,121$, obesity: obez)



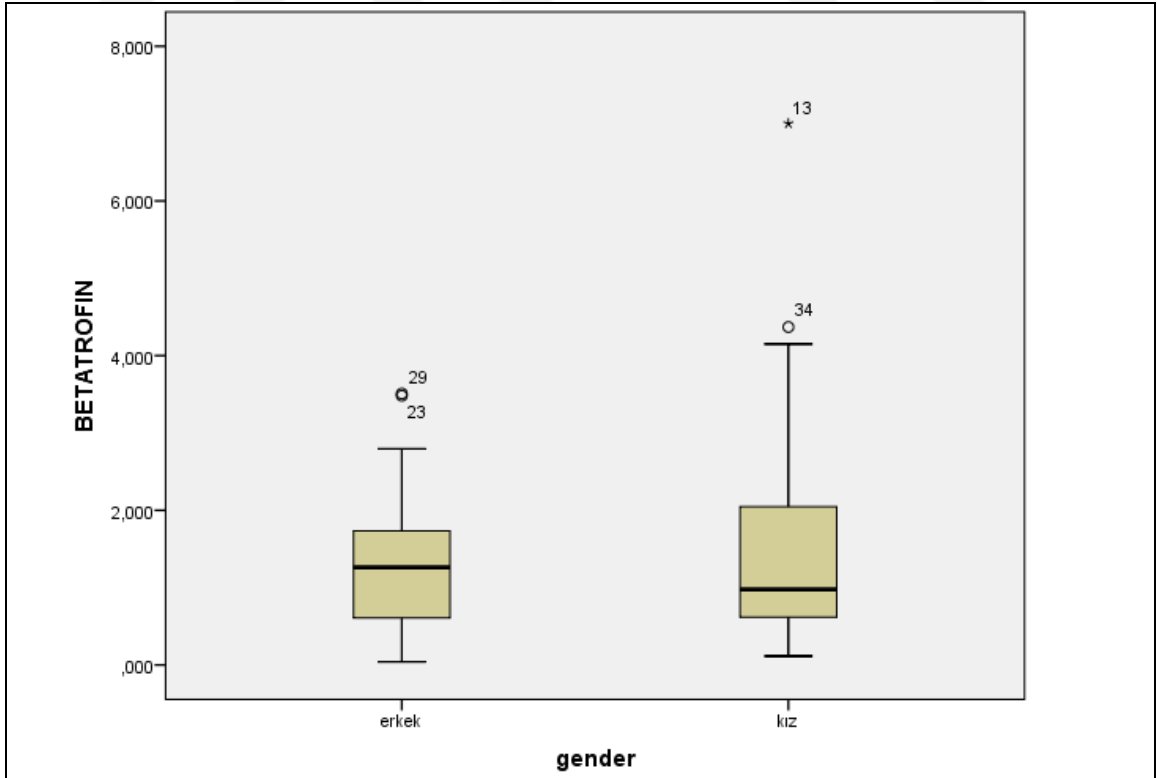
Şekil 4.19.VPA ve Obez gruplarında HOMA-IR indeksinin karşılaştırılması (Mann Whitney U testinde $p < ,001$, obesity: obez)



Şekil 4.20.VPA ve Obez gruplarında Betatropin değerinin karşılaştırılması (Mann Whitney U testinde $p = 0,355$, obesity: obez)



Şekil 4.21. Betatrofin ve puberte ilişkisi (Mann Whitney U testinde $p=0,058$, Tanner stage: Tanner evresi)



Şekil 4.22. Betatrofin ve cinsiyet ilişkisi (Mann Whitney U testinde $p=0,975$, gender: cinsiyet)

Tablo 4.5. Shearwave Elastografi ile hepatosteatozun değerlendirilmesi ve steatoz ile betatrofin ilişkisi

	Grup 0 Steatozu olmayan grup (Evre 0) ORT±SS (min-maks)	Grup 1 Steatozu olan grup (Evre 1,2,3) ORT±SS (min-maks)	p değeri
SWE elastisite ölçümü (m/s)	1,24 ± 0,12 (1,04-1,52)	1,66 ± 0,30 (1,15-2,38)	<,001*
SWE elastisite ölçümü (kPa)	4,78 ± 0,91 (3,30-7,06)	8,92 ± 3,42 (4,06-17,56)	<,001*
Betatrofin (ng/mL)	1,32 ± 1,22 (0,11-7,0)	1,52 ± 1,04 (0,04-4,15)	0,222**

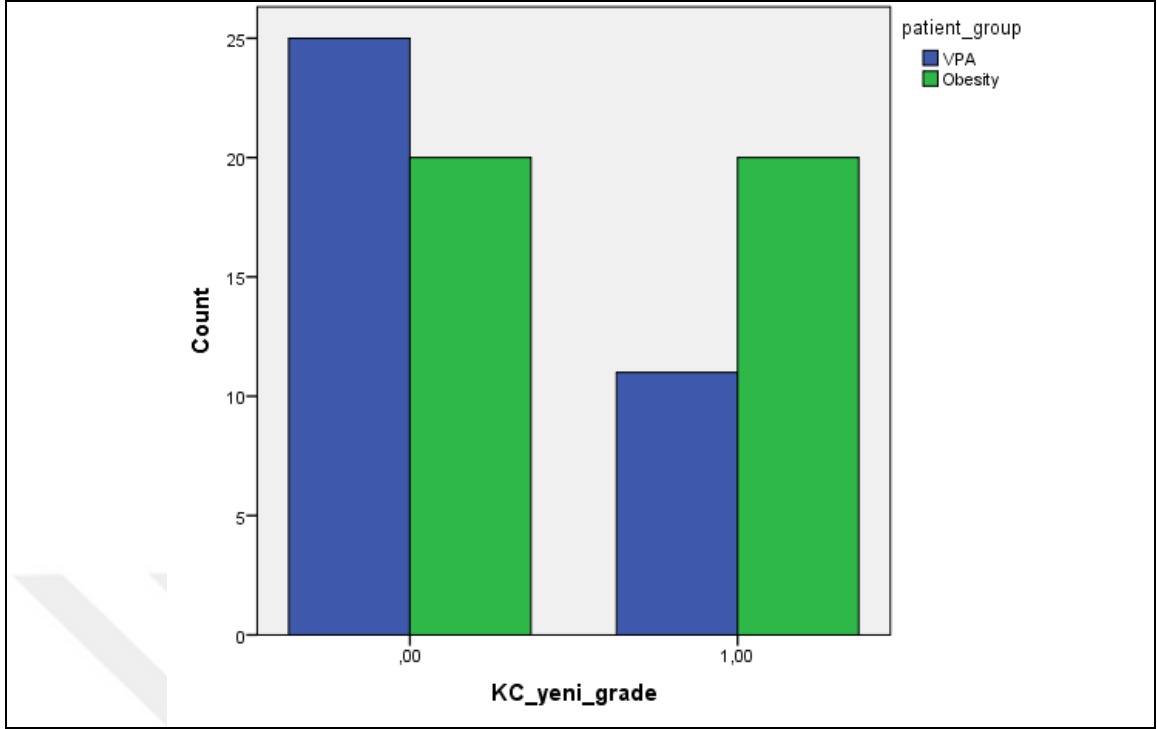
SS: Standart Sapma, ORT: ortalama U değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.

* Independent Samples T testi ile p değeri bulundu.

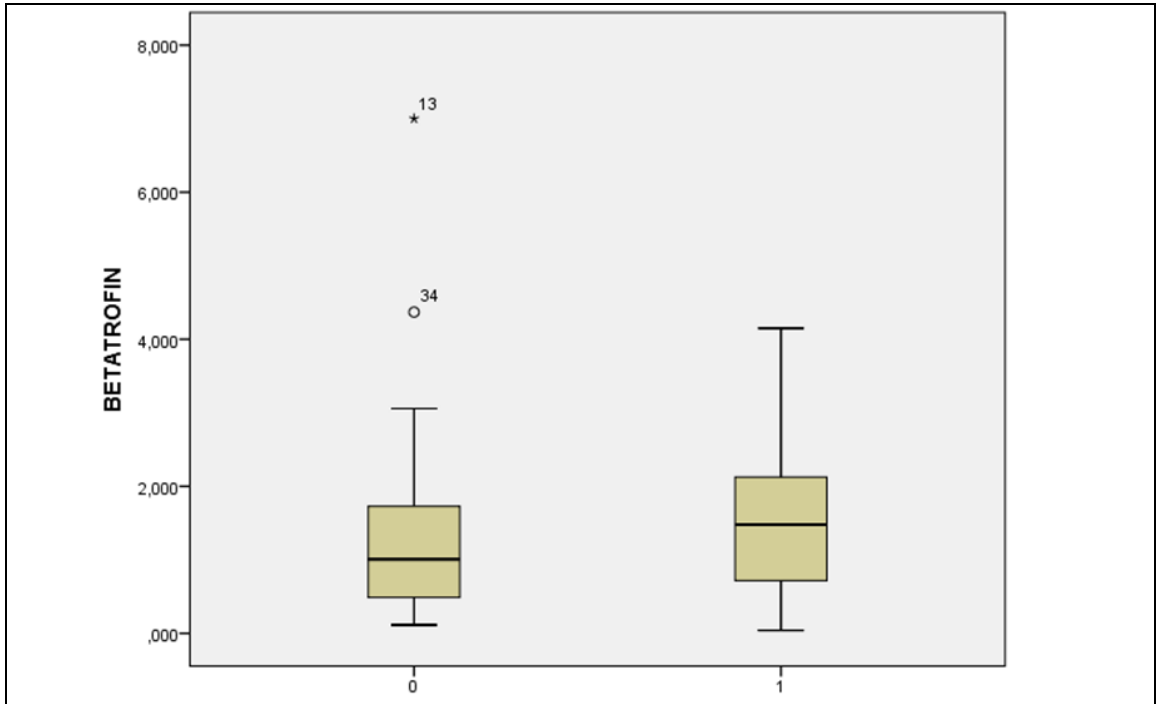
** Mann Whitney U testi ile p değeri bulundu.

Shear wave elastografi ile hepatosteatozun değerlendirilmesi tablo 4.5.'te sunulmuştur. Hepatosteatozu olan grup (Grup 1) ile steatoz olmayan olan grup (Grup 0) karşılaştırıldığında; hepatosteatozu olan grupta elastisite ölçümleri kPa ve m/s cinsinde T testinde p <.001 anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca Shapiro-Wilk testine göre steatoz olmayan grup (Grup 0) normal dağılım göstermekte idi.

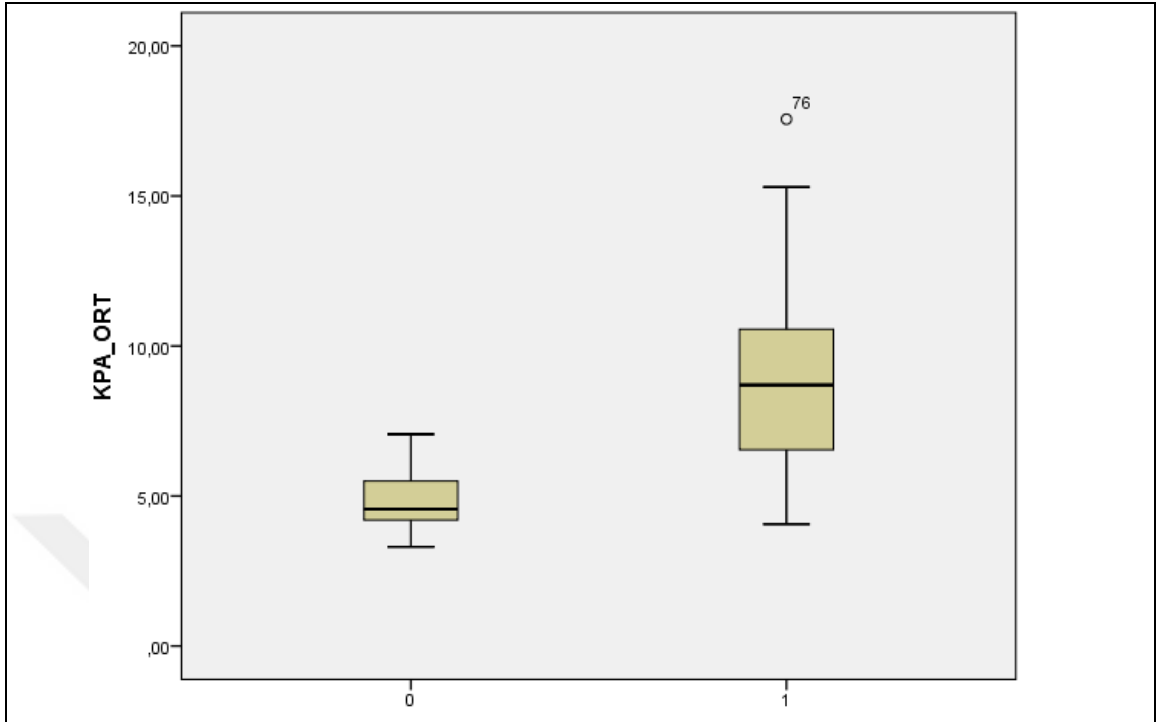
Betatrofin ile puberte durumunu incelediğimizde Tanner evrelemesi ile betatrofin ilişkisi Mann Whitney U testinde anlamsız olarak sonuçlandı (p=0.058). Betatrofin ile cinsiyet ilişkisine baktığımızda benzer şekilde Mann Whitney U testinde anlamsız olarak sonuçlandı (p=0.975). Betatrofinin hepatosteatoz ile ilişkisini değerlendirdiğimizde, hepatosteatozu olan grup (Grup 1) ile steatozu olmayan grup (Grup 0) arasında Mann-Whitney U testine göre anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,222).



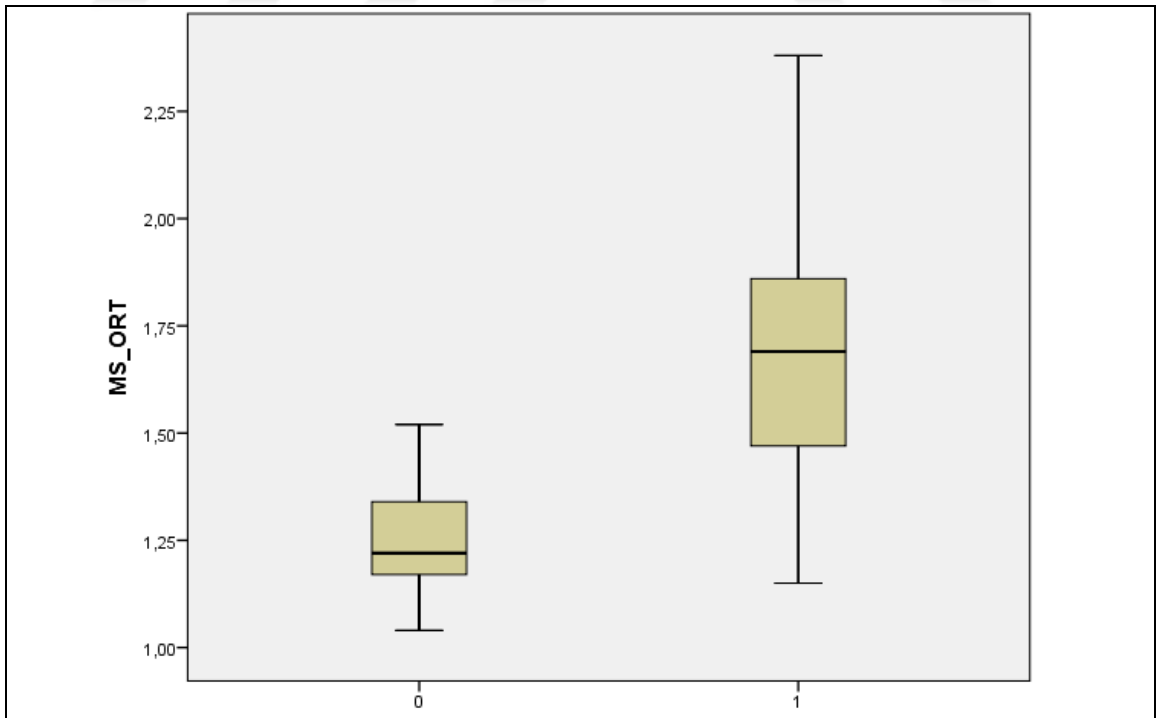
Şekil 4.23. Hepatosteatozun VPA ve Obez grupları içinde dağılımı (Pearson Ki-kare testi ile $p=0,085$, KC yeni grade: Steatoz durumuna göre olgular tekrar gruplandırıldı ve Grup 0:Steatoz olmayan grup, Grup 1:Steatoz olan grup, patient group: hasta grubu, count: sayı, obesity: obez)



Şekil 4.24. Betatropin ile hepatosteatoz ilişkisi (Mann Whitney U testinde $p=0,222$, Grup 0:Steatoz olmayan grup, Grup 1:Steatoz olan grup)



Şekil 4.25.Hepatosteatoz ile SWE elastisite (kPa) ilişkisi (Independent Samples T testinde $p < ,001$, Grup 0:Steatoz olmayan grup, Grup 1:Steatoz olan grup)

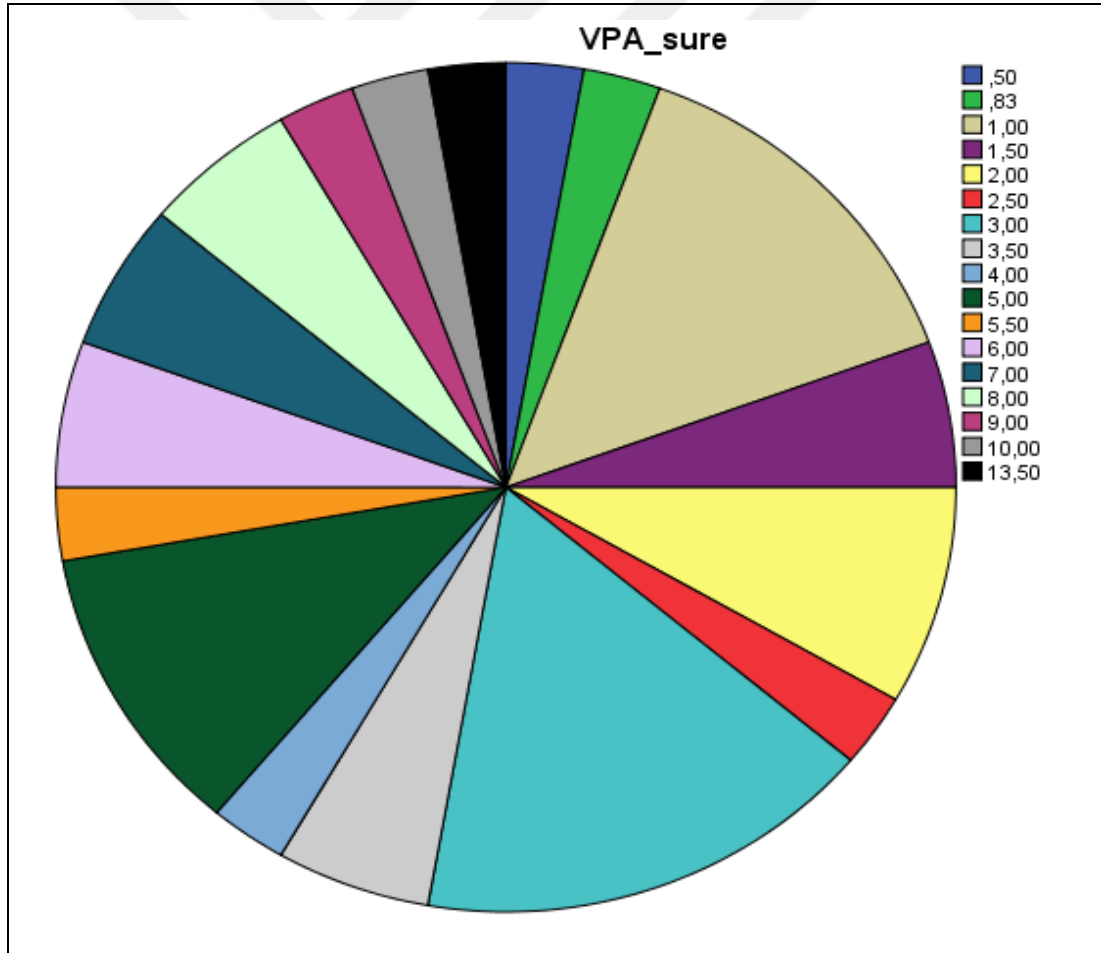


Şekil 4.26.Hepatosteatoz ile SWE elastisite (m/s) ilişkisi (Independent Samples T testinde $p < ,001$, Grup 0:Steatoz olmayan grup, Grup 1:Steatoz olan grup)

Tablo 4.5.VPA grubunun verileri

	ORT±SS (min-maks)
VPA kullanım süresi (yıl)	4,07 ± 3,0 (0,5-13,5)
VPA dozu (mg/kg/gün)	16,87 ± 6,15 (4,7-40)
VPA ilaç düzeyi (uq/mL)	58,65 ± 27,95 (2,8-109,4)
Epilepsi türü (fokal/jeneralize) n (%)	14 (%38,9)/22 (%61,1)

n: sayı, %:sattır yüzdesi, SS: Standart Sapma, ORT: ortalama U değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.



Şekil 4.27.VPA grubunda valproik asit kullanma süreleri

5.TARTIŞMA

Valproik asit çoklu etki mekanizması ile tüm epilepsi türlerinde (fokal ve jeneralize) etkili olan ve klinik uygulamada en yaygın kullanılan antiepileptik ilaçlardan biridir. Valproik asitin hiperamonyemi, koagulapati, trombositopeni, hepatotoksite ve teratojenite gibi pek çok yan etkisi olup epilepsili erişkinlerde ve adolesanlarda yapılan çalışmalarda valproik asit ve kilo alımı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (99) (100). Valproik asit ile nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ilişkisi konusunda ise az sayıda çalışma olup Luef ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, VPA ile tedavi edilen erişkin hastalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişme riskinin arttığı ve insülin direnci ile ilişkili olduğu görülmüştür (101).

Çocuklarda valproik asit kullanımı ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ilişkisi ilk olarak 2009 yılında Verrotti ve arkadaşları tarafından olgu sunumu olarak bildirilmiştir. Raporda 11 yaşında kız olgunun valproik asit tedavisinden 12 ay sonra vücut kitle indeksinin 18 kg/m^2 'den $25,1 \text{ kg/m}^2$ 'ye yükseldiği, obezitesinin geliştiği ve abdomen USG ile kanıtlanan NAYKH olduğu ek olarak biyokimyasal parametrelerde de serum açlık insülin ve ALT ve AST değerlerinin de anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür. Valproik asit tedavisi kesildikten sonra ise karaciğer enzimleri gerilemiş, obezitesi ve NAYKH geriye dönmüştür (102). Adolesan grubunda valproik asit ve NAYKH arasındaki ilişkiyi inceleyen diğer çalışma yine Verrotti ve arkadaşları tarafından yapılmış olup en az 12 ay süreyle VPA kullanan 86 epilepsili adolesan olgu, 67 normal kiloda olan sağlıklı adolesan ve 43 vücut ağırlıkları VPA grubuyla benzer olan anormal kiloda sağlıklı adolesan olgular çalışmaya dahil edilmiş ve karaciğer parankim ekojenitesi abdomen ultrasonografisi (USG) ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarında VPA kullanan adolesan grubu ile normal kilolu sağlıklı olgular karşılaştırıldığında; VPA grubunda BMI: $26,7 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,05$), trigliserid değerleri $114,3 \pm 50,3 \text{ mg/dl}$ ($p < 0,05$) ve HOMA-IR indeksi $2,9 \pm 2$ ($p < 0,05$) sonuçlanmış ve bu değerlerin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. VPA grubu ile anormal kilolu sağlıklı olgular karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık tespit edilmemiş. VPA grubunda 86 olgudan 31'inde (%36) NAYKH tanısı konmuş, anormal kilolu grupta 43 hastadan 15'inde (%34,9) ($p > 0,05$), normal

kilolu grupta ise 67 hastadan 5'inde (%7,5) ($p<,001$) NAYKH tespit edilmiş. VPA grubu içinde %36 olan NAYKH tanılı olgular incelendiğinde ise erkek oranı çoğunlukta olup daha yüksek BMI, HOMA-IR, trigliserit, ALT ve daha düşük HDL değerlerine sahip oldukları görülmüş. Valproik asit ile tedavi edilen hastalarla anormol kilolu sağlıklı olgularda NAYKH oranı benzer sonuçlanmış olup çalışmada NAYKH ile abdominal obezite, insülin direnci ilişkilendirilmiş, valproik asit ile NAYKH arasındaki ilişki ise VPA kullanımına bağlı iştah artışı ve kilo alım ile gelişen obezite ve insülin direnci mekanizmaları ile NAYKH geliştiği sonucuna varılmıştır (103).

Saleh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez olmayan epilepsili grup VPA (n=4), CBZ (n=14), her iki ilaç alan grup (n=10), obez olmayan sağlıklı kontrollerle (n=10) karşılaştırılmıştır. Olgular Abdominal BT ile değerlendirilmiş VPA grubunun %42.8' (n=6) inde, CBZ (karbamezapin) grubunun %21.4'ünde (n=3), kombinasyon tedavisi alan hastaların %60 (n=6) 'ında yağlı karaciğer tespit edilmiş ve sağlıklı kontrollerin hiçbirinde steatoz saptanmamıştır. Steatoz saptanan olguların hepsi fazla kilolu olup %53,3'ünde insülin direnci vardı. Karaciğer enzimleri, kontrollere kıyasla VPA ve kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen gruplarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$), ancak yaş ve cinsiyet için normal referans aralıktaydılar. LDL-kolesterol seviyeleri ayrıca VPA'nın %21.4'ünde, CBZ'nin %78.5'inde ve kombinasyon tedavisi gruplarının %90'ında yükselmiştir. HOMA-IR indeksi de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptamıştır($p<0.05$). Çalışmaya göre steatoz nedeni olarak 'ilk vuruşun' insülin direnci olduğu ve "ikinci vuruş" olarak da antiepileptik tedavi sırasında dahil olabilecek mitokondri oksidasyon süreçleri ve sitokrom P450 enzimatik süreçleri sonucu oluşan reaktif oksijen radikalleri suçlanmıştır (104).

Espinosa ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında ise valproik asit ve karbamazepin monoterapisi alan 12 yaş altı prepubertal epilepsili çocuklarda kilo alımı incelenmiştir. Ortalama tedavi süresi veya ortalama yaş açısından valproik asit (n = 31) ve karbamazepin (n = 49) tedavisi alan gruplar arasında anlamlı bir fark olmayıp çalışmanın başında ve sonundaki vücut kitle indeksi skorları ile kilo alımı değerlendirilmiştir. Valproik asit tedavisi alan grupta aşırı kilo alımı tespit edilmezken ($p= 0.15$), karbamazepin tedavisi alan grupta ise kilo

artış oranı anlamlı olarak artmış sonuçlanmıştır (p= 0.03). Çalışmada valproik asit alan çocuklarda aşırı kilo artışı tespit edilmemiştir (105).

Çalışmamızda VPA grubunda hepatosteatoz oranını n=11 (%32,9), Obez grupta ise n=20 (%50) olarak saptadık. Ancak Obez grupla karşılaştırdığımızda anlamlı olarak fark saptamadık (p=0,085). Aynı zamanda VPA grubunda insülin, HOMA-IR, LDL, TG değerlerini obez gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulduk. Obez grupta vücut ağırlığı ve VKİ değerlerini VPA grubuna göre anlamlı olarak artmış olarak saptadık (p<,001).

Betatrofin insanlarda esas olarak karaciğerden sentezlenen yeni tanımlanmış bir dolaşım hormonu olup glukoz ve lipid metabolizmasında yer aldığı bildirilmiştir. Betatrofinin aşırı ekspresyonunun, LPL'yi inhibe ederek TG seviyesinin artmasına yol açtığı bildirilmiştir (83). Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5-14 yaş aralığındaki çocuk ve adolesanlarda betatrofin seviyeleri, insülin direnci olan obez çocuk ve ergenlerde 365.77 ± 30.86 pg/mL, insülin direnci olmayan aşırı kilolu/obez olgularda ise 274.25 ± 26.52 pg/mL sonuçlanmış olup insülin direnci olan olgularda betatrofin anlamlı olarak yüksek sonuçlanmıştır (p<0.05). Ancak zayıf ve fazla kilolu/obez çocuklar arasında betatrofin seviyeleri arasında hiçbir fark görülmemiştir (sırasıyla $323,18 \pm 25,91$ ve $348,27 \pm 18,91$ pg/mL; p>0,05). Normal ağırlıklı çocuklarda erkeklerin serum betatrofin düzeyleri kızlara göre daha yüksekti ve 8 yaşından küçük olguların serum betatrofin düzeyleri 8 yaşından büyük çocuklara göre daha düşük sonuçlanmıştı. Bu çalışmada, insüline dirençli obez çocuklarda veya adolesanlarda dolaşımdaki betatrofin düzeylerinin arttığını vurgulamıştır (6). Aşırı kilolu/obez olgularda cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş normal kilolu olgularla karşılaştırıldığında, önemli ölçüde daha yüksek BMI ve glikoz ve insülin konsantrasyonlarına sahipti (p<0,05).

Tuhan ve arkadaşlarının yaptığı çocuk ve ergenlerin dahil olduğu çalışmada obez olgular, cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş obez olmayan olgularla karşılaştırıldığında, BMI, HOMA-IR, serum insülin, TG, total kolesterol ve LDL sonuçları obez grupta anlamlı olarak yüksek sonuçlanmıştır (p<0,05). HDL ve betatrofin ise obez grupta sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak düşük sonuçlanmıştır (p<0,05). İnsüline direnci olan obez olgular ile obez olmayan

olgular arasında serum betatrofin seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). NAYKH prevalansı insülin direnci durumuna göre farklılık göstermedi ($p=0.739$). Serum betatrofin düzeyi ise NAYKH olan obez kişilerde NAYKH olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 30.3 ± 4.2 ng/mL ve 25.8 ± 6.0 ng/mL, $p=0.038$) (106).

Fu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyet arasında anlamlı bir fark yoktu. Erkek (2.17 ± 0.32 ng/mL) ve kadın olgular (2.23 ± 0.42 ng/mL) arasında anlamlı bir fark yoktu. Tip-2 Diyabeti olan olgularda serum betatrofin değeri anlamlı olarak yüksek sonuçlandı. Lipasin düzeylerinin insülin düzeyleriyle pozitif olarak ilişkili olduğu görüldü ($p=0.048$), ancak lipasin düzeyleri ile trigliseridler, toplam kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (107). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde T2DM'li hastalarda dolaşımdaki betatrofin seviyeleri yüksek saptanmış ve insülin direnci indeksleri ile ilişkili bulunmuştur (108)

Gokulakrishnan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 12-24 yaş arasında insülin direnci olmayan olgular ile ($n=50$) ve yeni teşhis edilen (ilk tanıdan sonraki 18 ay içinde) Tip-2 Diyabetes Mellitus (T2DM) tanısı alan ($n=50$) toplamda 100 olgu dahil edilmiş olup betatrofin seviyeleri, T2DM grubunda önemli ölçüde daha düşüktü ($p<,001$). T2DM grubunda HOMA-IR ve vücut kitle indeksi anlamlı olarak daha yüksek sonuçlandı ($p<0,05$). Betatrofin ve T2DM arasında ilişki saptandı fakat ters korelasyon olduğu görüldü ($p=0.014$) (109). Gomez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Tip-2 diyabeti olan olgularda betatrofin seviyesi düşük sonuçlanmıştır (90).

Christian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 11.9 ± 2.0 yaşlarında olan obez ve normal kilolu çocuklar arasında yapılan çalışmada insülin direnci, obezite, cinsiyet, puberte ile betatrofin ilişkisine bakıldığında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0.155$) (110).

Çalışmamızda VPA ve Obez gruplar karşılaştırıldığında; obez/fazla kilolu grupta açlık insülin, HOMA-IR, LDL, TG değerleri anlamlı olarak artmış ve HDL değeri anlamlı olarak düşük sonuçlandı ($p<,001$). Ancak sağlıklı gönüllü grubunun çalışmaya dahil edilmesine izin verilmemesi nedeniyle VPA grubu ile

sağlıklı olgular arasında karşılaştırma yapamadık. Obez grupta insülin, HOMA-IR, LDL ve HDL sonuçları literatürle uyumlu sonuçlandı betatrofin değeri VPA grubunda $1,61 \pm 1,40$ ng/mL, obez grubunda ise $1,21 \pm 0,82$ ng/mL sonuçlanmış olup gruplar arada anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,355$). Ayrıca çalışmamızda betatrofin ile cinsiyet ve puberte evresi arasında da farklılık saptanmadı. Ancak çalışmamızda sağlıklı gönüllülerin olmaması nedeniyle betatrofin değerinin obez grupta veya VPA grupta artıp azaldığını söylememiz mümkün olmamıştır. Literatürü taradığımızda olgularımızın bulunduğu yaş aralığında yapılan çalışmalarda betatrofin kitleri ve duyarlılığı farklı olup literatür verileri ile çalışmamızın verilerini karşılaştırmamız mümkün olmadı. VPA ve obez grubunun insülin ve HOMA-IR verileri arasında anlamlı bir farklılık saptanmışken ($p<,001$), betatrofin sonuçlarının her iki grupta da benzer sonuçlanması, betatrofin ve insülin direnci arasında çalışmamızda ilişki olmadığını göstermektedir. Bu nedenle betatrofinin insülin direnci mekanizmalarından etkelenmediği farklı mekanizmalarla ilişkisi olduğu düşünülmüştür.

Bu farklılıklar, immünolojik testler arasındaki metodolojik farklılıklara veya etnik farklılıklara bağlanabilir. İnsanlarda, betatrofinin insülin direnci tarafından mı indüklendiği veya bu hormonun glukoz homeostazıyla nasıl bağlantılı olduğu açık değildir. Betatrofinin kesin moleküler mekanizmaları henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Bazı çalışmalarda, insülin direncinin normal bireylerde artan insülin talebini telafi etmek için beta hücre yanıtında bir artışa neden olduğunu göstermiştir (111). İnsan ve fare modellerini kullanan çalışmalar, beta hücrelerinde insülin sinyal yollarındaki kusurların salgılama fonksiyonunda azalmaya yol açtığını bildirmiş ve insüline dirençli hastalarda insüline bozulmuş beta hücre yanıtı gösterilmiştir (109) (112) (113).

Shear wave elastografi karaciğer sertliğini göstermede ve karaciğer steatoz tanısında son yıllarda kullanılmaya başlayan noninvaziv bir yöntemdir. Yang ve arkadaşlarının sağlıklı çocuklarda yaptıkları çalışmada okul çağında 6-15 yaş aralığında ($10,8 \pm 2,9$ yaş) olan 604 çocukta yapılan elastografi sonuçlarında okul çağındaki çocuklarda karaciğer sertliği ölçümleri sonuçlarında referans aralığı segment V için $6,3 \pm 1,1$ kPa ve segment VI için $6,2 \pm 1,1$ kPa

sonuçlandı. Ölçümler iki segment arasında anlamlı bir fark göstermedi ($p>0.05$). Cinsiyetin, karaciğer sertliği üzerindeki etkisine bakıldığında, her yaş grubundaki erkek ve kız olgular arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Aynı zamanda çalışma sonucunda hem karaciğer segment V hem de segment VI'da 6 ile 9 yaş arası çocuklarda karaciğer sertliğinin arttığı, 10 ile 15 yaşları arasında ise plato yaptığı görüldü. Okul çağındaki çocuklarda (6-15 yaş) karaciğer sertliğindeki genel eğilim önce artma sonra da stabilize olma eğilimindeydi (114).

Cailloce ve arkadaşlarının 86 sağlıklı ve normal kiloda çocukta yaptığı elastografi çalışmasında medyan karaciğer elastisite 4,6 kPa (3,3–6,6), m/s hız biriminde ise 1,225 m/s olarak sonuçlandı (115).

Tutar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik karaciğer hastalığı olan 76 çocuk ve 50 sağlıklı olgu değerlendirildi. Sağlıklı çocuklarda ortalama elastisite 7.41 kPa ve 1.56 m/s bulundu. Çalışmada hasta grubunda, biyopsi sonuçlarında Brunt skorlama sistemine göre fibrozis saptanan olgularla elastisite değerleri karşılaştırıldığında 10,6 kPa ve 1,85 m/s eşik değeri olarak belirlendiğinde karaciğer fibrozisinin oldukça duyarlı ve özgül tanısı saptandı. (116).

Sağlam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 6-15 yaş aralığında obez ve aşırı kilolu 41 çocuk dahil edildi. Bu değerler, 6-16 yaş aralığında 25 normal ve sağlıklı çocuğun değerleriyle karşılaştırıldı. Ortalama SWE elastisite değerleri hasta grubunda 13.7 ± 5.5 kPa ve 2.03 ± 0.35 m/s, sağlıklı grupta ise 7.99 ± 2.81 kPa ve 1.62 ± 0.21 m/s idi ($p<0.01$). Çalışmada elastisite ile yapılan biyokimyasal tetkikler ile karşılaştırıldığında AST, ALT değerleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu (117).

Çalışmamızda shearwave elastografi ölçümlerinde ise VPA grubunda kPa ölçüm sonuçları $5,63 \pm 1,74$ kPa, obez grupta ise $7,22 \pm 3,75$ kPa sonuçlandı ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,197$). Çalışmamızda m/s hız biriminde elastisite sonuçlarında VPA grubunda $1,34 \pm 0,20$ m/s, obez grupta ise $1,48 \pm 0,35$ m/s sonuçlandı, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,212$). Gruplar arasında hepatosteoiz ilişkisini araştırmak isteğideğimizde steatoz olan grup ile steatoz olmayan grubu

karşılaştırdık, kPA ve m/s elastisite ölçümlerinin steatoz grubunda anlamlı olarak artmış olduğunu gördük ($p<,001$). Steatoz olmayan grupta elastisite $4,78 \pm 0,91$ kPa, steatoz olan grupta ise $8,92 \pm 3,42$ kPa olarak sonuçlandı. Karaciğer steatozu olan ve steatoz olmayan grup ile betatrofini karşılaştırdığımızda ise anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,222$). Çalışmamızda elastisite ile steatoz grubunun sonuçlarının anlamlı olarak ilişkili saptanması elastografinin steatozu saptama açısından duyarlı olduğunu kanıtladı.

Çalışmamızın güçlü yanları;

Çocuklarda valproik asit, hepatosteatoz ve betatrofin ilişkisini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

Çalışmamızın gözlemsel ilaç çalışması olması sebebiyle Sağlık Bakanlığında izin alınması esnasında sağlıklı gönüllü grubun çalışmaya dahil edilmesine izin verilmemiştir. Bu nedenle sonuçlarımızın sağlıklı olgularla karşılaştırmasını yapamadık. Literatürdeki aynı yaş grubundaki çalışmalarda kullanılan betatrofin kit duyarlılığı ve tekniği farklı olması sebebiyle literatürdeki veriler ile de çalışmamızın verilerine karşılaştıramadık.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmamızda VPA ve Obez grupları arasından yaş dağılımı ($p=0,056$) ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,981$).
2. Obez grubunun ağırlık ortalaması ve vucüt kitle indeksi VPA grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olarak sonuçlandı ($p<,001$).
3. Obez grupta insülin ve HOMA-IR indeksi VPA grubuna göre anlamlı yüksek sonuçlandı ($p<.001$). Obez grupta LDL değerini anlamlı olarak yüksek, HDL değerini ise anlamlı olarak düşük saptadık ($p=0,003$). Obez grupta TG değeri anlamlı olarak yüksek iken ($p=0,006$), kolesterol değerinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,121$). Obezite ve kilo alımının insülin direnci ve hiperlipidemi sonucuna neden olduğunu söyleyebiliriz.
4. VPA ve Obez grupları arasında AST değerinde anlamlı farklılık yoktu ($p=0,696$), ancak ALT değeri Obez grupta anlamlı olarak yüksek sonuçlandı ($p<,001$).
5. VPA ve Obez grupları arasında betatrofin değerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,355$). Gruplar arasında betatrofin değerinde farklılık saptanmaz iken Obez grupta insülin ve insülin direncinin belirgin artmış olması nedeniyle betatrofin ve insülin direnci arasında korelasyon olmadığı sonucuna vardık.
6. Karaciğer shearwave kPa ve m/s hız birimi cinsinden elastisite ölçümlerinde VPA ve Obez grupları arasında anlamlı fark yoktu. Olguları hepatosteatoz durumuna göre gruplandırdığımızda ise steatoz olan grupta elastisite değerlerini ($8,92 \pm 3,42$ kPa, $1,66 \pm 0,30$ m/s) steatoz olmayan gruba göre ($4,78 \pm 0,91$ kPa, $1,24 \pm 0,12$ m/s) anlamlı olarak artmış saptadık ($p<,001$). Bu nedenle Shearwave Elastografinin hepatosteatozu saptamada duyarlı bir yöntem olduğunu söyleyebiliriz.
7. Karaciğer steatozu olan grup ile steatozu olmayan grubu karşılaştırdığımızda betatrofin değerinde farklılık saptanmadı ($p=0,222$). Hepatosteatoz ile betatrofin arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
8. Betatrofin ile puberte evresi arasında ilişki saptanmadı ($p=0,058$). Betatrofin ve cinsiyet ilişkisini incelediğimizde fark görülmedi ($p=0,975$).

9. VPA grubunda ilaç kullanım süresi ortalama $4,07 \pm 3,0$ yıl olup olgular %61,1 (n=22) jeneralize epilepsi, %38,9 (n=14) parsiyel epilepsi tanısına sahipti.

10. Çalışmamızda VPA grubunda hepatosteatoz oranını n=11 (%32,9), Obez grupta ise n=20 (%50) olarak saptadık. Ancak gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,085).



7.KAYNAKÇA

1. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev.* 2003;9(2):199-216.
2. Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. *Drugs Today (Barc).* 2005;41(8):547-555.
3. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev.* 2011;12(5):e32-e43.
4. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017;15(1):45. Published 2017 Feb 28.
5. Farinelli E, Giampaoli D, Cenciarini A, Cercado E, Verrotti A. Valproic acid and nonalcoholic fatty liver disease: A possible association?. *World J Hepatol.* 2015;7(9):1251-1257.
6. Wu S, Gao H, Ma Y, Fu L, Zhang C, Luo X. Characterisation of betatrophin concentrations in childhood and adolescent obesity and insulin resistance. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(1):53-60.
7. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2009;13(4):511-31.
8. Horowitz JM, Venkatesh SK, Ehman RL, et al. Evaluation of hepatic fibrosis: a review from the society of abdominal radiology disease focus panel. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(8):2037-2053.
9. Kaposi PN, Unger Z, Fejér B, et al. Interobserver agreement and diagnostic accuracy of shearwave elastography for the staging of hepatitis C virus-associated liver fibrosis. *J Clin Ultrasound.* 2020;48(2):67-74. .
10. Garcovich M, Veraldi S, Di Stasio E, et al. Liver Stiffness in Pediatric Patients with Fatty Liver Disease: Diagnostic Accuracy and Reproducibility of Shear-Wave Elastography. *Radiology.* 2017;283(3):820-827.
11. Günbey C, Topçu M. Epilepsinin tarihçesi. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-3.
12. Reynolds EH. Jackson, Todd, and the concept of "discharge" in epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48(11):2016-2022.
13. Tudor M, Tudor L, Tudor KI. Hans Berger (1873-1941)--povijest elektroencefalografije [Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography]. *Acta Med Croatica.* 2005;59(4):307-313.

14. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530.
15. Günbey C, Turanlı G. Epilepsi ve Pediatrik Epilepsi Sendromları. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2020; 1-9.
16. Epilepsy: a public health imperative. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
17. Çalık M, Güzelçiçek A, Ethemoğlu Ö. Epilepsinin epidemiyolojisi. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.4-7.
18. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 1:8-12.
19. Canpolat M, Kumandas S, Poyrazoglu HG, Gumus H, Elmalı F, Per H. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in Kayseri City Center, an urban area in Central Anatolia, Turkey. *Seizure*. 2014;23(9):708-716.
20. Aydın A, Ergor A, Ergor G, Dirik E. The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. *Seizure*. 2002;11(6):392-396.
21. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004;19(4):271-274.
22. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
23. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-685.
24. Akdağ G. , Algın D. , Erdinç O. EPİLEPSİ / EPILEPSY. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2016; 38(1).
25. Çıraklı S, Canpolat M, Kumandaş S. Epilepsi etiyolojisi ve risk faktörleri. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.22-6.
26. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg*. 2000;100(4):201-213.
27. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. epileptogenez. *Cold Spring Harb Perspect Med* . 2015;5(10):a022822.
28. Ekici A. Epilepsinin patofizyolojisi. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.8-14.

29. Pitkänen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol.* 2011;10(2):173-186.
30. Dahasert N, Biyolojik Nöron Modellerinin Elektronik Donanımlarının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, 2012.
31. Hedrich UBS, Koch H, Becker A, Lerche H. Epileptogenese und Konsequenzen für die Therapie [Epileptogenesis and consequences for treatment]. *Nervenarzt.* 2019;90(8):773-780.
32. Wang Y, Chen Z. An update for epilepsy research and antiepileptic drug development: Toward precise circuit therapy. *Pharmacol Ther.* 2019;201:77-93.
33. Thomas RH, Berkovic SF. The hidden genetics of epilepsy-a clinically important new paradigm. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(5):283-292.
34. Oyrer J, Maljevic S, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S, Reid CA. Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. *Pharmacol Rev.* 2018;70(1):142-173.
35. Meunier H, Carpaz G, Neunier Y, Eymard P, Aimard M. *Therapie.* 1963;18:435-438.
36. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol.* 2016;15(2):210-218.
37. Loy R, Tariot PN. Neuroprotective properties of valproate: potential benefit for AD and tauopathies. *J Mol Neurosci.* 2002;19(3):303-307.
38. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3121, Valproic acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valproic-acid>. Accessed Feb. 14, 2022.
39. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 16760703, Sodium valproate. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-valproate>. Accessed Feb. 14, 2022.
40. Zhu MM, Li HL, Shi LH, Chen XP, Luo J, Zhang ZL. The pharmacogenomics of valproic acid. *J Hum Genet.* 2017;62(12):1009-1014. doi:10.1038/jhg.2017.91.
41. Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management [published correction appears in *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(4):215]. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(6):789-801.
42. Mishra MK, Kukal S, Paul PR, et al. Insights into Structural Modifications of Valproic Acid and Their Pharmacological Profile. *Molecules.* 2021;27(1):104. Published 2021 Dec 24.

43. Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:479364.
44. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(4):236-241. doi:10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2.
45. İpek R, Kömür M, Okuyaz Ç. Antiepileptik ilaçlar. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.168-78.
46. Gerstner T, Bell N, König S. Oral valproic acid for epilepsy--long-term experience in therapy and side effects. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(2):285-292.
47. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs.* 1994;47(2):332-372.
48. Wirrell EC. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2003;28(2):126-129.
49. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia.* 2007;48(7):1366-1370.
50. Cofini M, Quadrozzi F, Favoriti P, Favoriti M, Cofini G. Valproic acid-induced acute pancreatitis in pediatric age: case series and review of literature. *G Chir.* 2015;36(4):158-160.
51. Yaman A, Kendirli T, Odek C, et al. Valproic acid-induced acute pancreatitis and multiorgan failure in a child. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29(5):659-661.
52. Asconapé JJ, Penry JK, Dreifuss FE, Riela A, Mirza W. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia.* 1993;34(1):177-183.
53. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology.* 1987;37(3):379-385.
54. Zafrani ES, Berthelot P. Sodium valproate in the induction of unusual hepatotoxicity. *Hepatology.* 1982;2(5):648-649.
55. Star K, Edwards IR, Choonara I. Valproic acid and fatalities in children: a review of individual case safety reports in Vigibase. *PLoS One.* 2014;9(10):e108970. Published 2014 Oct 10.
56. Nicolai J, Aldenkamp AP, Huizenga JR, Teune LK, Brouwer OF. Cognitive side effects of valproic acid-induced hyperammonemia in children with epilepsy. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(2):221-224.

57. Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2002;17(4):367-373.
58. Güngör O, Özkaya AK, Temiz F. The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: valproic acid and phenobarbital. *Acta Neurol Belg.* 2020;120(3):615-619.
59. Isojorvi JIT, Pakarinen AJ, Myllylä VV (1992) antiepileptik ilaçlarla tiroid fonksiyonu. *Epilepsi* 33(1):142–148.
60. Isojärvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rättyä J, Myllylä VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42(7):930-934.
61. Mikati MA, Tarabay H, Khalil A, Rahi AC, El Banna D, Najjar S. Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. *J Pediatr.* 2007;151(2):178-181.
62. Ko CH, Kong CK, Tse PW. Valproic acid and thrombocytopenia: cross-sectional study. *Hong Kong Med J.* 2001;7(1):15-21.
63. Oluboka OJ, Haslam D, Gardner DM. Pancytopenia and valproic acid: a dose-related association. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(3):349-350.
64. Tranel TJ, Ahmed I, Goebert D. Occurrence of thrombocytopenia in psychiatric patients taking valproate. *Am J Psychiatry.* 2001;158(1):128-130.
65. Mallet L, Babin S, Morais JA. Valproic acid-induced hyperammonemia and thrombocytopenia in an elderly woman. *Ann Pharmacother.* 2004;38(10):1643-1647.
66. Star K, Edwards IR, Choonara I. Valproic acid and fatalities in children: a review of individual case safety reports in VigiBase. *PLoS One.* 2014;9(10):e108970. Published 2014 Oct 10.
67. Walia KS, Khan EA, Ko DH, Raza SS, Khan YN. Side effects of antiepileptics--a review. *Pain Pract.* 2004;4(3):194-203.
68. Brecej J, Orel R. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(7):719. Published 2021 Jul 16.
69. Nobili V, Alisi A, Newton KP, Schwimmer JB. Comparison of the Phenotype and Approach to Pediatric vs Adult Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2016;150(8):1798-1810.
70. Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, Miele L, Valenti L, Vajro P. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights. *J Hepatol.* 2013;58(6):1218-1229.

71. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
72. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212-2224.
73. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-1048.
74. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):245-250.
75. Leamy AK, Egnatchik RA, Young JD. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Prog Lipid Res*. 2013;52(1):165-174.
76. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2018;22(1):23-37.
77. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):313-324.
78. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol*. 2018;68(2):305-315.
79. J. M. Abeysekera, M. Ma, Mehran Pesteie, J. Terry. Denise Pugash, J. A. Hutcheon, C. Mayer, L. Lampe, S. Salcudean, R. Rohling. Swave imaging of placental elasticity and viscosity: Proof of concept. *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol.-No.-, pp. 1-13, 2017.
80. H. A. Habibi, E. A. Davutoğlu, S. G. Kandemirli, M. Aslan, A. Özel, A. K. Uçar, P. Zeytun, R. Madazlı, İ. Adaletli. In vivo assessment of placental elasticity in intrauterine growth restriction by shear-wave elastography. *European journal of radiology*.
81. N. Çim, H. E. Tolunay, B. Boza, H. Arslan, C. Ateş, İ. İlik, F.M. Tezcan, R. Yıldızhan, H.G. Şahin, A. Yavuz. Use of ARFI elastography in the prediction of placental invasion anomaly via a new Virtual Touch Quantification Technique. *Journal of Obstetric*.
82. Ren G, Kim JY, Smas CM. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(3):E334-E351.
83. Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;424(4):786-792.

84. Kong FJ, Ma LL, Li G, Chen YX, Zhou JQ. Circulating Betatrophin Levels and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis [published correction appears in PLoS One. 2017 Feb 14;12 (2):e0172449]. PLoS One. 2017;12(1):e0169941.
85. Ahnfelt-Rønne J, Madsen OD. Betatrophin. *Islets*. 2014;6(2):e28686.
86. Fu Z, Yao F, Abou-Samra AB, Zhang R. Lipasin, thermoregulated in brown fat, is a novel but atypical member of the angiotensin-like protein family. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;430(3):1126-1131.
87. Ren G, Kim JY, Smas CM. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(3):E334-E351.
88. Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, et al. Atypical angiotensin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(48):19751-19756.
89. Nilsson SK, Anderson F, Ericsson M, et al. Triacylglycerol-rich lipoproteins protect lipoprotein lipase from inactivation by ANGPTL3 and ANGPTL4. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(10):1370-1378.
90. Gómez-Ambrosi J, Pascual E, Catalán V, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):E2004-E2009.
91. Ruhanen H, Haridas PAN, Jauhainen M, Oikkonen VM. Angiotensin-like protein 3, an emerging cardiometabolic therapy target with systemic and cell-autonomous functions. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020;1865(12):158791.
92. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(7):919-933.
93. Navaeian M, Asadian S, Ahmadpour Yazdi H, Gheibi N. ANGPTL8 roles in proliferation, metabolic diseases, hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, and signaling pathways. *Mol Biol Rep*. 2021;48(4):3719-3731.
94. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008; (51): 1-14.
95. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu M, Kendirici M, Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2: 100-6.
96. Invitti C, Gilardini L, Viberti G. Impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *N Engl J Med*. 2002;347(4):290-292.

97. Ercan Tuncel Klinik Radyoloji, 2002 Nobel& Güneş Tıp Kitapevi Ltd. Şti.
98. Konuş OL, Ozdemir A, Akkaya A, Erbaş G, Celik H, Işık S. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171(6):1693-1698.
99. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2003;17(11):781-791.
100. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study.
101. Luef GJ, Waldmann M, Sturm W, et al. Valproate therapy and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Neurol.* 2004;55(5):729-732.
102. Verrotti A, Di Marco G, Ia Torre R, Pelliccia P, Chiarelli F. Nonalcoholic fatty liver disease during valproate therapy. *Eur J Pediatr.* 2009;168(11):1391-1394.
103. Verrotti A, Agostinelli S, Parisi P, Chiarelli F, Coppola G. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents receiving valproic acid. *Epilepsy Behav.* 2011;20(2):382-385.
104. Saleh DA, Ismail MA, Ibrahim AM. Non alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, dyslipidemia and atherogenic ratios in epileptic children and adolescents on long term antiepileptic drug therapy. *Pak J Biol Sci.* 2012;15(2):68-77.
105. Espinosa PS, Salazar JC, Yu L, Mendiando MS, Robertson WC, Baumann RJ. Lack of valproic acid-associated weight gain in prepubertal children. *Pediatr Neurol.* 2008;39(3):177-180.
106. Tuhan H, Abacı A, Anık A, et al. Circulating betatrophin concentration is negatively correlated with insulin resistance in obese children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;114:37-42.
107. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci Rep.* 2014;4:5013. Published 2014 May 23.
108. Chen X, Lu P, He W, et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):E96-E100.
109. Gokulakrishnan K, Manokaran K, Pandey GK, et al. Relationship of betatrophin with youth onset type 2 diabetes among Asian Indians. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109(1):71-76.

110. Roth CL, Elfers C, Lass N, Reinehr T. Betatrophin: no relation to glucose metabolism or weight status in obese children before and after lifestyle intervention. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(6):485-491.
111. Halperin F, Lopez X, Manning R, Kahn CR, Kulkarni RN, Goldfine AB. Insulin augmentation of glucose-stimulated insulin secretion is impaired in insulin-resistant humans. *Diabetes*. 2012;61(2):301-309.
112. Assmann A, Hinault C, Kulkarni RN. Growth factor control of pancreatic islet regeneration and function. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(1):14-32.
113. Kugelberg E. Diabetes: Betatrophin--inducing β -cell expansion to treat diabetes mellitus?. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(7):379.
114. Yang H, Sun Y, Tang Y, Lu Y, Hu B, Ying T. Shear-wave elastography of the liver in a healthy pediatric population. *J Clin Ultrasound*. 2020;48(3):139-144.
115. Cailloce R, Tavernier E, Brunereau L, et al. Liver shear wave elastography and attenuation imaging coefficient measures: prospective evaluation in healthy children. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(10):4629-4636.
116. Tutar O, Beşer ÖF, Adaletli I, et al. Shear wave elastography in the evaluation of liver fibrosis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):750-755.
117. Sağlam NÖ, Aksoy S, Kazancı SY, Palabıyık F, Hatipoğlu SS, İnci E. The performance of shear wave elastography on evaluating liver changes in obese and overweight children. *Turk J Pediatr*. 2021;63(4):575-583.

8.1.EK-1

OLGU RAPOR FORMU

1.Çalışma Başlığı	Valproik asit, Hepatosteatoz ve Serum Betatrofin İlişkisi
2.Olgu No:	
3.Yaş:	
4.Cinsiyet:	
5.Boy:cm
6.Vücut ağırlığı:kg
7.Vücut Kitle İndeksi:	
8.Bilinen hastalık:	
9.Kullandığı ilaç:	
10.Valproik asit/Sodyum valproat kullanma süresi:	
11.Puberte Evresi:	
12.Laboratuvar Verileri:	
a.Glukoz(referans aralık/.....)
b.İnsülin(referans aralık/.....)
c.HOMA-IR:	
d.ALT:(referans aralık/.....)
e.AST:(referans aralık/.....)
f.Trigliserid:(referans aralık/.....)
g.LDL-Kolesterol:(referans aralık/.....)
h.HDL-Kolesterol:(referans aralık/.....)
i.Total Kolesterol:(referans aralık/.....)
j.Serum Betatrofin düzeyi:(referans aralık/.....)
k.Valproik asit düzeyi:(referans aralık/.....)
13.Shear-wave Karaciğer Ultrasonografisi:	