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

SODYUM VALPROAT TEDAVİSİNİN TİROİD HORMONLARI VE ESER ELEMENTLER ÜZERİNE ETKİSİ

Tez Araştırmacısı
Dr. İlknur SÜRÜCÜ KARA

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Hakan DÖNERAY

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER....i
ONAY....ii
TEŞEKKÜR....iii
ÖZET....iv
SUMMARY....v
KISALTMALAR....vi
GİRİŞ ve AMAÇ....1
GENEL BİLGİLER....2
EPİLEPSİ....2
Tanım:....2
Epilepsi Tedavinde Kullanılan İlaçlar:....2
Valproik asit:....2
TİROİD BEZİ....4
Anatomi ve histolojisi:....4
Tiroid hormonlarının fizyolojisi:....5
ESER ELEMENTLER....8
Demir:....9
Çinko:....10
Bakır:....11
Selenyum:....12
GEREÇ VE YÖNTEM....14
Antropometrik ölçümler:....15
Biyokimyasal analizler....16
İstatistiksel analiz....17
BULGULAR....18
TARTIŞMA....23
SONUÇLAR ve ÖNERİLER....27
KAYNAKLAR....28
Ek 1. Hasta Takip Formu
Ek 2. Gönüllülerin bilgilendirilmiş olur formu

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 01.06.2009 tarih ve 295 Sayılı yazısı ile " **Sodyum Valproat Tedavisinin Tiroid Hormonları ve Eser Elementler Üzerine Etkisi** " adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. İlknur SÜRÜCÜ KARA tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 15.05.2009 tarih ve 4 nolu toplantısında 113 karar nosu ile ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 17.06.2009 tarih ve 4 nolu oturumunda 43 karar nosu ile onaylanmış ve Tez olarak çalışması uygun görülmüştür**.**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana emek veren, tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleri ile katkısı büyük olan tez hocam sayın Doç. Dr. Hakan DÖNERAY' a, anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU' na, tezimin her aşamasında bana destek veren yol göstericim, çok sevdiğim ve örnek aldığım sayın Prof. Dr. Zerrin ORBAK'a, Prof. Dr. Handan Alp' e, Prof. Dr. Hüseyin Tan' a üzerimde ayrı ayrı emeği ve hakkı olan bizlere ışık saçan tüm değerli hocalarıma, tüm Pediatri ailesine, laboratuar çalışmalarımı son derece titizlikle yürüten Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyeleri ve asistanlarına, özellikle yardımını ve güler yüzünü esirgemeyen başta Serpil Hanım, Ayla Hanım, Muhammet Bey' e ve emeği geçen herkese teşekkür ediyorum.

Beni bu günlere getiren ve bu uğurda hiçbir fedakârlığı esirgemeyen canım annem ve babama, kardeşlerime ve sabrından dolayı eşime ve tüm sevdiklerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyor ve tezimi onlara armağan ediyorum.

Dr. İlknur SÜRÜCÜ KARA

ÖZET

SODYUM VALPROAT TEDAVİSİNİN TİROİD HORMONLARI ve ESER ELEMENTLER ÜZERİNE ETKİSİ

Epilepsili hastalarda tiroid hormon dengesi ve eser elementler üzerine valproik asid (VPA)'in etkisini inceleyen çalışmaların bulguları tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı tekli VPA ile tedavi edilen epilepsi tanılı çocuklarda serum tiroid hormonları ve eser element düzeylerindeki değişimi prospektif olarak değerlendirmektir.

Serum tiroid situmülan hormon (TSH), serbest tiroksin (ST4), serbest triiyodotironin (ST3), tiroksin (T4), triiyodotironin (T3), tiroglobulin (TG), selenyum (Se), çinko (Zn), bakır (Cu) ve demir (Fe) düzeyleri tüm hastalarda tedavinin başında ve 6. ayında ve bir kontrol grubunda ölçüldü.

Valproik asit tedavisinden önce tüm hastaların tiroid fonksiyonları normaldi. Çalışmanın sonunda ölçülen serum VPA düzeyi terapotik sınırlar (50-100 mg/L) içinde idi. Hasta grubunda Fe düzeyi anlamlı olarak azaldı. Çalışmanın sonunda ölçülen Cu düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (114.81±1.34 vs 141.25±1.54 µg/dL). Hasta grubunda TSH düzeyi anlamlı olarak artarken, ST4 düzeyi anlamlı olarak azaldı. Çalışmanın sonunda ölçülen TSH düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken, T4 düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla, 2.87±1.29 vs 2.38±0.78 and 9.39±1.77 vs 10.07±1.19). Çalışmanın sonunda Cu düzeyi T4 ile pozitif olarak korele idi (r:0.41, p: 0.01). Hasta grubunda ΔlogCu ile ΔTSH arasında negatif korelasyon bulundu (r:-0.36, p: 0.05).

Sonuç olarak; tekli VPA tedavisi, epilepsi tanılı çocuklarda tiroid profili ve serum Cu ve Fe düzeylerinde anlamlı değişikliğe yol açabilir. Tiroid hormonlarındaki değişim serum Cu düzeyindeki değişim ile ilişkili gibi görünmektedir. Valproik asit alan epilepsi tanılı çocuklarda serum tiroid hormon düzeylerinin rutin olarak ölçülmesi yararlı olabilir. Total vücut Cu düzeyinin azaldığı durumlarda VPA'nın dikkatli kullanılması gerekir.

Anahtar kelimeler: tiroid, valproik asit, bakır, çinko, selenyum, demir, çocuk.

SUMMARY

THE EFFECT SODIUM VALPROATE THERAPY ON THYROID HORMONES AND TRACE ELEMENTS

Studies on the effects of valproic acid (VPA) on thyroid hormone balance and trace elements in patients with epilepsy are conflicting. The aim of this study was to prospectively evaluate the changes in serum thyroid hormones and trace elements levels in children with epilepsy treated with VPA monotherapy.

Serum thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3), thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), thyroglobuline (TG), selenium (Se), zinc (Zn)**,** copper (Cu) and iron (Fe) levels were evaluated at baseline and at the 6th month in all patients and in the control group.

All patients had normal thyroid function before the initiation of VPA treatment. Serum VPA concentrations remained within the therapeutic range (50-100 mg/L) at the end of study. Iron level in patient group was significantly decreased. Copper level at the end of study was significantly lower than control group (114.81±1.34 vs 141.25±1.54 µg/dL). TSH level in patient group was significantly increased whereas FT4 was significantly decreased. TSH level at the end of study was significantly higher than control group, whereas T4 was significantly lower (respectively, 2.87±1.29 vs 2.38±0.78 and 9.39±1.77 vs 10.07±1.19). Copper level at the end of study was positively correlated with T4 (r:0.41, p: 0.01). It was found negative correlation between ΔlogCu and ΔTSH in patient group (r:-0.36, p: 0.05).

In conclusion, VPA monotherapy may cause significant alteration in thyroid profile and serum Cu and Fe levels in children with epilepsy. The alteration in thyroid hormones seems associated with alteration in serum Cu level. It may be useful to measure serum thyroid hormone concentrations routinely in children with epilepsy taking VPA. VPA should cautiously use in decreased situations of total body Cu content.

Key words: thyroid, sodium valproate, copper, zinc, selenium, iron, children.

KISALTMALAR

ALT : Alanin aminotransfereaz

AST : Aspartat aminotransferaz

EEG : Elektroensefalografi

SSS : Santral sinir sistemi

ST4 : Serbest T4

ST3 : Serbest T3

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tiroksin

TBG : Tiroksin Bağlayıcı Globulin

TG : Tiroglobulin

TPO : Tiroid peroksidaz

TRH : Tirotropin serbestleştirici hormon

TSH : Tiroid Stimülan Hormon

VPA : Valproik asit

GİRİŞ ve AMAÇ

Valproik asit (VPA) tedavisinin serum tiroid hormonları üzerine olan etkisi tartışmalıdır (1-7). Kesitsel çalışmaların bazılarında VPA ile tedavi edilen hastaların tiroid hormon metabolizmasında herhangi bir farklılık saptanmamış ve tiroid situmulan hormona (TSH) yanıtı normal olarak bulunmuştur (1,2). Buna karşılık, VPA tedavisi başlanan çocuk ve erişkinlerde serum TSH düzeyinde artış yanısıra serum tiroid hormonlarında normal veya anormal serum düzeyinin saptandığı çalışmalar bulunmaktadır (3-7). Literatürde VPA ile tedavi edilen çocuklarda tiroid hormon profilini değerlendiren 3 prospektif çalışma vardır. Bu çalışmaların ilkinde VPA tedavisi öncesi serum TSH düzeyinin tedavinin 6.ayında elde edilen TSH düzeyine göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (8). İkinci prospektif çalışma tekli VPA tedavisi alan 14 epileptik çocuğun bir kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmadır. O çalışmada VPA tedavisinin 3, 6 ve 12. ayında elde edilen tiroid hormon düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (9). Son prospektif çalışmada ise tekli VPA ile tedavi edilen çocuklarda tedavinin 6, 12 ve 24. aylarında ölçülen hormon düzeylerinde tedavi öncesine göre TSH'nın anlamlı olarak arttığı, buna karşılık T4 ve ST4 düzeyinde anlamlı bir azalmanın olduğu saptanmıştır (10).

Selenyum tiroid hormon biyosentezine rol alan enzimlerin kofaktörü olan bir eser elementtir. Bu eser elementin eksikliğinde, serum tiroid hormon düzeylerinin olumsuz yönde etkilendiği bilinmektedir. Valproik asit tedavisinin serum selenyum (Se), çinko (Zn) ve bakır (Cu) düzeyleri üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Bir çalışmada VPA tedavisi ile serum Zn düzeyinde anlamlı bir azalma saptanırken, serum Cu düzeyinde farklılık bulunmamıştır (11). Başka çalışmalarda VPA'nın serum Zn, Cu ve Se düzeyini etkilemediği sonucuna varılmıştır (12-16) Öte yandan VPA tedavisinin serum Zn düzeyini etkilemediğini buna karşılık serum Cu düzeyinde azalmaya yol açtığını belirten çalışmalar da mevcuttur (17,18).

Valproik asit tedavisi altında serum tiroid hormon düzeylerindeki değişimler, VPA'nın eser elementler üzerindeki etkisine bağlı olarak oluşabilir. Literatürde VPA tedavisi alan hastalarda serum tiroid hormon düzeyleri ile eser elementler arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif bir çalışma yoktur. Bu prospektif çalışmada tekli VPA tedavisi alan epilepsi tanılı çocuklarda serum tiroid hormonları ve eser elementlerde tedavi ile değişiklik olup olmadığı ve değişim varsa serum tiroid hormonları ile eser elementler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

EPİLEPSİ

1. Tanım:

Epilepsi merkezi sinir sisteminde belirli bir işlevi olan nöron topluluğunun ani, anormal ve hipersenkron deşarjı sonucu ortaya çıkan, somatik ve/veya psişik işlevler ile ilgili geçici ve yineleyici bozukluklar olarak tanımlanabilir (19). Epileptik nöbet paroksismal olarak ortaya çıkan, bilinçte vücut hareketlerinde değişikliğe, algı ve duygulanımda değişikliğe yol açan, beynin kortikal nöronlarının ani, anormal hipersenkronize elektriksel deşarjları olarak tanımlanır. İnsan beyni, altta yatan genetik veya yapısal bozukluğa bağlı olarak epileptik nöbet oluşturabilir. Özellikle çocuklarda santral sinir sisteminin (SSS) yapısal bozukluğu dışında bazı metabolik değişiklikler epileptik nöbeti uyarabilir. Buna ek olarak kafa travması gibi olaylarda da epileptik nöbet ortaya çıkabilir. Epileptik nöbetler kendini sınırlayıcı özelliktedir. Epileptik nöbetlerin değerlendirilmesinde tanıya yardımcı bir metod olarak elektroensefalografi (EEG) kullanılır (20).

Epilepsi Tedavinde Kullanılan İlaçlar:

Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar nöbet kontrol gücü, etkinlik süresi, etkinliğin kalıcılığı ve etkin olduğu nöbet tiplerinin sayısı dikkate alınarak majör ve minör anti-konvülzanlar olmak üzere iki grupta toplanabilir. Bu ilaçlara yeni kuşak anti-konvülzan ve anti-konvülzan olmadığı halde nöbet kontrolünde etkin olan diğer ilaçların da eklenmesi gerekir. Majör ilaçlar; fenobarbital, difenilhidantoin, karbamazepin ve VPA, minör ilaçlar; diazepam, klonazepam, lorezepam, clobazam, etosüksimid ve sultiam, yeni kuşak anti-konvülzanlar; vigabatrin, gabapentin, lamotrijin, felbamat ve zonizamid ve diğer ilaçlar; ACTH, asetazolamid, B6 vitamini ve gama globulin'dir. Bu çalışmada bahsedilen ilaçlardan sadece VPA hakkında bilgi verilmiştir.

2. Valproik asit:

Kimyasal yapısı sodyum dipropilasetattır. VPA; nöron membranındaki voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek ve inhibitör özellikteki nörotransmitter olan gamma amino bütirik asit (GABA)'in beyin düzeyini arttırarak GABA bağımlı postsinaptik nöronal

inhibisyona yol açar. VPA, yüksek dozda, T-tipi kalsiyum (Ca) kanallarında Ca akımını inhibe etmekte (21), glutamik asit dehidrogenaz gibi GABA sentezleyen enzimleri stimüle ederek beyin GABA düzeyini arttırmakta (22) ve GABA'nın nöron ve glia hücrelerinden geri alınımını engellemektedir (23). Bahsedilen mekanizmalarla VPA geniş spektrumlu anti-epileptik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Valproik asit, primer ve sekonder tonik-klonik (24), myoklonik, kompleks veya basit parsiyel ve absans (25) nöbetlerinde kullanılabilir.

Valproik asit gastrointestinal sistemden tamamen emilir, ancak farmasötik formuna göre emilim hızı değişir. Maximum plazma konsantransyonu şurup alımından 0.5-1 saat, kapsül alımından 0.5-2 saat ve enterik kaplı tablet alımından 1-6 saat sonra oluşur. Gıdalar absorbsiyonu etkilemez ancak emilim zamanını uzatır. Pediatrik hastalarda günlük idame dozu süt çocuklarında; 20-70 mg/kg/gün ve çocuklarda; 16-60 mg/kg/gün'dür. VPA'nın plazma dağılım hacmi 0.15-0.25 L/Kg ve serum terapotik düzeyi 50-100 µg/mL'dir (26). VPA'nın yarı ömrü 9-18 saattir (27).

Yan etkileri:

1. **Gatsrointestinal sistem:**

   En sık bulantı ve kusma şeklinde belirtiler görülür. Bu etkiler genellikle geçicidir ve tedavinin başlangıç dönemlerinde görülür. Diyare, abdominal kramp ve konstipasyon bildirilmiştir. Gastrointestinal irritasyon ilacın gıdalarla beraber alınması veya ilaç dozunun azaltılmasıyla önlenebilir (26).

   Hafif kilo kaybıyla giden anoreksi ve iştah artışıyla birlikte olan kilo alımı görülebilir. (26)

   Serum alanin aminotransfereaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde nadiren ve hafif bir yüksekliğe neden olurken, serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinde daha sık ve doza bağlı olarak gelişen yükselme görülebilir. Hepatotoksisite ve nadiren fatal seyirli hepatite yol açabilir (28, 29). Hepatotoksisite özellikle bebek ve çocuklarda daha yaygın olarak görülmektedir. Çoklu anti-epileptik ilaç tedavisi ile hepatotoksisite riski yükselir. Tekli VPA tedavisi alanlarda hepatotoksisite sıklığı 1/118000 iken, çoklu anti-epileptik ilaç alanlarda sıklık 1/800'dür (26, 30).

2. **Santral sinir sistemi:**

   Valproik asit kullanımı ile kognitif fonksiyonlar hafif düzeyde etkilenebilir. Ataksi, başağrısı, diplopi, asteriksis, tremor, dizartri, baş dönmesi ve inkoordinasyon gibi belirti ve bulgular nadiren görülebilir. Serum VPA düzeyi yüksek olan hastalarda hafızada zayıflama, algılada azalma ve muhakeme zamanında uzama gözlenir (26, 31).

3. **Dermatolojik yan etkiler:**

   Özellikle temporal bölgede belirgin saç dökülmesi, nadiren raş ve peteşiler gözlenebilir.

4. **Hormonal yan etkiler**:

   Prepubertal dönemde hiperinsülinemi, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk, erkeklerde hipoandrojenizm ve kızlarda adet düzensizliği ve sekonder amenore gibi anormallikler gözlenebilir. (32)

5. **Psikiyatrik yan etkiler:**

   Depresyon, psikoz, agresyon, hiperaktivite, sedasyon, uykuya dalmada zorluk ve davranış sorunlarına neden olabilir (31)

6. **Hematolojik yan etkiler:**

   Valproik asit tedavisi alan hastaların %9'unda serum fibrinojen düzeyi azalmış, %36'sında protrombin zamanı uzamış ve %5'inde trombositopeni görülmüştür. Bu nedenle VPA tedavisi alan hastaların cerrahi öncesi kanama ve pıhtılaşma testlerinin yapılması gerekir (26, 30). VPA tedavisi alan hastalarda lökopeni, eozinofili, anemi ve kemik iliği supresyonu bildirilmiştir.

7. **Metabolik yan etkiler:**

   Valproik asit karaciğerde üre sentezini inhibe ederek hiperamonyemiye ve buna bağlı ensefalopatiye yol açabilir. Karaciğerde koenzim A'ya bağlandıktan sonra yağ asitlerinin oksidasyonunu inhibe ederek ketoasidoza yol açabilir (33).

TİROİD BEZİ

1. **Anatomi ve histolojisi:**

Tiroid bezi, boyun bölgesinde krikoid kıkırdağın önüne yerleşik iki lateral lob ve bunları birbirine bağlayan istmustan oluşur. Histolojik olarak tiroid bezi içi kolloidle dolu çok sayıda folikülden oluşur. Folikül tek katlı küboid epitel ve bu hücreler arasında yerleşmiş

parafoliküler hücreler (C hücreleri)'den oluşur. Folikül boşluğunu dolduran kolloidin başlıca komponenti tiroglobulin (TG)'dir. Her TG molekülü 140 adet tirozin içerir. Tirozin iyotla birleşerek tiroid hormonlarını oluşturur. Tiroid bezi uyarıldığında folikül hücreleri sütunlar şeklinde dizilir. Kolloid folikül epitel hücresi içine alınır. Tiroglobülinden ayrılan tiroid hormonları dolaşıma verilir. Tiroid bezi uyarılmadığı zaman folikül boşluğunda kolloid miktarı artar. Böylece folikül hücreleri yassılaşır (34-36). Bu süreç tiroid stümülan hormon (TSH)'un kontrolü altındadır.

2. Tiroid hormonlarının fizyolojisi:

Tiroid hormonlarının biyosentezi için iyot gereklidir. Diyetle alınan iyot ince bağırsaklardan emilir, dolaşıma geçer ve tiroid bezi tarafından tutulur. Bu aşama tiroid hormon sentezindeki ilk ve hız belirleyen aşamadır (37). İyodun TG molekülündeki tirozin ile bağlanmasına organifikasyon denir. Tirozine bir iyot bağlanarak monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanarak diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki diiyodotirozin birleşerek tiroksini (T4), bir molekül MIT ile bir molekül DIT birleşerek triiyodotironin (T3)'i oluşturur. Bu birleşme işlemine 'coupling' adı verilir. Tüm bu işlemler oksidatiftir ve peroksidaz enzimi tarafından katalize edilir (38). TSH birleşme sürecini hızlandırır. İyodinasyon ve coupling işlemlerinden sonra üzerinde tiroid hormonlarını bulunan TG kolloid içinde depolanır. Tiroid hormonlarının dolaşıma verilebilmesi için TSH etkisi altında TG'nin folikül epitel hücresine girmesi gerekir. Hücre içine alınan kolloid lizozomlarla birleşerek fagolizozom oluşur. TG fagolizozomların içinde proteolize uğrar. Serbest duruma geçen T3 ve T4 önce hücre sitoplazmasına ardından dolaşıma geçer. Fagolizozomlardan T3 veT4 yanında MIT ve DIT de serbestleşir. Tiroid dokusunun dış yüzeyinde bulunan Tip 1-5'deiyodinaz enzimi sayesinde MIT ve DIT'in büyük bir bölümü deiyodinize olur. Açığa çıkan iyot intraselüler iyot havuzuna döner ve tiroid sentezi için tekrar kullanılır (intratiroidal siklus) (38, 39). Tiroid dokusundaki Tip 1-5'deiyodinaz enzim eksikliğinde MIT ve DIT dolaşıma geçer ve idrarla atılır. Bu durum organizmadan önemli oranda iyot kaybına yol açar (37, 40).

Tiroid bezi tarafından en fazla salgılanan hormon T4'dür. Dolaşımdaki T4'ün tek kaynağı tiroid bezidir. Dolaşımdaki T3'ün %20'si tiroid tarafından sekrete edilirken, %80'i karaciğer, böbrek ve diğer periferik dokularda bulunan Tip 1-5' deiodinaz enzimi sayesinde T4'ün T3'e deiyodinizasyonu sonucu oluşur. Erişkinlerde tiroid günlük olarak 100 µg T4, 20 µg T3 üretir. T3/T4 oranı 1/50'dir. T3, T4'e göre dört kat daha etkilidir. T3, T4'e oranla dolaşımda çok az düzeyde bulunur ve çok daha kısa ömürlüdür (39, 40).

Deiyodinizasyon iyodotirozinlerin dış (fenolik) veya iç (tirozil) halkasında oluşur. T4'ün dış halka deiyodinizasyon ürünü metabolik olarak aktif olan T3 iken, T3'ün iç halka deiyodinizasyonu ürünü inaktif bir metabolit olan reverse T3 (rT3)'dür.

Deiyodinaz enzimlerinin merkezinde "selenosistein" bulunur. Üç tip deiyodinaz enzimi tanımlanmıştır. Tip 1-deiyodinaz, Se içeren yaygın olarak karaciğer ve böbrekte bulunan bir enzimdir. Tiroid hormonları bu enzimin aktivitesi arttırmaktadır. Tip II-deiyodinaz, sistein içeren yoğun olarak beyin, hipofiz ve kahverengi yağ dokusunda bulunan bir enzimdir. Bu enzimin aktivitesi tiroid hormonları tarafından inhibe edilmektedir (37, 41). Tip III-deiyodinaz ise özellikle karaciğer, böbrek ve plasentada bulunan bir enzimdir. Fetus dolaşımında artmış rT3 düzeyi tip III enzim aktivitesinden kaynaklanmaktadır (37).

Dolaşıma verilen T3 ve T4, tiroksin bağlayan globülin (TBG), prealbumin (transtiretin) ve albumin gibi proteinlere bağlanır (41). T3 ve T4'ün primer taşıyıcı proteini TBG'dir. Proteinlere bağlı olmayan hormonlar serbest T4 (ST4) ve serbest T3 (ST3) olarak adlandırılır.

Dolaşımdaki tiroid hormonlarının düzeyi TSH ile düzenlenir. TSH, hipofiz ön lobundaki tirotropik hücrelerden salınan bir hormondur. TSH sekresyonu hipotalamusta sentez edilen tirotropin releasing hormon (TRH) tarafından düzenlenir. Tiroid hormonlarının serum düzeyi azaldığı zaman TRH ve TSH sekresyonu artarken, tiroid hormonlarının dolaşımda fazla bulunduğu durumlarda TRH ve TSH sekresyonu azalır (42).

Yaş gruplarına göre TSH, T4, T3, ST3, ST4 ve TG'nin normal serum düzeyleri Tablo 1-6'da gösterilmişitr (40).

Tablo 1. Serum TSH düzeyi

Yaş gurubu	**TSH (µIU/L)**
Prematüre	
1 hafta	0.7-27.0
Term	
Doğum-4 gün	1.0-38.9
2-20 hafta	1.7-9.1
5 ay-20 yaş	0.7-6.4

Tablo 2. Serum T4 düzeyi

Yaş grubu	T4 (µg/dL)	T4 (nmol/L)
1-3 gün	8.2-19.9	106-256
1 hafta	6.0-15.9	77-205
1-12 ay	6.1-14.9	19-192
1-3 yaş	6.8-13.5	88-174
3-10 yaş	5.5-12.8	71-165
Pubertal ve Erişkin	4.2-13.0	54-167

Tablo 3. Serum T3 düzeyi

Yaş grubu	T3 (ng/dL)	T3 (nmol/L)
Kordon kanı	30-70	0.46- 1.08
Yenidoğan	75-260	1.16-4.00
1-5 yaş	100-260	1.54-4.00
5-10 yaş	90-240	1.39-3.70
10-15 yaş	80-210	1.23-3.23
Erişkin	115-190	1.77-2.93

Tablo 4. Serum ST3 düzeyi

Yaş grubu	ST3 (pg/dL)	ST3 (pmol/L)
Kordon Kanı	20-240	0.3-3.7
1-3 gün	200-610	3.1-9.4
6 hafta	240-560	3.7-8.6
Erişkin	230-660	3.5-9.0

Tablo 5. Serum ST4 düzeyi

Yaş grupları	ST4 (ng/dL)	ST4 (pmol/L)
Yenidoğan	2.0-4.9	26-631
3 gün	0.9-26	12-33
Prepubertal	0.8-2.2	10-28
Pubertal ve Erişkin	0.8-2.3	10-30

Tablo 6. Serum TG düzeyi

Yaş grupları	TG (ng/mL)
Kordon kanı	14.7-101.1
0-35 ay	10.6-92.0
3-11 yaş	5.6-41.9
12-17 yaş	2.7-21.9

ESER ELEMENTLER

İnsan vücudunda çok düşük miktarlarda bulunan mineraller yaşamsal fonksiyonlarda önemli roller alırlar. Günlük gereksinimleri çok düşük (1 mg'dan az) ve her birinin vücuttaki miktarı vücut ağırlığının % 0,01'inden daha azını oluşturduğu için bu minarelerle eser elementler adı verilmiştir. Yeryüzünde doğal olarak bulunan 98 elementin 27'si yaşam için vazgeçilmezdir.

Eser elementler üç gruba ayrılabilir;

1. Esansiyel olanlar,
2. Esansiyel olmayanlar,
3. Esansiyel olup olmadıkları kesin olarak belli olmayanlar.

Günlük gereksinimi 1 mg'ın üstünde olanlara makroelement, bu düzeyin altında olanlara ise mikroelement veya eser element denir. Bütün canlı organizmalar için esansiyel olduğu saptanmış mikroelementler; krom (Cr), manganez (Mn), demir (Fe), kobalt (Co), bakır (Cu), çinko (Zn), selenyum (Se), molibden (Mo), flor (F), iyot (I), vanadyum (Vd), nikel (Ni), arsenik (Ar), silikon (Si), kalay (Sn) ve kadmiyum (Cd)'dur. Eser elementlerin canlı organizmanın tamamındaki miktarları az olmakla birlikte bazı dokulardaki düzeyleri yüksek olabilmektedir. Eser elementlerin major görevi enzim sistemleri ve taşıyıcı proteinlerin

yapısında bulunmaktır. Bunun dışında bazı hormon ve moleküllerin fonksiyonları için de gereklidir (43).

Bu çalışmanın konusu olan eser elementlerden Fe, Cu, Zn ve Se ile ilgili bilgiler aşağıda sunulmuştur.

1. Demir:

Demir tüm yaşayan hücreler için gerekli olan ve birçok metabolik olaya katılan esansiyel bir elementtir (44). Demir hemoglobin, myoglobin ve stokrom gibi oksijen taşıma ve depolama işlevleri olan proteinlerin ve enzimlerin yapısında bulunur (45) Demirin fonksiyonları arasında enerji metabolizması, gen regülasyonu, hücre gelişimi ve farklılaşması, oksijen bağlama ve transportu, kaslarda oksijen kullanımı ve depolanması, enzim reaksiyonları, nörotransmitter sentezi ve protein sentezi yer alır (45).

Total vücut demiri, diyetle alınan ve barsaktan emilen Fe ile deri veya mukoza hücrelerinin dökülmesi ve kanama gibi yollarla kaybedilen Fe arasındaki denge ile sağlanır. Dökülen epitel hücrelerinden başka dışkı, ter ve idrarla Fe atılımı olur. Organzimaya alınan Fe miktarına göre Fe atılımı oldukça düşüktür. Bu nedenle Fe'nin absorbsiyon miktarı vücut Fe havuzu için en önemli etmendir. Gıdalarla alınan günlük ortalama Fe miktarı 20-25 mg'dır. Bu miktarın %10'u absorbe edilir. Demir, duodenum ve jejenumun üst kısmından emilir (45). Demir emilimini etkileyen faktörler aşağıda sunulmuştur.

- Emilimi arttıran faktörler;
  -Askorbik asit (C vitamini), sitrat, aminoasitler
  -Et (kümes hayvanları, balık ve diğer deniz ürünleri)
  -Düşük pH
- Emilimi azaltan faktörler;
  - Fitatlar
  - Fosfat, kalsiyum
  - Polifenoller (çaydaki tanin)
  - Yumurta sarısı
  - Oksalat (ıspanakta)
  - Kepek

Çocukluk çağında günlük Fe ihtiyacı 0.8-1.5 mg/gün'dür. Süt çocukluğu ve ergenlik döneminde hızlı büyümeye bağlı olarak Fe ihtiyacı artmaktadır (45).

Organizmada bulunan demirin % 60-70 'i hemoglobin ve % 10'u miyoglobin, sitokrom ve Fe içeren enzimlerde bulunur. Kalan % 20-30'luk miktar gerektiğinde

kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retiküloendotelial sistem (RES) makrofajlarında olmak üzere depo edilir. Ferritin ve hemosiderin vücuttaki depo Fe bileşikleridir (46).

Demir metabolizması değerlendirilirken hemoglobin, serum demir, transferrin ve ferritin düzeyleri ölçülmelidir (47).

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan bazı çalışmalar Fe eksikliğinin tiroid fonksiyonlarında bozukluğa yol açtığını düşündürmektedir. Demir eksikliği anemisinde serum T4 ve T3 düzeylerinin azaldığı, T4'ün periferde T3'e dönüşümünün azaldığı ve TSH düzeyinin arttığı saptanmıştır (48-53). Serum Fe düzeyinin tiroid hormon profilini hangi mekanizmayla etkilediği bilinmemektedir. Demir eksikliği anemisinde tiroid bezinin fonksiyonları azalmış oksijen transportuna bağlı olarak bozulabilir (54). Buna ek olarak Fe eksikliği tiroid bezinde tiroid peroksidaz (TPO) aktivitesini etkileyebilir. TPO, folikül epitel hücresinin apikal membranında yerleşmiş olan demir bağımlı bir enzimdir. TPO tiroid hormon sentezinin ilk iki basamağı olan TG'nin iyodinasyonu ve iyodotirozinlerin "coupling" reaksiyonunu katalize eder. Fe eksikliği TPO aktivitesini azaltarak tiroid fonksiyonlarında bozukluğa neden olabilir (55).

2. Çinko:

Çinko doğada serbest halde bulunmayan bir eser elementtir. Bir diyetin Zn içeriği, büyük oranda o diyetin protein içeriğine bağlıdır. Besinlerle alınan Zn'nin ana kaynağı kırmızı ve beyaz ettir (56). Çinko içeriği en yüksek olan hayvansal gıda istiridyedir. Buğday, kuru baklagiller ve kuruyemişlerde Zn miktarı fazladır. Buna karşılık süt, süt ürünleri, yumurta, balık, sebze ve meyvelerde Zn miktarı azdır (68).

Besinlerle alınan Zn'nin %20-80'i gastrointestinal sistemde emilmektedir. Gastrointestinal sisteme geçen Zn'nin %60'ı duodenumdan, geri kalan %40'ı jejunum ve ileumdan emilmektedir. Çinkonun mide, çekum ve kolondan emilim miktarı önemsiz düzeydedir (57). Tahıllarda bulunan fitat, lifler ve lignin Zn'nin absorbsiyonunu bozarak bioyararlılığını azaltır (58). Çinko sülfat içeren soya proteinli formülalarda, çinkonun bioyararlılığı %60-70'lere ulaşmaktadır. Hayvansal kaynaklı Zn'nin biyoyararlılığı, bitkisel kaynaklı Zn'ye göre daha yüksektir. Bu durumun nedeni hayvansal gıdalardaki fitat miktarının bitkisel gıdalara göre daha az oranda bulunmasıdır. Fitatlar barsak lümeninde Zn'yi bağlar ve emilimini azaltır (57). Diyetteki aşırı Ca, PO_4, Cu, oksalat ve Cn'nin Zn emilimini azalttığı gösterilmiştir. Askorbik asit ve EDTA da çinko emilimini azaltır (58). Zn emilimini azaltan söz konusu etmenlere karşılık, D vitamini, hem Zn emilimini hem de Zn'nin kemik doku tarafından tutulumunu arttırmaktadır (58).

Gastrointestinal sistemden absorbe edilen Zn ince bağırsağın bazolateral membranından portal dolaşıma katılarak karaciğere gider (58). Çinko metabolizmasında rol oynayan esas organ karaciğerdir. Zn'nin başlıca atılım yolu dışkıdır (57).

İnsan vücudu yaklaşık olarak 1.4-2.3 gr Zn içermektedir (57). Total vücut Zn düzeyinin %1'inden azı kan dokusunda bulunur. Kanda bulunan Zn'nin %80'i eritrositlerde, %3'ü lökositlerde ve az bir kısmı da trombositlerdedir. Geriye kalan Zn plazmada proteinlere bağlı olarak bulunur (43, 58).

Çinko vücudumuzda birçok enzimin yapısına girer. Bu sayede büyüme üzerinde, tiroid hormon homeostazında, immün sistemin matürasyonunda, gonadların fonksiyonlarında, ACTH ve prolaktin sekresyonu ve insülin sentezi, depolanması ve sekresyonunda rol oynar (58-60).

Çinko eksikliğinde büllöz veya püstüler dermatit, alopesi, diyare, emosyonel bozukluklar, kilo kaybı, hücresel immünite bozukluğuna bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar, erkeklerde hipogonadizm, nöropsişik bozukluklar ve yara iyileşmesindeki sorunlar görülebilir. Zn eksikliğine ait bütün belirti ve bulguların bir arada görüldüğü klinik durum "akrodermatitis enteropatika"'dır.

3. Bakır:

Karaciğer, et, kabuklu deniz ürünleri, balık, istiridye, yer fıstığı, fındık, ceviz ve sebzeler Cu bakımından zengin gıdalardır (61). Oral yolla alınan bakırın %30-60'ı emilmektedir. İnsanlarda bakır absorbsiyonu, mide ve duedonumun üst bölgesinde gerçekleşir (62). Kadınlarda Cu'nun gastrointestinal sistemden emilim oranı erkeklerden daha yüksektir. Cinsiyet dışında diyetle alınan Cu miktarı, diyetteki diğer mineral ve organik bileşiklerin (sülfat, askorbik asit, fiber ve fitat) düzeyi ve kimusun asiditesi Cu emilimini etkileyen diğer etmenlerdir (62).

Bakır gastrointestinal sistemden plazmaya geçtikten sonra başta histidin olmak üzere, amino asitlere ve albumine bağlanarak karaciğere taşınır (61). Plazma Cu düzeyinin %90'ı seruloplazmine bağlıdır (62, 63). Vücuttan Cu atılımı karaciğerden safra yoluyla gerçekleşir (61).

İnsan vücudunda bulunan Cu'nun %10'nu dolaşımda (plazma ve eritrositlerde), %90'ı dokulardadır. Bakırın en yüksek düzeyde bulunduğu dokular karaciğer, beyin, böbrek, dalak ve kalptir (63).

Bakır birçok oksidatif enzimin en önemli komponentini oluşturur (64). Bakır oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında görev alan bazı metalloenzimlerin fonksiyonları için gerekli olan bir eser elementtir (64).

Bakır eksikliği, en sık kötü beslenen ve uzun süre inek sütü alan çocuklarda görülür (63). Buna ek olarak uzun süreli Cu içermeyen total parenteral nutrisyon uygulaması, kronik diyare veya sekonder intestinal malabsorbsion durumlarında da Cu eksikliği oluşur (65). Bakır eksikliğinin belirti ve bulguları; SSS'de demiyelinizasyon, inatçı anemi, nötropeni, osteoporoz, enfeksiyonlara yatkınlık, vasküler anevrizmalar, kan damarı rüptürü ve saç kırılganlığında artıştır (66).

4. Selenyum:

Bitkiler Se'yi topraktan alır. Bu sayede Se besin zincirine girmiş olur. Toprağın Se içeriği dünyanın çeşitli bölgelerinde toksik düzeylerden, miktarın yetersiz ve çok düşük bulunduğu düzeylere kadar büyük bir değişkenlik gösterir. Bitkilerdeki Se miktarı, bitkinin yetiştiği topraktaki Se düzeyine bağlıdır. Hayvanlardaki Se miktarı da bitkilerdeki Se düzeyine bağlıdır (67). Volkanik bölgelerdeki toprakların Se içeriği düşüktür. Bu nedenle o bölgelerde Se eksikliğine sık rastlanır. Deniz ürünleri, et, tahıl ve baklagiller Se bakımından zengin kaynaklardır. Hayvansal gıdalar, bitkisel gıdalara göre daha fazla Se içerir. Bununla birlikte, bitkisel kaynaklı Se'nin biyoyararlanımı daha yüksektir (68).

Diyetle alınan Se'nin %50'sinden fazlası gastrointestinal sistemden emilir. Normal insan vücudunda 13-20 mg Se bulunur. Selenyumun en yoğun bulunduğu organlar karaciğer, böbrek, testis ve tiroiddir (69).

Selenyum, glutatyon peroksidaz ve 5'-iyodotironin deiyodinaz adlı iki enzimin yapısında yer alır. Dokularda ise Se, selenosistein ve selenometiyonin şeklinde bulunur. Vücutta selenosistein sentezlendiği halde, selenometiyonin sentezlenemez ve diyetle alınması gerekir.

Selenyum oksidan strese karşı organizmanın savunmasında görev alır. Tiroid hormonlarının sentez ve metabolizmasında da rol oynar (70).

Tip 1-II ve III-iyodotronin deiyodinazlar selenoproteinlerdir (70). Bu enzimler tiroid hormonlarındaki iyodun serbest hale geçmesini sağlar. Bu sayede T4, T3'e ve T3'de reverse T3 (rT3)'e döner. Tip 1-iyodotronin deiyodinaz karaciğer, böbrek ve tiroid dokusunda bulunur. Tip 1- iyodotronin deiyodinaz enziminin aktivitesi Se eksikliğinde azalır. Tip II-iyodotronin deiyodinaz beyin, kahverengi yağ dokusu, hipofiz ve plasentada bulunur bu

dokularda intrasellüler T3'ü düzenler. Tip-III-iyodotronin deiyodinaz T3 ü inaktive eder ve diğer tiroid hormonlarını parçalar. Hayvan çalışmaları Se ve iyod eksikliğindeki birlikteliğin tek başına iyot eksikliğinden daha şiddetli hipotroidizme yol açtığını göstermiştir (70). Selenyum eksikliği olan sıçanlarda plazma ST4 ve T4 düzeylerinin anlamlı ölçüde arttığı, T3 düzeyinin değişmediği veya %10-15 oranında azaldığı, inaktif metabolit olan rT3 düzeyinin benzer olduğu ve son olarak T4 düzeyindeki artışa rağmen TSH'in değişmediği veya bir miktar arttığı bulunmuştur (71).

Selenyum eksikliği ilk olarak Çin'de tanımlanan ve Keshan ve Kashin-beck olarak adlandırılan hastalığa neden olur. Keshan hastalığı Çin'in belirli bölgelerinde primer olarak çocukları ve çocuk doğurma yaşındaki kadınları tutan bir endemik kardiyomyopatidir. En sık semptomları; baş dönmesi, halsizlik, iştah kaybı, bulantı, titreme, anormal elektrokardiyogram bulguları, kalp büyümesi ve kardiyojenik şoktur. Diyetteki Se eksikliği ana nedendir. Diyet Se içeriği arttırılarak Keshan hastalığnı etkin bir şekilde kontrol altına alınmıştır (72).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 1 Haziran 2009 – 10 Haziran 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Genel Pediatri ve Çocuk Nöroloji polikliniklerinde yürütüldü. Çocuk nöroloğu tarafından epilepsi tanısı konulan, VPA tedavisi başlanan ve takvim yaşı 2-15 yıl arasında olan hastalar çalışma için seçildiler. Bu olguların boy ve vücut ağırlığı ölçüldü. Serumda ST3, ST4 ve TSH'ı içeren hormonlar, karaciğer enzimlerinden ALT ve AST ve böbrek fonksiyon testlerinden kan üre (BUN) ve kreatinin (Cr) düzeyleri tespit edildi. Alınan ayrıntılı öyküde sistemik hastalık öyküsü yanısıra özel bir diyet yâda egzersiz proğramının uygulanıp uygulanmadığı sorgulandı.

1) Serum ST3, ST4, TSH, ALT, AST, BUN ve kreatinin düzeyleri normal sınırlar içinde bulunan,
2) Sadece VPA tedavisi alan,
3) Rölatif tartı skoru % 90-110 arasında olan,
4) Ebeveynleri tarafından "Bilgilendirilmiş Onam Belgesi" imzalanmış olan

hastalar çalışmaya dahil edilirken,

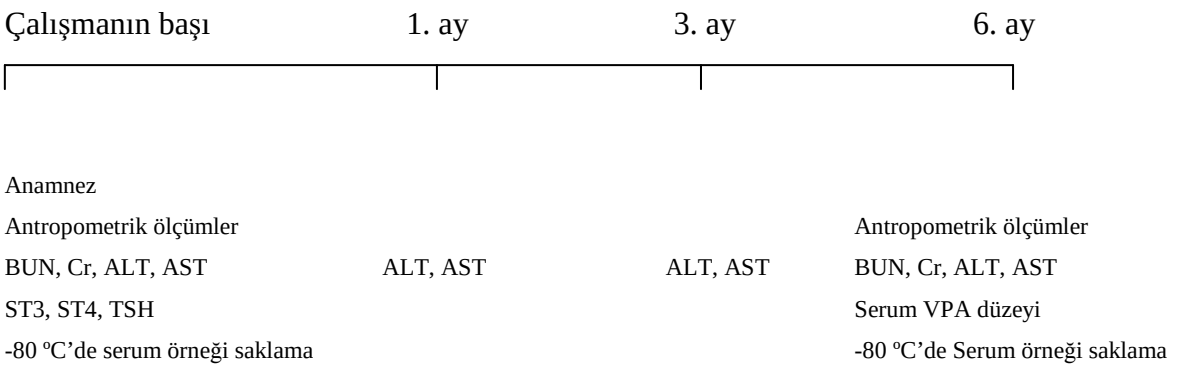
1) Sistemik yâda tiroid hastalığı olan,
2) Tiroid fonsiyonlarını etkileyen ilaç kullanan,
3) Takip sırasında VPA tedavisi kesilen veya VPA ile kombine edilmiş anti-epileptik ilaç kullanan,
4) Takip sırasında serum ALT, AST, BUN ve Cr düzeyleri normal sınırların üzerinde bulunan,
5) Özel bir diyet veya egzersiz proğramı uygulayan,
6) Multivitamin/eser element içeren bir ilaç kullanan,
7) Valproik asit düzeyi terapotik sınırların (50-100 µg/mL) dışında olan

hastalar ise çalışmaya alınmadı veya çalışmadan çıkarıldı. Çalışma VPA tedavisinin 6. ayında sonlandırıldı.

Çalışma grubundaki hastalarla cinsiyetleri aynı, takvim yaşları benzer olan ve rölatif tartı skoru %90-110 arasında değişen sağlıklı çocuklar kontrol grubunu oluşturdu. Bu çocukların boy ve vücut ağırlıkları kaydedildi.

Çalışma grubunda VPA tedavisine başlandıktan sonraki 1, 3 ve 6. ayda serum ALT ve AST düzeyleri, 1 ve 6. ayda serum BUN ve Cr düzeyleri tespit edildi. Serum VPA düzeyi ise sadece 6. ayda ölçüldü (Şekil 1). Çalışmanın sonunda hastaların boy ve vücut ağırlıkları yeniden kaydedildi. Kontrol grubunda bir kez ve çalışma grubunda çalışmanın başında ve sonunda olmak üzere iki kez 4 ml'lik kan örneği 10 saatlik açlık sonrası elde edildi. Numuneler biyokimya tüplerine konularak oda ısısında 10 dakika bekletildi ve tam pıhtılaşma sonrası 4500 rpm'de 5 dakika santürfüj edildi. Elde edilen serum örnekleri eser elementler için özel tüplere konuldu ve analiz edilinceye kadar - 80 ºC'de saklandı. Dondurulmuş serum örnekleri bir gece -20 ºC'deki ortamda tutulduktan sonra +4 ºC'deki ortama alındı. Çözülen serum örneklerinde TT4, TT3, ST4, ST3, TSH, TG, Se, Zn, Cu ve Fe düzeyleri ölçüldü.

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların vücut kitle indeksleri hesaplandı.



Şekil 1. Hasta Grubunda Çalışma Planı

Antropometrik ölçümler:

a) **Boy uzunluğu (m):** Çocukların boyu, çıplak ayaklı haldeyken duvara monte edilmiş stadiometre (Holtain, Ltd, Crymych, Dyfed, UK) ile ölçüldü.
b) **Vücut ağırlığı (kg):** Çocukların vücut ağırlığı, üzerinde yalnız iç çamaşırları bulunacak şekilde 100 gr hassasiyetli "NAN Tartı TSE No:5094" marka baskül ile ölçüldü.

Rölatif tartı skoru (RT):

$$RT: \quad \frac{\text{Ölçülen vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Boy yaşına uyan 50. Persentildeki vücut ağırlığı (kg)}} \times 100$$

formülü ile hesaplandı.

Vücut kitle indeksi (VKI):

$$VKI: \quad \frac{\text{Ölçülen vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Ölçülen boy } (m^2)}$$

formülü ile hesaplandı.

VPA tedavisi:

VPA tedavisi 5 mg/kg/gün dozunda başlandı. Üçer gün aralarla 5 mg/kg/gün'lük artışlar yapılarak hedef doz olan 20 mg/kg/gün dozuna ulaşıldı. VPA tüm hastalara 2 dozda oral yolla verildi.

Biyokimyasal analizler

Serum Zn ve Cu düzeyinin ölçümü için örnekler % 0.2'lik HNO_3 ile seyreltildi. Numuneler hava-asetilen gazı kullanılarak AAS-alev ünitesinde okutuldu.

Serum Se düzeyinin ölçümü için tüm örnekler saf su ile seyreltildi. 500 µL seyreltilmiş serum 3 mL $HCLO_4$-HNO_4 asit ile karıştırıldı. Karışım kaynar su banyosunda bir saat bekletildikten sonra soğumaya bırakıldı. Soğuyan numunelere 3 mL derişik HCl eklendi. Örnekler kaynar su banyosunda bir saat daha bekletildikten sonra soğumaya bırakıldı. Soğuyan örneklere saf su eklenerek 10 mL'lik numuneler elde edildi. Bu örnekler AAS-FIAS (hidrür) ünitesinde okutuldu.

Serum demiri; "Cobas C 6000 Roche Hitachi, Japan" otoanalizatör cihazı, serum VPA düzeyi; "Dimension and Pand, Siemens" cihazı, TT4, TT3, ST4, ST3 ve TSH; spektrofotometri yöntemi kullanılarak Elecsys ve Cobas immünolojik analiz cihazı ve TG; İmmulite 2000 analizör cihazında ölçüldü.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15.0” istatistik proğramı kullanıldı. Analiz edilen tüm parametreler ortalama ± SD olarak sunuldu. Analiz öncesi çalışma ve kontrol grubundaki parametrelerin dağılımı incelendi. Normal dağılım gösteren parametreler için “student t” testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin 10 tabanlı logaritması alındıktan sonra veri dağılımı yeniden incelendi. Logaritma değeri normal dağılım gösteren parametreler için yine “student t” testi kullanıldı. İstatistiksel analizde logaritmik değeri kullanılan parametrelerin tablolardaki ortalama ± SD değeri anti-logaritma (geometrik ortalama) olarak sunuldu. Korelasyon için “Pearson” korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel analizde “$p<0.05$” değerinin anlamlı olduğu kabul edildi.

BULGULAR

Hasta grubuna 41 çocuk seçildi. Bu çocuklardan 2'sine "Subakut Sklerozan Pan Ensefalit" tanısı konuldu. Bu hastalarda dirençli konvülzyonlar nedeniyle VPA'ya ek olarak iki ilaç (isoprinosine ve polivitamin) verildi. Bir hastaya "adrenolökodistrofi" tanısı konuldu ve VPA kesilerek başka bir anti-epileptik ilaç (karbamazepin) başlandı. Beş hasta takip sırasında kontrole gelmedi. Beş hastanın serum VPA düzeyi terapotik sınırların dışında bulundu. Söz konusu toplam 13 hasta bahsedilen sebeplerle çalışmadan çıkarıldı. Böylece çalışma grubu 28 hastadan oluştu. Kontrol grubunda da 28 sağlıklı çocuk mevcuttu. Hasta ve kontrol gruplarındaki çocukların 20 (%71.4)'si erkek ve 8 (%28.6)'i kızdı.

Yaş ortalaması hasta grubunda 98.33±44.69 ay ve kontrol grubunda 99.44±44.69 ay idi. İki grup arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p: 0.79).

Vücut kitle indeksi hasta grubunda; çalışmanın başında 15.71±2.94, çalışmanın sonunda 16.77±2.84 ve kontrol grubunda 15.92±2.78 idi. Hasta grubunda çalışmanın başında ve sonunda VKI ölçüm değerlerinin kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla, p:0.32 ve p:0.44).

Hasta grubunda çalışmanın başında ve sonunda ölçülen Fe, Zn, Cu ve Se düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 7'de sunuldu. Çalışmanın sonunda Fe düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunurken, diğer parametreler arasında farklılık saptanmadı.

Tablo 7. Hasta Gurubunda Çalışmanın Başında ve Sonunda Ölçülen Fe, Zn, Cu ve Se Düzeyleri (ortalama±SD) ve p Değeri

Parametre	Çalışmanın Başında	Çalışmanın Sonunda	P
Fe (µg/dL)*	104.71±1.38	79.43±1.54	0.003
Zn (µg/dL)*	218.77±1.34	190.54±1.44	0.11
Cu (µg/dL)*	125.89±1.41	114.81±1.34	0.31
Se (µg/L)	102.42±44.38	124.66±67.08	0.15

*Veriler geometrik ortalama olarak gösterilmiştir.

.

Hasta grubunda çalışmanın başında ve kontrol grubunda ölçülen Fe, Zn, Cu ve Se düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 8'de gösterildi. Hasta grubunda çalışmanın

başında ölçülen Fe düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanırken diğer parametreler arasında farklılık yoktu.

Tablo 8. Hasta Gurubunda Çalışmanın Başında ve Kontrol Grubunda Ölçülen Fe, Zn, Cu ve Se Düzeyleri (ortalama±SD) ve p Değeri

Parametre	Çalışmanın Başında	Kontrol Grubunda	P
Fe (µg/dL)*	104.71±1.38	77.62±1.44	0.009
Zn (µg/dL)*	218.77±1.34	199.52±1.77	0.44
Cu (µg/dL)*	125.89±1.41	141.25±1.54	0.23
Se (µg/L)	102.42±44.38	111.35±73.66	0.75

*Veriler geometrik ortalama olarak gösterilmiştir.

Hasta grubunda çalışmanın sonunda ve kontrol grubunda ölçülen Fe, Zn, Cu ve Se düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 9'da gösterildi. Hasta grubunda çalışmanın sonunda ölçülen Cu düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanırken diğer parametreler arasında farklılık yoktu.

Tablo 9. Hasta Gurubunda Çalışmanın Sonunda ve Kontrol Grubunda Ölçülen Fe, Zn, Cu ve Se Düzeyleri (ortalama±SD) ve p Değeri

Parametre	Çalışmanın Sonunda	Kontrol Grubunda	P
Fe (µg/dL)*	79.43±1.54	77.62±1.44	0.67
Zn (µg/dL)*	190.54±1.44	199.52±1.77	0.86
Cu (µg/dL)*	114.81±1.34	141.25±1.54	0.05
Se (µg/L)	124.66±67.08	111.35±73.66	0.57

*Veriler geometrik ortalama olarak gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda ölçülen TSH, ST4, ST3, ST4 ve TG düzeylerinin normal sınırlar içinde olduğu saptandı.

Hasta grubunda çalışmanın başında ve sonunda ölçülen TSH, ST4, ST3, T4, T3 ve TG düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 10'da sunuldu. Çalışmanın sonunda TSH düzeyi anlamlı olarak artarken, ST4'ün anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. Diğer parametreler arasında farklılık saptanmadı.

Tablo 10. Hasta Grubunda Çalışmanın Başında ve Sonunda Ölçülen TSH, ST4, ST3, T4, T3 ve TG Düzeyleri (ortalama±SD) ve p Değeri

Parametre	Çalışmanın Başında	Çalışmanın Sonunda	P
TSH (µIU/L)	2.37±1.09	2.87±1.29	0.05
ST4 (ng/dL)	1.40±0.20	1.30±0.18	0.03
ST3 (pg/dL)	4.25±0.66	4.06±0.48	0.16
T4 (µg/dL)	9.88±1.70	9.39±1.77	0.09
T3 (ng/dL)	1.74±0.34	1.71±0.31	0.68
TG (ng/mL)	57.75±12.12	55.08±13.82	0.64

Hasta grubunda çalışmanın başında ve kontrol grubunda ölçülen TSH, ST4, ST3, T4, T3 ve TG düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 11'de gösterildi. Hasta grubunda çalışmanın başında ölçülen ST3 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanırken diğer parametreler arasında farklılık yoktu.

Tablo 11. Hasta Grubunda Çalışmanın Başında ve Kontrol Grubunda Ölçülen TSH, ST4, ST3, T4, T3 ve TG düzeyleri (ortalama±SD) ve p Değeri

Parametre	Çalışmanın Başında	Kontrol Grubunda	P
TSH (µIU/L)	2.37±1.09	2.38±0.78	0.99
ST4 (ng/dL)	1.40±0.20	1.35±0.10	0.40
ST3 (pg/dL)	4.25±0.66	3.98±0.46	0.02
T4 (µg/dL)	9.88±1.70	10.07±1.19	0.39
T3 (ng/dL)	1.74±0.34	1.73±0.26	0.79
TG (ng/mL)	57.75±12.12	56.10±12.52	0.62

Hasta grubunda çalışmanın sonunda ve kontrol grubunda ölçülen TSH, ST4, ST3, T4, T3 ve TG düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 12'de gösterildi. Hasta grubunda çalışmanın sonunda ölçülen TSH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, T4 düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Diğer parametreler arasında farklılık yoktu.

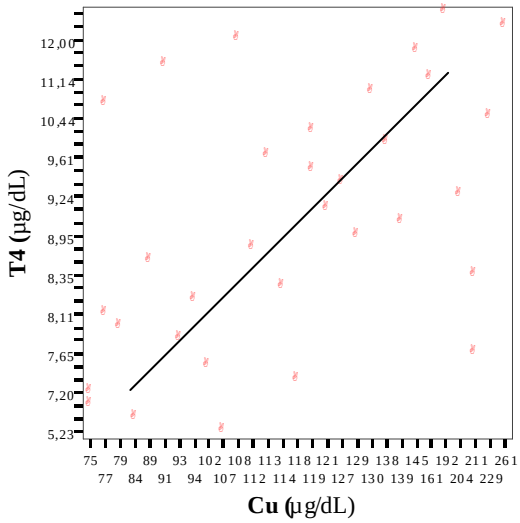
Tablo 12. Hasta Grubunda Çalışmanın Sonunda ve Kontrol Grubunda Ölçülen TSH, ST4, ST3, T4, T3 ve TG düzeyleri (ortalama±SD) ve p Değeri

Parametre	Çalışmanın Sonunda	Kontrol Grubunda	P
TSH (µIU/L)	2.87±1.29	2.38±0.78	0.02
ST4 (ng/dL)	1.30±0.18	1.35±0.10	0.25
ST3 (pg/dL)	4.06±0.48	3.98±0.46	0.39
T4 (µg/dL)	9.39±1.77	10.07±1.19	0.04
T3 (ng/dL)	1.71±0.31	1.73±0.26	0.88
TG (ng/mL)	55.08±13.82	56.10±12.52	0.61

Ortalama serum VPA düzeyi 60.78±8.37 µg/mL idi. Serum VPA düzeyi ile çalışılan tüm parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

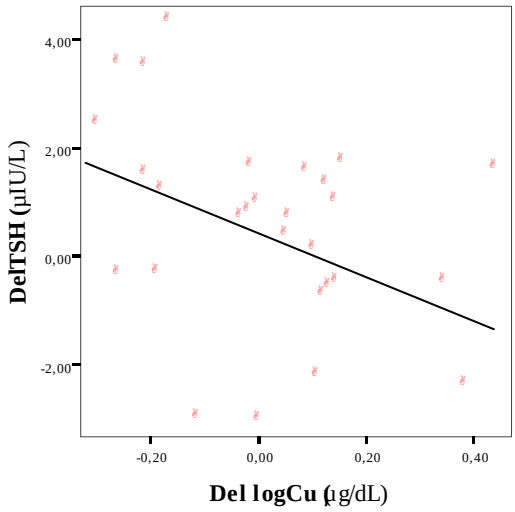
Hasta grubunda çalışmanın başında ölçülen Fe, Zn, Cu ve Se düzeyleri ile TSH, ST4, ST3, T4, T3 ve TG düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi.

Hasta grubunda çalışmanın sonunda ölçülen Cu düzeyi ile T4 arasında pozitif korelasyon (r:0.41, p: 0.01) bulundu. (Şekil 2).



Şekil 2. Hasta Grubunda Tedavi Sonunda Ölçülen Cu Düzeyi ile T4 Arasındaki Pozitif Korelasyon (r:0.41, p: 0.01).

Hasta grubunda çalışmanın başında ve sonunda ölçülen tüm parametreler arasındaki fark delta (Δ) olarak adlandırıldı. ΔlogCu ile ΔTSH arasında negatif korelasyon (r:-0.36, p: 0.05) saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. ΔlogCu ile ΔTSH Arasında Negatif Korelasyon (r:-0.36, p: 0.05).

TARTIŞMA

Günümüze kadar yürütülen çalışmalarda VPA'nın tiroid hormon profili ve eser elementler üzerine olan etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. VPA tedavisi altında tiroid hormonlarının serum konsantrasyonunda değişim olduğu çoğu çalışmada bildirilmiş olmasına rağmen, bu duruma yol açan mekanizma açık değildir. VPA tedavisiyle Se, Cu ve Zn'nin serum düzeylerinde değişim olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Buna göre VPA tedavisi altında eser elementlerin ve tiroid hormonlarının değişen serum düzeyleri arasında bir ilişki olabilir. Mevcut çalışma VPA tedavisi alan çocuklarda tiroid hormon profili ile eser elementler arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk prospektif çalışmadır. Çalışmamızın bulguları epilepsili çocuklarda tekli VPA tedavisinin tiroid hormonları ve eser elementler üzerine anlamlı bir etkiye sahip olduğunu ve bu etkinin serum Cu düzeyindeki değişimden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Tekli VPA tedavisinin serum Cu düzeyi üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Armutçu F ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada VPA tedavisi alan 59 epilepsi tanılı çocuk, sağlıklı 31 çocukla karşılaştırılmış, VPA tedavisi ile serum Zn düzeyinde anlamlı bir azalma saptanırken, serum Cu düzeyinde farklılık bulunmamıştır (11). Sözüer DT ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada tekli VPA tedavisi altında izlenen epileptik çocukların tedavi sonu serum Cu düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırılmış, VPA'nın serum Cu düzeyi üzerine etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (12). Epilepsi tanılı 22 adölesanın değerlendirildiği başka bir çalışmada tekli VPA tedavisinin birinci yılında tedavi öncesine göre serum Zn, Cu ve Se düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (13). Literatürdeki diğer çalışmalar da son bulguyu destekler niteliktedir (14-16). Çalışmamızda tekli VPA tedavisi altında serum Zn ve Se düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu bulgu yukarıda belirtilen çalışmalarla tutarlıdır. Buna karşılık, çalışmamızda hasta grubunda çalışmanın başında ölçülen serum Cu düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığı, 6 aylık VPA tedavisinin sonunda serum Cu düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. Literatürde bu bulguyu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Kaji M ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada VPA tedavisi altındaki çocuklarda serum Cu düzeyinin sağlıklı çocuklara göre anlamlı düşük olduğu, buna karşılık Zn düzeyinde bir farklılığın olmadığı bildirilmiştir (17). Tekli VPA tedavisi alan 30 epilepsi çocuğun serumunda eser elementler ve lipid düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada 6 aylık izlemin sonunda serum Cu düzeyinin tedavi öncesi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (18). Ratlarda yapılan çalışmalar VPA'nın safra içine Cu atılımını arttırdığını göstermektedir (73). Buna ek olarak Kürekci ve

arkadaşlarının VPA'nın Se, Cu ve Zn klirensinde artışa yol açtığını gösterdikleri çalışma mevcut çalışmada da olduğu gibi serum Cu düzeyindeki azalmanın nedenini açıklayabilir (14). Biz hastalarımızın hiçbirinde Cu eksikliğine ait bulguya rastlamadık. Bununla birlikte çalışmamız Cu yetersizliğinin muhtemel olduğu duruma (malnütrüsyon, kronik sistemik hastalık vs) sahip olan hastalara VPA tedavisi başlandığında o hastaların Cu eksikliği yönüyle dikkatle izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda çalışmanın başında ölçülen serum Fe düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve çalışmanın sonunda ölçülen serum Fe düzeyinin çalışmanın başında ölçülen düzeye göre anlamlı olarak azaldığı saptandı. Literatürde VPA'nın serum Fe düzeyi ile ilişkisini inceleyen bir çalışma yoktur. VPA 1) Fe bağlayan proteinlerin sentezini arttırarak, 2) Fe emilimini azaltarak ve 3) Se, Cu ve Zn klirensinde artışa yol açtığı gibi (14) Fe klirensini de arttırarak serum Fe düzeyinde azalmaya yol açabilir. VPA tedavisi ile serum Fe düzeyindeki azalmanın mekanizması mevcut çalışmanın amacı dışındadır. VPA'nın serum Fe üzerine olan etkisini ve mekanizmasını belirlemek için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tekli VPA tedavisinin serum tiroid hormonları üzerine olan etkisi tartışmalıdır (1-7). Kesitsel çalışmaların bazılarında VPA ile tedavi edilen hastaların tiroid hormon metabolizmasında herhangi bir farklılık saptanmamış ve tiroid relasing hormona TSH yanıtı normal olarak bulunmuştur (1,2). Buna karşılık, VPA tedavisi başlanan çocuk ve erişkinlerde serum TSH düzeyinde bir artış yanısıra serum tiroid hormon düzeylerinde normal veya normalin dışında bir profilin saptandığı çalışmalar da bulunmaktadır (3-7). VPA ile tedavi edilen hastalarda hafif veya orta düzeyde artan TSH konsantrasyonu ile subklinik hipotiroidizm bazı çalışmalarda bildirilmiş (3,6,7), ancak bazı çalışmalarda saptanmamıştır (1,2). Eiris-Punal ve arkadaşlarının VPA ile tedavi edilen 51 çocuğu bir kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında T4, ST4, T3 ve tiroid bağlayıcı globülin düzeylerinde anlamlı bir azalmaya karşılık, TSH düzeyinde anlamlı bir artışın olduğunu bulmuşlardır (3). Bu bulguların temelinde, otörler epilepsili hastalarda VPA'nın subklinik hipotiroidiyi indükleyebildiğini ileri sürmüşlerdir. Vainionpaa ve arkadaşlarının VPA tedavisi alan ve yaşları 8-18 yaş arasında değişen 41 kız çocuk hastayı 54 sağlıklı çocukla karşılaştırdıkları çalışmalarında TSH düzeyinin VPA alan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (6). Son olarak VPA tedavisi alan 143 çocuğun değerlendirildiği bir kesitsel çalışmada genç yaş, başka bir antiepileptik ile kombinasyon ve 6-24 ay boyunca ilaç kullanımının subklinik hipotiroidizmin gelişimi için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (8).

Literatürde kısa süre VPA ile tedavi edilen çocuklarda tiroid hormon profilini değerlendiren 3 prospektif çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların ilkinde tekli VPA tedavisi alan 30 çocuk değerlendirilmiştir. Bu çocukların tedavi öncesi serum TSH düzeyinin tedavinin 6.ayında elde edilen TSH düzeyine göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (8). Tekli VPA tedavisi alan 14 epileptik çocuğun bir kontrol grubu ile karşılaştırıldığı ikinci çalışmada VPA tedavisinin 3,6 ve 12. ayında elde edilen tiroid hormon düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (9). Son prospektif çalışmada ise tekli VPA ile tedavi edilen çocuklarda tedavinin 6, 12 ve 24. aylarında ölçülen hormon düzeylerinde tedavi öncesine göre TSH'nın anlamlı olarak arttığı, buna karşılık T4 ve ST4 düzeyinde anlamlı bir azalmanın olduğu saptanmıştır (10). O çalışmada 11 çocuğun TSH düzeyi VPA tedavisinin 6. ayında artış göstermiş ve bu durum VPA tedavisinin 12 ve 24. aylarında da devam etmiştir. TSH düzeyindeki artışın VPA tedavisinin 12. ayında saptandığı 13 çocukta ise bu durumun VPA tedavisinin 24. ayında da sürdüğü belirlenmiştir. Mevcut çalışma VPA tedavisi ile serum tiroid hormon profili arasındaki ilişkiyi değerlendiren son prospektif çalışmadır. Çalışmamızın başına ve sonunda TSH, ST4, ST3, T4, T3 ve TG'nin normal sınırlar içinde kaldığı saptandı. Çalışmanın sonunda ölçülen TSH düzeyi hem çalışmanın başında hem de kontrol grubunda ölçülen TSH düzeyinden anlamlı olarak yüksekti. Çalışmanın sonunda ölçülen ST4 düzeyi çalışmanın başında ölçülen düzeyden anlamlı olarak düşüktü. Son olarak çalışmanın sonunda ölçülen serum T4 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Önceki çalışmalarla birlikte mevcut çalışmanın bulguları VPA tedavisinin tiroid hormon profili üzerine etkili olduğunu ve tiroid fonksiyonları sınırda bozuk olan hastalarda aşikar hipotiroidiye yol açabileceğini düşündürmektedir.

Anti-epileptik ilaç kullanan hastalarda serum TSH düzeyinin ölçümü, tiroidin gerçek fonksiyonunu değerlendirmede en güvenilir yöntemdir (6). Çalışmamızda VPA tedavisinin 6. ayında hastalarımız ötiroid olarak kalmasına rağmen, TSH düzeyinde saptanan artış, VPA'nın tiroid fonksiyonunda bir bozukluğa yol açtığını düşündürmektedir. VPA tedavisi ile tiroid fonksiyonlarında saptanan bozukluğun mekanizması açık değildir. VPA, TSH'nın sekresyonunu, metabolizmasını ve feedback regülasyonunu değiştirebilir. VPA'nın GABA salgılayan nöronlar vasıtasıyla TSH'nın sekresyonunu etkileyebileceği ileri sürülmüştür (74). Bir başka olası mekanizma VPA tedavisi alan hastalarda subklinik hipotiroidizme de katkıda bulunabilen eser elementlerin eksikliğidir (75,76). Bu noktada çalışmamız 6 ay boyunca tekli VPA tedavisi alan epileptik çocuklarda serum tiroid hormonlarının konsantrasyonu ile eser elementler arasındaki ilişkiyi prospektif olarak değerlendiren ilk çalışmadır. İnsan ve hayvanlarda düşük serum Cu düzeyinin düşük serum T3 düzeyi ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (77,78). Bakır eksikliğinin düşük selenoglutatyon peroksidaz aktivitesine yol açtığı ileri sürülmektedir. T4'ün periferde T3'e dönüşümünü sağlayan Tip I iyodotironin 5'-deiyodinaz enzimi Se içerir. Selenoenzimler üzerine Cu'nun etkisini değerlendirmede bir metod olarak doku veya serum selenoglutatyon peroksidaz aktivitesinin ölçümü kullanılmaktadır. Diyetle Cu eksikliği sağlanan ratlarda yapılan bir çalışmada karaciğer ve serum selenoglutatyon peroksidaz aktivitesi düşük bulunmuş, bu azalmanın serumda düşük T3 ve yüksek rT3 düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (77). T4'ün periferde T3'e dönüşümündeki azalma T4 düzeyinde artma ve T3 düzeyinde azalma ile sonuçlanabilir. Çalışmamızda serum T4 ve T3 düzeylerinde bahsedilen özellikte bir değişim saptanmamıştır. Bununla birlikte çalışma sonunda serum Cu düzeyi ile T4 arasındaki pozitif korelasyon ratlarda saptanan bulguyu destekler gibi görünmektedir. Yaşları 18-55 yıl arasında değişen 219 sağlıklı erkekte TSH ve prolaktin ile metaller arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada plazma TSH düzeyi ile Cu düzeyi arasında ters bir ilişki gösterilmiştir (79). Çalışmamızda da VPA tedavisi ile serum Cu düzeyinde kontrollere göre anlamlı bir azalma saptandı ve ΔCu düzeyi ile ΔTSH arasında negatif bir korelasyon bulundu.

VPA'nın birçok yan etkisi mevcuttur. Daha çok doza bağımlı olarak ortaya çıkan yan etkiler; ağırlık artışı, tremor, ciltte döküntü ve saç dökülmesidir. Bu yan etkiler tedaviye aynı dozda devam edilmesi sırasında ortaya çıkmamakta, doz değişikliği yâda ilacın kesilmesi sırasında görülmektedir (80). Çalışmamızda hastaların VPA tedavisi altında takip edildiği 6 aylık sürede herhangi bir yan etki ile karşılaşılmadı. Hastaların VKI düzeyinde de anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Bu çalışmada saptanan limitasyonlar şunlardır: 1) Çalışma küçük bir hasta populasyonunda yürütüldü. Geniş bir hasta popülasyonda daha anlamlı bulgular elde edilebilir, 2) serum VPA düzeyi yalnızca 6. ayda ölçüldü. Tedavi uyumundan emin olmak için 1 ve 3. aylarda da ölçüm yapılması daha iyi olabilir.

Sonuç olarak epilepsi tanılı çocuklarda tekli VPA tedavisi tiroid hormon profili ve serum Fe ve Cu düzeyleri üzerine anlamlı bir değişikliğe yol açabilir. VPA'nın tiroid hormon profili üzerine olan etkisi serum Cu düzeyinde yol açtığı azalmadan kaynaklanıyor olabilir. VPA tedavisi öncesi serum tiroid hormon düzeyleri değerlendirilmeli, serum Fe ve Cu düzeyinin düşük olduğu muhtemel durumlarda VPA tedavisi sırasında bu eser elementlere ait eksiklik bulguları yakından izlenmelidir. Valproik asit tedavisi altında tiroid hormon profili ve eser element düzeyinde değişikliğe yol açan mekanizmaların anlaşılması için daha fazla prospektif çalışma gereklidir.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Valproik asit tedavisi ile Fe ve Cu düzeyinin anlamlı olarak azaldığı bulundu.
2. Valproik asit tedavisi ile serum TSH düzeyinin anlamlı olarak arttığı, buna karşılık serum T4 ve ST4 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı saptandı.
3. Valproik asit tedavisi sonunda serum Cu düzeyi ile T4 arasında pozitif bir korelasyon bulundu.
4. Valproik asit tedavisi ile serum Cu ve TSH düzeylerindeki değişimler arasında negatif bir korelasyon saptandı.
5. Tiroid hormon profilinde sınırda bozukluk bulunan hastalarda VPA tedavisi ile aşikar hipotiroidi gelişebilir. Bu nedenle VPA tedavisine başlanmadan önce hastalarda serum tiroid hormon düzeyleri saptanmalıdır.
6. Total vücut Cu düzeyinin düşük olduğu durumlarda (malnütrüsyon, kronik sistemik hastalık vs) VPA tedavisi başlandığında Cu eksikliğine ait bulguların yakından izlenmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. 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: 930-934.

2. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G, Chiarelli F. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. Pediatr Neurol 2001; 25: 43-46.

3. Eirís-Puñal J, Del Río-Garma M, Del Río-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodríguez I, Castro-Gago M. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. Epilepsia 1999; 40: 1761-1766.

4. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllylä VV. Serum hormones in male patients with epilepsy patients receiving anticonvulsant medication. Arch Neurol 1990; 47: 670-676.

5. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Thyroid function with antiepileptic drugs. Epilepsia 1992; 33: 142-144.

6. Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV, Isojärvi JI. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. Epilepsia 2004; 45: 197-203.

7. 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: 178-181

8. Cansu A, Serdaroğlu A, Camurdan O, Hirfanoğlu T, Bideci A, Gücüyener K. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. Epilepsia 2006; 47: 1855-1859.

9. Verrotti A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E, Chiarelli F. Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. Eur J Endoc 2009; 160: 81-86.

10. Attilakos A, Katsarou E, Prassouli A, Mastroyianni S, Voudris K, Fotinou A, Garoufi A. Thyroid function in children with epilepsy treated with sodium valproate monotherapy: A prospective study. Clin Neuropharm 2009; 32: 32-34.

11. Armutcu F, Ozerol E, Gurel A, Kanter M, Vural H, Yakinci C, Akyol O. Effect of long-term therapy with sodium valproate on nail and serum trace element status in epileptic children. Biol Trace Elem Res 2004; 102: 1-10.

12. Sözüer DT, Barutçu UB, Karakoç Y, Yalçin E, Onen S. The effects of antiepileptic drugs on serum zinc and copper levels in children. J Basic Clin Physiol Pharmacol 1995; 6: 265-269.

13. Verrotti A, Basciani F, Trotta D, Pomilio MP, Morgese G, Chiarelli F. Serum copper, zinc, selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children before and after 1 year of sodium valproate and carbamazepine therapy. Epilepsy Res 2002; 48): 71-75.

14. Kürekçi AE, Alpay F, Tanindi S, Gökçay E, Ozcan O, Akin R, Işimer A, Sayal A. Plasma trace element, plasma glutathione peroxidase, and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy. Epilepsia 1995; 36: 600-604.

15. Kuzuya T, Hasegawa T, Shimizu K, Nabeshima T. Effect of anti-epileptic drugs on serum zinc and copper concentrations in epileptic patients. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1993; 31: 61-65.

16. Liu CS, Wu HM, Kao SH, Wei YH. Phenytoin-mediated oxidative stress in serum of female epileptics: a possible pathogenesis in the fetal hydantoin syndrome. Hum Exp Toxicol 1997; 16: 177-181.

17. Kaji M, Ito M, Okuno T, Momoi T, Sasaki H, Yamanaka C, Yorifuji T, Mikawa H. Serum copper and zinc levels in epileptic children with valproate treatment. Epilepsia. 1992; 33: 555-557.

18. Karikas GA, Schulpis KH, Bartzeliotou A, Karakonstantakis T, Georgala S, Kanavaki I, Demetriou E, Papassotiriou I. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, selected trace elements and minerals in the serum of children on valproic acid monotherapy. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006; 98: 599-603.

19. Yalaz K.Çocukluk çağı nöbetleri.Katkı Pediatri Dergisi 1994; 15: 447-457.

20. Jackson JH. On a particular variety of epilepsy: One case with symptoms of organic brain disease. Selected writhing of Hughlings Jackson. Brain Dev; 1979: 19-31.

21. Orer HS.Drug effect onneuronal excitability&anti-epileptic drugs 2002.

22. Marks WA, Morris MP, Bodensteiner JB, Grunow JE, Bobele GB, Hille MR, Tuggle D. Gastritis with valproate therapy. Arch Neurol 1988; 45: 903-905.

23. Apak S, Belgen E, Darendeliler F, Eroğlu L, Özmen M, Öztaş B. Pediatrik epileptoloji ve antikonvülzif ilaç tedavisi. İstanbul 1986; 458-462.

24. Richens A, Davidson DL, Cartlidge NE, Easter DJ. A multicenter comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Study J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 682-687.

25. Beydoun A, Sackellares JC, Shu V. Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: a double-blind concentration response design clinical trial. Neurology 1997; 48: 182-188.

26. Swaiman KF, Ashwal S. Pediatric Neurology Principles and Practice. St. Louis, Missouri: Mosby, 3th Edition, 1999; 629-718.

27. Katzung B.G. Temel ve klinik farmakoloji. Cilt 1 ss. 500.

28. Dreifuss F.E, Langer D.H. Hepatics considerations in the use of antiepileptic drugs. Epilepsia 1987; 28: 523-529.

29. Jeavons P.M. Non-dose related side effects of valproate. Epilepsia 1984; 25: 550-555.

30. Bowden CL. Valproate. Bipolar Disord 2003; 5: 189-202.

31. Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, and valproate during monotherapy in children. Epilepsia 1988; 29: 794-804.

32. Tan H, Orbak Z, Kantarci M, Koçak N, Karaca L. Valproate-induced insulin resistance in prepubertal girls with epilepsy. J Pediatr Endocrinol Metab 2005; 18: 1134.

33. Dreifuss FE, Langer DH. Side effects of valproate. Am J Med 1988; 84: 34-41.

34. Torman Alleraud CD: Normal development of the hypothalamic-pituitary thyroid axis. In İngbar SH, Braverman LE (eds): The Thyroid, Philadelphia, JB Lippincott, 1990; 7-23.

35. Fisher DA, Dussault JH. Development of the mammalian thyroid gland. In Greer MA, Solomon DH (eds). Handbook of Physiolgy: Endocrinology III, The Thyroid Washington DC, American Physiological Society, 1974; 21-38.

36. Fisher DA, Dussault JH, Sack J, Chopra IJ. Ontogenesis of hypothalamic--pituitary--thyroid function and metabolism in man, sheep, and rat. Recent Prog Horm Res 1976; 33: 59-116.

37. Günöz H, Neyzi O, Ertuğrul T. Tiroid bezi. Pediatri, 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2010; 1527-1547.

38. Charles GD Brook. The Throid Gland. Clinical Paediatric Endocrinology Third Edition, 1985; 397-435.

39. Urgancıoğlu İ. Tiroid bezi ve hipotiroidi, İç Hastalıkları, A. Öbek, 1987; 10-15.

40. Behrman R.E, Kliegman R, Jenson H.B. Disorders of the thyroid gland. Nelson Textbook of Pediatrics 17th editon W.B. Saunders Company, 2004; 550-553.

41. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference range for newer thyroid function tests in premature infants. J Pediatr 1995; 126:122-127.

42. Wilson JD, Foster DW. Williams Textbook of Endocrinology, Saunders, 8 th edition, 1980; 374-381.

43. Reinhold JG. Trace Elements -A selective Survey. Clin Chem 1995; 21: 476-500.

44. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T. Pediatride Gelişmeler. Ankara, Sinem Ofset, 1999: 745-765.

45. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri, Cilt 1, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 203.

46. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin-central regulator of iron metabolism. Eur J Haematol 2006; 78: 1-10.

47. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. Inflamm Bowel Dis 2000; 6: 142-150.

48. Brigham D.E, Beard J.L. Effect of thyroid hormone replacement in iron-deficient rats. Am J Physiol 1995; 38: 1140-1147.

49. Beard J, Borel M.J, Derr J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron deficiency anemia. Am J Clin Nutr 1990; 52: 813-819.

50. Beard J, Tobin B, Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient rats. J Nutr 1989; 119: 772-778.

51. Tang F, Wong TM, Loh TT. Effects of cold exposure or TRH on the serum TSH levels in the iron-deficient rat. Horm Metab Res 1988; 20: 616-619.

52. Beard J, Green W, Finch CA. Effect of anemia and iron deficiency on thyroid hormone levels and thermoregulation during acute cold exposure. Am J Physiol 1984; 247: 114-119.

53. Beard JL, Green W, Finch CA. Interactions of iron deficiency anemia and thyroid hormone levels. Life Sci 1982; 30: 691-697.

54. Galton VA. Some effects of altitude on thyroid function. Endocrinology 1972; 91: 1393-1403.

55. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. İron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. Nutr Metabolism 2002; 132: 1951-1955.

56. Spencer H, Osis D, Kramer L, Norris C. Intake, Excretion, Retention of Zinc in Man. In Prasad AS (ed): Trace Elements in Human Health and Disease. New York Academic Pres, 1996; 1: 345 -359.

57. Saner G, Neyzi O, Ertuğrul T. Mineraller. Pediatri I, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1999; 330 -340.

58. Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. J Nutr 1997; 104: 345 -378.

59. Saner G, Savaşan S, Saka N. Zinc metabolism in hypothyroidism. Lancet 1992; 15: 432 -433.

60. Jordan D, Suck C, Veisseire M, Chazot G. Zinc may play a role in the regulation of thyrotropin function. Hormone Res 1996; 24: 263 -268.

61. Bottomyley SO. Sideroblastic anemies, Copper deficiency, İn: Wintrobe's clinical hematology 19th ed. Tea & Febigem. London, 1983; 852-872.

62. American İnstitude of Nutrition. Trace elements in woman and animal nutrition. J Nutr 1977; 107: 1340-1348.

63. Üsdal M, Paşaoğlu H, Muhtaroğlu S. Biyokimya, Su ve elementler. Erciyes Üniversitesi yayınları, Kayseri, 1991.

64. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Copper deficiency and related nutritional anemias, İn: Hematology of infancy and childhood 4th ed. Saunders Philadelphia, 1993; 441-442.

65. Dallman PR. Nutritional anemias. Pediatrics, 8th ed. Appleton & Lange Connecticut. 1987; 1017-1021.

66. Alpers DH, Stenson WF, Bier DM. Minerals. Manual of Nutritional Therapeutics. 3 st ed. New York, 1995; 186-262.

67. Tapiero H, Townsed DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds, Biomedicine&Pharmacotherapy 2003; 57: 134-144.

68. Donaldson MS. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. J Nutr 2004; 3: 1-21.

69. Recommended Dietary Allowances. US National Academy of Science. National Academy Press, Washington, 1989.

70. Levander OA, Burk RF. Selenium. In Ziegler EE, Filer FF Jr (eds): Present Knowledge in Nutrition, 7th edition, Washington, ILSI Pres, 1996, 320-328.

71. Beckett GJ, Nicol F, Rae PWH, Beech S, Guo Y, Arthur JR. Effects of combined iodine and selenium deficiency on throid hormone metabolism in rats, Am J Clin Nutr 1990; 57: 2405-2435.

72. Combs GF, Combs SB. The nutritional biochemistry of selenium. Ann Rev Nutr 1984; 4: 257-280.

73. Speich M, Gelot S, Arnaud P, Van goc N, Robinet N, Pineau A. Multiple and simple correlations between magnesium, calcium, zinc, potassium, total and HDL-C in 111 reference subjects. Magn Bull 1984; 4: 137-141.

74. Loscher W, Schmidt D. Increase of human plasma GABA by sodiumvalproate. Epilepsia 1980; 21: 611-615.

75. Graf WD, Oleinik OE, Glauser TA, Maertens P, Eder DN, Pippenger CE. Altered antioxidant enzyme activities in children with a serious adverse experience related to valproic acid therapy. Neuropediatrics 1998; 29: 195-201.

76. Pizzulli A, Ranjbar A. Selenium deficiency and hypothyroidism: a new etiology in the differential diagnosis of hypothyroidism inchildren. Biol Trace Elem Res 2000; 77: 199-208.

77. Ohn KL, Walter RM, Keen CL. Copper deficiency affects selenoglutathione peroxidase and selenodeiodinase activities and antioxidant defense in weanling rats. Am J Clin Nutr 1994; 59: 654-658.

78. Arthur JR, Beckett GJ. Thyroid function. Br Med Bull 1999; 55: 658-668.

79. Meeker JD, Rossano MG, Protas B, Diamond MP, Puscheck E, Daly D, Paneth N, Wirth JJ. Multiple metals predict prolactin and thyrotropin (TSH) levels in men. Environ Res 2009; 109: 869-873.

80. Wallace, SJ. A comparative review of the adverse effects of anticonvulsant in children with epilepsy. Drug Safe 1996;, 15: 378-393.

Ek-1

HASTA TAKİP FORMU

Hastanın

Adı-Soyadı:

Dosya Numarası:

Doğum Tarihi:

Takvim Yaşı:

Bölüm 1. Na Valproat Tedavisine Başlanması Tarih:

Vücut Ağırlığı: Antiepileptik dışı ilaç:
Boy:
RT (%):

Hastane Laboratuvarı	TSH:	FT4:	FT3:	BUN:	Cr:
	ALT:	AST:			
Toplu Çalışmada	TSH:	T4:	T3:	FT4:	FT3:
TG:					
	Fe:	Cu:	Zn:	Se:	

Bölüm 2. Na Valproat Tedavisinin 6. ayı: Tarih:

Vücut Ağırlığı: Antiepileptik dışı ilaç:
Boyu
RT (%):

Hastane Laboratuvarı:	BUN:	Cr:	ALT:	AST:
	VPA düzeyi:			
Toplu Çalışmada:	TSH:	T4:	T3:	FT4:	FT3:
TG:					
	Fe:	Cu:	Zn:	Se:	

VPA tedavisi sırasında görülen yan etkiler:

Ek-2

GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın veli,

Bu çalışmada, epilepsi nedeniyle sodyum valproat (Convulex veya Depakin) tedavisi başlanan hastalardaki tiroid bezi fonksiyonları ve serum eser elementlerinin nasıl değişim gösterdiği araştırılacaktır.

Epilepsi nedeniyle sodyum valproat tedavisi başlanan çocuklarda tedavinin başında ve tedavinin 6. ayında olmak üzere rutin kan tetkikleri sırasında fazladan 4 ml kan örneği alınacaktır.

Fazladan kan örneği alınmasının çocuğunuzun sağlığı üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi yoktur.

Söz konusu çalışmanın sonuçları yaklaşık 9 ay sonra elde edilecektir.

Bu çalışmayı istediğiniz zaman reddedebilirsiniz. Çalışma başladıktan sonrada istediğiniz zaman çekilebilme hakkına sahip olduğunuzu bilmelisiniz. Ayrıca bizler tarafından çalışma için uygun olgu olmadığınız zaman sizin rızanız olmadan da çalışma dışı bırakılabilirsiniz.

Tetkikleri yaptırmama hakkınızın da bulunduğunu hatırlatarak aşağıdaki A veya B kutucuğuna (X) işareti koymanızı rica ediyoruz.

A) Yukarıdaki metni okudum. Konu hakkında bana sözlü açıklamalar da yapıldı. Söz konusu tetkiklerin çocuğuma yapılmasını hiçbir baskı altında kalmadan kabul ediyorum.

B) Yukarıdaki metni okudum. Konu hakkında bana sözlü açıklamalar da yapıldı. Söz konusu tetkiklerin çocuğuma yapılmasını kabul etmiyorum.

Velinin Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı: Dr. İlknur SÜRÜCÜ KARA

İmzası: