



TC

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TOPİRAMAT KULLANAN PREPUBERTAL EPİLEPSİLİ
ÇOCUKLARDA SERUM LEPTİN, ADİPONEKTİN, GHRELİN,
NÖROPEPTİT Y, IGF-1, IGFBP3 SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Onur KURSEL
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Çetin OKUYAZ

MERSİN – 2010



TC

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TOPİRAMAT KULLANAN PREPUBERTAL EPİLEPSİLİ
ÇOCUKLARDA SERUM LEPTİN, ADİPONEKTİN, GHRELİN,
NÖROPEPTİT Y, IGF-1, IGFBP3 SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Onur KURSEL
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Çetin OKUYAZ**

**Bu tez, BAP-TF. DTB (ZB) 2006-I (TU) kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir**

MERSİN – 2010

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimi hazırlamamda katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Çetin OKUYAZ'a; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'nın tüm öğretim üyelerine;

Hayatımın her aşamasında bütün destekleri ile yanımda olan sevgili aileme; tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı mesai arkadaşım Sayın. Dr. Duygu TECER'e; uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, bilgilerini ve görgülerini paylaştığım bütün asistan, hemşire, memur ve personel arkadaşlarıma; deney aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Lülüfer TAMER'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Onur KURSEL

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|----------------------------------|-------|
| ÖZET | 5 |
| İNGİLİZCE ÖZET | 6 |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 7 |
| GENEL BİLGİLER | 8 |
| Epilepsi Tarihçesi | 8 |
| Patofizyoloji | 9 |
| Etyoloji | 10 |
| Sınıflama | 13 |
| Antiepileptik Tedavi | 18 |
| Prognoz | 18 |
| Topiramamat Yapısı ve Tarihçesi | 19 |
| İnsülin Yapısı ve Tarihçesi | 22 |
| Kortizol Yapısı ve Tarihçesi | 23 |
| Leptin Yapısı ve Tarihçesi | 24 |
| Ghrelin Yapısı ve Tarihçesi | 26 |
| Nöropeptit Y Yapısı ve Tarihçesi | 28 |
| Adiponektin Yapısı ve Tarihçesi | 31 |
| Büyüme Hormonu (BH) ve IGF-1 | 33 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 37 |
| BULGULAR | 40 |
| TARTIŞMA | 51 |
| SONUÇLAR | 59 |
| KAYNAKLAR | 61 |
| KISALTMALAR DİZİNİ | 74 |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | 75 |
| TABLolar DİZİNİ | 76 |

ÖZET

Topiramate, yeni kuşak antiepileptik bir ilaç olup, kendine özgü yapısı nedeniyle farklı etki ve yan etki profiline sahip bir moleküldür. Bazı metabolik değişiklikler yaparak iştahsızlığa neden olmaktadır.

Bu çalışmaya yirmi ergenlik öncesi, epilepsi tanısı alan çocuk hasta dahil edildi. Olguların tedavi öncesi, tedavinin üçüncü ve altıncı ayında total kolesterol, trigliserit, HDL (Yüksek Dansiteli Lipoprotein), LDL (Düşük Dansiteli Lipoprotein), VLDL (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein), insülin, glukoz, kortizol düzeyleri, serum IGF1, IGFBP-3, leptin, grelin, adiponektin, nöropeptit Y (NPY) düzeylerine bakıldı ve aynı ziyaretlerde vücut kitle indeksleri (VKİ) ve yağ indeksleri (VYİ) hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen olguların tedavi öncesine göre VKİ, VYİ, NPY ve kolesterol değerlerinde azalma olduğu, tedavinin 3. ayındaki insülin ve açlık insülin glukoz oranı (AİGO) değerlerinin tedavi öncesindeki değerlere göre arttığı, leptin ve HDL değerlerin ise tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki değerlere göre azaldığı, 3. aydaki leptin değerlerinin tedavi öncesindeki leptin değerlerine göre azaldığı ve 6. aydaki sabah kortizol düzeyinin tedavi öncesi değere göre azaldığı bulunmuştur. Ayrıca 6. aydaki VKİ ile 6. aydaki LDL değeri arasında pozitif bir ilişki olduğu, VKİ ile serum leptin seviyeleri arasında tedavi öncesi, 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde pozitif ilişki olduğu saptanmıştır.

Saptanan bulgulara göre topiramate tedavisi sırasında ortaya çıkan ağırlık kaybı topiramate ile ilişkili ortaya çıkan termojenik etkiden çok, serum NPY düzeyindeki azalmayla ilişkili ortaya çıkan iştahsızlık ve gıda alımında azalmayla bağlantılı olduğunu düşünmekteyiz. Diğer taraftan topiramate ile ilişkili iştahsızlık ve kilo kaybının patogenezi bu çalışmayla tam olarak aydınlatılamamıştır. Daha büyük olgu serilerinde yapılacak daha uzun süreli çalışmalar patogenezin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Adiponektin, Grelın, Leptin, Nöropeptit Y, Topiramate.

ABSTRACT

The Evaluation of The Levels Of Serum Leptin, Adiponectin, Ghrelin, Neuropeptide Y, IGF-1 and IGFBP-3 in Pre-Puberty Epileptic Children Who Use Topiramate

Topiramate, a new generation antiepileptic medicine, is a molecule which has a different effect and side-effect profile with its distinctive structure. It causes anorexia by making some metabolic changes.

Twenty pre-puberty pediatric patients with epilepsy were included in this study. The levels of total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, VLDL, insulin, glucose, cortisol; the levels of serum IGF1, IGFBP3, leptin, ghrelin, adiponectin, neuropeptide y were examined, body mass index and body fat index were calculated at the beginning of the treatment, in the third month of the treatment and in the sixth month of the treatment.

Decrease in BFI and BMI, compared to the pre-treatment period; increase in the insulin and FIGR value in the third month, compared to pre-treatment period; decrease in levels of cholesterol in the third and sixth months, compared to pre-treatment period; decrease in the leptin and HDL values of the sixth month, compared to pre-treatment period; a significant decrease in the level of morning cortisol of the sixth month, compared to pre-treatment period; decrease in the NPY values of the third and sixth month, compared to pre-treatment period; existence of a positive correlation between BMI value of the sixth month and LDL value of the sixth month; the existence of a statistically significant positive correlation between BMI and the levels of serum leptin in the 0th, the third and the sixth month, were noted.

According to the detected findings; we think that decrease in body weight during topirimate treatment is related to anorexia and decreased food intake, which occurs associated with the decreased level of serum NPY rather than thermogenic effect which occurs associated with topirimate. However, the pathogenesis of anorexia and loss in the body weighth, has not been exactly elucidated with this study. Longer-term studies that will be made in larger case groups, may contribute to elucidation of the pathogenesis.

Keywords: Adiponectin, Grelin, Leptin, Neuropeptide y, Topiramate.

GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi Tanımı ve Etyolojisi

Epilepsi, beyinde sinir hücrelerinin anormal elektriksel boşalımı ile ortaya çıkan ve klinikte motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu veya otomatizmalar ile kendini gösteren, uzun süreli ilaç kullanımını gerektiren, tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir hastalıktır. Travma, ateş gibi tetikleyici sebep olmadan iki veya daha fazla nöbetin görülmesi epilepsi hastalığı olarak tanımlanır. Epilepsinin etyolojisinde genetik eğilim, doğumsal yapısal bozukluklar, metabolik hastalıklar, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (MSS), erken doğum, doğum öncesi, doğum sırasındaki ve doğum sonrasındaki hipoksik olaylar, beyin damarı hastalıkları, travma, ilerleyici nörolojik hastalıklar gibi çok sayıda olay olabilir. Yapılan çalışmalarda epilepsi etyolojisinde genetiğin % 50 oranında sorumlu olduğu ileri sürülmektedir.

Çalışmanın Amacı

Topiramatin iştahsızlığa neden olan mekanizmasının anlaşılması ve belirtilen değişkenlerle olan ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır. Daha önce topiramatin iştahsızlığa neden olma mekanizmasını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada iştah kontrolünü sağlayan faktörler arasındaki ilişkinin ayrıntılı bir biçimde ortaya konması amaçlanmıştır. Topiramatin yan etkisi olarak belirlenen iştahsızlık mekanizmalarının anlaşılması ve literatüre katkı sağlanması çalışmanın temel amaçları olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın İçeriği

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD tarafından ergenlik öncesi, yeni epilepsi tanısı almış ve topiramatin başlanacak olan yirmi çocuk çalışmaya alınmıştır. Topiramatin kullanan hastalardan tedavi öncesi, tedavinin üçüncü ve altıncı aylarında, tam kan sayımı, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL, insülin, glukoz, kortizol, serum IGF1, IGFBP-3, leptin, ghrelin, adiponektin, NPY serum düzeylerini ölçmek için venöz kan örnekleri alınmıştır. Tedavi öncesi, tedavinin üçüncü ve altıncı ayında VKİ ve VYİ hesaplanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Epilepsi Tarihçesi

Epilepsi insanlık tarihi kadar eski bir hastalıktır. Yunanca bir kelime olan 'epilepsia' sözcüğünden gelir ve 'atak' anlamını taşır¹. Nöbet ve epilepsi sözcükleri, "hastanın doğaüstü güçlerin saldırısına uğradığı ya da hastaya doğaüstü güçler tarafından el konulduğu" anlamını ifade eder. Bu hastalık, uzun süre kutsal bir hastalık olarak kabul edilmiş, bu hastalığa tanrıların neden olduğuna ve doğaüstü güçlerle tedavi edilmesi gerektiğine inanılmıştır^{1,2}. Yirmibeş asır önce Hipokrates bu hastalığın kutsal bir hastalık olmadığına ve organik bir nedeni olduğuna işaret etmiştir. Hipokrates, beyindeki fazla soğuk balgamın damarlardaki sıcak kan aracılığı ile aşağıya inmesi sonucu hastanın konuşma yeteneğini kaybettiğini, ağzından köpükler geldiğini, ellerinin kasıldığını, gözlerinin eğildiğini, bağırsaklarının boşaldığını ve hastanın bayıldığını belirtmiştir. Epilepsi tıp terminolojisine ise ilk kez İbn-i Sina tarafından sokulmuş ve epilepsi nedeni olarak beyin ön ventrikülünü etkileyen bir hasardan söz edilmiştir. 1857'de Lolock epilepsi tedavisinde potasyum bromürü uygulamıştır. Aynı yıllarda Esquival epileptik hastaların akıl hastanelerine konulmalarına karşı çıkmıştır. 1874'de epilepsinin ilk bilimsel tanımını yapan Jackson, epilepsiyi "beynin özellikle gri maddesinin bir bölümünde zaman zaman, ani, hızlı ve tahmin edilemeyen boşalmalar" olarak tanımlamıştır^{3,4}. Bu tanımlama ile epilepsi ile ilgili yanlış fikirler ortadan kalkmış ve modern epilepsi biliminin kapıları açılmıştır.

Tanımlama ve Sınıflama

Epilepsi, beyinde sinir hücrelerinin anormal elektriksel boşalımı ile ortaya çıkan, klinikte motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu ve/veya otomatizmalar ile kendini gösteren, uzun süreli ilaç kullanımını gerektiren ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir hastalıktır. Travma, ateş gibi tetikleyici sebepler olmadan iki veya daha fazla nöbetin görülmesi epilepsi hastalığı olarak tanımlanır. Nöbet, MSS bir sinir hücresi veya grubunun anormal, aşırı, eş zamanlı elektriksel boşalmaları sonucu ortaya çıkar. Nöbet sırasında belirtiler bir gözlemcinin kolayca fark edemediği bilinç değişikliği ile giden duyusal semptomlardan, motor değişikliğe kadar çok geniş bir yelpazede olabilir.

Sıklık

En sık görülen nörolojik hastalıklardan biri olan epilepsinin sıklığı ve yaygınlığı birçok çalışmada farklılık gösterir. Farklılık, değişik araştırma yöntemleri ve tanı kriterlerinin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Epilepsi, 16 yaşından küçük çocukların % 0,5-1'ni etkileyen kronik bir hastalıktır^{5,6} Ülkemizde yapılan, 0-16 yaşları arasında 4683 çocuğun dahil edildiği anket tarama çalışmasında epilepsi sıklığı % 0,7 olarak bulunmuştur⁷. Yaşa göre epilepsi sıklığı hayatın ilk yılında en yüksektir (120/100.000), 1-10 yaş arasında 40-50/100.000, 10 yaşından ergenliğin sonuna kadar ki dönemde ise 20/100.000 dir⁸. Epilepsi sıklığı gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere oranla daha fazladır⁶. Çocukluk çağında epilepsi sıklığı, gelişmiş ülkelerde 20-70/100.000, gelişmekte olan ülkelerde 64-122/100.000 arasında değişmektedir⁹.

Patofizyoloji

Yenidoğan döneminde beynin erken gelişim sürecinde; baskılayıcı ve uyarıcı sistemler arasındaki denge uyarıcı sinir taşıyıcıları lehinedir. Baskılayıcı sistemler daha geç olgunlaşırlar. Uyarıcı sinir taşıyıcı sistemlerinin hakimiyeti, olgunlaşmamış beyinde nöbetin daha kolay ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Epileptik nöbet, fizyolojik olarak MSS fonksiyonunun ani, tekrarlayan ataklar halinde, yüksek veya düşük frekanslı elektriksel boşalmalarla karakterize değişikliğidir. Boşalmalar serebral korteksin herhangi bir yerinde veya subkortikal yapılarıdaki uyarılmış sinir hücresi topluluklarının aynı anda ateşlenmesi sonucunda ortaya çıkar¹⁰. Nöbetin klinik belirtileri ve tipi anormal boşalmanın kaynağına ve etkilediği beyin bölümlerine bağlıdır. Bazı nöbetler sadece elektrikseldir, yalnızca EEG kayıtları ile gözlenebilir, fark edilen klinik belirtisi yoktur. Bazen de tam aksine klinik olarak nöbetler gözlenirken, nöbete neden olan boşalmaların derin beyin yapılarından kaynaklandığı için yüzeysel EEG kayıtlarında nöbet aktivitesi görülmeyebilir⁵. Epileptik nöbetlerin gelişim mekanizması her zaman tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca tüm epilepsi nöbetlerinde aynı mekanizma geçerli değildir. Epileptik nöbetlere neden olan sinir hücresi için epileptik sinir hücresi veya epileptojenik odak terimi kullanılmaktadır. Yapılan histopatolojik çalışmalarda epileptik sinir hücrelerinin dendritik çıkıntılarında azalma olduğu, epileptojenik odakta yeni sinapslar oluştuğu, astrositlerin artmasıyla gliosis oluştuğu gösterilmiştir. Epileptojenik odaktaki gliosisli hücreler, hücre dışı K⁺ iyonlarını tamponlama kabiliyetleri bozulduğundan, hücre dışında K⁺ iyon artışına yol açarak, sinir hücrelerinin uyarılabilme eşliğinin düşmesine ve epilepsi nöbetlerinin

oluşmasına yol açarlar. Ayrıca epileptojenik bölgelerde $Na^+-K^+/ATPaz$ aktivitesinin azalması nedeniyle de hücre dışı K^+ iyon konsantrasyonu artar. Bu şekilde sinir hücrelerinin anormal boşalmaların oluşması ve yayılması kolaylaşır. Özetlemek gerekirse fizyopatolojide üç mekanizma önemlidir.

- Glia (özellikle astrositlerin) fonksiyonunun bozulması,
- Glutamat gibi uyarıcı aminoasitlerde artma,
- Başta gamma amino bütirik asit (GABA) olmak üzere baskılayıcı aminoasitlerde azalma.

Bu mekanizmalar sonucunda sinir hücrelerinin zar dinlenme potansiyelleri bozulmakta, sinir hücreleri normalden daha kolay depolarize olmakta, bir başka deyişle sinir hücrelerinde boşalım ve uyarılabilme eşiği düşmektedir. Baskılayıcı bir sinir taşıyıcısı olan GABA'nın azalması sinir hücreleri üzerindeki sinaptik baskılanmanın kalkmasına ve sinir hücrelerinin daha kolay uyarılabilir olmalarına yol açmaktadır¹¹. Normal uyarıcı sistemde rol alan 100'ün üzerinde sinir taşıyıcısı ve sinir düzenleyicisi bilinmektedir. Bunlar arasında glutamat en önemli uyarıcı sinir taşıyıcısıdır. GABA ise en önemli baskılayıcı sinir taşıyıcısıdır. GABA algaçları sinaps öncesi yerleşimli ve sinaps sonrası yerleşimli olarak iki tipdedir. Sinaps sonrası GABA-A algaçları klorür kanalları ile bütünleşmiş durumdadır. Bu algacın GABA ve GABA eşdeğerleri tarafından etkinleştirilmesi klor kanallarını açar; hiperpolarizasyon ve sinaps sonrası baskılanma oluşur. Benzodiazepinler ve barbitüratlar bu bütünleşmiş yapı ile ilişkiye girerek GABA'nın baskılayıcı gücünü artırır. GABA-B algaçları sinaps öncesi yerleşimli olup, GABA tarafından etkilendiğinde depolarizasyon oluşur ve sinaptik aralığa GABA salınımı azalır (sinaps öncesi baskılanma).

Etyoloji

Epilepsilerin etyolojisinde genetik eğilim, doğumsal yapısal bozukluklar, metabolik hastalıklar, MSS enfeksiyonları, erken doğum, doğum öncesi, doğum sırasında ve doğum sonrasındaki hipoksik olaylar, beynin damarsal hastalıkları, travma, sinir sisteminin harabiyetine neden olan hastalıklar gibi çok sayıda olay epilepsiye neden olabilir^{12,13}. Son yıllarda yapılan çalışmalarda epilepsi etyolojisinde genetiğin % 50 oranında sorumlu olduğu da ileri sürülmektedir¹⁴. Epileptik sendromların çoğunluğu karmaşık kalıtım özelliği gösterir. Kromozomal bozukluklarda ise epilepsi genel hastalık tablosunun bir parçasıdır¹⁵.

Nöbetlerin Etyolojik Sınıflaması

- 1) Doğum Öncesi Faktörler**
 - a. Genetik nedenler**
 - Otozomal dominant
 - Otozomal resesif
 - b. Metabolik Hastalıklar**
 - c. Doğumsal yapısal anomaliler**
 - Nörokutanöz sendromlar (Tüberoskleroz, v.b.)
 - MSS gelişim anomalileri (Porencefali, AV malformasyon, v.b.)
 - d. İntrauterin enfeksiyonlar (TORCH, v.b.)**
 - e. İntrauterin anoksi (Radyasyon, Toksemi, Diabetes Mellitus, v.b.)**
- 2) Doğum Sırasındaki Faktörler**
 - a. Hipoksi**
 - b. Enfeksiyon**
 - c. Sarılık**
 - d. Erken doğum**
- 3) Doğum Sonrasındaki Faktörler**
 - a. MSS'nin birincil enfeksiyonları**
 - b. Kafa travması**
 - c. Beyin içine olan kanamalar**
 - d. Beynin damarsal hastalıkları**
 - e. Hipertansif ensefalopati**
 - f. Ensefalopatiler**
 - Toksik, allerjik
 - Piridoksin yetersizliği
 - Piridoksin bağımlılığı
 - Metabolik
 - Hiperpireksi
 - İlerleyici nörolojik hastalıklar
 - Anoksi
 - Depo hastalıkları
 - Elektrolit dengesizliği
 - Mitokondriyal hastalıklar

- Hipokalemi, hipoglisemi
- Peroksizomal hastalıklar
- Hipomagnezemi
- Tümörler

Sınıflama

Epilepsiler, konvülsiyonun tipi ve EEG bulgusuna göre parsiyel, jeneralize veya sınıflandırılmayan; etyolojiye göre idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak sınıflandırılırlar. Epilepsinin farklı nedenlerle ortaya çıkması ve çeşitli klinik şekillerde görülmesi, sınıflandırmada güçlük yaratmaktadır. Epileptik nöbetlerin ilk sınıflandırması Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği (ILAE) tarafından 1969 yılında kabul edilmiştir. 1969 ILAE sınıflaması altı kritere dayanır. Bunlar; nöbetin klinik tipi, EEG'nin nöbet sırasındaki ve nöbetsiz dönemdeki özellikleri, anatomik durum, etyoloji ve yaştır. Bu sınıflandırma 1981 yılında yeniden düzenlenmiş olup halen kullanılmaktadır^{16,17}. Son yıllarda ise epileptik sendromları şekillendirecek bir tablo yapmak için çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. ILAE, 1989 yılında epileptik sendromları bir arada toplayan Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflaması ortaya çıkarmıştır. Ayrıca epileptik sendrom tanısının prognozda önemli olması nedeni ile 2001 yılında ILAE tarafından epileptik odağa bakılmaksızın epileptik sendromların yeni bir sınıflaması yapılmıştır¹⁸.

Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması (ILAE-1989)⁹.

1. Epileptik odakla ilişkili (parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

a) İdiyopatik (başlangıcı yaşla ilişkili)

- Çocukluk çağının iyi huylu sentro-temporal dikenli epilepsisi
- Çocukluk çağının oksipital paroksizmlili epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

b) Semptomatik

- Çocukluk çağı kronik ilerleyici devamlı kısmi epilepsi (Kozhevnikov Sendromu)
- Özgül başlatılma tarzı olan nöbetlerle karakterize sendromlar (Refleks nöbetler)
- Lob epilepsileri (temporal, pariyetal, frontal ve oksipital)

c) Kriptojenik

- Semptomatik fakat etyolojisi bilinmeyen epilepsilerdir
- 2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar**
- a) İdiyopatik (başlangıcı yaşla ilişkili)**
- İyi huylu ailesel yenidoğan konvülsiyonları
 - İyi huylu yenidoğan konvülsiyonları
 - İyi huylu süt çocukluğu epilepsisi
 - Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
 - Jüvenil absans epilepsisi
 - Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
 - Uyanırken jeneralize tonik-klonik nöbetli epilepsi
 - Yukarda tanımlanmamış başka idiyopatik jeneralize epilepsiler
 - Özgül başlatılma tarzı olan nöbetlerle karakterize sendromlar
- b) Kriptojenik veya semptomatik (yaşla ilişkili)**
- West sendromu (İnfanıl spazm)
 - Lennox-Gastaut sendromu
 - Miyoklonik-astatik nöbetli epilepsi
 - Miyoklonik-absans nöbetli epilepsi
- c) Semptomatik**
- Özgün olmayan etyoloji
 - Erken miyoklonik ensefalopati
 - Erken bebeklik dönemi "Suppression burst'lü" epileptik ensefalopati
 - Tanımlanmamış başka semptomatik jeneralize epilepsiler
 - Özgün sendromlar
- 3. Parsiyel veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar**
- Yenidoğan nöbetleri
 - Süt çocukluğu çağının ağır miyoklonik epilepsisi
 - Yavaş dalga uykusunda sürekli diken-dalgalı epilepsi
 - Edinilmiş epileptik afazi (Landau- Kleffner sendromu)
 - Yukarda tanımlanmamış başka belirsiz epilepsiler
- 4. Özel sendromlar**
- a) Febril konvülsiyonlar**
- b) Tek nöbetler veya tek status epileptikus**

- c) Yalnız alkol, ilaçlar, eklampsi, nonketotik hiperglisinemi gibi etmenlere bağlı akut metabolik veya toksik bir olay varken ortaya çıkan nöbetler

Epilepsiler ve Epileptik Sendromların ILAE' ye Göre Yeni Sınıflama Önerisi (2001).

1. Sınırlı süreli epileptik nöbet tipleri

a) Jeneralize nöbetler

- Tonik-klonik nöbetler (klonik veya miyoklonik bir evreyle başlayan çeşitler de içinde)
- Klonik nöbetler
 - Tonik özellikli
 - Tonik özelliksiz
- Tipik absans nöbetler
- Atipik absans nöbetler
- Miyoklonik absans nöbetler
- Tonik nöbetler
- Spazm nöbetleri
- Miyoklonik nöbetler
- Göz kapağı miyoklonisi
 - Absanssız
 - Absanslı
- Miyoklonik atonik nöbetler
- Negatif miyoklonus
- Atonik nöbetler
- Jeneralize epilepsi sendromlarındaki refleks nöbetler

b) Parsiyel nöbetler

- Parsiyel duyusal nöbetler
 - Yalın duyusal belirtili (örneğin oksipital ve pariyetal lob nöbetleri)
 - Melankoli nöbetleri (örneğin temporo-pariyeto-okspital kavşak nöbetleri)
- Parsiyel motor nöbetler
 - Yalın klonik motor bulgulu
 - Asimetrik tonik motor bulgulu (örneğin ek motor alan nöbetleri)
 - Tipik (temporal lob) otomatizmalı (örneğin meziyal temporal lob nöbetleri)
 - Hiperkinetik otomatizmalı

- Fokal negatif miyoklonuslu
- Baskılayıcı motor nöbetler
- Jelastik nöbetler
- Hemiklonik nöbetler
- İkincil jeneralize nöbetler
- Parsiyel epilepsi sendromlarındaki refleks nöbetler

2. Kronik epileptik nöbet tipleri

a) Jeneralize status epileptikus

- Jeneralize tonik-klonik status epileptikus
- Klonik status epileptikus
- Absans status epileptikus
- Tonik status epileptikus
- Miyoklonik status epileptikus

b) Parsiyel status epileptikus

- Kozhevnikov sendromu
- Aura continua
- Limbik status epileptikus (psikomotor status)
- Hemiparezili hemikonvulzif status

Parsiyel Epilepsiler

Parsiyel nöbetler, beynin bir bölgesindeki sinir hücre grubunun boşalımı sonucu ortaya çıkan, klinik ve EEG bulguları ilgili olduğu anatomik odakla ilişkili olan nöbetlerdir. Parsiyel nöbetler, şuur kaybı olmadığı zaman basit, şuur kaybı olduğu zaman kompleks (karmaşık) olarak tanımlanmaktadır. Basit parsiyel nöbetler, karmaşık parsiyel nöbetlerin içine girebilmekte ve bunların her ikisi de sekonder jeneralize nöbete dönüşebilmektedir. Basit ve karmaşık parsiyel nöbetlerin kaynaklandığı anatomik bölgeye göre klinik ve EEG bulguları değişkenlik göstermektedir^{19,20}.

Basit Parsiyel Nöbetler

Tüm epilepsi hastalarının % 60'ında parsiyel, % 10-21'inde ise basit parsiyel nöbetler vardır. Hastalarda bilinç kaybı olmadan odakla ilişkili motor ve duyuşsal semptomlar vardır.

1. *Motor belirtilerle birlikte basit parsiyel nöbetler*: Kortekste motor kortikal alanda temsil edilen bölgeye bağlı olarak nöbet semptomları ortaya çıkar. Fokal motor

nöbet başladığı yerde kalabilir veya komşu motor kortekse yayılarak diğer vücut alanlarını etkileyerek “Jaksonian” nöbetlere neden olabilir.

2. *Somatosensoriyel veya özel duyuusal belirtili nöbetler:* Uyuşma, karıncalanma, körlük, vızıltı, ışık çakmaları, iğnelenme, hoş gitmeyen kokular, baş dönmesi ve batma hissi şeklinde tanımlanır. Sıklıkla derin duyu ve uzaysal algılama bozukluklarına da rastlanır.
3. *Otonomik belirti ve bulgularla seyreden nöbetler:* Bu tip nöbetlerde, solukluk, terleme, yüzde kızarma, piloereksiyon, pupillerde gevşeme, epigastrik duyular, karın ağrısı, kusma, geğirme, çarpıntı, göğüs ağrısı, idrar ve gaita kaçırma görülür. Boşalmalar sıklıkla temporal ve frontal lobların limbik bölgelerinden kaynaklanır. Otonomik bulgu ve belirtiler tek başına basit parsiyel nöbet oluşturabildiği gibi, karmaşık parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerin de ilk bileşeni de olabilir.
4. *Psişik belirtilerle seyreden nöbetler:* Sıklıkla karmaşık parsiyel nöbetler olarak izlenirler. Disfazik (konuşmanın durması veya konuşma bozuklukları), dimnezik (zamanın algılanmasında değişkenlik, rüya hali, geri dönüşler), bilişsel (algılama bozuklukları), affektif (aşırı zevk, korku, sebepsiz öfke patlamaları), yanılsamalar (objeler bozuk görülür, uzaklıkta değişimler, bedenin yanlış algılanması) şeklinde ortaya çıkabilir. Psişik nöbetler sıklıkla diğer nöbet tiplerinin gelişimi sırasında da izlenebilir.

Karmaşık Parsiyel Nöbetler

Bilinç kaybı veya bilinç değişikliği ile seyreden tüm parsiyel nöbetleri içerir. Çocukluk yaş grubundaki nöbet tiplerinin % 20-40'nı oluştururlar. Nöbetler iki taraflı limbik, tek taraflı temporal yapılara yayılan neokorteks lezyonları, orbital ve mezial frontal, limbik korteks, inferior oksipital korteks alanlarından kaynaklanabilir. Nöbetler iki tipte görülür. Birinci tip 0.5-5 dakika süreli basit otomatik davranışlar, uzun süren auradan sonra donuk bakış, hareketsizlik ve bunu izleyen otomatizmalardan oluşurken, ikinci tipte ise genellikle bir dakikadan kısa süren duraksama ve otomatizmanın olmadığı, yarı amaçlı motor aktiviteler görülür.

Otomatizma: Nöbet sırasında veya sonrasında izlenen bilincin bozulduğu sırada görülen ve sıklıkla hafıza kaybının eşlik ettiği istem dışı motor hareketlerdir. Semptomatolojik açıdan en sık görülen tipi beslenme benzeri (dudak emme, çiğneme, yalanma, yutkunma) otomatizmalardır. Otomatizmalar elbise ile oynama, giyinme, soyunma, aniden ayağa kalkarak yürüme veya konuşma, sürekli bazı

kelimelerin söylenmesi şeklinde de olabilir. Otomatizmalar karmaşık parsiyel nöbetlere özgü olmayıp jeneralize nöbetlerde de görülebilir.

Jeneralize Nöbetler

Jeneralize nöbetler, fokal (odaksal) belirtilerin bulunmadığı her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilendiği ve EEG bulgularının iki taraflı, eş zamanlı olarak izlendiği nöbetlerdir. Jeneralize nöbetler idiyopatik ve semptomatik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar. İdiyopatik jeneralize epilepsilerde etyolojik neden bulunamazken, semptomatik jeneralize epilepsiler ise bilinen yapısal veya genetik anormalliğe ikincil olarak ortaya çıkar, EEG bulguları parsiyel epilepsilere göre daha düzensiz, klinik belirtileri daha atipiktir. Nöbetler çoğu zaman kendiliğinden, bazende hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olmaktadır. Tüm nöbetlerin % 24'ünü oluşturur^{19,20}.

- a) Absans nöbetler :** Nöbetlerin özelliği devam eden aktivitenin kesilmesi, hastanın etrafını fark etmeyerek, sorulara cevap vermeyerek sabit bakmasıdır. Nöbet ani başlayıp ani bittiği için aura veya nöbet sonrası dalgınlık yaşanmaz. Bir gün içinde yüzlerce nöbet görülebilir. Nöbet sırasında EEG'de iki taraflı 3 Hz'lik patlamalar şeklinde diken yavaş dalga boşalımları kaydedilir. Nöbetler sadece bilincin etkilendiği basit bir nöbet şeklinde olabileceği gibi, bazen klonik, atonik, tonik, miyoklonik bileşenlerle beraber otomatizmalar ve otonomik bulgular eşlik edebilir.
- b) Miyoklonik nöbetler :** İstemsiz, hızlı, ani başlayan aritmik hareketlerdir. Ekstansiyon veya fleksiyon tarzında, simetrik veya asimetrik olabilir. Tüm vücudu veya vücut parçalarını etkileyebilir. En sık boyun, kol ve omuzda görülür.
- c) Jeneralize tonik-klonik nöbetler :** Jeneralize tonik-klonik nöbetler en çok bilinen ve en ağır nöbet şeklidir. Ani ortaya çıkan bilinç kaybı ile yaygın tonik kasılma ve takiben tonik-klonik hareketler ile karakterizedir. En sık öncül belirtiler kişilik değişikliği, uyku bozukluğu, sinirlilik ve huzursuzluktur.
- d) Tonik nöbetler :** Nadir olarak görülen nöbetlerdir. Çocukluk çağında daha sık olmak üzere her yaşta görülebilir. Yaygın olarak kas tonusunun arttığı ve klonik hareketlerin izlenmediği ve nöbet sonrası hafıza kaybı olan nöbetlerdir.
- e) Klonik nöbetler :** Jeneralize nöbetlerde tonik dönem olmadan tekrarlayan klonik hareketler olabilir. Bu tür nöbetlerin nöbet sonrası dalgınlık dönemleri kısadır.
- f) Atonik nöbetler :** Özellikle erken çocukluk döneminde görülür. Kısa süren bilinç kaybı ve kas tonusunda azalma ile karakterize olup, hastanın aniden yere

düşmesine neden olur. Ani düşmeler özellikle yüz ve kafa yaralanmalarına neden olur^{16,21-23}.

Antiepileptik Tedavi

Özgün bir etyoloji olmaması ve patofizyolojik mekanizmaların tam anlaşılması nedeniyle epilepside ilaç tedavisi epilepsiye yol açan nedenin ortadan kaldırılmasından çok nöbetlerin baskılanması şeklinde olmaktadır. Antiepileptik ilaçlar (AEİ), epileptojenezis boyunca beyin dokusunda gelişmiş kronik kolay uyarılabilirlik halini azaltır ve epileptojenik hücreler üzerinde baskılanmayı arttırarak epileptik nöbetin ortaya çıkmasını önler. Bu nedenle antiepileptik tedavi nöbetler üzerine etkilidir ancak hastalığa neden olan kalıcı değişiklikleri tedavi etmez²⁴.

Epilepsi tanısı kesin olarak konulduktan sonra uygun AEİ hemen başlanmalıdır. Epilepsi tedavisinde ilk adım hastanın yaşı göz önüne alınarak, nöbet tipini, epileptik sendromu, nedenini ve uyarıcı faktörleri doğru belirlemektir²⁵⁻²⁸. İlaç tedavisi kararı verilirken olgularda nöbet türü, hastanın yaşı, başka bir sistemik hastalığın varlığı, ilacın kullanım şekli, sosyoekonomik şartlar göz önüne alınmalıdır. Aileye tedavinin en az iki yıl süreceği, ilaçların yan etkileri ve nasıl takip edileceği konusunda ayrıntılı bilgi verilmez.

Antiepileptik tedavide amaç; en düşük doz, en az yan etki ile nöbet tekrarını tam olarak önlemek veya nöbet sıklığını ve şiddetini olabildiğince azaltmak, tekrarlayan nöbetlerin vereceği zararı önlemek, hastanın günlük aktivitesini yapabilmesini ve sosyal hayata dönebilmesini sağlamak olmalıdır. Ayrıca, çocukluk çağı epilepsilerinde büyüyen ve gelişen çocuğun, büyüme ve gelişme potansiyeline zarar vermeden, hastanın nöbetsiz olmasını ve potansiyelinin izin verdiği en yüksek kapasitede yaşam kalitesine ulaşarak yaşamasını sağlamak diğer bir amaçtır²⁵⁻³⁰. Tedaviye tek ilaç ile başlanmalıdır. Tekli AEİ tedavisinin avantajları; az yan etki, azalmış tedavi maliyeti, azalmış teratojenik etki, ilaç uyumunun iyi olması ve artmış yaşam kalitesidir. Tekli tedavi ile yaklaşık % 60-70 oranında, epilepsi hastasında başarılı bir nöbet kontrolü sağlanabilir. Ancak epilepsi hastalarının 1/3'ünde, bu tedavi yaklaşımı nöbet kontrolünde yetersiz kalır ve çoklu AEİ tedavisine gereksinim duyulur^{24,31}.

Prognoz

Genel olarak çocukluk çağı epilepsilerinin %70'inde iyileşme görülürken, %20-30 oranında direnç gelişimi olmaktadır. Bununla birlikte epilepsinin tipi, altta

yatan nedenler, nöbetin tekrarlama sıklığı, başlangıç yaşı, nöbetlerin çıkışından AEİ başlamasına kadar geçen süre ve nörolojik etkilenmenin olup olmaması gibi faktörlerin varlığı prognozu etkilemektedir^{27,28}.

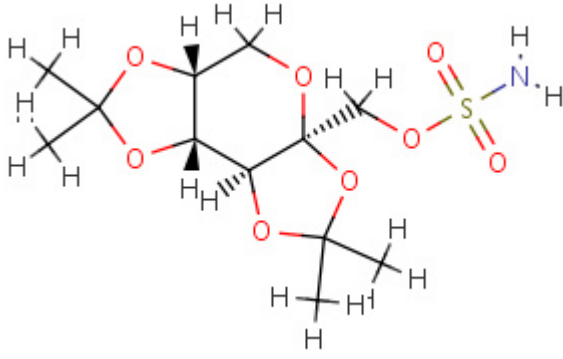
Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları Şunlardır;

1. Beyinde başlıca baskılayıcı nörotransmitter olan GABA-A algaçlarına bağlanarak klor kanallarını açmak ve hiperpolarizasyona yol açarak antiepileptik etki sağlamak, klor iyonlarının hücre içine geçişi zar istirahat potansiyelini daha da negatif hale getirerek depolarizasyonu güçleştirmek (Fenobarbital, benzodiazepin, topiramet),
2. T-tipi voltaja bağımlı (geçici) kalsiyum kanallarında akımı azaltma yolu ile talamusta ve serebral korteks arasındaki elektriksel potansiyellerin ritmik salınımlarının düzenlenmesinde rol oynamak (Etosüksimid),
3. Sodyum kanallarından sodyum geçişini engelleyerek aksiyon potansiyeli oluşumunu engellemek (karbamazepin, fenitoin, lamotrigin, valproat, okskarbazepin),
4. Epileptik nöbet sırasında aktif olan uyarıcı aminoasitlerden glutamat ve aspartat salınımını baskılamak, NMDA algaçlarının aracılık ettiği sinaptik uyarı baskılanmasını sağlamak (Topiramet, Lamotrijin),
5. GABA transaminazı baskılamaktır. (Vigabatrin baskılayıcı sinir taşıyıcısı olan GABA eşdeğeridir ve GABA yıkımını sağlayan GABA transaminaz enzimini geri dönüşümsüz olarak baskılar).

Genel olarak iki yıl ve üzeri tam nöbetsizlik sağlanan hastalarda tedavi kesilmesi düşünülür. Tedavi kesme kararı alırken epileptik sendromun türü, ilaç sonrası nöbetsiz kalma olasılığı, nöbet tekrarının hastaya vereceği olası zarar ve kronik ilaç tedavisinin olası zararları göz önüne alınmalıdır³².

Topiramet Yapısı ve Tarihçesi

1979 yılında sentezlenen ve 1995 yılında ilk defa İngiltere’de kullanıma sunulan topiramet, 1996 yılında erişkinler ve 2-16 yaş arası çocuklarda parsiyel veya birincil jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından da ruhsatlandırılmıştır. Topiramet (TPM), doğada bulunan monosakkarid D-fruktoz’dan üretilen yeni bir antiepileptiktir. TPM; 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D fruktopiranoz sülfamat şeklindeki yapısı ile bilinen diğer antiepileptik ilaçlardan farklıdır.



Şekil 1: Topiramat; 2,3:4,5-Bis-O-(1-Metiletiliden)-â-D-Fruktopiranoz Sulfamat.

Ampirik formülü $C_{12}H_{21}NO_8S$ olan beyaz renkli kristalize bir tozdur. Alkali solüsyonlarda daha iyi çözünür. Sudaki çözünürlüğü 9,8 mg/ml'dir. Topiramat'ın neredeyse tamamı hızlı bir şekilde bağırsaklardan emilir. İlaç alımından sonraki 2-4 saat arasında plazma tepe yoğunluğuna ulaşır^{33,34}. Ağızdan uygulamada biyoyaralanım % 81-95 arasında değişir. Besinlerle alınımı biyoyaralanımını etkilemez. Topiramat, alfa-1 asit glikoproteine, globulinlere lipoproteine ve eritrositlere bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 13-17'dir^{30,36}. Bu bağlanmanın sonucu olarak topiramatın serbest serum yoğunluğu; plazma albumin düzeyinden, lipofilik ve proteine bağlanan antiepileptik ilaçlar ile birlikte kullanımından etkilenmez³⁷. Topiramat'ın yaklaşık %70'i metabolize olmadan idrarla vücuttan atılır. Topiramatın antikonvülzan etkisi fenitoin ve karbamazepin gibi diğer antiepileptik ilaçlardan farklıdır. Topiramat, karbamazepin ve valproatın farmakolojik etkilerini bir araya getirmektedir^{38,39}. Bu niteliği, antiepileptik aktivitenin daha kapsamlı olmasını sağlamaktadır.

Antikonvülzan Etkisinden Sorumlu Mekanizmalar

1. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını baskılayarak nöron zarı kararlı durumunu sağlamak,
2. Baskılayıcı etki gösteren GABA'nın etkisini artırmak,
3. Glutamat algaç alt tiplerinden, kainat ve AMPA algaçlarını etkisizleştirmek,
4. Nöronal uyarılabilirlikte rolü olduğu bilinen kalsiyum kanallarını düzenlemek,
5. Karbonik anhidraz enzimini baskılamaktır. Ancak bu etkinin antiepileptik aktiviteyle ilişkili olduğu düşünülmemektedir⁴⁰.

Topiramat Endikasyonları

Topiramat, erişkinlerde ve çocuklarda sekonder jeneralize tonik klonik nöbetlerin eşlik ettiği veya etmediği, yeni tanı konan ya da tedaviye dirençli parsiyel

başlangıçlı nöbetlerde başlangıç tedavisinde, erişkinlerde ve çocuklarda Lennox-Gastaut sendromu, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve miyoklonik nöbetler gibi çeşitli primer jeneralize nöbet bozukluklarının tedavisinde kullanılır⁴¹⁻⁴⁴.

Topiramate Yan Etkileri

Epilepsi nedeniyle topiramate kullanan erişkin hastalarda % 5 ve daha fazla görülen yan etkiler; uykuya eğilim, baş dönmesi, sinirlilik, dengesiz duruş ve yürüyüş, bitkinlik, konuşma bozuklukları ve buna bağlı konuşma sorunları, psikomotor yavaşlama, görme bozuklukları, konfüzyon, parestezi, çift görme, iştahsızlık, nistagmus, bulantı, kilo kaybı, dil sorunları, yoğunlaşma ve dikkat zorlukları, depresyon, karın ağrısı, güçsüzlük ve duygu durum sorunlarıdır. %1'den düşük olasılıkla apraksi, ensefalopati, atriyoventriküler blok ve deliryuma yol açabilir. %0.1'den daha az olarak kemik iliği depresyonu ve pansitopeni gözlenebilir. Daha az sıklıkta gözlenen, ancak potansiyel olarak ilaçla ilişkisi olduğu varsayılan yan etkiler; tad alma bozuklukları, ajitasyon, bilişsel sorunlar, duygudurum değişikliği, koordinasyon sorunları, yürümede bozukluk, apati, psikoz ve psikotik semptomlar, agresif reaksiyon ve davranışlar, intihar düşüncesi veya girişimi, lökopeni ve böbrek taşı oluşumudur. İzole olgularda tromboembolik olaylar, pankreatit ve renal tübüler asidoz saptanmıştır.

Çocuk epilepsi hastalarında kullanımda %10 ve üzerinde bir sıklıkla görülen istenmeyen etkiler; baş ağrısı, bitkinlik, iştahsızlık ve somnolansdır.

Topiramate ile tedavi edilen hastalarda dozla ilişkili olarak kilo değişiklikleri gözlenmektedir. Tekli veya çoklu tedavi rejimleri kullanan hastalarda, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ortaya çıkabilir. Tedavi sırasında birden fazla ilaç kullanan hastalarda ender olarak hepatit ve karaciğer yetmezliği ortaya çıkabilir.

Topiramatin metabolik yan etkileri; terlemede azalma ya da terlememe topiramatin az bilinen bir yan etkisidir ve bununda karbonik anhidraz enziminin baskılanmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Hipertemi topiramate kullanan hastalarda uzayan ateşe yol açabileceğinden ayırıcı tanıda zorluklar yaratabilir. Bu nedenle topiramate kullananlarda bu yan etki akılda tutulmalıdır^{45,46}. Karbonik anhidraz enziminin baskılanmasına bağlı olarak metabolik asidoz, hipositratüri, üriner pH'da artma ve böbrek taşı oluşumu riskleri vardır.

Arkuat nükleusta besin alımını kontrol eden iki farklı sinir hücresi grubu vardır. Bir grubu besin alımını hızlandırır ve enerji harcamasını azaltır, diğer grup ise besin alımını azaltır, enerji harcamasını artırır. Besin alımını hızlandıran sinir

hücreleri NPY sentezlerler ve oreksijenik (iştah arttırıcı) etki ile beslenmeyi uyarırlar. İştah arttırıcı hormonlar; NPY, grelin, agouti related peptid (AgRP), MCH, galanin, hipokretin 1 ve 2, oreksin A, B ve noradrenalindir. İştah azaltıcı (anoreksijenik) hormonlar ise; seratonin, nörotensin, leptin, insülin, adiponektin ve oksitosindir.

İnsülin Yapısı yapısı ve Tarihçesi

İnsülin, gen ifadesi ve metabolizma üzerine düzenleyici etkisi olan 51 aminoasitten oluşan, 5808 dalton ağırlığında polipeptid yapıda bir hormondur. Birbirine 2 disülfid köprüsü ile bağlı iki polipeptit zincirinden oluşur. Memelilerde dolaşımdaki glukoz, serbest yağ asidi ve aminoasitlere yanıt olarak pankreas langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden sentezlenir⁴⁷. Beslenmenin düzenlenmesinde rol alan en önemli anabolik hormonlardan birisidir. Yağ dokusundaki yağ hücrelerinden sentezlenmediği halde kanda insülin seviyesi vücut yağ oranı ile doğru orantılıdır⁴⁸. İnsülin pankreas beta hücrelerinden salgılandıktan sonra, portal ven yoluyla karaciğere gelir, oradan sistemik dolaşıma karışarak damar endotelini aşip interstisyuma ve sonunda hedef doku hücrelerine ulaşır. Hücre zarındaki özgün algaç ile temasa geçer, hücre içine alınarak algaç sonrası düzeyde etkilerini gösterir.

Enerji dengesi ve kilo üzerine etkiler

İnsülin kas ve yağ dokuda glukozun hücre içine girişini ve kullanımını arttıran yapım arttırıcı bir hormondur. Leptin gibi tokluk sinyali olarak bilinir. İnsülin, merkezi olarak iştah azaltıcı bir hormondur ve salınımı vücut yağ kitlesi ile orantılıdır. Enerji metabolizmasının uzun süreli düzenlenmesinde leptin ile birlikte etkili olduğu bilinmekle beraber bu süreçte asıl düzenleyici hormon leptindir. İnsülin deney hayvanlarının MSS'ne uygulandığında enerji alımını azalttığı ancak bu etkinin leptin düzeyi düşük olan hayvanlarda oluşmadığı bildirilmiştir⁴⁹. Hem bazal hem de glukoz ile uyarılmış insülin salınımı, yağ doku ile orantılı olduğu için, obez bireylerde hem bazal hem de uyarılmış insülin salınımı zayıf bireylere kıyasla artmıştır^{50,51}. İnsülin, leptin salınımını artırır. İnsülin direnci olan bireylerde bu etkinin olmaması obezite ile sonuçlanabilir. Hem leptin hem insülin, periferdeki yağ doku hakkında beyne bilgi verir. Ancak leptin daha ziyade cilt altı doku kaynaklı olduğu için, toplam vücut yağından ziyade cilt altı yağ doku hakkında bilgi verir. İnsülin ise, toplam vücut yağından ziyade omental yağ dokusu hakkında bilgi verir⁵². Ventromedial hipotalamustaki sinir hücreleri, insülin algaçlarının yanı sıra, glukoz ve enerji dengesini kontrol eden pek çok nörotransmitterin de algaçlarını taşır⁵³.

İnsülinin özel bir taşıma sistemi ile kan-beyin bariyerinden geçtiği ve bu şekilde vücut ağırlığı ve iştahın düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir^{49,54}. Hipotalamus bölgesinde herhangi bir patolojik olay sırasında veya sonrasında gelişen obezite hipotalamik obezite olarak adlandırılır⁵⁵. Hipotalamik hasar sebebiyle leptin ve insülin sinyallerine verilen cevaptaki bozulmanın hipotalamik obezite patogenezinde yer aldığı öne sürülmektedir⁵⁶. Sıçan çalışmalarında ventromedial hipotalamus lezyonlarında çok fazla yemek yeme ve obezite gelişmeden önce hiperinsülineminin görüldüğü, besin alımının kısıtlandığı farelerde bile obezite geliştiği gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak azalmış enerji tüketimi hipotalamik obezite gelişiminde suçlanmıştır⁵⁵. Kilo alımı ile birlikte normal glukoz dengesini sağlamak için insülin salınımı artar. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ileri yaşlarda tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve hipertansiyon riskini arttırmaktadır^{49,57}.

Kortizol Yapısı ve Tarihçesi

Kortizol, adrenal korteks tarafından sentezlenen kortikosteroid yapılı bir hormondur. Adrenokortikotropin hormon (ACTH) salgılanması ve bunun sonucunda kortizol salgılanması diurnal bir ritim gösterir. Serum kortizol düzeyleri sabah saat 4-6 arasında en yüksek, akşam saatlerinde en düşük değerlerdedir. Cerrahi stres, akut enfeksiyonlar, travma, kan şekeri düşüklüğü, ruhsal stres, ateş gibi çok çeşitli durumlar kortizol salgılanmasını etkilemektedir. İnterlökin(IL)-1 ve interlökin(IL)-6'nın streste belirgin şekilde artışı ile kortikotropin hormon (CRH) salgılanmasının uyarıldığı ve böylece kortizol salgılanmasının arttığı gösterilmiştir.

Glukokortikoid terimi bu hormonların glukoz düzenlenmesini sağlayıcı özelliği nedeniyle kullanılmaktadır. Kortizol karaciğer ve böbrekte glukoz yapımını sağlar. Glikojen, protein ve yağ yıkımına neden olur. Kortizol glukozun hücre girişini engelleyerek kan glukozunu artırır, bunun sonucu olarak insülin direncine neden olur. İnsüline zıt etkilerine karşın uzun süreli açlıkta insüline paralel etki ile karaciğerde glikojen yapımı ve depolanmasını uyarırlar.

Literatürde yüksek kortizol yoğunluğunun yüksek kan basıncı, glukoz intoleransı, insülin direnci ve hiperlipidemi ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır⁵⁸. Yapılan çalışmalar, kortizol fonksiyonlarında ve hipotalamihipofizer aks kontrol mekanizmalarında oluşabilecek bozuklukların karbonhidrat metabolizmasını ve obeziteyi etkileyebileceğini düşündürmektedir⁵⁹. Obez hastalarda kortizol düzeylerinin düşük⁶⁰, normal⁶¹ ve yüksek⁶² olduğunu

bildiren farklı çalışmalar vardır. Epileptik hastalarda tonik-klonik ataklar sonrasında kortizol seviyesinin yükseldiğini ilk gösteren Abbott RJ ve ark. olmuştur⁶³. Karmaşık parsiyel ataklar sonrasında da önemli derecede kortizol artışı olduğu gösterilmiştir⁶⁴.

Leptinin Yapısı ve Tarihçesi

Yunanca bir kelime olan 'Leptos' sözcüğünden gelir ve 'ince' anlamındadır. Leptin varlığı ilk olarak 1954 yılında fareler üzerinde yapılan deneylerle gösterilmiş olmasına rağmen, kromozomlardaki genetik yeri (ob/ob geni) ve bu genin ürünü olan leptinin gösterilmesi 1994 yılında J. Friedman ve ark. tarafından başarılmıştır. Leptin, başlıca yağ dokudan salgılanan, 21 aminoasiti sinyal peptidi olan toplam 167 aminoasitten oluşan, 16 kDa ağırlığında bir adipositokindir. Adipositokinler moleküler yapıları ve hücrede etki ettikleri algaç özellikleri bakımından sitokinlere benzemelerine rağmen fizyolojik etki bakımından daha çok hormonlara benzer özellik göstermektedirler⁶⁵. Hematopoetik sitokinlerin yapısına benzeyen leptin, 4 alfa sarmal yapmakta ve Cys96–Cys146 arasında bir disülfid bağı içermektedir⁶⁶⁻⁶⁸. Başlangıçta leptinin sadece beyaz yağ dokusundan sentezlendiği düşünülürken, daha sonraki çalışmalarla leptinin kahverengi yağ dokusu, hipotalamus, pituitar bez, gastrik epitelyum, iskelet kası ve sinsityotroblast gibi birçok dokuda da sentezlendiği gösterilmiştir⁶⁹. Leptin, "ob/ob geninin" ürünü olup "ob proteini" olarak da isimlendirilmiştir. Leptin beyinde enerji alımını ve tüketimini ayarlayan, hipotalamik merkezleri uyaran, çeşitli nöroendokrin mekanizmalarla hipotalamohipofizer aksı düzenleyen, pek çok biyolojik olayda rol alan bir hormondur. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geni'nde kodlanmıştır^{68,70}.

Leptinin Fizyolojisi

Leptin, kanda serbest ve proteine bağlı olarak bulunur. Obeziteden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Leptinin yarılanma ömrü 30 dakikadır. Leptin salınımı; günde 30 defa olmakta ve her salınım dönemi yaklaşık 48 dakika sürmektedir. Aralıklı olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salınır. Bu ritmik salınım, yeme zamanlarına göre değişmektedir^{71,72}. Leptin salınımının diurnal ritmi vardır. Gece yarısı, sabah erken saatlerde en yüksek düzeye ulaşırken öğleden sonra akşamüstü en düşük düzeylere iner^{50,73}. Sinha MK ve ark., insanlarda gece leptin artışının uyku esnasında iştah baskılanmasını açıklayabileceğini öne sürmüştür. Bununla birlikte uykusuzluk leptin salınımının diurnal değişimi üzerine etkili olmaz⁷². Total yağ kitlesi ve yağ hücresi büyüklüğünden başka, yağ dokusunun dağılımı da

serum leptin düzeyleri ile ilişkilidir. Deri altı yağ dokusunda, omental yağ depolarına göre leptin mRNA sunumu daha fazladır^{68,70,74,75}. Leptin düzeyinin ana belirleyicisi, VKİ ve VYİ olsa da birçok faktör leptin düzeyinin kontrolünde rol oynar. Glukokortikoidler, insülin, prolaktin, tümör nekroz faktör (TNF)-alfa, IL-1, obezite, gıda alımı, glukoz leptin salınımını arttırırken, tiroid hormonları, büyüme hormonu (BH) ve somatostatin, serbest yağ asitleri, soğuğa maruz kalma, uzun süreli açlık, katekolaminler leptin salınımını azaltıcı yönde etkiler^{71,75}. Vücut ağırlığında %10 azalma, plazma leptininde %53'lük azalmaya karşılık gelirken; vücut ağırlığında %10 artış, plazma leptininde %300'lük artışa yol açar⁷⁶. Yaş, bazal glukoz konsantrasyonları ve etnik özelliklerin, dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarını etkilemediği bildirilmiştir⁷³. İnsanlarda serum leptin konsantrasyonu kadın ve erkekte farklılık göstermektedir. VYİ'leri aynı olan erkek ve kadınlarda yapılan çalışmalarda kadınlarda daha yüksek leptin düzeyleri saptanmıştır^{77,78}. Leptin düzeylerinde cinsiyetler arasındaki bu farklılığın birinci nedeni kadınlarda cilt altı yağın omental yağa oranının daha yüksek olması, ikinci neden ise üreme hormonlarının rolüdür.

Leptinin Etkileri

Leptin vücudun sahip olduğu enerji deposu ve beslenme durumuna göre yağ dokusu kitlesi ile orantılı olarak salgılanıp ihtiyaca göre iştahı arttırıp veya azaltıp enerji tüketimini düzenleyerek vücudun kitle kontrolünü sağlar⁷⁹. Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine iştah azaltıcı sinyal göndermek, gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemeye çalışmaktır. Ayrıca, metabolizmanın düzenlenmesi cinsel gelişim, üreme, kan yapımı, bağışıklık yanıtı, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi uyarılması, kemik yapılıması ve yeni damar oluşumunda çok önemli rolleri olduğu saptanmıştır⁸⁰. Leptin etkisinin en hızlı ve güçlü olduğu yer hipotalamustaki arkuat ve paraventriküler çekirdeklerdir. Bu çekirdeklerde vücuda besin alımını ve enerji harcamasını ayarlayan hormonların etkinliklerini düzenlendiği bilinmektedir. Arkuat nükleusta besin alımını kontrol eden iki farklı sinir hücresi grubu vardır. Bir grubu besin alımını hızlandırır ve enerji harcamasını azaltır, diğer grup ise besin alımını azaltır, enerji harcamasını artırır. Besin alımını hızlandıran sinir hücreleri NPY sentezlerler ve iştah açıcı etki ile beslenmeyi uyarırlar. Diğer grup ise melanokortin peptidleri sentezlerler, aynı beyin bölgesine etki eder, fakat yemek alımını baskırlar. NPY yapan sinir hücreleri aynı zamanda "Agouti-related peptide" (AgRP) de yaparlar ve melanokortin algaçlarını etkisizleştirirler. NPY/AgRP

yapan bu sinir hücrelerinin kilo kaybı sırasında etkinleşmesi ile bir taraftan besin alımını ve iştahı arttıran NPY'nin artmasını, diğer taraftan iştahı azaltan melanokortin algaçlarının baskılanmasını sağlar. Leptinin ana etki mekanizması, birçok hipofizer hormonun düzenlenmesinde görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan NPY'nin, arkuat nükleus'dan salınımı baskılamaktır⁸¹.

Leptin, NPY'yi azaltarak iştahta azalmaya neden olurken diğer taraftan, sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve enerji tüketiminde artmaya, çevre doku metabolizmalarında değişikliğe neden olmaktadır⁷⁵. Leptinin beyin ve çevre dokularda yerleşik algaçlara sahip olduğu, bu algaçlar aracılığı ile beslenme, ısı düzenlenmesi, bağışıklık sistemi, üreme, kemik yoğunluğu, beyin gelişimi, solunum, sempatik sinir sistemi aktivitesi, damar oluşumu, kemik oluşumu ve karaciğerde insülin-ilişkili fonksiyonların düzenlenmesinde de çok önemli rolleri olduğu gösterilmiştir.

Grelın Yapısı ve Tarihçesi

Grelın kelimesi Avrupa dillerindeki 'grow' kelimesinden üretilmiştir. Grelın, ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından büyüme hormonu salgılatıcı algacın endojen ligandı olarak keşfedilen 28 aminoasitli, açillenmiş lipopeptit bir hormondur^{69,82}. Canlı üzerinde ve laboratuvar ortamında BH salınımını uyaran büyüme hormonu salgılatıcı algaç için özgün bir madde olarak sıçan mide dokusundan izole edilmiştir. Başlıca salınımı mide oksintik mukozasındaki X/A-benzeri hücrelerden olur. Bu hücreler kapiller damarlara yakın yerleşimdedir ve oksintik bezin lümeni ile ilişkisi yoktur. Bu sayede grelin salınımı gastrointestinal kanala değil, gastrik damarlara olur. Ayrıca barsaklarda, hipofiz bezinde, böbrekte, tükrük bezinde, akciğerlerde, tiroid bezinde, ince barsakta, plasentada, gonadlarda, pankreas alfa, beta ve epsilon hücrelerinde, kalpte, memede, dişlerde, beyaz kan hücrelerinde, hipotalamusta da grelin salınımı olduğu rapor edilmiştir^{69,82}. İnsan grelin geni 3p25-26 kromozomu üzerinde yer almaktadır⁸³.

Grelinin öncülü olan preprogrelin 117 aminoasitten oluşmaktadır. Salınmadan önce sitoplazmada üçüncü pozisyondaki serine orta zincirli bir yağ asidi olan n-oktanonil eklenir ve BH salgılatıcı etkinlik kazanır. Bu değişim ile grelin hidrofobik özellik kazanır ve beyin dokusuna, özgün olarak da hipotalamus ve hipofize geçer⁸⁴.

Grelinin Fizyolojisi

Grelinin yarı ömrü 60 dakikadan daha kısadır. Plazma esterazı tarafından yıkılır ve aktif olmayan des-oktanonil-grelın formuna dönüşür⁸⁴. Plazma

konsantrasyonu 200-600 ng/L'dir, ancak % 80'i biyolojik olarak etkisiz formu olan deamine grelidir. Midede grelin üretimi beslenme ve hormonal faktörlerle düzenlenir. Somatostatin, IL-1 β , BH, yüksek yağlı diyet ve vagal tonus grelin salınımını baskılamakta, açlık ve düşük protein içeren diyet plazma grelin seviyesini artırır⁶⁹. İnsanlarda plazma grelin seviyesi sabah 2'de pik yapar, her öğünden önce yaklaşık 2 katına çıkar ve yemekten 1 saat sonra taban seviyesine düşer. Bu salınım şekli insülinin salınım şekli ile tam terstir⁸⁵. Sağlıklı bireylere merkezi ya da çevresel yolla grelin verilmesi açlık hissini başlatır⁸⁶. Bu sonuçlar, yemek öncesi grelin yükselmesinin gıda alımını başlatmada bir sinyal olduğunu destekler. Plazma grelin seviyesi düşük proteinli öğün tarafından artırılır ve yüksek yağlı diyet tarafından azaltılır⁸⁷. Gastrik by-pass cerrahisi sonrası plazma grelin seviyesi önemli ölçüde azalır. Bu sonuç mideden grelin salgılanmasının başlatılmasında sindirilmiş besinlerin önemli olduğunu gösterir.

Grelinin Etkileri

Grelın, BH salgılatıcı hormon (BHSŞ) salınımını artırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Grelın, farelere çevresel veya ventrikül içi olarak verildikten sonra BH düzeyleri 15- 20 dakika içinde zirveye çıkmakta, 60 dakika içinde normale dönmektedir. İnsanlara yapay grelin verilmesi sonrasında ise BH düzeyleri 30. dakikada zirveye çıkmakta, 180. dakikada normal düzeylerine inmektedir. BHSŞ, grelinin BH üzerine etkisini göstermesi için gereklidir. Grelın, kalp işlev bozukluğundan koruyucu etkisi de dahil olmak üzere kardiyovasküler sistemde birçok rol oynar. Grelinin damar içi uygulanması kalp hızını değıştirmeden ortalama arter basıncını önemli derecede azaltır. Ayrıca sağlıklı gönüllülerde ve süregen kalp yetmezlikli hastalarda kardiyak çıkışı artırır^{89,90}. Kardiyak çıkış artışını sistemik damar direncini azaltarak sağlamaktadır. Wiley KE ve Davenport AP'ye göre grelin, endotelden bağımsız direk damar genişletici bir ajandır⁹⁰. Grelın'in pozitif inotrop etkisi yoktur. Grelın infüzyonu idrar hacmini, idrar ile sodyum atılımını ve kreatinin klirensini değıştirmez. Yani grelin kalp yetmezliğı olan hastalarda böbrekler üzerinde etki oluşturmaksızın, hemodinamik bozukluğı düzeltebilmektedir⁹¹.

Enerji Dengesi ve Ağırılık Üzerine Etkileri

İnsanlarda enerji alımı ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler⁵⁴. Yağ dokusu kökenli leptin, beyne yağ dokusu hakkında sinyal vererek besin alımını azaltır ve fazla miktarda yağ birikmesini önler.

Grelin ise, güçlü iştah arttırıcı ve yağlanma arttırıcı bir moleküldür. Bu etkilerin leptinin de aracı olduğu MSS'deki özel sinir hücreleri tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. Genetik olarak BH'nun eksik olduğu sıçanlara grelinin beyin içine verilmesi gıda alımını uyarır, bu grelinin iştah arttırıcı aktivitesinin BH üzerine olan etkisinden bağımsız olduğuna işaret eder⁹². Grelin ve leptin, mide hareketlerini, iştah ve tartı alımını NPY ve AgRP gibi hipotalamik sinyalleri zıt şekilde etkileyerek düzenler. NPY ve AgRP çok güçlü iştah açıcı peptidlerdir. Aynı zamanda enerji kullanımını da azaltırlar. NPY ve AgRP hipotalamusta arkuat nukleusta birlikte sentezlenip paraventriküler nukleus ve oreksin sinir hücrelerinin bulunduğu yan hipotalamik alanda etkilerini gösterirler⁹³. Grelinin etkisini büyük ölçüde hipotalamustaki arkuat nukleusta, iştah arttırıcı moleküller olan NPY ve AgRP salınımını artırarak gösterdiği bilinmektedir¹⁰¹. Grelinin MSS'de iştah arttırıcı etkilerini esas olarak bu iki sistem üzerinden yaptığı düşünülse de son yıllarda yapılan çalışmalarda NPY'den yoksun farelerde grelinin verilmesinin iştahı arttırdığının gözlenmesi, grelinin etki mekanizmasında, AgRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir⁹⁴. Anti grelin immünglobulin(Ig) G ile grelinin bağlanması doz bağımlı olarak açlığı baskılar ve açlığın uyardığı beslenmeyi azaltır⁸⁸. Grelinin sebep olduğu beslenme algaç karşıtları, NPY ve AgRP'ye karşı özgün antiserum tarafından baskılanır⁵⁸. Dolaşımdaki grelin seviyesi obez kişilerde düşük olup, VKİ ile negatif bir ilişki gösterir. Açlıkta ve anoreksiya nervosa hastalarda serum grelin seviyeleri artmaktadır.

Nöropeptit Y Yapısı ve Tarihçesi

NPY, hipokampal sinaptik iletimde önemli bir düzenleyicidir⁹⁵⁻⁹⁷. İlk defa 1982 yılında Tatemo K ve ark. tarafından domuz beyninden elde edilmiştir^{98,99}. İnsanda NPY geni 7. kromozomun 7p15.1. lokusunda bulunur. Pankreatik polipeptit ailesinin bir üyesi olan NPY, 36 aminoasitten oluşan güçlü iştah arttırıcı bir proteindir. MSS'de, NPY'nin en zengin kaynağı hipotalamusun 3. ventriküle komşu kısmında yerleşen arkuat nukleustur. Kısmi olarak ise paraventriküler nukleus, suprakiazmatik nukleus, median eminens ve dorsomedial nukleus'ta da bulunur. GABA'erjik ara sinir hücrelerinden salınır ve depolanır. Sinir son uçlarının merkezi kısımlarında büyük yoğunlukta bulunur ve sinaptik veziküllerde depolanır^{100,101}. Normal beyinde yalnızca baskılayıcı (inhibitör) sinir hücrelerinde bulunur¹⁰². NPY, memeli canlıların MSS'de en fazla bulunan peptidlerden biri olmakla birlikte çevresel sinir sisteminde de bulunmaktadır¹⁰³. Çevresel sempatik sinir sisteminde, norepinefrin ile birlikte depo

edilir ve salınır^{104,105}. NPY, sempatik sinirlerden endokardiyal endotelial hücrelere, bağırsağa, dalağa salınır¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Stres altında sempatik sistem ve adrenal medulladan da dolaşıma NPY salgılanır. NPY'nin yaygın dağılımı sinir sistemi ile sınırlı değildir. NPY'nin, kardiyovasküler sistemin ve kan basıncının düzenlenmesi, bilişsel fonksiyonlar, hafıza, öğrenme, nöroendokrin sistemlerin düzenlenmesi, uyku-uyanıklık zamanlarının düzenlenmesi, günlük sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, iştahın ve enerji dengesinin düzenlenmesi gibi çeşitli biyolojik görevleri vardır^{54,103}. NPY, birçok hipotalamik nöropeptidin salınımını düzenler, kortikotropik aksı uyarır, gonadotropik ve somatotropik aks üzerinde baskılayıcı etki gösterir. NPY salınımı, konsantrasyonu ve etkileri doğrudan veya dolaylı olarak insülin, glukokortikoidler, beta endorfin, serotonin ve leptin tarafından etkilenmektedir¹⁰⁹. Gıda alımıyla ilgili olarak, vücut yağ depolarının azalması esnasında NPY geninin ifadesi ve hipotalamusta NPY peptidinin salınımı artar¹¹⁰. Leptin ve NPY arasındaki etkileşimin, vücut ağırlığı düzenlenmesinde en önemli faktör olduğu düşünülmektedir. VYİ arttığında, yağ dokudan leptin üretimi artar ve leptin hipotalamusta arkuat nükleusta NPY gen ifadesini azaltır ve NPY sinir hücrelerini aşırı uyararak baskılar. NPY düzeyinde ve sinyalizasyonunda azalma iştah kaybı ile sonuçlanır^{111,112}. Leptin eksikliğinde ve açlıkta hipotalamusta iştah arttırıcı NPY seviyesinde artma meydana gelirken, dışardan leptin verilmesi ile NPY düzeyi azalmaktadır. Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde hipotalamik NPY artmakta ve şiddetli obezite meydana gelmektedir. Bu farelere leptin uygulanması ya da NPY baskılanması ile NPY düzeyi ve fazla yemek yeme azalır¹¹². Leptin dışındaki diğer iştah baskılayıcı sinyaller de NPY düzeyi üzerine benzer etki oluşturur. İnsülin arkuat nukleusu etkiler ve burdaki NPY nöronlarını hiperpolarize ederek baskılar¹¹³. Pankreatik polipeptit ve pankreatik peptit YY, yemek sonrasında salınır ve hipotalamik NPY düzeyini azaltır¹¹⁴. Yemek sonrası salınan glukagon benzeri peptit-1 (GLP)-1'in, tavuklarda NPY'nin uyardığı beslenmeyi engellediği gözlenmiştir¹¹⁵. Oksintomodulin, preproglukagon yıkım ürünüdür ve intestinal endokrin hücrelerden yemek sonrasında salınır. GLP-1 algaçları aracılığı ile arkuat nukleusta yerleşen NPY nöronlarını baskılayarak besin alımını azaltır¹¹⁶. Ghrelin ve oreksin gibi beslenmeyi uyarıcı sinyaller arkuat nukleusta NPY nöronlarını etkinleştirirler³⁷. NPY'nin sıçanlarda merkezi yolla uygulanması veya preentriküler çekirdeğe direkt enjekte edilmesi, besin alımını arttırır ve obeziteye zemin hazırlar. Bu nedenlerle, NPY karşıtları ve leptin, obezite tedavisi için kullanılabilecek potansiyel ilaçlar olarak

gösterilmektedir¹¹⁷. NPY antikorlarının devamlı infüzyonu doz bağımlı olarak besin alımını baskılar¹¹⁸. NPY antikorlarının periventriküler nükleus ve ventromedial nükleusa doğrudan uygulanması beslenme üzerine benzer baskılayıcı etkiye yol açar¹¹⁹.

NPY'nin konvülsiyon önleyici etkisi ilk defa 1997'de, kainik asit ile oluşturulan epilepsi modelinde peptidin lateral ventrikül içine uygulanması ile gösterilmiştir. Bu çalışmada, NPY'nin, nöbetlerde motor aktivitede güçlü baskılanmaya neden olduğu ve dentat girusta kainik asitin uyardığı iktal EEG kaydını büyük ölçüde kısalttığı ifade edilmiştir¹²⁰. Akut nöbet sonrası, NPY ve NPY mRNA seviyesi bazı kortikal sinir hücrelerinde ve limbik alanlarda, kısmi olarak da frontal, priform ve entorhinal korteks, amigdala ve hipokampusta artar¹²¹. Dirençli temporal lob epilepsili hastalarda ve deneysel epilepsi modellerinde, hipokampus gibi epileptiform aktivitede rol oynayan beyin bölgelerinde, NPY düzeyinde ve algaçlarında değişiklik olduğu tanımlanmıştır¹²¹. Ayrıca, NPY'nin güçlü konvülsiyon önleyici etkisi, çeşitli deneysel epilepsi modellerinde beyin içine NPY, NPY eşdeğerleri ya da NPY algaç karşıtlarının sürekli olarak uygulanması ile de gösterilmiştir. NPY eksikliği olan farelerde kendiliğinden nöbet meydana gelmesi ve nöbetin ortaya çıkması için düşük eşik değerlere sahip olunması NPY'nin konvülsiyon önleyici etkisinin direk kanıtıdır.

Enerji Dengesi ve Ağırlık Üzerine Etkileri

Hipotalamik NPY seviyeleri, vücudun beslenme durumunu yansıtır ve enerji dengesinin uzun dönemdeki düzenlenmesinde önemlidir. Hipotalamik NPY salınımı, açlıkta artar ve beslenmeden sonra tekrar normale gelir.

NPY'nin merkezi sinir sistemine verilmesi ile;

- Aşırı yeme ve şişmalık (Özellikle 10 günden fazla kullanıldığında),
- Sempatik sinir sistemin baskılanması,
- Tiroid aksının baskılanması,
- Kahverengi yağ dokuda ısı düzenlenmesinde azalma yolu ile enerji sarfiyatının azalması,
- Plazma insülin seviyesinde ve sabah kortizol düzeyinde artma ve bunun neticesinde enerjinin yağ olarak depolanmasının uyarılması gibi etkiler ortaya çıkar.

NPY, iştah düzenlenmesindeki etkisini hem merkezi hem de çevresel mekanizmalar aracılığı ile yapmaktadır. NPY, evre dokularında katekolaminerjik sinir liflerinde ve pankreasta bulunmakta olup, insülin salınımında düzenleyici bir rol almaktadır. NPY'nin ayrıca CRF (kortikotropin saliverici faktör)'yi artırarak kortizol artışına neden olduğu da düşünülmektedir. MSS'ne NPY uygulanımı hiperinslinizme yol açmakta, karaciğer ve yağ dokuda, yağ yapıcı etkiyi arttırmaktadır. Ayrıca yağ dokusunun insülin ile uyarılmış glukoz alımını uyarırken, kas dokusunun glukoz alımını azaltmaktadır. Böylelikle NPY, hiperinsülinizm ile giden obezite sendromlarının oluşumunda önemli role sahiptir. Özellikle obezitenin erken dönemlerinde, henüz leptin direncinin oluşmadığı aşamada serum NPY düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir.

Adiponektin Yapısı ve Tarihçesi

Yağ doku sadece yağ depolayan basit bir doku olmayıp, aynı zamanda, enerji dengesinin kontrolü için metabolik ve enflamatuvar sinyallerde önemli bir anahtar rol oynar¹²². Beyaz yağ dokunun endokrin organ olarak ele alınması 1995'de leptinin keşfi ile başlamıştır. Yağ hücreleri adipositokinler olarak isimlendirilen esitli biyoaktif proteinler sentezlerler. Günümüze kadar saptanmış olan adipositokinlerin başlıcaları heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü, visfatin, leptin, tümör nekroz faktör (TNF)-alfa, adipsin, rezistin ve adiponektindir. Biyoaktif polipeptidler sadece otokrin ve parakrin yollarla yağ hücreleri fonksiyonlarını düzenlemez, aynı zamanda kan yoluyla metabolik olayları da etkileyebilirler¹²³. Yağ hücrelerinden oldukça az miktarda adipositokin salgılansa da yağ doku vücuttaki en büyük organ olduğundan toplam miktar vücut fonksiyonlarını etkileyebilecek boyuttadır. Ayrıca, yağ dokusu kanlanması oldukça iyi olduğundan, yağ hücrelerinden salgılanan adipositokinler sistemik dolaşıma kolaylıkla katılırlar. Adiponektin, 3q27 bölgesindeki apM1 geninin ürünü olan glikoprotein yapısında bir adipositokindir. En fazla miktarda bulunan yağ doku proteini olup, insan plazmasındaki konsantrasyonu 5-30 µg/ml arasında değişir. Plazma adiponektin düzeyi erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür. Yaklaşık 30 kDa ağırlığında, 244 aminoasitten oluşan bir salgı proteinidir. Yapısal olarak; kollajen, faktör VIII, faktör X, kompleman faktör C1q ve TNF-alfa ile benzerlik gösterir. Sadece beyaz yağ dokudan yağ hücreleri farklılaşması sonucu sentezlenir.

Adiponektin insan plazmasında başlıca 3 formda bulunur: Trimer (düşük moleküler ağırlıklı, LMW), heksamer (orta moleküler ağırlıklı oligomer, MMW) ve

12-18mer (yüksek molekül ağırlıklı form, YMA) YMA formu hücre içi adiponektinin önemli kısmını oluşturur, glukoz ve lipit metabolizmasında toplam adiponektine göre daha etkindir ve adiponektinin aktif formudur. Ancak dolaşımında baskın olan form düşük moleküler ağırlıklı formdur.

Adiponektin Fizyolojisi

Adiponektinin salınımı deri altı yağ dokusunda iç organ yağ dokusundan daha fazladır. Adiponektin düzeyleri vücut yağı oranı, bel-kalça oranı ve karın içi yağ miktarıyla negatif ilişki gösterir. Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diastolik kan basıncı, total ve LDL kolesterol konsantrasyonları, trigliserid ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-kolesterol düzeyiyle pozitif ilişki gösterir. Plazma adiponektin düzeyi, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, karbonhidrattan zengin diyet ile azalma gösterirken, kilo kaybı, anoreksi, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, yağdan zengin diyet, soğuğa maruz kalınması, adrenalektomi ve IGF-1 ve bazı ilaçlar (tizolidindionlar, ACE baskılayıcıları ve anjiotensin 2 algaç karşıtları, bromokriptin) tarafından artırılır.

Adiponektinin Etkileri

Adiponektin karaciğere yağ asidi taşınmasında görev alan, karaciğerde yağ asidi oksidasyonu ve karaciğer trigliserid içeriğinde azalmaya yol açan CD36 gibi proteinlerin artmasına yol açmaktadır. Adiponektinin insülin duyarlılığını artırıcı etkisi 2002 yılında 3 bağımsız grup tarafından keşfedilmiştir. Adiponektin ve sistemik insülin duyarlılığı arasında güçlü bir ilişki vardır. İnsülin adiponektinin serum düzeylerini azaltırken, adiponektin insülin düzeylerini etkilemeden algaç sonrası yolaklar üzerinden etkilerini artırmakta ve insülin direncini azaltmaktadır.

Enerji Dengesi ve Ağırlık Üzerine Etkileri

Obezitede diğer adipositokinlerin seviyeleri obeziteyle orantılı olarak artmıştır¹²⁴. Buna karşın; adiponektin sadece adipoz dokudan salındığı halde, diğer çoğu adipositokinlerin tersine, çelişkili biçimde obez bireylerde zayıf kontrollerinden daha düşük seviyededir. VKİ ve plazma adiponektin seviyesi arasındaki çelişkili ilişki ve kadınlarda adiponektin seviyesinin daha yüksek olduğu ilk defa Arita ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir¹²⁵. Obezite ve insülin direnci varlığında plazma adiponektin seviyesi düşerken, kilo kaybı ve insülin duyarlılığına iyileşme durumlarında plazma adiponektin seviyesi artar¹²⁶. Adiponektin verilmesi, obezite ve

insülin direnci olan hayvan modellerinde insülin duyarlılığını düzelttiği gösterilmiştir. Karın içi yağ kütlesi, deri altı yağ dokusuna göre adiponektin konsantrasyonu ile daha fazla ilişkilidir. Kilo vermek için yapılan yaşam tarzı değişikliği plazma adiponektin düzeyinde artışa neden olurken, kilo kaybı olmadan egzersiz yapılmasının plazma adiponektin düzeyi üzerine büyük bir etkisi yoktur¹²⁷. Obezite için uygulanan ilaç tedavisi de plazma adiponektin düzeyini artırır. Ciddi obezlerde uygulanan anti-obezite cerrahisi; kilo kaybı, metabolik parametrelerde düzelme ve plazma adiponektin seviyesinde artma ile sonuçlanır¹²⁶.

BH ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)-1:

BH, IGF ve IGFBP Tarihçesi

IGF'ler, BH'nun canlının kartilaj hücrelerine sülfat bağlanmasını aktive ettiği, ancak laboratuvar ortamında bunu gösteremediği tespit edilmiş ve laboratuvar ortamında BH'nın etkisi altında olan ve sülfat bağlanmayı aktive eden 'sülfatlanmayan faktör' adı verilen bir faktörün olduğu bildirilmiştir¹²⁶. Sonraki yıllarda insülin karşıtı antikör eklemekle bu etkinin kaybolduğu gösterilmiş ve aktivitenin etkilenmeyen bölümüne baskılanmayan insülin benzeri aktivite (NSILA) denmiş, 1972 yılında ise somatomedin olarak tanımlanmıştır. Daha sonraları NSILA'nın insülin ile aynı etkiyi gösterdiği, yapısal olarak aynı madde olduğu ortaya konulmuştur. Daha sonraları insan serumundan iki protein saflaştırılarak aminoasit dizilimleri ortaya konulmuş, literatürde yenilenmeye gidilerek IGF-1 ve IGF-2 isimleri verilmiştir¹²⁹⁻¹³¹. 1997'de Zhu KJ ve Kahn J, sadece IGF-1 ile etkileşen özgün IGF algaçlarını bulmuşlardır¹³².

IGF-1 Etkisi ve BH – IGF Aksı, IGF'lerin Fizyolojisi

İnsülin-benzeri büyüme faktörü (IGF) 1; IGF1'in karbohidrat, lipid ve protein metabolizması üzerine BH'na benzer etkileri vardır ve büyüme, gelişme, hücre farklılaşması ve metabolizmada rol almaktadır. IGF-1 sentezi, BH'nın kontrolü altında karaciğerde yapılır. BH enjeksiyonundan sonra IGF-1 düzeyi ve mRNA'sında dokular arasında farklılıklar olmakla birlikte 20 katlık bir artış olmaktadır. Sentezden sonra IGF'ler depolanmaz ve seruma salınırlar. Karaciğer dolaşıma katılan IGF-1 konsantrasyonunda önemli bir role sahiptir^{132,133}. IGF-1 kemik, akciğer, böbrek, iskelet kası, kalp, dalak, gastrointestinal kanal, ovaryum, testis gibi çevresel dokularda da otokrin/parakrin sentez edilebilmektedir. Plazma IGF-1 düzeyinin belirlenmesinde genetik yatkınlık da önemlidir¹³⁴⁻¹³⁶. Nihai erişkin boyunu belirleyen tanımlanmamış genetik faktörler ve IGF-1 genindeki çeşitlilik,

plazma IGF düzeyinde değişikliğe neden olabilir. IGF1, IGF2 ve insülin algaçları yapısal ve fonksiyonel benzerliklerinden dolayı birbirlerinin algaçlarına da bağlanabilirler. Algaç uyarılması sonucu tirozin ve serin kinazlar uyarılarak büyüme ve metabolizmayı kolaylaştıran bir olaylar dizisi gerçekleşir¹³⁷.

Tiroid hormonları, hipofizer BH yapımını artırarak IGF-1 konsantrasyonunu artırır. Plazma IGF-1, hipotirodizmde düşer ve tiroksin tedavisi ile artar. Plazma IGF-1 düzeyleri kliniğe yansımamış hipotiroidi evresinde dahi düşük bulunmuştur¹³⁸. Östrojen ve androjenlerin IGF-1 üzerine etkileri BH yapımı üzerinden olmaktadır¹³⁹. Östrojenlerin plazma IGF-1 üzerine küçük bir etkisi vardır. Glukokortikoidler algaç sonrası seviyede IGF-1'lerin büyüme arttırıcı etkilerini baskırlar. İnsülin, IGF-1 konsantrasyonlarının belirlenmesinde önemli faktörlerden birisidir. Kötü kontrollü tip 1 diyabetiklerde düşük-normal bir IGF-1 seviyesi gözlenirken, uygun tedavi ile normal sınırlara dönmektedir. IL-1 ve kortizol, IGF-1' in salınımını baskırlar.

IGF-1 ve IGF-2; IGF-1 ve IGF-2 molekül ağırlıkları yaklaşık 7 kDa olan birbirine çok yakın yapıda peptid hormonlardır¹⁴⁰. IGF'ler insülin, proinsülin ile aynı aileden olup molekül yapısı bakımından proinsüline büyük oranda benzerlik gösterirler. IGF-1 ve IGF-2' yi tek bir gen kodlar. IGF-1 geni karmaşık bir gendir. İnsanlarda IGF-1 geni, gen haritasında 12q22 – q24.1'de yer alır¹⁴¹. Proinsülin, insülin, IGF-1 ve 2 yapısal olarak birbirlerine benzerlik gösterirler. Peptid hormonların ve onların hücreler dışı alandaki algaçlarının etkileşmesi hormonların işlevi açısından en önemli olaydır. Yapıca çok benzemesine rağmen proinsulin, IGF algaçlarıyla etkileşime girememektedir. IGF-1 algaçları, IGF-1'in fizyolojik aktivitesinin birincil düzenleyicisidir ve pek çok doku ve organda bulunurlar. Simetrik büyüme dengesinin sağlanmasında IGF-1'in etkisi muhtemelen algacın uyarılmasına bağlıdır. Algaç sayısı BH ve tiroksin tarafından düzenlenir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP)-2 ve IGFBP-3; Bazik peptid yapıdaki IGF'ler insülinde farklı olarak plazma proteinlerine bağlanarak dolaşmaktadırlar ve bu proteinlere insüline benzeyen büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) adı verilmektedir. IGFBP'ler, IGF'lere büyük ilgi gösteren önemli bir grup proteindir ve IGF'lerin hücre üzerindeki büyüme, farklılaşma ve mitojenik etkilerinin düzenlenmesini sağlarlar. Bu moleküller, serbest IGF'lerin IGF algacı ile etkileşimini sağlar ve doğrudan hücre fonksiyonunu etkilerler. IGFBP'ler ayrıca, IGF'lerin yarılanma ömrünü uzatmaktadır. IGF-1'in yarılanma ömrü 30 dakika iken

IGFBP'ye bağlandığında yarılanma ömrü 12–15 saate kadar uzamaktadır¹⁴². Serumda en fazla oranda IGFBP-3, lenf sıvısında ise IGFBP-1 ve 2 bulunur.

Büyümeyi sağlayan başlıca hormon BH ve IGF'lerdir. Bunun dışında tiroid hormonu, adrenal androjenler, seks steroidleri, glukokortikoid, leptin ve insülin büyümeyi sağlar.

Büyüme Hormonu; hipofiz bezinin somatotrofik hücrelerinde üretilen peptit yapıda bir hormondur ve aralıklı olarak salgılanır. BH'un salgılanmasını hipotalamustan salgılanan büyüme hormonu salgılatan hormon (BHSH) ve somatostatin düzenler. BH' nun büyümeyi uyarıcı etkisi dolaylı olarak karaciğerde ve epifizlerde büyüme plaklarında IGF-1 sentezini arttırmasının sonucu olarak oluşur. Ayrıca, epifizde IGF-1'den bağımsız olarak direk etki ile de büyümeyi uyarabilir. BH, karaciğerde IGF-1 ve IGFBP-3 salınımını uyarır ve karaciğerde üretilen IGF-1 kan dolaşımı ile epifize ulaşır. BH, epifizde prekondrositlerin düzenlenmesini ve yerel IGF-1 sentezini uyarır. Bu nedenle, BH da IGF-1 gibi kemiğin ideal büyümesi için gereklidir.

IGF-1 ve BH, büyüme ve anabolik metabolizma üzerinde aynı ve birbirlerinin etkisini arttırıcı yönde etki ederler. Ancak glukoz ve yağ metabolizması üzerine zıt etkileri vardır. BH insülin karşıtı etkiye sahipken, IGF-1'in insülin benzeri etkisi vardır. BH salınımı azaldığında, BH düzeyine bağlı olarak salgılanan IGF'nin serum düzeyi de azalır. Böyle bir durumda, BH uygulanması, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyinin ve büyüme uyarılmasının normale dönmesi ile sonuçlanır.

Beslenme Durumu

Beslenme ve enerji alımı IGF-1 seviyelerinin önemli belirleyicilerindedir. Açlıkta hem protein alımının azalması hem de enerji alımının azalması nedeni ile doku IGF-1 seviyesi azalmaktadır. Günlük en az 20 kcal/kg enerji ve 0.6 g/kg protein alınması normal plazma IGF-1 değerlerinin sürdürülmesi için gereklidir. Üç günlük açlık sonrasında toplam serum IGF-1 seviyelerinde azalma olur. BH uygulamasına cevapta körelme olur. 7 günlük açlık plazma IGF-1 düzeyinde % 50 azalma ile sonuçlanır. Karaciğer yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalıkları ve böbrek yetmezliği gibi malnutrisyonun eşlik ettiği hastalıklarda da IGF-1 seviyelerinde düşme gözlenir. Karaciğer yetmezliğinde görülen düşük serum IGF-1 düzeyinin, IGF-1 üreten dokulardaki yıkıma mı yoksa malnütrisyonla mı bağlı olduğu açık değildir¹⁴³.

IGF-1, insülin seviyesini düşürerek glukoz metabolizmasını düzenlemekte, aynı zamanda insülin duyarlılığını artırmakta ve lipid profilini etkilemektedir¹⁴⁴. BH'nun tersine hem insülin hem de IGF-1 insülin algaçları aracılığı ile olgun yağ hücrelerinde antilipolitik etki göstermektedir. Farklılaşma sürecinde IGF-1 algaç sayısı azalır ve yerlerini insülin algaçları alır. Bu çalışmalar, erişkin insanlarda BH'un lipid metabolizması üzerine etkilerinde IGF-1 algacının rol oynamadığını göstermiştir. BH'nun protein metabolizmasına etkileri genellikle IGF-1 aracılıklıdır. Kas dokusunda, IGF-1, IGF-1 algaç aracılığı ile protein yapımını uyarmakta ve protein yıkımını baskılamaktadır. Protein yıkımının baskılanması için yüksek doz IGF-1 gerekmesi, IGF-1' in bu etkisinin insülin algacı aracılığı ile olduğunu düşündürmektedir. Hem BH hem de IGF-1 katabolik hastalıkların tedavisinde kullanılmış ve bunların çoğunda anabolizmayı ve hastanın düzelmesini sağlamışlardır¹⁴⁵.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD tarafından yeni epilepsi tanısı konulmuş ve topiramate tedavisi başlanması planlanan, yaşları 6-12 arasında değişen yirmi ergenlik öncesi çocuk çalışmaya alınmıştır. En az iki kez ateşsiz nöbet geçirme hikayesi ile polikliniğimize başvuran hastalara; ayrıntılı öykü, fizik ve nörolojik muayene yapılarak epilepsi tanısı konuldu, tam kan sayımı, biyokimya, elektroenseleografi (EEG), bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) veya manyetik rezonans (MR) incelemeleri yapıldı, takiben topiramate tedavisi başlandı. Çalışmaya alınan hastalara topiramate tedavisi günde 1 mg/kg olacak şekilde iki dozda başlandı ve 7 mg/kg/gün dozuna kadar kademeli olarak arttırıldı. Çalışmaya jeneralize ve/veya parsiyel epilepsi tanısı alan hastalar dahil edildi, febril konvülsiyonlu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların diyetleri uzman diyetisyen tarafından ayarlandı ve çalışma süresince takip edildi. Çalışmaya Türkiye İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünden, Sağlık Bakanlığında ve ailelerden aydınlatılmış onam formu alınarak başlandı. Gerekli kitlerin temini, BAP-TF DTB (OK) 2010-1 TU numaralı, 09/03/2010 tarihli proje kapsamında, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma ve Projelendirme (BAP) fonu tarafından sağlandı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Altı, 12 yaş arasında ergenlik öncesi dönemde olmak,
- İki defa ateşsiz konvülsiyon geçirme öyküsü olmak,
- Jeneralize veya parsiyel epilepsi tanısı almak,
- Topiramate tedavisi başlanacak olan çocuk hastalar
- Tedavi başladıktan sonra izleme gelen çocuk hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma Dışında Bırakılma Kriterleri

- Hipotalamohipofizer aksı etkileyen nörolojik hastalıklar,
- Altı yaş altı ve 13 yaş üstündekiler,
- Tiroid, karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar,
- Beslenme dengesini etkileyen ilaç kullananlar,
- Şiddetli psikolojik bozukluğu olanlar,
- Ketojenik diyet alanlar,
- Egzersiz programlarına katılanlar veya iştah durumunu etkileyen ilaç kullananlar,

Ölçümler

Topiramate tedavisi başlanan hastaların tedavi öncesinde, tedavinin 3. ve 6. ayında, vücut ağırlıkları, VKİ ve VYİ diyetisyen uzmanı tarafından çocuk hastalarda da kullanılabilen TANITA marka Body Composition Analyzer cihazı kullanılarak ölçüldü. Hastaların ayakta durarak çıkarılarak boy ölçümü yapıldı.

Serum Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya alınan hastalardan tedaviye başlamadan önce, tedavinin 3. ve 6. aylarında tam kan sayımı, serum AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz) total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, insülin, glukoz, kortizol düzeyleri, plazma leptin, IGF-1, IGFBP-3, NPY, grelin, adiponektin düzeyleri için, en az sekiz saat açlığı takiben sabah saatlerinde venöz kan örnekleri alındı. Üniversitemiz Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD laboratuvarında çalışılacak numuneler hızlıca laboratuvara ulaştırıldı. Protein yapısındaki hormonların kan seviyesinin etkilenmemesi için üzerine mililitreye 500 Ü aprotinin (proteinaz baskılayıcısı) konulmuş EDTA'lı tüplere alınarak, santrifüj edilmek suretiyle bir saat içinde plazmaları ayrıldı. Plazma ve serum örnekleri numara ve isimlendirme işlemleri yapılmış, kapaklı ependorf tüplere konularak analiz zamanına kadar -80°C'de saklandı.

Serum Örneklerinin Çalışılması

Rutin tetkikler, hastanemiz Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD laboratuvarındaki otomatik cihazlar ile ölçüldü.

Glukoz; Roche firmasına ait, Cobas 6000 cihazı kullanılarak, heksokinaz yöntemi ile, Roche firmasının kitleri kullanılarak çalışıldı, birim mg/dl olarak ifade edildi.

AST ve ALT; Roche firmasına ait, Cobas 6000 cihazı kullanılarak, pridoksal fosfatsız IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) metodu ile, Roche firmasının kitleri kullanılarak çalışıldı, birim IU/L olarak ifade edildi.

Total kolesterol ve Trigliserid; Roche firmasına ait, Cobas 6000 cihazı kullanılarak, enzimatik kalorimterik yöntem ile, Roche firmasının kitleri kullanılarak çalışıldı, sonuçlar mg/dl olarak ifade edildi.

HDL, LDL, VLDL; Roche firmasına ait, Cobas 6000 cihazı kullanılarak, enzimatik kalorimterik yöntem ile, Roche firmasının kitleri kullanılarak çalışıldı, sonuçlar mg/dl olarak ifade edildi.

İnsülin ve Kortizol; Roche firmasına ait, E-170 Modüler System cihazı kullanılarak, elektrokemilummesans yöntemi ile, Roche firmasının kitleri kullanılarak çalışıldı, birimler sırasıyla $\mu\text{U/mL}$ ve $\mu\text{g/dl}$ olarak ifade edildi.

Leptin; DIAsource ImmunoAssays S.A. firmasının ticari kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Analiz sonuçları üretici firmanın önerileri doğrultusunda ng/mL olarak hesaplandı.

NPY; Phoenix firmasının ticari kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Analiz sonuçları üretici firmanın önerileri doğrultusunda ng/mL olarak hesaplandı.

Grelın; SPIBIO firmasının ticari kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Analiz sonuçları üretici firmanın önerileri doğrultusunda pg/mL olarak hesaplandı.

Adiponektin; BioSource firmasının ticari kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Analiz sonuçları üretici firmanın önerileri doğrultusunda $\mu\text{g/mL}$ olarak hesaplandı.

IGF-1 ve IGFBP-3; BioSource firmasının ticari kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Analiz sonuçları üretici firmanın önerileri doğrultusunda ng/mL olarak hesaplandı.

Sonuçların Değerlendirilmesi

Hastaların tedavi öncesindeki ağırlık, boy, VKİ, VYİ, serum insülin, glukoz, AİGO, kortizol, total kolesterol, trigliserid, HDL, VLDL, LDL, leptin, NPY, IGF-1, IGFBP-3, grelin ve adiponektin düzeyleri değerlendirilip, üçüncü ve altıncı ay değerleri ile karşılaştırıldı.

İstatiksel Analiz

Veriler SPSS 13 istatistik paket programı kullanılarak bilgisayar ortamında değerlendirildi. Verilerin betimsel istatistik sonuçları ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. Hastaların tekrarlanan ölçümleri arasındaki farkların önemi, Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile değerlendirildi. VKİ, VYİ ile diğer parametreler arasındaki ilişki, Pearson Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Olguların cinsiyete göre farklılık gösterip göstermediğini incelemek için Mann-Whitney U Testi yapılmıştır. Tüm sonuçlar için p değeri 0,05'den küçük olduğu zaman anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 6-13 yaş arasında değişen (ortalama 8.45±2.3 yıl) 20 epilepsili olgu (6 kız, 14 erkek) dahil edildi. 20 olgudan 4'ünde EEG anormalliği (zemin aktivitesinde yavaşlama, diken yavaş dalga boşalmaları), 5 olguda beyin BT' de anormal bulgular (kalsifikasyon, ventrikül boyutunda artış), 6 olguda beyin MR'da anormal bulgular (araknoid kist, ensefalomalazik alan) vardı. Olguların 5'inde pozitif aile öyküsü, 5'inde de doğum sırasında yaşanan hipoksik olaylar vardı. Olguların tedavi öncesi (0.ay), 3. ay ve 6. ay sonundaki ortalama ağırlık, boy, VKİ, VYİ, açlık insülin, glukoz, AİGO, plazma leptin, NPY, grelin, IGF-1, IGFBP-3, adiponektin, kortizol düzeyleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Olguların Tedavi Öncesi (0.), 3. ve 6. ay Ortalama Ağırlık, Boy, Vücut Kitle İndeksi, Vücut Yağ İndeksi, Serum İnsülin, Glukoz, Açlık İnsülin Glukoz Oranı, Kortizol, Leptin, Adiponektin, Grelin, IGF-1, IGFBP-3, NPY Düzeyleri.

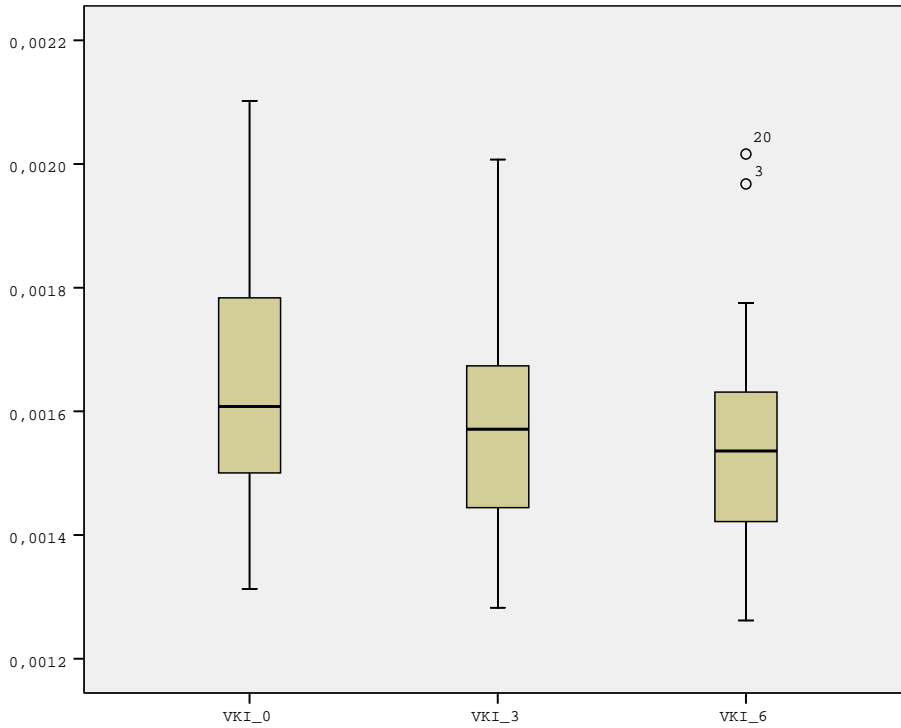
| | Tedavi öncesi (n=20) Ortalama ± SS | 3. ay (n=20) Ortalama ± SS | 6. ay (n=20) Ortalama ± SS | p ₁ | p ₂ | p ₃ |
|--------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Ağırlık (kg) | 26.86±9.4 | 26.35±9.2 | 26.38±9.55 | >0.05 | 0.038 | >0.05 |
| Boy (cm) | 125.80±18.72 | 127.40±19.27 | 128.55±19.82 | 0.007 | 0.001 | 0.007 |
| VKİ (kg/m ²) | 16.17±2.10 | 15.86±2.07 | 15.38±1.92 | >0.05 | 0.003 | 0.004 |
| VYİ (%) | 11.74±5.42 | 9.97±5.89 | 8.46±5.17 | 0.014 | 0.001 | 0.001 |
| Glukoz (mg/dl) | 91.55±10.54 | 90.15 ±9.47 | 90.45±8.82 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |
| İnsülin (µU/ml) | 6.64±4.47 | 9.91±8.04 | 7.65±5.57 | 0.03 | >0.05 | >0.05 |
| Kolesterol(mg/dl) | 144.3±17.0 | 139.9±12.8 | 134.0±12.9 | >0.05 | 0.006 | >0.05 |
| Trigliserid (mg/dl) | 83.1±31.0 | 96.6±46.1 | 80.1±33.8 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |
| HDL (mg/dl) | 51.6±13.3 | 49.2±10.4 | 46.5±9.8 | >0.05 | 0.04 | >0.05 |
| LDL (mg/dl) | 72.6±22.1 | 73.6±16.5 | 68.2±19.3 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |
| VLDL (mg/dl) | 17.3±7.1 | 19.4±9.1 | 16.6±6.8 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |
| AİGO (mg/µU) | 0.06±0.04 | 0.10±0.08 | 0.08±0.05 | 0.034 | >0.05 | >0.05 |
| Leptin (ng/ml) | 0.91±0.83 | 0.79±0.11 | 1.02±0.18 | 0.004 | >0.05 | >0.05 |
| NPY (ng/ml) | 55.65±14.3 | 43.75±16.1 | 45.35±12.9 | 0.017 | 0.021 | >0.05 |
| Kortizol (µgr/dl) | 399.5±176.0 | 343.5±140.1 | 293.7±136.7 | >0.05 | 0.025 | >0.05 |
| Grelin (pg/ml) | 25.90±13.41 | 27.05±14.92 | 22.60±13.21 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |
| Adiponektin (pg/ml) | 4587.3±665.6 | 4305.4±1009.4 | 4168.1±1049.3 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |
| IGF1 (ng/ml) | 173.5±108.2 | 186.8±122.1 | 180.7±119.5 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |
| IGF-BP3 (ng/ml) | 2957.4±1632.5 | 2735.5±1385.1 | 2625.0±844.2 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

p₁:Tedavinin üçüncü ayının tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlılık değeri

p₂:Tedavinin altıncı ayının tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlılık değeri

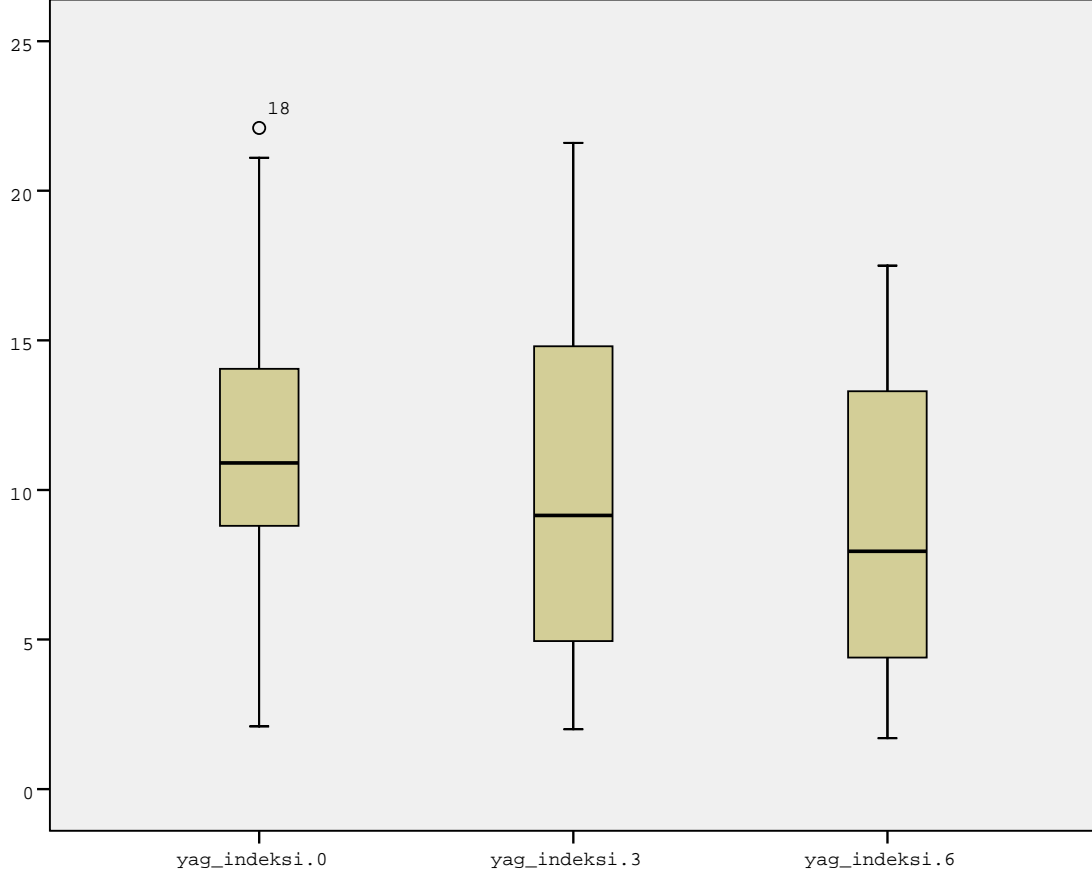
p₃: Tedavinin altıncı ayının 3. aya göre istatistiksel anlamlılık değeri

Olguların tedavi öncesindeki vücut ağırlıkları ile 3. aydaki vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), ancak tedavi öncesindeki vücut ağırlıkları ile 6. aydaki vücut ağırlığı arasında fark saptandı ($p<0,05$), Tedavi devam ettikçe boy uzunluklarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu ($p<0,05$), 3. ve 6. aylar arasında boy uzunlukları arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Tedavi öncesindeki VKİ ile 3 aydaki VKİ arasında fark olmadığı ($p>0,05$), 6. aydaki VKİ değerinin tedavi öncesindeki VKİ değerine göre azaldığı ($p<0,05$), 3. ve 6. aylar arasında VKİ değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0,05$).



Şekil 2: Vücut Kitle İndeksindeki Değişiklikler.

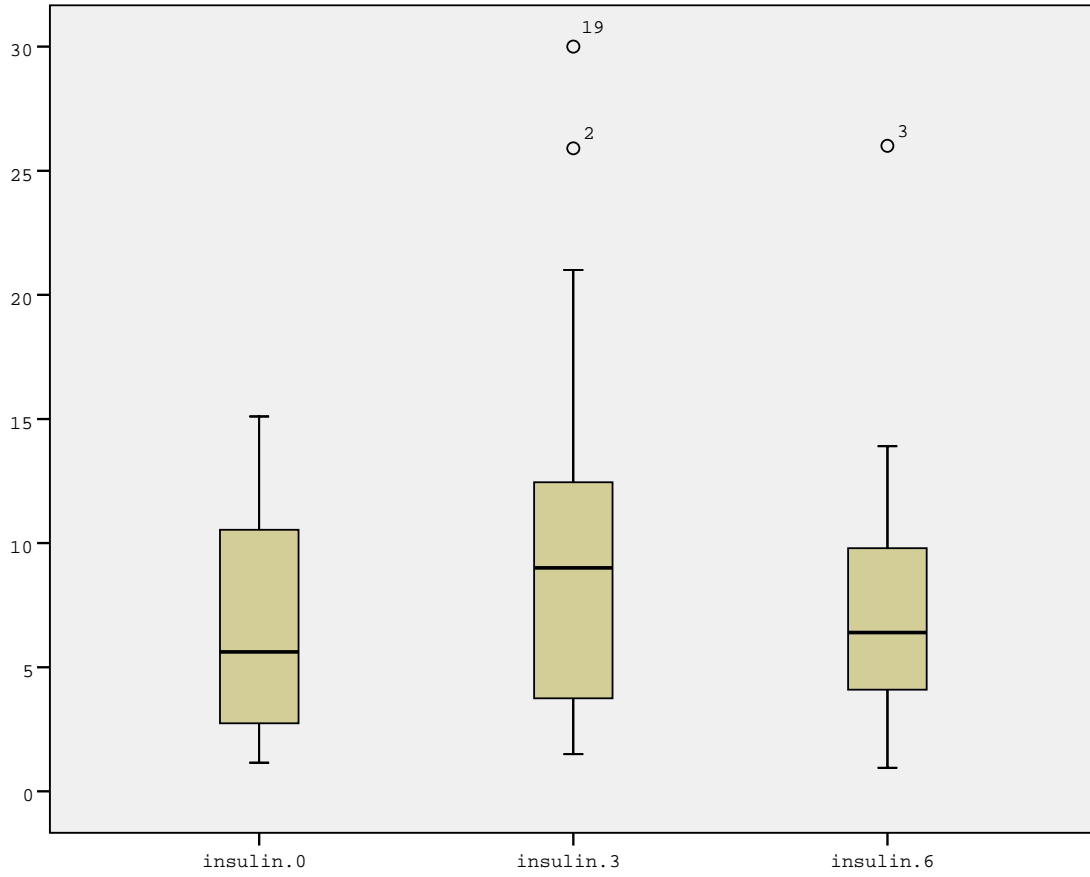
Olguların 3. ve 6. aydaki VYİ yüzdesi tedavi öncesindeki VYİ yüzdesine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı ($p<0,05$), 6. ay VYİ değerinin 3. ay VYİ değerine göre azaldığı tespit edildi ($p<0,05$).



Şekil 3: Vücut Yağ İndeksindeki Değişiklikler.

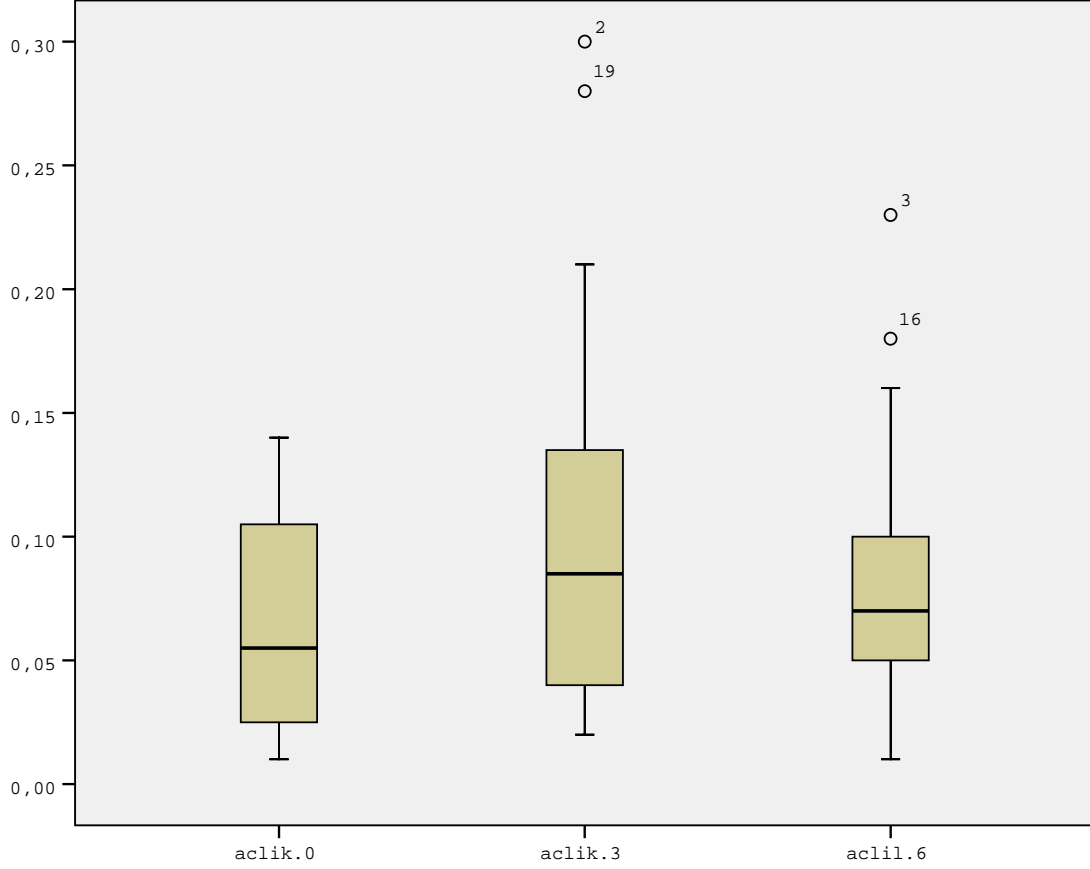
Olguların tedavi başlangıcındaki glukoz değerleri ile 3. ve 6. aydaki glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$), 6. ve 3. ay glukoz değerleri arasında fark olmadığı saptandı ($p>0.05$).

3. aydaki insülin değerlerinin tedavi öncesi insülin değerlerine göre arttığı ($p<0,05$), tedavi öncesi insülin değerleri ile 6. aydaki insülin değerleri arasında fark olmadığı ($p>0,05$), 6. ay insülin değerleri ile 3. ay insülin değerleri arasında fark olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).



Şekil 4: Serum İnsülin Seviyesindeki Değişiklikler.

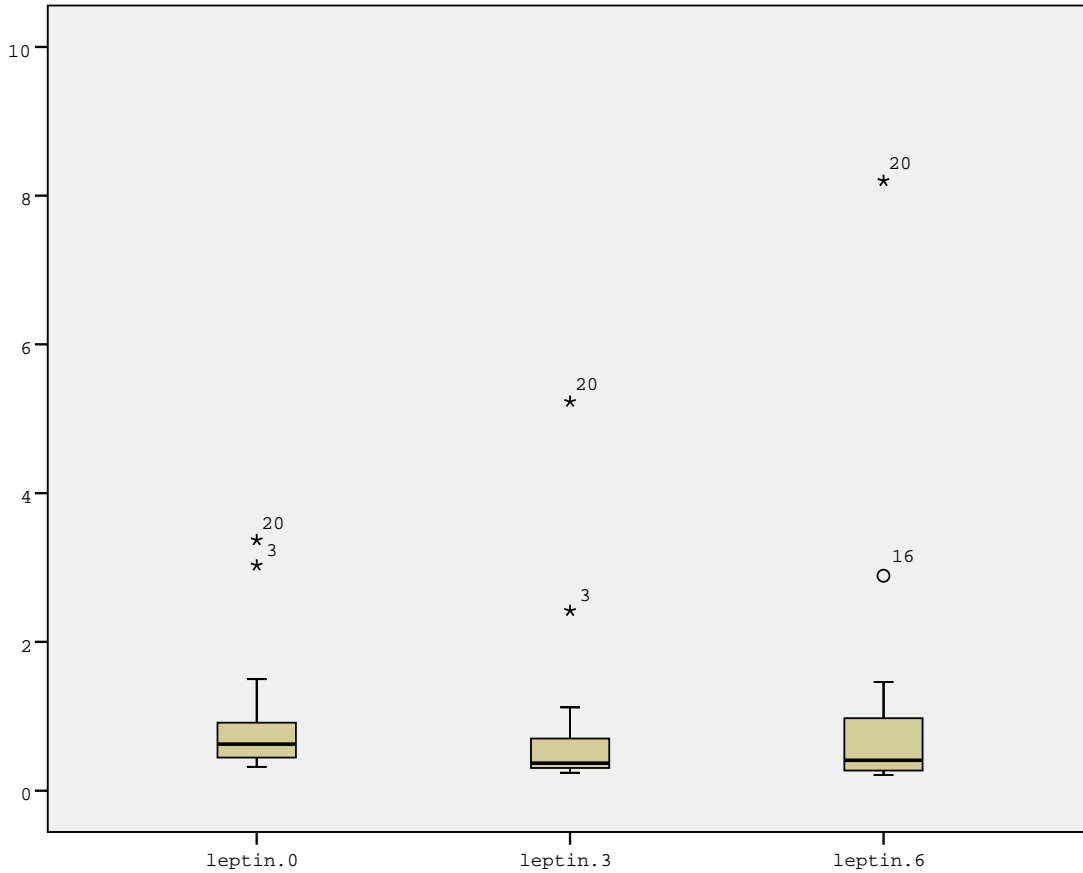
Olguların 3. aydaki AİGO değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu ($p < 0,05$), tedavi öncesindeki AİGO değerleri ile 6. aydaki AİGO değerleri arasında, ayrıca 3. ve 6. ay AİGO değerleri arasında anlamlı fark olmadığı saptandı ($p > 0,05$),



Şekil 5: Açlık İnsülin Glukoz Oranında Değişiklikler.

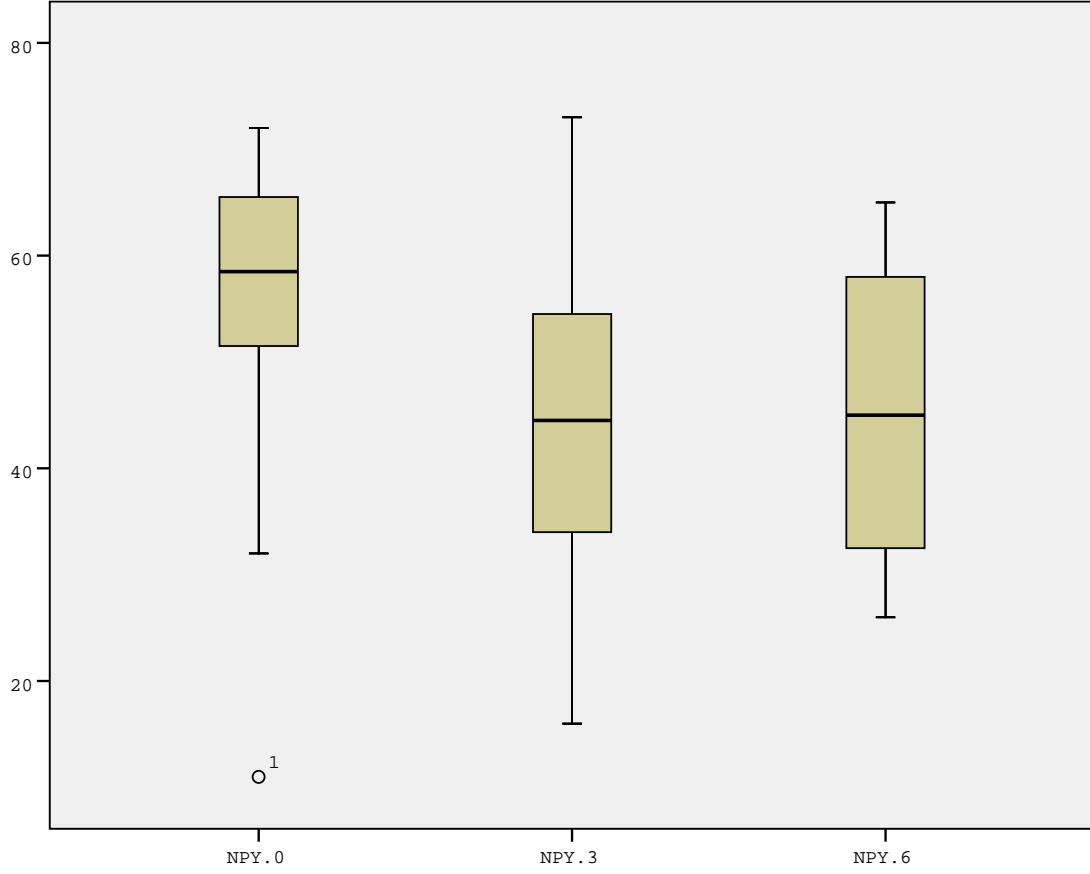
Olguların tedavi öncesindeki kolesterol değerleri ile 3. aydaki kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p>0,05$), 6. aydaki kolesterol değerlerinin tedavi öncesi kolesterol değerlerine göre azaldığı ($p<0,05$), 6. ve 3. ay kolesterol değerleri arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Tedavi öncesindeki TG, LDL ve VLDL değerleri ile, 3. ve 6. aydaki TG, LDL ve VLDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, 3. ve 6. ay TG, LDL ve VLDL değerleri arasında fark olmadığı bulundu ($p>0,05$). Olguların serum HDL değerlerinde tedavi öncesi ile 3. ay arasında anlamlı fark olmadığı ($p>0,05$), 6. aydaki HDL değerlerinin tedavi öncesindeki HDL değerlerine göre azaldığı ($p<0,05$), 6. ve 3. ay HDL değerlerinde fark olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Olguların 3. aydaki leptin değerlerinin tedavi öncesindeki leptin değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı ($p<0,05$) saptandı. Ayrıca tedavi öncesindeki leptin değerleri ile 6. aydaki leptin değerleri arasında, 3. ve 6. ay leptin değerleri arasında anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0,05$),



Şekil 6: Plazma Leptin Seviyesindeki Değişiklikler.

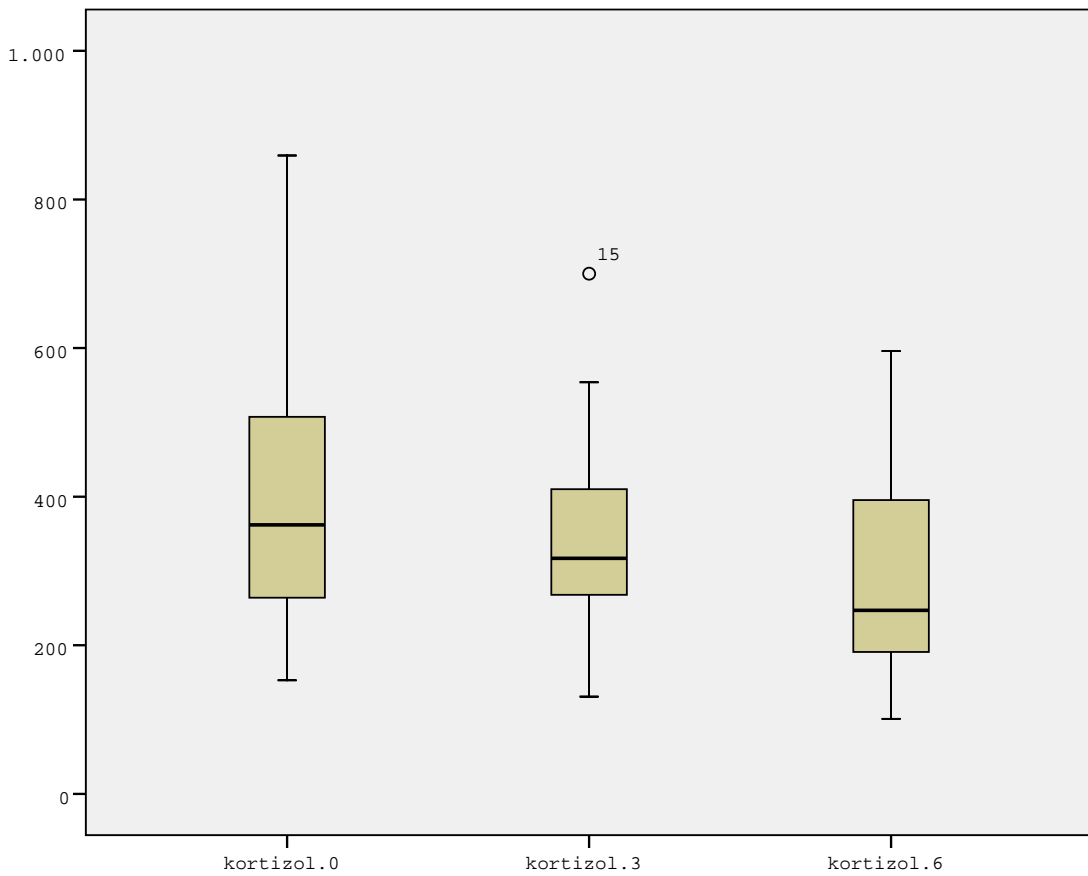
Olguların 3. ve 6. aylardaki NPY değerlerinin tedavi öncesi NPY değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı ($p < 0,05$), 3. aydaki NPY değerleri ile 6. aydaki NPY değerleri arasında fark olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$).



Şekil 7: Plazma NPY Düzeyindeki Değişimler.

Olguların tedavi öncesindeki grelin, adiponektin, IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri ile, 3. ve 6. aydaki grelin, adiponektin, IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), ayrıca 3. ve 6. ay grelin, adiponektin, IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri arasında da fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tedavi öncesi kortizol değerleri ile 3. aydaki kortizol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p>0,05$), 6. aydaki kortizol değerlerinin tedavi öncesi kortizol değerlerine göre azaldığı ($p<0,05$), 3. aydaki kortizol değerleri ile 6. aydaki kortizol değerleri arasında fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).



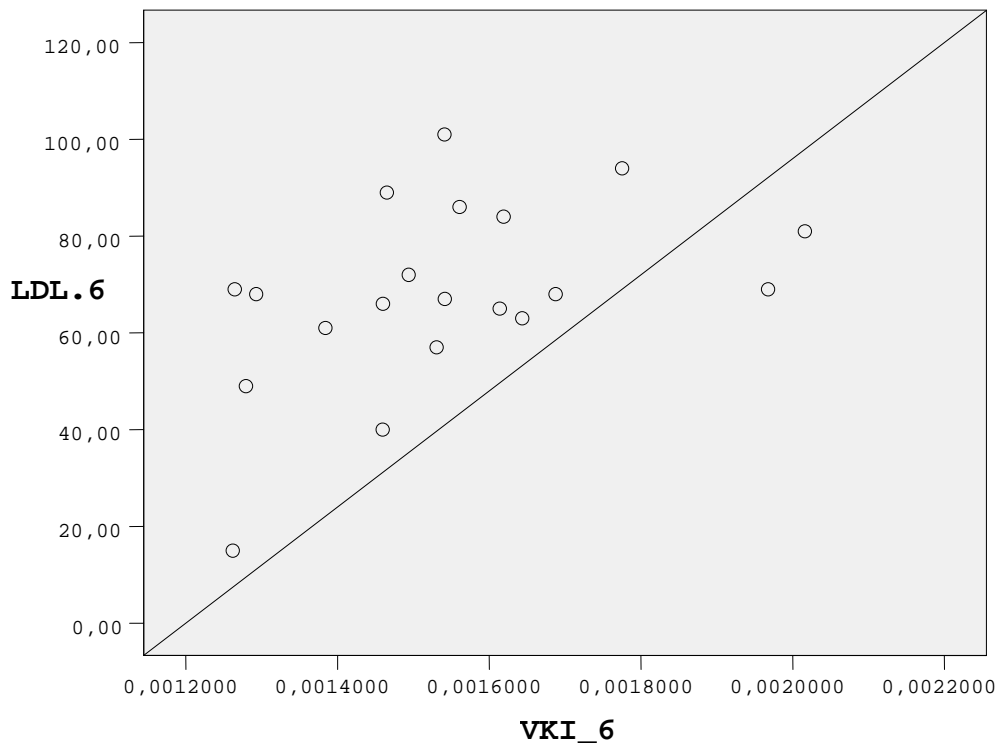
Şekil 8: Serum Kortizol Düzeyindeki Değişiklikler.

Olgular cinsiyet açısından karşılaştırıldığında tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayındaki serum insülin, glukoz, AİGO, grelin, adiponektin, NPY, IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri açısından erkekler ve kızlar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

VKİ ile diğer parametrelerin ilişkisi değerlendirildiğinde tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarındaki glukoz, insülin, AİGO, kortizol, grelin, NPY, adiponektin, IGF-1, IGFBP-3, kolesterol, TG, HDL, LDL ve VLDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

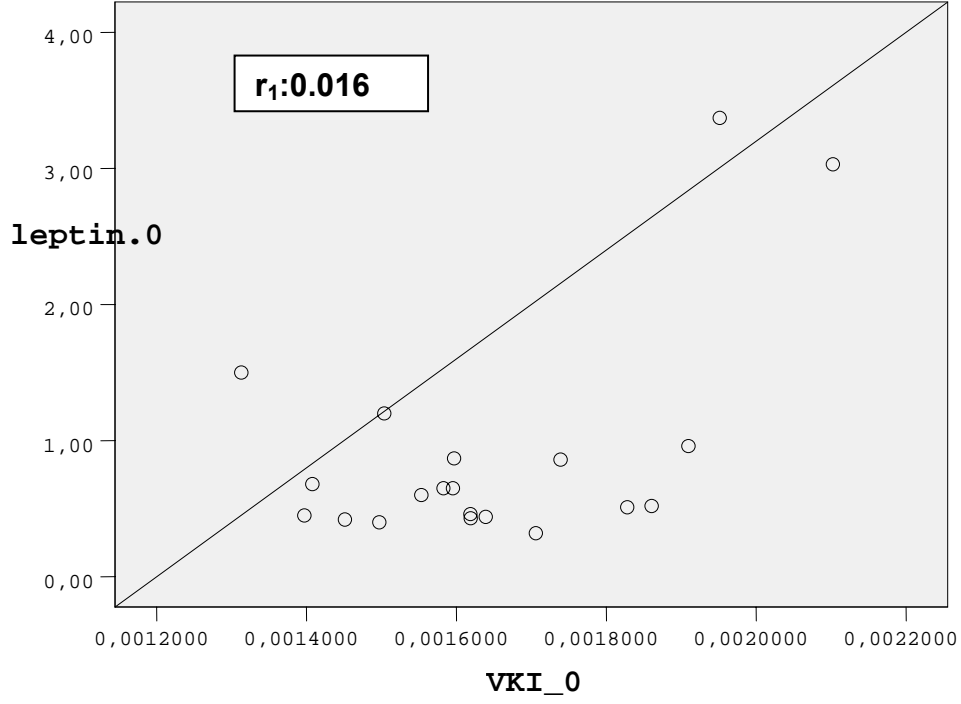
6. aydaki LDL değerlerinde, tedavi öncesi ve 3. aydaki LDL değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma saptandı ($p<0.05$). 6. aydaki VKİ ile 6. aydaki LDL değeri arasında pozitif bir ilişki saptandı ($p<0.05$, $r=0,045$), 0. ve 3. aydaki serum LDL ve VKİ arasında ise anlamlı ilişki olmadığı bulundu (sırasıyla $r=0,663$ ve $r=0,867$, $p<0,05$).

VYİ ile diğer parametreler karşılaştırılığında tedavi öncesi, 3. ve 6. aylardaki glukoz, insülin, kortizol, AİGO, kolesterol, TG, HDL, LDL, VLDL, leptin, grelin, NPY, adiponektin, IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu ($p>0.05$).

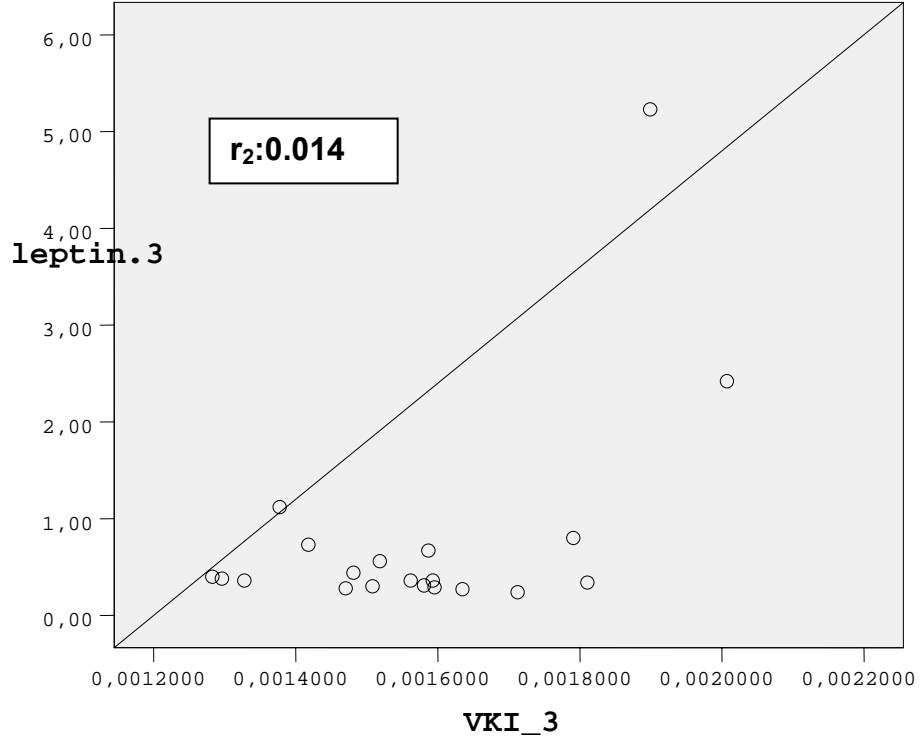


Şekil 9: Olguların Serum 6. ay LDL Değerleri ile VKİ Arasındaki İlişkisi.

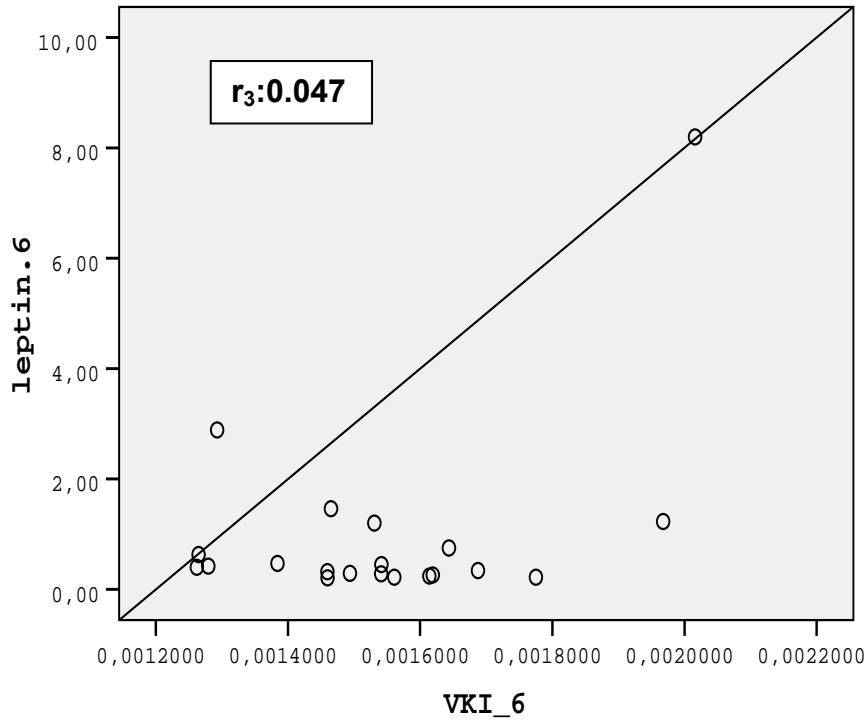
VKİ ile serum leptin seviyeleri arasında tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde pozitif ilişki saptandı ($p < 0.05$). Tedavi öncesindeki VKİ ile tedavi öncesindeki leptin değeri arasında pozitif bir ilişki vardır ($r = 0.016$, $p < 0.05$). 3. aydaki VKİ ile 3. aydaki leptin değeri arasında ($r = 0.014$, $p < 0.05$) ve 6. aydaki VKİ ile 6. aydaki leptin değeri arasında da pozitif bir ilişki vardır ($r = 0.047$, $p < 0.05$).



Şekil 10: Tedavi Öncesi Vücut Kitle İndeksi ile Leptin Değeri Arasındaki İlişki.
($r_1:0.016$, r:korelasyon katsayısı)



Şekil 11: 3. Aydaki Vücut Kitle İndeksi ile Leptin Değeri Arasındaki İlişki
($r_2:0.014$, r:korelasyon katsayısı)



Şekil 12: 6. Aydaki Vücut Kitle İndeksi ile Leptin Değeri Arasındaki İlişki.
($r_3:0.047$, r:korelasyon katsayısı)

TARTIŞMA

Topiramate kullanımına bağlı birçok yan etki görülmektedir. Diğer antiepileptiklerden farklı olarak topiramate kilo kaybına yol açabilir. Kilo kaybı ve iştatsızlık topiramate tedavisinde sık görülen bir yan etkidir ve ilaç kullanımını sınırlandırmaktadır. Yaptığımız çalışmada da topiramate tedavisi kullanımı sırasında kilo kaybı geliştiği tespit edilmiştir. İştatsızlık ve istemsiz kilo kaybında birçok faktör ve aracı madde rol oynamaktadır. Bu aracı maddeler içerisinde sitokinler, örneğin kaşeksin (tümör nekrozis faktör), IL'ler ve CRH gibi iştah azaltıcı proteinler yer almaktadır. Topiramate tedavisine bağlı iştatsızlığın iştah açıcı (NPY, grelin, AgRP, galanin, hipokretin 1 ve 2, oreksin A ve B, noradrenalin) ve anoreksijenik (iştah azaltıcı) moleküllerin (leptin, insülin, adiponektin, CRH, oksitosin, serotonin, nörotensin) serum seviyelerinde değişiklik yapmak suretiyle gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Çocuklarda topiramate tedavisine bağlı iştatsızlık ve kilo kaybının patogenezi aydınlatmaya yönelik yeterli sayıda çalışma literatürde yer almamaktadır. Bu çalışmanın amacı; topiramate tedavisi sırasında ortaya çıkan iştatsızlık ve kilo kaybının mekanizmalarını incelediğimiz değişkenlerle ilişkisini ortaya koymaktır.

Bu çalışmada olguların tedavi öncesine göre 6.aydaki vücut ağırlıkları ve VKİ'nin azaldığı, VKİ'de 6. ayda tedavi öncesine göre azalma olduğu, VYİ'de 3 ve 6. ayda başlangıca göre azalma olduğu tespit edilmiştir. Rosenstock J. ve ark. alışmalarında topiramate tedavisine bağlı kilo kaybı olan hastaların diyetlerinin standart olduğunu, kilo kaybının diyet ile ilişkili olmadığını gstermiřler¹⁴⁶. Bizim alışmamızda da hastaların diyetleri diyet uzmanı tarafından gözden geçirilerek, hastalara gerekli eğitim verilerek diyet içeriği ile ilgili faktörler olabildiğince dışlanmıştır. Klein KM ve ark., Bray GA ve ark.'nın çalışmalarında da bizim çalışmamızda olduğu gibi vücut ağırlığı ve VKİ'de tedavinin 6. ayında azalma olduğu gsterilmiştir^{147,148}. Klein KM ve ark. topiramate dozu ile VKİ azalması arasında ilişki olmadığını belirtmektedir¹⁴⁸. Narula KP ve ark. topiramate kullanımı ile olanzapin ilişkili kilo alımının azaldığını gstermiřlerdir¹⁴⁹. Benzer sonuçlar Kim JH ve ark., Ko YH ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda da gsterilmiştir^{150,151}. Diğer taraftan Genc BO ve ark.'nın yaptıkları çalışmada epilepsi hastalığı nedeniyle topiramate tedavisi kullanan yetişkin hasta grubunda kilo kaybı ile topiramate dozu arasında bir ilişki tespit etmiş^{40,50}. Çalışmamızda ise tüm hastalar standart bir dozla tedavi edilmiş ve

kişisel topiramet dozları ile vücut ağırlığı ve VKİ arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir.

Richard A ve ark. topiramet ile ilişkili kilo kaybının enerji kullanımına ikincil olduğunu²⁷, Astrup A ve ark.¹⁵², Ben-Menachem E ve ark.¹⁵³, Bray GA ve ark.¹⁴⁷ topiramata bağlı kilo kaybının vücut ısısındaki artışla ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir. Tremblay A ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmada topirametin gıda alımını azalttığını ve bu nedenle kilo kaybına yol açtığını iddia etmişlerdir¹⁵⁴. Yaptığımız çalışmada ise hastaların vücut ısıları ölçülmemiş, VKİ ve VYİ' deki azalmanın serum NPY düzeylerindeki azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Klein KM ve ark. çalışmalarında topiramet tedavisinin VYİ üzerine olan etkisini değerlendirmişler, tedavinin 3. haftasında kilo kaybı ve VYİ'nde değişim olmadığı, 3. ve 6. ayda VYİ'nin azaldığı, topiramata bağlı kilo kaybının dozdan bağımsız olduğunu belirtmişlerdir²⁷. Bizim çalışmamızda da Klein KM ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya benzer şekilde VYİ değerlerinde hem 3 hem de 6. aylarda azalma gösterilmiştir.

İnsülin; kan glukoz seviyesini düşüren ve beslenmenin düzenlenmesinde rol alan önemli anabolik hormonlardan birisidir. İnsülin yağ hücrelerinden sentezlenmediği halde kan insülin seviyesi vücut yağ oranı ile doğru orantılıdır. İnsülinin metabolizmaya genel olarak etkileri besin alımı ve glukozun kullanılması, lipid ve protein sentezininin artırılması şeklindedir. Wilkes JJ ve ark. yaptıkları çalışmada topiramet tedavisinin insülin duyarlılığını arttırdığını göstermişlerdir¹⁵⁵. Liang Y ve ark., topirametin açlık glukozunu düşürdüğünü, insülin duyarlılığını arttırdığını ve bu etkilerin gıda alımı ve kilo kaybı ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir¹⁵⁶. Wilkes JJ ve ark.¹⁵⁵, Yin Liang MD ve ark.¹⁵⁶'nın yaptıkları çalışmaların sonuçları birbiri ile uyumludur, ayrıca her iki çalışmada da insülin duyarlılaştırıcı etkinin karaciğer ve kasta belirgin olduğu vurgulanmıştır. Rosentock J ve ark., Khana V ve ark., Halpern A ve ark. da benzer sonuçlara ulaşmışlardır^{146,157,158}. Richard D ve ark. topirametin insülin duyarlılığını arttırdığını, kan insülin seviyesini azaltarak iştahı azalttığını iddia etmişlerdir¹⁵⁹. Ancak daha bizim çalışmamız bu savı doğrulamamış ve başka mekanizmaların varlığını düşündürmüştür.

Çalışmamızda topiramet kullanımına bağlı tedavi öncesi glukoz değeri ile tedavinin 3. ve 6. ayındaki glukoz değerleri arasında fark olmadığı ($p>0.05$), 3. ay insülin değerinin tedavi öncesi değere göre arttığı ($p<0,05$), 6. ay insülin değeri ile

tedavi öncesi insülin değerleri arasında fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Olguların tedavi öncesi ile 3. aydaki AİGO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu ($p<0,05$), 6. aydaki AİGO değeri ile tedavi öncesi AİGO değeri arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Hastalarımızda da literatürle paralel olarak topiramet tedavisine bağlı kilo kaybı ile beraber insülin duyarlılığında artış yani serum insülin düzeylerinde azalma olması beklenirdi. Ancak yaptığımız çalışmada tedavinin 3. ayında serum insülin düzeyinde artış saptandı. İnsülin düzeylerinde erken dönemde görülen artışın mekanizmasını tam olarak açıklayamamakla beraber dikkatli bir literatür incelemesi yapıldığında Wilke JJ ve ark.¹⁵⁵ ve Narula PK ve ark.¹⁴⁹ benzer bir şekilde erken dönemde insülin düzeyi ve direncinde artış tespit ettiklerini saptadık. Hastalarımızda erken dönemde gözlenen insülin artışı, bu dönemde hastalarımızda kilo kaybını engellemiş olabilir. Diğer taraftan yapılan bir çalışmada ilk 3 ayda insülin ölçümleri yapılmamış, ölçümler genellikle 6. ayda yapılmıştır¹⁴⁸. Topiramatin hangi mekanizma ya da mekanizmalarla vücut ağırlığı, VKİ ve VYİ'yi azalttığı açık değildir. Bu nedenle tedavi süresince serum insülin seviyesindeki yavaş düşme vücut ağırlığını korumaya yönelik bir yanıt da olabilir. Literatürde birçok çalışmada, bizim çalışmamızda tespit edildiği gibi, erken dönemde tartı kaybı gösterilmemiştir^{40,148}. Kortizol böbreküstü bezi korteksinin zona fasikulata tabakasından salgılanan bir hormondur. Kortizol kan glukoz seviyesini yükseltir ve bunun sonucu olarak insülin direncine neden olur. Valproat ile ilgili yapılan çalışmalarda tedavi ile orantılı olarak serum kortizol düzeylerinde artış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, kortizol fonksiyonlarında ve hipotalamik-hipofizer aks kontrol mekanizmalarında oluşabilecek değişikliklerin karbonhidrat metabolizmasını ve obeziteyi etkileyebileceğini düşündürmektedir^{31,160}. Çalışmamızda topiramet tedavisinin 6. ayında kortizol değerlerinin tedavi öncesine göre azaldığı bulunmuştur ($p<0,05$). Serum kortizol düzeyi negatif geri bildirimler ve CRH tarafından düzenlenir. Bulgular bölümünde belirtildiği gibi bizim çalışmamızda 3 ve 6. aylarda serum NPY seviyesinin azalmış olduğu tespit edilmiştir. NPY CRH'yı uyararak iştahı arttırmaktadır. NPY'nin azalması ile CRH'nın daha az uyarıldığı ve sonuç olarak da tedavinin 6. ayında serum kortizol düşüklüğünün ortaya çıktığını düşünüyoruz. Çalışmaya alınan hastaların 3. ay serum insülin seviyelerinde tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık, 6. ay serum insülin seviyelerinde de 3. ay serum insülin değerlerine göre azalma saptandı, ancak 6.

ayda gerçekleşen serum insülin seviyelerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bu bulgular doğrultusunda kortizol düzeyinde 6. ayda tespit edilen azalma 6. ayda insülin seviyesindeki azalmaya da neden olmuş olabilir. Literatürde topiramate tedavisinin serum kortizol seviyesine etkisini gösteren bizim çalışmamız dışında başka bir çalışma olmadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda olguların 3. ve 6. aydaki kolesterol seviyelerinin tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı ($p<0.05$), tedavi öncesindeki TG, LDL ve VLDL değerleri ile, 3. ve 6. aydaki TG, LDL ve VLDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$). Olguların serum HDL değerlerinde tedavi öncesi ile 3. ay arasında anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$), ancak 6. ayda HDL değerlerinin tedavi öncesi değerlere göre azaldığı saptanmıştır ($p<0.05$). Narula PK ve ark. topiramate kullanan hastalarda açlık kan şekeri, HDL, TG, total kolesterol serum seviyelerinde azalma tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar yaptığımız çalışma sonuçlarıyla uyumludur¹⁴⁹. Mintzer S ve ark. yaptıkları çalışmada topiramatin sitokrom p450 (CYP450) enzimini baskıladığını ve bu yolla HDL seviyesini azalttığını saptamışlardır¹⁶¹. Çalışmamızda da serum HDL düzeyinin 6. ayda azalmasının aynı mekanizma ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Rosentock J ve ark. ile Isojarvi JI ve ark. da bizim çalışmamıza benzer şekilde topiramatin serum HDL seviyesinde azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir^{146,162}. Normal koşullarda VKİ'nde azalma ile serum HDL seviyesinde artış beklenirdi, ancak topiramate kullanan hastalarda yukarıda açıklanan mekanizma ile HDL seviyeleri düşmektedir. Genc BO ve ark. topiramate kullanan hastalarda VKİ ve serum HDL düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve hastalarda hem VKİ hem de serum HDL seviyesinde azalma saptamışlardır. Genc BO ve ark. da bizim çalışmamızda olduğu gibi serum HDL, kolesterol ve VKİ düzeyinin tedavinin devamı ile azaldığını göstermişler ve aynı zamanda kardiyak ateroskleroz riskindeki artışı, karotis intima media kalınlığında artış meydana gelmesi ile ilişkilendirmişlerdir⁴⁰.

Leptin başlıca yağ dokusundan salgılanan iştah azaltıcı bir adipositokindir. Spitzweg C ve ark. leptinin ana etkisini birçok hipofizer hormonun düzenlenmesinde görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan NPY'nin, arkuat nükleus'dan salınımını baskılayarak yaptığını göstermişlerdir⁸¹. Ozturk Y ve ark. leptin düzeyinin ana belirleyicilerinin VKİ ve VYİ olduğunu, ancak birçok faktörün leptin düzeyinin kontrolünde rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca leptinin, NPY'yi azaltarak iştahta, sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve enerji tüketiminde artışa ve metabolizmada

değişikliğe neden olduğunu saptamışlardır⁷⁵. Lalonde J ve ark., Husum H ve ark. ise topiramate tedavisinin 6. ayında serum leptin seviyesinde azalma olduğunu saptamışlardır^{163,164}. Genç BO ve ark.'da topiramate kullanan epilepsili hastalarda serum leptin seviyesinde değişiklik olmadığını göstermişlerdir⁴⁰. Literatürde topiramate kullanımının leptin düzeyine etkileri konusunda sonuçlar çelişkilidir. Bizim çalışmamızda olguların 3. aydaki leptin değerlerinin tedavi öncesindeki leptin değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı ($p < 0,05$), tedavi öncesi leptin değerleri ile 6. aydaki leptin değerleri arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$). Diğer taraftan çalışmamızda VKİ ile serum leptin seviyeleri arasında tedavi öncesi, 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde pozitif bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,05$) (Şekil 10-11-12). Bulgularımız VKİ azaldıkça leptin düzeylerinin de bir azalma eğilimine girdiğini, ancak ölçülen serum leptin düzeylerindeki farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığını göstermektedir. Yaptığımız çalışmada topiramate tedavisinin 3. ayında VYİ değerleri azalmıştır. Leptinin ana sentez yerlerinden biri yağ dokusu olduğu yukarıda belirtilmiştir. Topiramate tedavisinin 3. ayında tespit edilen serum leptin seviyelerinde azalma VYİ'de azalmayla ilişkili olabilir.

Adiponektin yağ dokusunda sentezlenen iştah azaltıcı, antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkili bir hormondur. Hai-feng L ve ark. yaptıkları çalışmada adiponektin ile obezite arasında bir ilişkili bulmuş ve adiponektin artışının insülin duyarlılığını artırarak VKİ'ni azalttığı saptamıştır⁵⁰. Çalışmamızda tedavinin 3. ve 6. aylarında serum adiponektin seviyelerinin başlangıç düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Serum adiponektin seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik saptayamamızın nedeni topiramate kullanan hastaların kısa takip süreleri ile ilişkili olabilir. Diğer taraftan Hai-feng L ve ark. tedavinin 6. ayında topiramatin leptin düzeylerini değiştirmeden adiponektin düzeylerini artırarak leptin/adiponektin oranını azalttığını ve bu etkinin dozdan bağımsız olarak ortaya çıktığını bildirmişlerdir⁵⁰. Çalışmamızda adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik tespit edilememiş olması topiramate ile ilişkili tartı, VKİ ve VYİ kaybında adiponektin'in birincil sorumlu olmaktan çok tartı, VKİ ve VYİ kaybına ikincil değiştiğini düşündürülebilir.

NPY pankreatik polipeptit ailesinin bir üyesidir ve güçlü iştah arttırıcı bir proteindir. Besin alımını hızlandıran nöronlar NPY sentezlerler ve iştah arttırıcı etki

ile beslenmeyi uyarırlar. Yaptığımız çalışmada olguların 3. ve 6. aylardaki NPY değerlerinin tedavi öncesi NPY değerlerine göre azaldığı ($p < 0,05$), 3. aydaki NPY değerleri ile 6. aydaki NPY değerleri arasında fark olmadığı bulunmuştur ($p > 0,05$). Walter MJ ve ark., NPY antikörlerinin periventriküler çekirdek ve ventromedial çekirdeğe lokal olarak uygulanması ile beslenme üzerine baskılayıcı etkinin ortaya çıktığını göstermişlerdir¹¹⁹. Hirschberg AI ve ark. NPY karşıtları ve leptinin obezite tedavisinde kullanılabilecek potansiyel ilaçlar olduğunu işaret etmişlerdir¹¹⁷. Rohner E ve ark., NPY salınım, konsantrasyon ve aktivitesini doğrudan veya dolaylı olarak insülin, glukokortikosteroidler, beta endorfin, serotonin ve leptin tarafından etkilendiği saptamışlardır¹⁰⁹. Stephens TW ve ark., yaptıkları çalışmada leptin ve NPY arasındaki etkileşimin, vücut ağırlığının düzenlenmesinde en önemli faktör olduğunu, VYİ arttığında yağ dokudan leptin üretiminin arttığını, leptinin hipotalamusta NPY geninin sentezini baskıladığını, NPY nöronlarını hiperpolarize ederek baskıladığını, sonuç olarak serum NPY seviyesini azaltarak iştahı baskıladığını bulmuşlardır¹¹².

Çalışmamızda 3 ve 6. aylarda NPY serum düzeylerinin başlangıca göre anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) azaldığı gösterilmiştir. Bizim hastalarımızda ortaya çıkan kilo kaybında NPY düzeylerinin azalmasının rolü olduğunu düşünmekteyiz. Diğer taraftan topiramata ilişkili tartı, VKİ ve VYİ azalmasının mekanizmasında, iştah azalmasıyla beraber topiramata kullanımı sonucu ortaya çıkan termojenik etkinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Gray TS ve ark., Han S ve ark.'nın yaptıkları çalışmaların sonuçları da bu görüşü desteklemektedir¹⁰⁴. Han S ve ark. ise stres altında sempatik sistem ve adrenal medulladan dolaşıma NPY salgılandığını ve bununla iştahı baskıladığını göstermişlerdir. Bu bakış açısı ile topiramata ile ilişkili termojeniz sırasında çevre dokularda NPY düzeylerinin artması beklenilir. Çalışmamızda ise NPY düzeyleri başlangıca göre azalmıştır. Bu nedenle biz hastalarımızda görülen tartı, VKİ ve VYİ azalmasının topiramata termojenik etkilerinden çok NPY düzeylerinin azalması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Diğer taraftan etki mekanizmalarının bu denli karmaşık olduğu bir durumda kesin yorumlar yapılması yanlıgilara da yol açabilir. Henriette ve ark. da topiramata uygulamasının hipokampusteki NPY ve galanin seviyelerinde azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Ancak Henriette ve ark.'nın çalışması bir hayvan çalışmasıdır. Topiramata kullanımı ile insanlarda NPY düzeylerinde azalma olduğunu gösteren ilk çalışmanın, yaptığımız çalışma olduğunu düşünmekteyiz. Diğer taraftan topiramata

tedavisinin 3. ayında serum NPY değerlerinde azalma saptanmasına rağmen beklenen kilo kaybı 3. ayda ortaya çıkmamıştır. Bunun 3. ayda serum insülin seviyesinde izlenen artışla ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Yaptığımız çalışmada ortaya çıkan sonuçlara göre, topiramatin NPY'yi doğrudan etkileyerek kilo kaybına neden olduğunu düşünmekteyiz.

Grelin güçlü iştah açıcı ve yağ dokusunu arttırıcı etkisi olan bir moleküldür. Bu etkilerin leptinin de aracı olduğu MSS'deki özel sinir hücreleri tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. Gastrik grelin üretimi beslenme düzeni ve hormonal faktörlerle düzenlenir. Small CJ ve ark. grelinin etkisini büyük ölçüde hipotalamustaki arkuat nükleusta, iştah arttırıcı moleküller olan NPY ve AgRP salınımını arttırarak yaptığını belirtmişlerdir¹⁰¹. Grelinin MSS'de iştah arttırıcı etkilerini esas olarak bu iki sistem üzerinden yaptığı düşünülse de son yıllarda yapılan çalışmalarda NPY'den yoksun farelerde grelinin verilmesinin iştahı arttırdığının gözlenmesi, grelinin etki mekanizmasında, AgRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir. Topiramate tedavisine bağlı serum grelin düzeylerinde değişiklik ile ilgili literatürde henüz yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda tedavinin 3. ve 6. ayında serum grelin seviyelerinde artış saptandı, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Yaptığımız çalışmada topiramate kullanan hastalar 6 ay süre ile takip edildi ve bu sürenin sonunda ağırlık, VKİ ve VYİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi. Kilo kaybına normal fizyolojik yanıt grelin seviyelerinde artıştır. Çalışmamızda da serum grelin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan bir artış tespit edildi. Ancak yaptığımız çalışma 6 ayla sınırlandırıldığı için grelinin daha uzun süreli kullanımlara bağlı daha ağır ağırlık kayıplarından etkilenebileceği düşünülebilir. Daha uzun süreli takiplerle daha geniş vaka gruplarında yapılmış çalışmalar bu konuda daha net bilgilerin ortaya çıkmasını sağlayabilir.

Beslenme ve enerji alımı IGF-1 seviyelerinin önemli belirleyicilerindedir. Açlıkta hem protein alımının azalması hem de enerji alımının azalması nedeni ile doku IGF-1 seviyesi azalmaktadır. IGF-1, BH' nun kontrolü altında karaciğerde sentez edilir. Yaptığımız çalışmada olguların 3. ve 6. aydaki IGF-1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik tespit edilmemiştir ($p>0,05$). IGF-1 serum seviyelerinin asıl belirleyicileri serum insülin ve BH'dur. Çalışmamızda serum BH seviyeleri değerlendirilmemiştir. Daha uzun süreli takip ve BH serum

seviyelerinin değerlendirilmesi ile topiramate tedavisi sırasında serum IGF-1 seviyelerinin değişimi daha net bir şekilde değerlendirilebilir.

IGFBP-3, IGF'lere büyük ilgi gösteren önemli bir grup proteindir ve IGF'lerin hücre üzerindeki etkilerinin düzenlenmesini sağlarlar. Bu moleküller, serbest IGF'lerin IGF algacı ile etkileşimini sağlar ve direkt olarak hücre fonksiyonunu etkilerler. Bilgilerimize göre topiramate kullanan hastalarda serum IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinde değişimi gösteren bir çalışma henüz yapılmamıştır. Yaptığımız çalışmada serum IGFBP-3 seviyeleri tedavinin 3. ve 6. ayında kademeli olarak azaldığı, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Daha uzun süreli takip ve BH serum seviyelerinin değerlendirilmesi ile tedavi süresi içerisindeki serum IGFBP-3 seviyelerinin değişimi daha net bir şekilde değerlendirilebilir. Diğer taraftan topiramate tedavisiyle IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinde anlamlı değişiklik olmaması hastalarımızda normal büyümenin devam ettiği tespitiyle de uyumludur.

Yaptığımız bu çalışma ile literatürde ilk defa insanlarda topiramate kullanımı sırasında NPY, grelin, IGF-1, IGFBP-3 serum düzeyleri araştırılmıştır. Çalışma grubumuzda topiramate tedavisi ile vücut ağırlığı, VKİ, VYİ, NPY serum düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. Bulgularımıza göre topiramate tedavisi sırasında tespit edilen ağırlık kaybı topiramate ile ilişkili ortaya çıkan termojenik etkiden çok, serum NPY düzeyindeki azalmayla ilişkili gelişen iştahsızlık ve gıda alımında azalmayla bağlantılı olabileceğini düşünmekteyiz. Bizim bilgilerimize göre topiramate tedavisi sırasında kortizol ve NPY düzeylerinde azalma literatürde ilk defa tarafımızdan gösterilmiştir. Diğer taraftan topiramate ile ilişkili iştahsızlık ve kilo kaybının patogenezi bu çalışmayla tam olarak aydınlatılamamıştır. Daha büyük vaka gruplarında yapılacak daha uzun süreli ve kapsamlı çalışmalar patogenezin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

SONUÇLAR

1. Olguların tedavi öncesi ve tedavinin 3.ayındaki vücut ağırlıkları arasında fark olmadığı, tedavi öncesine göre 6.aydaki vücut ağırlıkları ve VKİ değerlerinin azaldığı,
2. Topiramet tedavisi süresince VYİ değerlerinde azalma olduğu,
3. Tedavi devam ettikçe boy uzunluklarında artış olduğu,
4. Tedavi süresince serum glukoz seviyesinde anlamlı bir değişiklik olmadığı,
5. 3. aydaki serum insülin seviyelerinin tedavi öncesindeki değerlere göre arttığı, 6. aydaki serum insülin seviyelerinde ve 3.-6. ay serum insülin seviyelerinde fark olmadığı,
6. 3. aydaki AİGO değerinde tedavi öncesine göre anlamlı artış olduğu, 6. aydaki ve 3.-6. ay arasındaki AİGO değerlerinde anlamlı fark olmadığı,
7. Serum TG, LDL ve VLDL seviyelerinde değişiklik olmadığı, 3. ve 6. aydaki kolesterol seviyelerinin tedavi öncesine göre azaldığı ancak 3.ve 6. ay değerleri arasında fark olmadığı,
8. HDL serum seviyelerinde 3.ayda tedavi öncesine göre değişiklik olmadığı, 6. ay değerinin ise azaldığı, 3.-6. aylardaki serum HDL seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığı,
9. 3. aydaki leptin değerlerinin tedavi öncesi leptin değerlerine göre azaldığı, 6. aydaki leptin değerlerinde değişiklik olmadığı, 3.-6. ay serum leptin seviyelerinde fark olmadığı,
- 10.6. aydaki sabah kortizol düzeyinin tedavi öncesine göre anlamlı ölçüde azaldığı, 3.-6. ay serum kortizol seviyelerinde fark olmadığı,
- 11.Grelın, adiponektin, IGF-1 ve IGFBP-3 serum seviyelerinde tedavi süresince anlamlı değişiklik gözlenmediği,
- 12.3. ve 6. aydaki NPY serum seviyelerinin tedavi öncesi değerlere göre azaldığı, 3.-6. ay NPY değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı,
- 13.Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, tedavi öncesi, 3. ve 6. ay serum insülin, KŞ, AİGO, grelin, adiponektin, NPY, IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri açısından erkekler ve kızlar arasında anlamlı bir fark tespit edilmediği,
- 14.VKİ ile diğer parametreler karşılaştırıldığında tedavi öncesi, 3. ve 6. aylardaki KŞ, insülin, AİGO, kortizol, grelin, NPY, adiponektin, IGF-1, IGFBP-3, kolesterol, TG, HDL, LDL ve VLDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı,

- 15.**6. aydaki VKİ ile 6. aydaki LDL değeri arasında pozitif bir ilişki olduğu, tedavi öncesi ve 3. aydaki serum LDL ve VKİ arasında ilişki olmadığı,
- 16.**VKİ ile serum leptin seviyeleri arasında tedavi öncesi, 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde pozitif ilişki olduğu,
- 17.**VYİ ile diğer parametreler karşılaştırılığında tedavi öncesi, 3. ve 6. aylardaki KŞ, insülin, kortizol, AİGO, kolesterol, TG, HDL, LDL, VLDL, leptin, grelin, NPY, adiponektin, IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Janz D. When should antiepileptic drug treatment be terminated. *Advances in Epileptology. The Xth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Pres, 1987:365- 372.
2. Friedlander WF. The history of modern epilepsy the beginning, 1865-1914. 5th ed. California: Greenwood Publishing Group, 2001:117-20.
3. Bladin PF. Biological interpretations Jackson and afterwards. In: Eadie MJ (ed). *A Disease Once Sacred: A History of The Medical Understanding of Epilepsy*. 1th ed. Eastleigh: John Libbey and Company, 2001:115–117.
4. Wolf P. Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism. *J Hist Neurosci* 2000;9(Suppl 3):286-293.
5. Guberman A, Bruni J. *Essentials of Clinical Epilepsy*. 2nd ed. Wildwood Avenue: Butterworth Heinemann, 1999:1-50.
6. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence, a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia* 1996; 37: 19–23.
7. Serdaroglu A, Gücüyener K. Türkiyede epilepsi prevalansı. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bölümü ve Çocuk Nörolojisi Derneği, XVI. Çocuk Nörolojisi Süreli Eğitim Semineri Özet Kitabı. Ankara, 1997: 44–45.
8. Camfield P, Camfield C. Pediatric epilepsy. In: Swainman KF, Ashwal S (eds). *Pediatric Neurology Principles and practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2000:981-1007.
9. ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies. Future directions. *Epilepsia* 1997; 38: 614-8.
10. Bradley GW. The neurological disorders. In: Dichter MA, Daroff RB, Fenichel GM (eds) *Neurology in Clinical Practise*. 2nd ed. Boston: Elsevier, 1996: 1625–52.
11. Ciğer A. Erişkinlerde Epilepsi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ders Notları 2002;5:115-118.
12. Cansu A, Serdaroglu A, Yüksel D, et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure* 2007;16:338-44.

13. Mac TL, Tran DS, Quet F. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia. *Lancet Neurol* 2007;6:533-43.
14. Willmore LJ, Ueda Y. Genetics of epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17(Suppl 1):18-27.
15. Willmore LJ, Ueda Y. Genetics of epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17(Suppl 1):18-27.
16. Dreifuss FE. Classification of epileptic seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:517-24.
17. Modified from the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for a revised classification of the epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30(Suppl 4):389-399.
18. Panayiotopoulos CP. *The Epilepsies; Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire: Bladon Medical Publishing, 2005:1-23.
19. Johnston MV. The nervous system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004:1993-2009.
20. Tharp BR. An overview of pediatric seizure disorders and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1987;28(Suppl 1):36-45.
21. Daoud AS, Batieha A, Bashtawi M. Risk factors for childhood epilepsy, a case-control study. *Seizure* 2003;12:171-4.
22. Liporace JD, Sperling MR. Simple autonomic seizures. In: Engel J, Pedley TA (eds). *Epilepsy, A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:549-55.
23. Van Ness PC, Lesser RP, Duchowny MS. Simple sensory seizures. In: Engel J, Pedley TA (eds). *Epilepsy, A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:533-42.
24. Löscher W. New vision in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol* 1998; 342:1-13.
25. De Silva M, MacArdle B, McGowan M, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996; 347:709-13.

26. National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline 20. The epilepsies; the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: NICE, 2004.
27. Richard D, Ferland J, Lalonde J. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition* 2000;16:961–6.
28. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A. Treatment of pediatric epilepsy; european expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007;9:353-412.
29. Aysun S. Epilepsi tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 15(Suppl 5):529-52.
30. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22(Suppl 4):489-501.
31. Sander JW. The use of antiepileptic drugs-principles and practice. *Epilepsia* 2004;45:28–34.
32. Türkdoğan D. Epilepsi tedavisi. In: Aysun S, Anlar B, Altunbaşak S (eds). *Çocuk Nörolojisi*. İstanbul: Alp Ofset Matbaacılık, 2006; 112:373-86.
33. Rosenfeld WE. Topiramate; a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin Therapeutics* 1997;19:1294–1308.
34. Langry HD, Gillis JC, Davis R. Topiramate; a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997; 54:752–773.
35. Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs; when is monitoring needed. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45:1061–1075.
36. Colmers WF, El Bahh B. Neuropeptide Y and epilepsy. *Epilepsy Curr* 2003; 3:53–58.
37. Cowley MA, Smith RG, Diano S, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003; 37:649–661.
38. Rustembegovic A, Sofic E, Kroyer G. A pilot study of TPM in the treatment of tonic clonic seizures of alcohol withdrawal syndromes. *Medarh* 2002;56:211-212.
39. Van Kammen D, Shank RP. New anticonvulsants in affective disorder. In: Trimble M, Schmitz B (eds). *Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs*. 1st ed. Guildford: Clarius Press 2002;143-165.

40. Genc BO, Dogan EA, Dogan U. Anthropometric indexes, insulin resistance, and serum leptin and lipid levels in women with cryptogenic epilepsy receiving topiramate treatment. *Journal of Clinical Neuroscience* 2010; 17:1256–9.
41. Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39:1324-8.
42. Ramsay RE, Slater JD. Antiepileptics drugs in clinical development. In: French JA, Dichter MA, Leppik IE (eds). *New Antiepileptic Drug Development; Preclinical and Clinical Aspects*. New York: Elsevier, 1999:45-67.
43. Rogawski MA, Porter RJ. Antiepileptic drugs: pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev* 1990; 42:223-86.
44. Roger J, Dravet C, Bureau M, et al. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3th ed. London: John Libbey Eurotext, 1985:89-91.
45. Ben-Zeev B, Watemberg N, Augarten A, et al. Oligohydrosis and hyperthermia, pilot study of a novel topiramate adverse effect. *J Child Neurol* 2003; 18:254-7.
46. Kutluhan Y, Burak T, Nur A, Mine Ç, ve ark. Çocukluk çağı epilepsilerinde topiramatin etkinliği. *Epilepsi* 2003: 151-154.
47. Saka N. Diabetes mellitus. In: Neyzi O, Ertugrul T (eds). *Pediatrici*. 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2002:1306-1321.
48. Mercado MM, McLenithan JC, Silver KD, et al. Genetics of insulin resistance. *Curr Diab Rep* 2002; 2:83-95.
49. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:909-30.
50. Li H, Zou Y, Xia Z, et al. Effects of topiramate on weight and metabolism in children with epilepsy. *Acta Paediatrica* 2009; 98:1521-5.
51. Polonsky KS, Given E, Carter V. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *Journal of Clinical Investigation* 1988; 81:442– 448.
52. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2000; 21(Suppl 6):697–738.
53. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999; 22(Suppl 2):221-32.
54. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404(Suppl 6778):661-71.

55. Bray GA, Gallagher TF. Manifestations of hypothalamic obesity in man, a comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. *Medicine Baltimore* 1975; 54:301–30.
56. Roth C, Wilken B, Hanefeld F, et al. Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinaemia and a failure in the downregulation of appetite. *Eur J Endocrinol* 1998; 138(1):89-91.
57. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity in pediatric endocrinology. In: Lifshitz F (eds). 4th ed. New York: Marcel Dekker, 2003:823-858.
58. Filipovsky J, Ducimetiere P, Eschwege E, et al. The relationship of blood pressure with glucose, insulin, heart rate, free fatty acids and plasma cortisol levels according to degree of obesity in middle-aged men. *J Hypertens* 1996; 14:229-35.
59. Golub MS. The adrenal and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3:117-20.
60. Andrew R, Phillips DI, Walker BR. Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1806-9.
61. Rask E, Olsson T, Soderberg S, et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1418-21.
62. Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, et al. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:245–50.
63. Abbott RJ, Browning MC, Davidson DL. Serum prolactin and cortisol concentrations after grand mal seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43:163-7.
64. Takeshita H, Kawahara R, Nagabuchi T, et al. Serum prolactin, cortisol and growth hormone concentrations after various epileptic seizures. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1986; 40:617-23.
65. MacDougald OA, Burant CF. The Rapidly Expanding Family of Adipokines. *Cell Metabolism* 2006;6:159-161.
66. Grumbach MM, Styne D. Puberty. Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Kenneth SP (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003:1156.
67. Peelman F, Waelpuut W, Iserentant H, et al. Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. *Prog Lipid Res* 2004;43:283-301.

68. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32
69. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi, araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007; 32:76-89.
70. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-43.
71. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil H. Multifonksiyonel Hormon Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;30(Suppl 2):113-18.
72. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and NIDDM subjects. *J Clin invest* 1996;97:1344-7.
73. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511-25.
74. Hassink CA, Sheslow DV, Smith-Kirwir SM, et al. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development. *Pediatrics*. 1997; 100.
75. Öztürk Y, Yılmaz Ş, Büyükgebiz B. Leptin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44:382-90.
76. Bjorback C, Kahn BB. Leptin signalling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59:305-31.
77. Emral D. Adiponektin ve diğer sitokinler. *T Klin J Med Sci* 2006; 26:409-20.
78. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J et al. Effects of gender body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. *JCEM* 1996; 81:3424-27.
79. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, et al. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3909-13.
80. Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, et al. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998; 13:2-12.
81. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:590-1.
82. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormon-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-660.
83. Kaiya H, Van Der Geyten S, Kojima M, et al. Chicken ghrelin: purification, cDNA cloning, and biological activity. *Endocrinology* 2002; 143:3454-63.

84. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin like immuno reactivity levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86:4753-8.
85. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, et al. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:10434– 9.
86. Arvat E, Di Vito L, Broglio F, et al. Preliminary evidence that ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest* 2000; 23:493–5.
87. Broglio F, Benso A, Gottero C et al. Effects of glucose, free fatty acids or arginine load on the GHreleasing activity of ghrelin in humans. *Clin Endocrinol* 2002; 57:265– 71.
88. Wren AM, Small CJ, Ward HL, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141:4325-8.
89. Nakai Y, Hosoda H, Nin K, et al. Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:1-3.
90. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2002; 136(Suppl 8):1146-52.
91. Nagaya N, Miyatake K, Oya H, et al. Hemodynamic, renal and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5854-9.
92. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407:908–13.
93. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *Faseb J* 2004; 18:439-56.
94. Yiş U, Öztürk Y. Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48:196-201.
95. Colmers WF, Lukowiak K, Pittman QJ. Neuropeptide Y action in the rat hippocampal slice, site and mechanism of presynaptic inhibition. *J Neurosci* 1988; 8:3827–37.

96. Hollrigel GS, Chen K, Baram TZ, et al. The pro-convulsant actions of corticotropin-releasing hormone in the hippocampus of infant rats. *Neuroscience* 1998; 84:71-9.
97. Klapstein GJ, Colmers WF. On the sites of presynaptic inhibition by neuropeptide Y in rat hippocampus in vitro. *Hippocampus* 1993; 3:103-11.
98. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y, a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 1982; 296:659-60.
99. Tatemoto K. Neuropeptide Y: Complete amino acid sequence of the brain peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:5485-9.
100. Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides* 1999; 33:329-38.
101. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones and the control of appetite. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(Suppl 6):259-63.
102. Brill J, Lee M, Zhao S, et al. Chronic valproic acid treatment triggers increased neuropeptide Y expression and signaling in rat nucleus reticularis thalami. *J Neurosci* 2006; 26:6813-22.
103. Zukowska Z, Pons J, Lee E, et al. Neuropeptide Y: a new mediator linking sympathetic nerves, blood vessels and immune system? *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81:89-4.
104. Gray TS, Morley JE. Neuropeptide Y; anatomical distribution and possible function in mammalian nervous system. *Life Sci* 1986; 38:389-401.
105. Pernow J, Ohlen A, Hokfelt T, et al. Neuropeptide Y: presence in perivascular noradrenergic neurons and vasoconstrictor effects on skeletal muscle blood vessels in experimental animals and man. *Regul Pept* 1987; 19:313-24.
106. Cox HM. Neuropeptide Y receptors; antiseecretory control of intestinal epithelial function. *Auton Neurosci* 2007; 133:76-85.
107. Ericsson A, Schalling M, McIntyre KR, et al. Detection of neuropeptide Y and its mRNA in megakaryocytes: enhanced levels in certain autoimmune mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:5585-9.
108. Jacques D, Sader S, Perreault C, et al. Roles of nuclear NPY and NPY receptors in the regulation of the endocardial endothelium and heart function. *Can J Physiol Pharmacol* 2006; 84:695-705.

109. Rohner-Jeanrenaud E, Jeanrenaud B. Central nervous system and body weight regulation. *Annales Endocrinologie* 1997; 58:137-142.
110. Kalra SP, Dube MG, Sahu A, et al. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:10931-5.
111. Dryden S, King P, Pickavance L, et al. Divergent effects of intracerebroventricular and peripheral leptin administration on feeding and hypothalamic neuropeptide Y in lean and obese (fa/fa) Zucker rats. *Clin Sci (Colch)* 1999; 96:307–12.
112. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377:530-2.
113. Spanswick D, Smith MA. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature* 1997; 390:521-5.
114. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 2003; 124:1325-36.
115. Furuse M, Matsumoto M, Okumura J, et al. Intracerebroventricular injection of mammalian and chicken glucagon-like peptide-1 inhibits food intake of the neonatal chick. *Brain Res* 1997; 755:167-9.
116. Wynne K, Bloom SR. The role of oxyntomodulin and peptide tyrosine-tyrosine (PYY) in appetite control. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006; 2:612-20.
117. Hirschberg AI. Hormonal regulation of appetite and food intake. *Ann Med* 1998; 30(Suppl 1):7-20.
118. Dube M.G, Xu B, Crowley W.R, et al. Evidence that neuropeptide Y is a physiological signal for normal food intake. *Brain Res* 1994; 646:341-4.
119. Walter MJ, Scherrer JF, Flood JF, et al. Effects of localized injections of neuropeptide Y antibody on motor activity and other behaviors. *Peptides* 1994; 15:607–13.
120. Woldbye DP, Larsen PJ, Mikkelsen JDet al. Powerful inhibition of kainic acid seizures by neuropeptide Y via Y5-like receptors. *Nat Med* 1997; 3:761-4.
121. Vezzani A, Sperk G. Overexpression of NPY and Y2 receptors in epileptic brain tissue: an endogenous neuroprotective mechanism in temporal lobe epilepsy. *Neuropeptides* 2004; 38:245–52.
122. Arner P. Not all fat is alike. *Lancet* 1998; 351:1301-2.

123. Ronti T, Lupatteli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology* 2006; 64:355-65.
124. Arner P. The adipocyte in insulin resistance, key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends in Endocrinol Metab* 2003; 14(Suppl 3):137-45.
125. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79-83.
126. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3815-9.
127. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283:861-5.
128. Salmon WD Jr, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957; 49:825-36.
129. Hall K, Takano K, Fryklund L, et al. Somatomedins. *Adv Metab Disord* 1975; 8:19-46.
130. Rinderknecht E, Humbel RE. Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS Lett* 1978; 89:283-6.
131. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978; 253:2769-76.
132. Lupu F, Terwilliger JD, Lee K et al. Roles of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mouse postnatal growth. *Dev Biol* 2001; 229:141.
133. Yakar S, Liu JL, Stannard B, et al: Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:7324-9.
134. Vaessen N, Heutink P, Janssen JA, et al. A polymorphism in the gene for IGF-I: functional properties and risk for type 2 diabetes and myocardial infarction. *Diabetes* 2001; 50:637-42.
135. Weber JL, May PE. Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. *Am J Hum Genet* 1989; 44:388-96.

136. Yazdanpanah M, Sayed-Tabatabaei FA, Janssen JA, et al. IGF-I gene promoter polymorphism is a predictor of survival after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:751.
137. Adamo ML, Neuenschwander S, LeRoith D, et al. Structure, expression, and regulation of the IGF-I gene. *Adv Exp Med Biol* 1993; 343:1-11.
138. Akin F, Yaylali GF, Turgut S, et al. Growth hormone/insulin-like growth factor axis in patients with subclinical thyroid dysfunction. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19(Suppl 3):252-5.
139. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16:3-34.
140. MacGillivray MH. Disorders of growth and development. In: Felig P, Frohman LA (eds). *Endocrinology & Metabolism*. 4th ed. Newyork: McGrawHill, 2001:1265-316.
141. Brissenden JE, Ullrich A, Francke U. Human chromosomal mapping of genes for insulin-like growth factors I and II and epidermal growth factor. *Nature* 1984;310:781-4.
142. Giovannucci E. Insulin-like growth factor-I and their binding protein-3 and risk of cancer. *Hormone Research* 1999;51:34-41.
143. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev* 1997; 18:801-31.
144. Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF) binding proteins: the role of serum IGFbps in regulating IGF availability. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1991;372:107-14.
145. Taaffe DR, Thompson JL, Butterfield GE, et al. Recombinant human growth hormone, but not insulin-like growth factor-I, enhances central fat loss in postmenopausal women undergoing a diet and exercise program. *Horm Metab Res* 2001; 33:156-62.
146. Rosenstock J, Hollander P, Gadde KM et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of topiramate controlled release in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30:1480-6.

147. Bray GA, Hollander P, Klein S, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003; 11:722-33.
148. Klein KM, Theisen F, Knake S, et al. Topiramate, nutrition and weight change: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:590-3.
149. Narula PK, Rehan HS, Unni KES. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research* 2010; 118:218–23.
150. Kim JH, Yim SJ, Nam JH. A 12-week randomized, open-label, parallel-group trial of topiramate in limiting weight gain during olanzapine treatment in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 82:115-7.
151. Ko YH, Joe SH, Jung IK, et al. Topiramate as an adjuvant treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:169-75.
152. Astrup A, Caterson I, Zelissen P, et al. Topiramate long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. *Obes Res* 2004; 12:1658–69.
153. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, et al. Predictors of weight loss in adults with topiramate treated epilepsy. *Obes Res* 2003; 11:556–62.
154. Tremblay A, Chaput JP, Be´rube´-Parent S, et al. The effect of topiramate on energy balance in obese men: a 6-month double-blind randomized placebo-controlled study with a 6-month open-label extension. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63:123–34.
155. Wilkes JJ, Nelson E, Osborne M, et al. Topiramate is an insulin-sensitizing compound in vivo with direct effects on adipocytes in female ZDF rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288:617-24.
156. Liang Y, Osborne MC, Monia BP, et al. Reduction in glucagon receptor expression by an antisense oligonucleotide ameliorates diabetic syndrome in db/db mice. *Diabetes* 2004; 53:410-7.
157. Halpern A, Mancini MC. Diabetes: are weight loss medications effective? *Treat Endocrinol* 2005; 4:65-74
158. Khanna V, Arumugam S, Roy S, et al. Topiramate and type 2 diabetes: an old wine in a new bottle. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12:81-90.

159. Richard D, Picard F, Lemieux C, et al. The effects of topiramate and sex hormones on energy balance of male and female rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:344–53.
160. Johnston MV. Seizures in childhood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1993–2009.
161. Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol* 2009; 65:448-56.
162. Isojovi JI, Pakarinen AJ, Myllyla W. Serum lipid levels during carbamazepine medication. *Arch Neurol* 1993; 50:590–3.
163. Husum H, Van Kammen D, Termeer E et al. Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1292-9.
164. Lalonde J, Samson P, Poulin S, et al. Additive effects of leptin and topiramate in reducing fat deposition in lean and obese *ob/ob* mice. *Physiol Behav* 2004; 80:415-20.

KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|----------------|--|
| ACTH | : Adrenokortikotropin Hormon |
| AEİ | : Antiepileptik İlaçlar |
| AgRP | : Agouti – Related Peptid |
| AİGO | : Açlık insülin glukoz oranı |
| ALT | : Alanin Aminotransaminaz |
| AST | : Aspartat Aminotransaminaz |
| BH | : Büyüme Hormonu |
| BHSH | : Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon |
| BT | : Bilgisayarlı Tomografi |
| CRH | : Kortikotropin Salgılatıcı Hormon |
| EEG | : Elektroensefalografi |
| GABA | : Gamma Amino Butirik Asit |
| GLP-1 | : Glukagon benzeri peptit-1 |
| HDL | : Yüksek Dansiteli Lipoprotein |
| IFCC | : International Federation of Clinical Chemistry |
| IGF-1 | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü -1 |
| IGFBP-3 | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein – 3 |
| ILAE | : International League Against Epilepsy |
| IL | : İnterlökin |
| LDL | : Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| MR | : Manyetik Rezonans |
| MSS | : Merkezi Sinir Sistemi |
| NMDA | : N-metil D-aspartat |
| NPY | : Nöropeptit – Y |
| NSILA | : Baskılanmayan insülin benzeri aktivite |
| STAT | : Signal Transducers and Activators of Transcription |
| VKİ | : Vücut Kitle İndeksi |
| VLDL | : Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| VYİ | : Vücut Yağ İndeksi |
| TPM | : Topiramet |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil | Sayfa no |
|---|----------|
| Şekil 1. (Topiramate; 2,3:4,5-Bis-0-(1-Metiletiliden)- β -D-Fruktopiranoz Sulfamat). | 20 |
| Şekil 2. (VKİ'deki Değişiklikler). | 41 |
| Şekil 3. (VYİ'deki Değişiklikler). | 42 |
| Şekil 4. (Serum İnsülin Seviyesindeki Değişiklikler). | 43 |
| Şekil 5. (AİGO'daki Değişiklikler). | 44 |
| Şekil 6. (Plazma Leptin Seviyesindeki Değişiklikler). | 45 |
| Şekil 7. (Plazma NPY Düzeyindeki Değişmeler). | 46 |
| Şekil 8. (Serum Kortizol Düzeyindeki Değişiklikler). | 47 |
| Şekil 9. (Olguların Serum 6. ay LDL Değerleri ile VKİ Arasındaki İlişkisi). | 48 |
| Şekil 10. (Tedavi öncesi Vücut Kitle İndeksi ile Leptin Değeri Arasındaki İlişki). | 49 |
| Şekil 11. (3. Aydaki Vücut Kitle İndeksi ile Leptin Değeri Arasındaki İlişki). | 50 |
| Şekil 12. (6. aydaki vücut kitle indeksi ile Leptin Değeri Arasındaki İlişki). | 50 |

TABLolar DİZİNİ

| Tablo | Sayfa no |
|---|----------|
| Tablo 1. (Olguların tedavi öncesi (0.), 3. ve 6. ay ortalama ağırlık, boy, vücut kitle indeksleri, vücut yağ indeksleri, serum insulin, glukoz, AİGO, kortizol, leptin, adiponektin, grelin, NPY, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri). | 40 |