

T.C

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EPİLEPTİK ÇOCUKLARDA VALPROAT VE TOPİRAMAT
KULLANIMININ POSTPRANDIAL SERUM İNSÜLİN, LEPTİN,
NÖROPEPTİD Y VE GHRELİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nafiye POLAT ÇİÇEK

Trabzon-2011

T.C

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EPİLEPTİK ÇOCUKLARDA VALPROAT VE TOPİRAMAT
KULLANIMININ POSTPRANDIAL SERUM İNSÜLİN, LEPTİN,
NÖROPEPTİD Y VE GHRELİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nafiye POLAT ÇİÇEK

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Ali CANSU

Trabzon-2011

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.EPİLEPSİ.....	2
2.1.1. Epilepsinin Tanımı ve Etiyolojisi.....	2
2.1.2. Epilepsinin Tarihçesi.....	3
2.1.3. Epilepsi Prevalansı	3
2.1.4. Epilepside Tanı Yöntemleri	3
2.1.5. Epilepsi Tedavisi	4
2.2. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR.....	4
2.2.1. Valproik Asit (<i>Valproic acid</i> , VPA)	5
2.2.2. Topiramate (<i>Topiramate</i> , TPM).....	7
2.3. EPİLEPSİ ve VÜCUT AĞIRLIĞI	9
2.3.1. İnsülin.....	11
2.3.2. Leptin	12
2.3.3. Ghrelin.....	13
2.3.4. Nöropeptit Y.....	13
3. MATERYAL ve METOD.....	14
4. BULGULAR.....	16

5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	34
7. TÜRKÇE ÖZET.....	35
8. İNGİLİZCE ÖZET	37
9. KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR

- ACTH** : Adrenokortikotropik hormon
AEİ : Antiepileptik ilaç
CT : Kompüterize tomografi
EEG : Elektroensefalografi
FIAF : Açlık indüklü adipoz faktör (*Fasting-induced Adipose Factor*)
GABA : Gama aminobütirik asit
ILAE : Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (*International League Against Epilepsy*)
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
NPY : Nöropeptid Y
POMC : Proopiomelanokortin
RSTN : Resistin
TPM : Topiramamat (*Topiramate*)
VKİ : Vücut kitle indeksi
VPA : Valproik Asit (*Valproic acid*)

1. GİRİŞ

Epilepsi çocukluk çağında sık görülen nörolojik hastalıklardandır ve tedavisinde antiepileptik ilaç kullanımı önemli yer tutmaktadır. Çocukluk çağı epilepsileri erişkin dönemde de devam edebilen ve bazen hayat boyu tedavi gerektiren hastalıklardır. Genellikle birden fazla ilacın uzun süreli kullanılması gerektiğinden çeşitli yan etkilerin ortaya çıkması da kaçınılmaz olmaktadır. Çocukluk çağı epilepsilerinde uzun süre kullanılan antiepileptik ilaçlar özellikle hormonlar üzerine etki ederek organizmadaki çeşitli fonksiyonları etkilemektedirler.

Antiepileptik ilaçların en sık görülen önemli yan etkilerinden biri vücut ağırlığı üzerine olan etkileridir. Kilo alımı veya kilo kaybı şeklinde görülebilen bu etki özellikle tüm fonksiyonel süreçlerin dinamik olduğu gelişim çağında istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Topiramatin kilo kaybına, valproik asitin ise kilo alımına yol açtığı bilinmektedir. Ancak bu ilaçların iştah ve kilo değişiklikleri üzerine etkili hormonları nasıl etkilediğine dair yeterli bilgi mevcut değildir.

Bu çalışmada, topiramet veya valproik asit monoterapisi alan epilepsili çocuklarda insülin, leptin, nöropeptit Y ve ghrelin düzeylerinin ve kahvaltı sonrası değişimlerinin incelenmesi ve sonuçların kontrol grubu ile kıyaslanması planlanmıştır. Topiramet veya valproik asit kullanımı ile adı geçen hormonların nasıl etkilendiklerini saptamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.EPİLEPSİ

2.1.1. Epilepsinin Tanımı ve Etiyolojisi

Epilepsi tekrarlayan spontan nöbet geçirme durumu olarak tanımlanmaktadır. Epilepsi tek bir mekanizmayı içeren ancak farklı klinik özellikler gösteren kompleks bir hastalıktır. Sinirlerin eksitasyon ve inhibisyon dengesi bozulduğunda nöbetler ortaya çıkmaktadır (1).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (*International League Against Epilepsy*, ILAE) tarafından 1981 yılında Nöbet Sınıflandırması ve 1989 yılında Epilepsi Sınıflandırması yapılmıştır ve günümüzde de bu sınıflandırmalar kullanılmaktadır. Daha sonra alternatif sınıflandırmalar önerilmişse de universal olarak kabul gören olmamıştır (2).

Epilepsi nöbetlerine santral sinir sisteminde oluşan herhangi bir hastalık neden olabilir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen semptomatik epilepsi, doğum sırasında oluşan travma, konjenital malformasyon, beynin gelişimsel anomalisi, ensefalit, kafa travması veya beyin tümörü gibi faktörlerden ileri gelebilir. Epilepsi yaşlılarda genellikle serebrovasküler veya nörodejeneratif hastalıklar nedeniyle ortaya çıkmaktadır (3). Ayrıca beyin hipoksisi, metabolik ensefalopati, santral sinir sistemi enfeksiyonları, alkol veya ilaç bağımlılığı, benzodiazepin grubu ilaçların bırakılması, geçirilmiş beyin ameliyatı, geçirilmiş kardiyovasküler olay gibi durumlar da epilepsi nöbetlerine neden olabilmektedir (4).

2.1.2. Epilepsinin Tarihçesi

Epilepsiyle ilgili ilk bulgular 1800'lerde epilepsi hastalarının otopsi örneklerinin incelenmesi sonucu elde edilmiştir. 1800'lerin sonlarında *Hughlings Jackson* gibi nörologların nöbetlerin oluşma nedenleri hakkında önerilerde bulunması ile yeni bir dönem başlamıştır. 1900'lerde elektroensefalografi (EEG) geliştirilmiş ve epilepsi hastalarında ilk EEG kayıtları alınmaya başlanmıştır. Daha sonraki yıllarda sinir hücreleri üzerinde çalışmalar yapılmış ve epilepsinin kompleks bir hastalık olduğu ve çok yönlü olarak incelenmesi gerektiği anlaşılmıştır. Günümüzde klinik ve temel bilimlerin ilerlemesiyle birlikte, merkezi sinir sisteminin yapı ve fonksiyonlarına ilişkin bilgiler ışığında epilepsi ve nöbetlerin potansiyel mekanizmaları hakkında oldukça geniş bir liste ortaya konulmuştur (1).

2.1.3. Epilepsi Prevalansı

Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre epilepsi genel popülasyonda %0,7 oranında görülmektedir. Yaşam boyu epilepsi prevalansı ülkelere göre farklılık göstermekte ve her 1000 kişide 1,5-14 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde epilepsi prevalansı genellikle gelişmiş ülkelerdekinden daha yüksektir. Asya'da 50 milyonun üzerinde epilepsili hasta olduğu tahmin edilmektedir (5).

Hastaların %60'ında epilepsi çocuklukta başlar ve hastalığın önemli klinik belirtileri de çocukluk döneminde görülür. Febril konvülsiyonlar dahil olmak üzere epilepsi nöbetleri çocuklarda %3-5 oranında görülür. (6).

2.1.4. Epilepside Tanı Yöntemleri

Epilepsi tanısı temel olarak iki veya daha fazla provoke edilmemiş nöbet öyküsüne dayanır. Nöbetin detaylı bir tanımlaması alınmalıdır. Ebeveynlerden nöbet tablosunu tanımlamaları istenirken klinisyenlerin uygun sorularla iyi bir öykü alması önem taşır.

Detaylı öykünün yanı sıra nörolojik ve mental durumun değerlendirmesini de kapsayan fiziksel muayene uygulanacak tetkiklerin seçiminde yol gösterici olacaktır. Nöbete yol açabilecek tüm problemler listelenmeli ve uygun laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanıya gidilmelidir. (6).

Epilepsiye neden olabilecek durumların araştırılmasında hematolojik tetkikler, glukoz ve sodyum düzeylerini de içeren rutin biyokimsyal testler ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. EEG nöbet ile gelen tüm hastalarda, nörogörüntüleme ise erişkinlerde önerilen önemli inceleme yöntemleridir. Nörogörüntüleme risk faktörü olan (kafa travması, fokal nörolojik defisit, malignansi öyküsü gibi) çocuklarda da uygulanmalıdır (7).

Üstün anatomik rezolüsyonu ve patolojik süreçleri karakterize etme özelliği ile seçilecek ilk görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) dir. Çocuklarda radyasyon nedeniyle zorunlu olmadıkça kompüterize tomografi (CT) uygulamaktan kaçınılmalıdır. MRG yönteminin patolojik durumları tanımlama oranı CT'den daha fazla olmakla beraber CT daha kolay ulaşılabilen ve uygulanabilen, daha ucuz bir yöntemdir. Görüntüleme yöntemleri etkeni saptamanın yanı sıra prognozu tayin etmek ve tedaviyi planlamak için de yol gösterici olmaktadır (7).

2.1.5. Epilepsi Tedavisi

Epilepsi tedavisinde başlıca amaç nöbetleri kontrol altında tutmaktır. Epilepsili çocuklarda primer tedavi seçeneği antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımınıdır (8). Modern epilepsi tedavisi potasyom bromid ile başlamış, 1857'de litetatürde ilk vakalar yayınlanmıştır. Daha sonra *Alfred Hauptmann* tarafından fenobarbitalin antikonvulzan etkisinin keşfedilmesi ise AEİ tedavisinin farmakolojik çağı başlamıştır (9).

AEİ'lar arasında adrenokortikotropik hormon (ACTH) veya kortikosteroidler, karbamazepin, etosüksimit, felbamat, gabapentin, lamotrijin, levetirasetam, okskarbazepin, pregabalin, fenobarbital, fenitoin, stiripentol, sultiam, tiagabin, topiramata, valproat, vigabatrin ve zonisamit sayılabilir (10). AEİ'lardan iki veya üçü ile nöbet kontrolü sağlanamayan durumlarda vagus sinir stimülasyonu, epilepsi cerrahisi, ketojenik diyet gibi diğer tedavi seçeneklerine başvurulmaktadır (10).

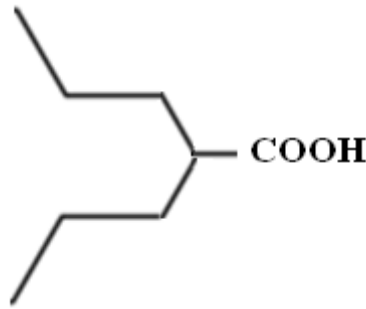
2.2. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Antiepileptik ilaçlardan çalışmamızda kullandığımız valproik asit ve topiramata ilişkin bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

2.2.1. Valproik Asit (*Valproic acid*, VPA)

Farmakolojik özellikler

Valproik asit, 144 dalton molekül ağırlığına sahip, kısa dallı-zincirli bir karboksilik asittir. (Şekil 1) (11). Sodyum VPA, sodyum dipropilasesat yapısında olup SSS'nin ana inhibitör nöromediatörü olan gama aminobütirik asit (GABA) ile benzerlik gösterir. Bütün epilepsi türlerine etkili iki ilaçtan biridir (diğeri klonazepam). Absens epilepside tek başına etkilidir. Kompleks parsiyel epilepsi ve sekonder olarak jeneralize olan parsiyel epilepsilerde de kullanılabilir. Mide-barsak kanalından hızlı absorbe olur. Yemekten sonra alındığında absorpsiyonu yavaşlar ama azalmaz, tama yakını absorbe olur. Plazma proteinlerine %90-95 oranında bağlanır. Mutad dozlarda verildiğinde plazma yarılanma ömrü 7-10 saattir. Aşırı doz alındığında bu süre 30 saate çıkabilir (12).



Şekil 1. Valproik Asit (2-propilpentanoik asit)

Yan Etki

VPA kullanımı sırasında görülen başlıca yan etkiler bulantı, kusma, abdominal kramplar ve diyare gibi gastrointestinal bozukluklardır. Sedasyon ve uyuşukluk hali görülebilir. Trombosit agregasyonunu inhibe edebildiği için kanama zamanını uzatabilir. Seyrek de olsa lökopeni ve pansitopeni, geçici saç dökülmesi, fatal hepatit yapabilir. Karaciğer enzimlerinde yükselmeler görece sık görülür ancak geçicidir. Ketoasidoz, hiperamoniemi ve ensefalopati yapabilir. Pankreatit bildirilmiştir. Teratojenik etkisi bulunmaktadır (12).

Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri

VPA kullanan epilepsi hastalarında kilo alımı sıklıkla rapor edilmektedir. Kilo alımı çalışmalarında %10 ilâ %70 arasında değişen sıklıklarda bildirilmektedir (13, 14, 15). İlk kez *Egger* ve *Brett* (16) tarafından 1981 yılında yayınlanan çalışmalarında VPA kullanan 100 çocuktan 44'ünde kilo artışı olduğuna dikkat çekilmiştir. Daha sonra birçok çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31). Çocuklarda VPA tedavisine bağlı kilo artışına ilişkin başlıca çalışmalar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. VPA tedavisi alan çocuklarda kilo artışını rapor eden çalışmalar

Araştırmacı	Hasta	Yaş (yıl)	Günlük doz	Tedavi süresi (yıl)	Kilo alan hasta oranı (%)
<i>Egger</i> ve <i>Brett</i> (16)	100 (E/K)	1,2-18,0*	30-50 mg/kg*	0,5-5,0*	44,0
<i>Easter</i> ve ark. (17)	103 (E/K)	4,0-15,0*	30 mg/kg	3,0	10,7
<i>Verrotti</i> ve ark. (18)	40 (K)	17,3-1,2	30-50 mg/kg*	1,0	37,5
<i>Novak</i> ve ark. (19)	25 (E) 30 (K)	1,8-16,9*	375-2500 mg* 250-2000 mg*	0,7-2,8*	10,9
<i>Rättyä</i> ve ark. (20)	40 (K)	8,4-18,5*	8,7-27,5 mg/kg*	0,8-8,0*	50,0
<i>Demir</i> ve <i>Aysun</i> (21)	20 (E/K)	3,5-15,0*	10-20 mg/kg*	0,2*	55,0
<i>Verrotti</i> ve ark. (22)	20 (K)	8,5-11,2*	30 mg/kg	1,0	35,1
<i>Biton</i> ve ark. (23)	20 (E/K)	16,0±3,0	100-500 mg*	0,67†	70,0
<i>El-Khayat</i> ve ark. (24)	15 (K)	13,4±3,5‡	RE	1-5*	27,0
<i>Verrotti</i> ve ark. (25)	20 (K)	8,5-11,2*	30 mg/kg	1,0	35,0
<i>Mikkonen</i> ve ark. (26)	40 (K)	12,5±3,1	RE	5,8†	21,0
<i>de Vries</i> ve ark. (27)	43 (K)	14,9-3,3	12,2±4,5 mg/kg	1-9,5*	25,5
<i>Rauchenzauner</i> ve ark. (28)	84 (E/K)	6,0-18,6*	RE	>6 ay	44,0
<i>Hamed</i> ve ark. (29)	35 (E/K)	10,3±3,4	50-200 mg/dL*	6,5±2,4	60,0
<i>Sharpe</i> ve ark. (30)	94 (E/K)	9,2†	18,3 mg/kg‡	2,1†	24,0
<i>Verrotti</i> ve ark. (31)	114 (E/K)	10,1±4,7‡	30,4 mg/kg†	1,0	40,4

* Değer aralığı, † Ortanca, ‡ Ortalama, RE Rapor edilmedi

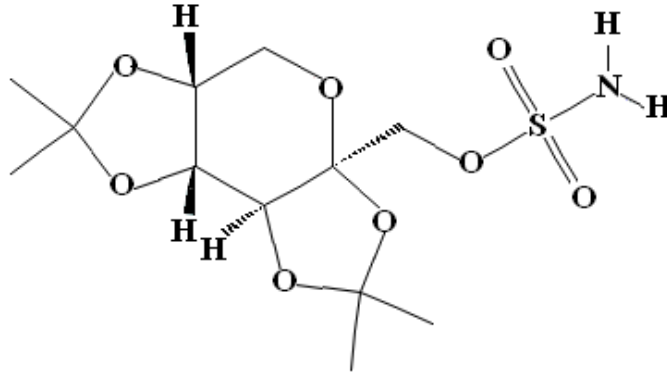
Klinik çalışma sonuçlarına göre VPA-indüklü kilo alımına yardımcı faktörlerden bazıları şunlardır (13):

- a) Cinsiyet: VPA tedavisi alan kadınlar erkeklere oranla daha fazla kilo alımına eğilimlidir.
- b) Puberte: Puberte sonrası dönemde alınan VPA kadınlarda daha fazla kilo alımına neden olmaktadır. Adult endokrin sistem VPA ilişkili obesite gelişimine katkıda bulunmaktadır.
- c) Tedavinin süresi: Uzun süreli tedavi anlamlı düzeyde kilo alımı ile ilişkilidir. Kilo alımı tedavinin ilk 3 ayı içinde başlar, 6. ayda pik yapar. Tedavinin ilk yılı içinde insülin direncinde ve vücut ölçülerinde önemli artış görülür.
- d) Günlük doz: Kilo alımı ile günlük doz ve serum VPA konsantrasyonları arasında bir korelasyon gösterilmemiştir.
- e) Nöbet tipi: Psikojenik nöbeti olan hastalarda kilo alımının daha sık görülen bir problem olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur.
- f) Tedavi öncesi vücut ağırlığı: Tedavi başladığında kilo fazlası olan kişilerde obesite riskinin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

2.2.2. Topiramate (*Topiramate*, TPM)

Farmakolojik özellikler

Topiramate yeni antiepileptik ilaçlardandır. (Şekil 2) (32). Bir fruktopiranoz bileşiği olup geniş bir etki spektrumu vardır (33). Sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan parsiyel epilepsilerde, diğer ilaçlara yeterli yanıt vermeyen olgularda ve primer jeneralize tonik-klonik epilepsilerde yardımcı ilaç olarak kullanılır (12). TPM klirens hızı çocuklarda erişkinlerden yaklaşık %50 daha fazladır. Bu nedenle çocuklarda aynı dozda serum konsantrasyonu %33 daha düşüktür (33).



Şekil 2. Topiramate [2,3:4,5-Bis-O-(1-metiletiliden)-beta-D-fruktopiranoz sülfamat]

Yan Etki

Başlıca yan etkileri arasında uyku hali, hipohidrozu veya anhidrozis, parestezi, niştagmus, konsantrasyonda ve kelime bulmada güçlük, iştah azlığı ve kilo kaybı yer almaktadır. Hastaların %1,5'inde nefrolithiazis görülebildiği bildirilmektedir (33).

Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri

TPM kullanan hastaların %10-20'sinde kilo kaybı görülmektedir (34). TPM'in anoreksia ve kilo kaybı ile ilişkili olarak kullanımı geniş bir dizi durumu içermektedir. TPM'in obezite, psikotropik-ilişkili kilo alımı, alkol bağımlılığı, kişilik bozuklukları, kokain bağımlılığı ve majör depresyonda etkili olduğu plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. TPM birçok farmakodinamik etkiye sahiptir, epilepsideki etki mekanizması GABA_Aerjik inhibisyonu artırmak ve glutamaterjik uyarılmayı azaltmak şeklindedir. TPM'in aşırı yeme bozukluğu olan hastalarda ve eşlik eden depresif, bipolar hastalık ile birlikte ya da antidepresan veya duygudurumu stabilize edici ilaç kullanımı ile birlikte kilo fazlası olanlarda etkili olduğunu gösteren çalışma raporları mevcuttur (35).

2.3. EPİLEPSİ ve VÜCUT AĞIRLIĞI

Gıda alımı ve enerji tüketimi karmaşık süreçler olup periferal ve santral düzeyde regüle edilirler. Burada rolü olan nöronlar aynı zamanda hipotalamik-pituitar-adrenal aksı da çeşitli nöropeptidler aracılığı ile modüle eder. Bu nöropeptidler iki gruba ayrılmaktadır: anabolik ve katabolik. Anabolik moleküller nöropeptid Y (NPY), aguti-ilişkili peptid, melanin-konsantr edici hormon, öreksin ve endokannabinoidleri içerir. Katabolik moleküller arasında ise melanokortinler, kokain ve amfetamin regüle transkript, tiotropin salgılatıcı hormon, kortikotropin salgılatıcı hormon yer alır. Bu nöropeptidlerin ekspresyonu ve salınımı anabolik (ghrelin ve kortikosteroidler) ve katabolik (insülin, leptin, glukagon-benzeri peptid) periferal hormonlardan etkilenmektedir (34).

AEİ'lar ile vücut ağırlığı arasındaki ilişkiye dair kanıtlar giderek artmaktadır. Bu ilaçların epilepsi tedavisi dışında bazı yeme bozukluklarında kullanımları da bu kanıtlar çerçevesinde gündeme gelmiştir. AEİ'lar farklı moleküler hedeflere ve etki kombinasyonlarına sahiptir. Yeme bozukluğunun eşlik ettiği nöropsikiyatrik durumların tedavisi sırasında seçilen ilaca bağlı olarak yeme bozukluğunun kendisi de tedavi olabilmektedir. AEİ'lar nöral sistem üzerine etkileri ile yeme ve ağırlık kontrolü sağlamalarının yanı sıra iştah ve kilo alımı üzerine de doğrudan etki gösterebilirler. VPA, gabapentin ve pregabalin kilo alımı ve artmış iştah ile ilişkili iken TPM, zonisamid ve felbamat kilo kaybı ve azalmış iştah ile ilişkilidir. Beslenme alışkanlığı ve kilo kontrolünü regülasyonda rolü olan nöral sistemler AEİ'lardan çeşitli mekanizmalar üzerinden etkilenir: glutamaterjik (TPM, felbamat, fenobarbital), GABAerjik (VPA, TPM, felbamat, gabapentin, levetirasetam, fenobarbital, benzodiazepin, vigabatrin, tiagabin), serotonerjik (zonisamid), dopaminerjik (zonisamid) NPY (VPA; TPM, zonisamid) sistemleri (35).

AEİ'ların vücut ağırlığı üzerine etkileri ve potansiyel mekanizmalar farklılık göstermektedir. AEİ'lar arasında VPA, karbamazepin, gabapentin, vigabatrin ve pregabalin kilo alımına neden olurken TPM, felbamat ve zonisamid kilo kaybına yol açar. Difenhidantoin, okskarbazepin, levetirasetam, lamotrijin ve tiagabin ise vücut ağırlığı üzerine etkide bulunmazlar (34).

AEİ ilişkili kilo alımında muhtemel mekanizmalar arasında düşük kan glukozunun hipotalamus üzerinden etki ile yemeyi stimüle etmesi söz konusudur. Düşük kan glukozuna

ilaç ve uzun zincirli yağ asitleri arasındaki bağlanma kompetisyonu neden olur. İnsülin yapımının stimüle olması sonucu glukoz düzeyleri düşer. Düşük kan glukozu için bir başka açıklama ilacın doğrudan neden olduğu karnitin eksikliği olabilir. Bu durum yağ asidi metabolizmasını azaltır ve glukoz tüketimi artar. GABA-aracılı nörotransmiyonun artırıcı etkisi karbohidratlara olan iştahı artırır ve enerji tüketimini azaltır. Anti diüretik hormon benzeri etki ya da norepinefrin veya serotonin-aracılı nörotransmisyon üzerine etki daha az düşünülen mekanizmalardır (36).

AEİ'lar arasında vücut ağırlığına etkisi en çok çalışılan ilaç VPA'dır. VPA tedavisi sonrası kilo alımı olan hastalarda metabolik ve endokrin anormallikler olduğunu gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Epileptik hastalarda kilo alımı önemli bir problemdir. Her yaş için sağlık sorunlarını beraberinde getiren fazla kilolu olma durumu, vücuttaki değişikliklere ve görüntüye özellikle dikkatin arttığı adölesan dönemde daha fazla önem taşımaktadır. Kilo alımının yarattığı görüntünün psikolojik etkisi ile tedaviye uyumsuzluk söz konusu olabildiği gibi obesite ile ilişkili patolojik durumlar da (dislipidemi, hipertansiyon, kalp hastalıkları, diabetes gibi) ek sorunlar ortaya çıkarmaktadır (34, 36).

VPA ile ilişkili kilo alımında altta yatan patogenetik mekanizmalar henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Gıda alımının ve enerji tüketiminin kontrolü bir dizi karmaşık mekanizmayı içerdiğinden VPA ile ilişkili kilo alımının da multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. İştah düzenleyici nöropeptidler ve sitokinler hipotalamusta rol oynamaktadır (13). VPA kullanımının kilo alımı üzerine etkisini açıklayan birçok hipotez bulunmaktadır. Bunlar arasında hipotalamik sistemin disregülasyonu, adipokin düzeyleri üzerine etki, hiperinsülinemi, insülin direnci ve genetik duyarlılık sayılabilir (13).

VPA tedavisi alan epileptik hastalarda iştah, susama ve kaloriden zengin içecek tüketiminde artış görülmektedir. Bu davranışlar hipotalamik stimülasyona işaret etmektedir. Deneysel çalışmalarda da VPA'nın hipotalamik sistemde disregülasyona neden olduğu gösterilmiştir (13). GABA artışına neden olan başka ilaçlarla kilo alımı rapor edilmediğinden bu teorinin tek başına hipotalamik aksta GABA artışı ile açıklanması mümkün görünmemektedir. Leptin ve insülin direnci gelişiminde ve obesitede rolü olan resistin (RSTN) ve açlık indüklü adipoz faktör (FIAF) gibi nöropeptidleri kodlayan adipokin genlerinin ekspresyonu VPA tedavisinde artmaktadır (13).

Adipoz doku endokrin bir organdır, biyolojik olarak aktif birçok mediatör salgılar; adiponektin, leptin, solubl leptin reseptör, ghrelin, visfatin gibi. Bu adipokinler obesite ve insülin direnci arasında yeni bir link olarak düşünülmektedir (13).

VPA'nın yeme bozukluklarında kullanımına ilişkin vaka raporları şeklinde çalışmalar bulunmaktadır. VPA'nın etkili olduğu bulimia nervosa, anoreksia nervosa genç kadın vakalar bildirilmektedir. Ancak aşırı yeme bozukluğu olanlarda VPA kötü yönde etkili olmakta ve kilo alımını artırmaktadır (35).

Vücut ağırlığının kontrolünde homeostatik süreçlerde yer alan hormonlardan insülin, leptin, ghrelin ve NPY hakkında özelliklerine ilişkin ve epilepsi hastalarında ve antiepileptik ilaç kullanımında değişimlerine ilişkin bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

2.3.1. İnsülin

İnsülin gıda alımı ve enerji tüketiminin regülasyonunda başlıca nöropeptidlerdendir. İnsülin glukozun hücre içine alımını, glikojen sentezini ve glikolizi artırır, glikojen yıkımını ve glukoneogenezi de inhibe eder. Epileptik hastalarda insülin direncinde artış nedeniyle kanda insülin düzeylerinde artış görülmektedir (34).

VPA tedavisi alan ve kilo alımı olan hastalarda hiperinsülinemi olduğu rapor edilmektedir. Genelde hiperinsülineminin; obesite, dispilidemi ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir. VPA alanlarda insülin artışı ve glukoz düzeylerinin azalması sonucu iştah artışı ve kilo alımı gözlenmektedir. VPA-indüklü obeslerdeki insülin direncinin genel popülasyondaki obeslerde görülenden daha ciddi olduğu gösterilmiştir. VPA kullanan hem obes hem de zayıf hastalarda hiperinsülinemi varlığının gösterilmesi kilo alımında başlıca faktörün hiperinsülinemi olabileceğini düşündürmektedir. Zayıf hastalarda hiperinsülineminin varlığını açıklamak zordur (13). VPA'nın insülin salınımına etkisini araştırmak için in vitro pankreatik adacık hücre kültüründe yapılan çalışmada VPA ile inkübasyonun zaman ve doz bağımlı olarak insülin konsantrasyon artışına neden olduğu gösterilmiştir. Buradan hareketle kronik VPA tedavisi altında pankreatik insülin salınımının iştahı ve enerji depolanmasını artırdığı ve kilo alımına neden olduğu ileri sürülmüştür (37).

2.3.2. Leptin

Gıda alımı ve enerji tüketiminin regülasyonundaki başlıca nöropeptidlerden biri de leptindir. Leptin lipolitik etkiye sahiptir. İnsülin ve leptin hormonları ve reseptörleri yapısal olarak farklı olmakla beraber santral ve periferel düzeyde birbirlerini etkilerler. Leptin ve insülin ağırlık homeostazisini iki ana nöropeptiderjik sistem aracılığıyla kontrol ederler: NPY ve proopiomelanokortin (POMC) eksprese eden nöronlar. Bu iki nöron iki zıt fonksiyon gösterir. NPY anaboliktir, stimüle olduğunda gıda alımı ve metabolik etkinliği artar, enerji tüketimi azalır ve insülin ve leptin düzeyleri düşer. POMC ise kataboliktir ve uyarıldığında gıda alımı azalır, enerji tüketimi artar. Serum leptin konsantrasyonları vücut kilte indeksi (VKİ) ve vücut yağ oranı ile ve açlık insülin düzeyleri ile pozitif ilişkilidir. Epileptik hastalarda leptin direncinde artış nedeniyle kanda leptin düzeylerinde artış görülmektedir (34).

Leptin vücut ağırlığını regüle eden bir sinyal faktördür. Leptin vücut ağırlığını nöropeptid Y (NPY) aracılığı ile regüle eder. NPY gıda alımını stimüle eder ve hipotalamusta termogenezisi azaltır. Leptin adiposit içinde yağ asidi metabolizmasını artırır. Leptin plazma konsantrasyonu ve adipoz dokuda mRNA ekspresyonu doğrudan obesitenin ciddiyeti ile ilişkilidir. Yağ kitlesi arttıkça leptin düzeyi de artar, yani leptin total yağ kitlesinin bir indikatörüdür. Leptin yağ kitlesinden bağımsız olarak insülin direnci ile de ilişkilidir. Serum leptin konsantrasyonları yalnızca VKİ ile pozitif korelasyon göstermez, aynı zamanda açlık insülin konsantrasyonu ile de pozitif korelasyon gösterir. Leptin üretimi insülin-aracılı glukoz ve adiposit metabolizması ile regüle edilir. Leptin adipositlerde glukoz transportunu azaltarak insülinin etkisini inhibe eder. İnsülin de leptin mRNA ekspresyonunu ve adipositlerden salınımını artırır. Hiperlentinemi ve leptin direnci VPA-indüklü kilo alımını açıklayabilir. VPA tedavisi alan çocuklarda kilo alımı durumunda leptin düzeylerinde artış olduğu birçok klinik çalışmada gösterilmiştir (13). Serum leptin düzeylerini artıran VPA'nın adipositlerde in vitro olarak leptin sekresyonunu ve mRNA düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuç VPA tedavisinin in vivo olarak kilo alımına yardımcı olan değişen leptin homeostazı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (38).

2.3.3. Ghrelin

Ghrelin polipeptid bir hormon olup mide, hipotalamus ve diğer dokulardan izole edilebilmektedir (34). Plazma ghrelin düzeyi yemek öğünlerinden önce artar, postprandiyal olarak da azalır. Ghrelin düzeyleri obes hastalarda artmış kalori alımı sonrasında azalır ve açlık durumunda ve anoreksia nervosa hastalarda artar. Ghrelin leptin ve insülin salınımını regüle eder. Hipotalamus üzerinden etki ile iştahı ve gıda alımını artırır ve ilaveten hiperinsülinemiye de stimüle ederek kilo alımına neden olur (13). Ghrelin salımı yaştan etkilenmiyor görünmektedir. Prepubertal ve pubertal çocuklarda açlık ghrelin düzeylerinin genç erişkinlerinkine benzer olduğu bildirilmektedir. Standardize hafif bir kahvaltı sonrası ghrelin düzeyleri ölçüldüğünde gıda alımının erişkinlerde ghrelin salınımını inhibe ettiği ancak çocuklarda etkilemediği gösterilmiştir. Bu durumun çocuklarda ghrelinin özel bir fonksiyonel profili olduğuna işaret ettiği düşünülmektedir (39).

2.3.4. Nöropeptit Y

Yüksek karbohidrat içeren kahvaltı sonrası sağlıklı kadınlarda plazma obestatin ve ghrelin düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Öğün sonrası obestatin düzeyinde en fazla 90. dakikada ghrelin düzeylerinde ise 120. dakikada olmak üzere açlık düzeyine göre düşme olduğu bildirilmiştir. NPY konsantrasyonlarında ise öğün sonrası 90 ve 150. dakikalarda en fazla düşme saptanmıştır (40).

Yüksek karbohidrat içeren kahvaltı sonrası, anoreksia nervosa hastalarında açlık ghrelin düzeylerinde artış olduğu bulimia nervosa hastalarında olmadığı gösterilmiştir. Açlık NPY düzeyleri ise iki grupta da artmış olarak saptanmıştır. Kahvaltı sonrası hem anoreksia hem de bulimia nervosa hastalarında ghrelin düzeylerinde relatif bir azalma olurken, NPY düzeylerinin artmış olarak kaldığı gözlenmiştir. Bu durum NPY'nin beslenme bozukluklarında önemli bir belirteç olduğuna işaret olarak değerlendirilmiştir (41).

Sonuç olarak epilepsili hastalarda insülin ve leptin düzeyleri artmaktadır ve bu durum özellikle VPA tedavisinde ağırlık artışı ile korele görünmektedir. Ghrelin düzeyleri ise genel olarak epileptik hastalarda azalmış olarak rapor edilmektedir.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğine başvuran ve İLAE-1989'a göre idiyopatik jeneralize veya lokalizasyonla ilişkili idiyopatik epilepsi tanısı alan 48 hasta ve sağlam çocuk polikliniğine başvuran 25 kontrol ile yapıldı.

Çalışmayı kabul eden ailelerden yazılı, çocuklardan da sözel onam alındı. Çalışma öncesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (Dosya no:2010/60) onay alındı. Çalışmamız K.T.Ü. Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi (proje kodu:2009.114.003.3).

Olgu Seçimi

Çalışmaya en az iki afebril nöbet geçirerek Çocuk Nöroloji polikliniğine başvuran, İLAE-1989'a göre idiyopatik jeneralize veya lokalizasyonla ilişkili idiyopatik epilepsi tanısı alan ve en az 6 ay VPA veya TPM monoterapisi almış olan, yaşları 6-15,5 arasında 48 hasta (25 VPA, 23 TPM) dahil edildi.

Endokrinopatisi ve dismorfik görünümü olan, kilo alımını etkileyebilecek steroid, büyüme hormonu ve androjen gibi ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların ayrıntılı öyküsü alınmış, fizik ve nörolojik muayenesi tam yapılmış olması ve tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri dahil rutin biokimya tetkikleri, EEG, MRG gibi epilepsi takibinde rutin olarak yapılan tetkiklerinin eksiksiz olması şartı arandı.

Kontrol grubu sağlam çocuk polikliniğine başvuran, aynı yaş aralığında, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, kilo alımını etkileyebilecek ilaç kullanımı olmayan (steroid gibi) olgulardan seçildi (25 kişi).

Ölçümler ve Serum Örneklerinin Toplanması

Hasta ve kontrol grubu olguları en az 10-12 saatlik gece boyu açlığını takiben sabah saat 08.00-09.00 arası serum örneği için kan alındı. Olgulara 385-425 kalorilik bir kahvaltı verildi. Kahvaltı 200 ml süt (90 kalori), 5 adet zeytin (45 kalori), 1 kibrit kutusu beyaz peynir (30 g, 70 kalori), 1 adet yumurta (70 kalori), 10 g bal (40 kalori), 1-2 dilim ekmekten (70-140 kalori) oluştu. Kahvaltıdan sonraki 1. ve 2. saatte tekrar kan örnekleri alındı. Ayrıca tüm olguların standart terazi ile ağırlık ve ayakkabıları çıkarılarak ayakta

boy ölçümleri yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) ağırlık (kg)/boy (m²) olarak hesaplandı. Alınan üç ayrı kan örneğinde VPA düzeyi, glukoz, insülin, leptin, nöropeptit Y, ghrelin düzeyleri çalışılması planlandı. Numuneler 1 saat içerisinde serumları ayrıldıktan sonra testlerin çalışılma gününe dek saklanmak üzere -70°C'da derin dondurucuda muhafaza edildi.

Testlerin çalışılması

Glukoz ve insülin düzeyleri hastanemiz Merkez Biokimya laboratuvarında *chemiluminescent immunoassay* yöntemi ile tam otomatik cihazlar (*Immulite 2000*) ve kendi ticari kitleri kullanılarak ölçüldü. Leptin düzeyi *Assaypro* marka, Ghrelin ve Neuropeptide Y (NPY) düzeyleri *RayBiotech* marka ticari ELISA kitleri ile tayin edildi.

Leptin için %CV=4,6, NPY için %CV=6,7 ve Ghrelin için %CV=13,4 olarak bulundu.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca) sunuldu. Sayısal karşılaştırmalarda normal dağılım koşulu sağlanmayan bağımsız gruplar için Kruskal Wallis test istatistiği ve Mann Whitney U test istatistiği, normal dağılım koşulu sağlanan bağımsız gruplar için ANOVA test istatistiği kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerde Tekrarlı Ölçümlü ANOVA test istatistiği kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada TPM kullanan 23 hasta (%31,5), VPA kullanan 25 hasta (%34,2) ve kontrol grubu olarak 25 (%34,2) kişi olmak üzere toplam 73 kişinin sonuçları değerlendirildi. Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı bilgileri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri

	Kontrol Grubu		TPM Grubu		VPA Grubu		p
	Ort±SD	Ortanca	Ort±SD	Ortanca	Ort±SD	Ortanca	
Yaş, yıl	10,2±2,8	10,0	10,0±3,0	9,5	10,0±2,3	9,5	0,884**
Boy, cm	140,8±12,9	143,0	139,3±14,4	137,0	140,2±13,0	138,0	0,922*
Ağırlık, kg	37,2±10,4	38,0	35,7±12,2	33,0	39,3±12,1	36,0	0,569*
VKİ, kg/m ²	18,6±3,9	18,6	18,1±4,2	17,8	19,5±2,6	18,9	0,392*

*ANOVA

**Kruskal Wallis Test

Gruplar arasında yaş, boy, ağırlık ve VKİ bakımından istatistiksel fark saptanmadı.

TPM ve VPA grubunda bulunan hastaların tedavi süreleri ve vücut ağırlıkları değişimine ilişkin bilgiler Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3. Hasta gruplarında tedavi süresi ve vücut ağırlıkları değişimi

	TPM Grubu		VPA Grubu		p*
	Ort±SD	Ortanca	Ort±SD	Ortanca	
Tedavi süresi, yıl	1,9±0,9	2,0	2,0±1,0	2,0	0,966
Vücut ağırlık değişimi, kg	5,22±3,0	5	8,08±3,54	8,3	0,022

*Mann Whitney U Test

Gruplar arasında tedavi süresi ve vücut ağırlık değişimi bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Kontrol, TPM ve VPA gruplarında 3 ayrı ölçümde elde edilen insülin, glukoz, leptin, NPY ve ghrelin değerleri Tablo 4'te özetlenmiştir. Açlık değerleri tetkik-0, tokluk 1. saat değerleri tetkik-1, 2. saat değerleri tetkik-2 şeklinde belirtilmiştir.

Tablo 4. Kontrol ve hasta gruplarında laboratuvar ölçüm değerleri

	Kontrol Grubu		TPM Grubu		VPA Grubu		p
	Ort±SD	Ortanca	Ort±SD	Ortanca	Ort±SD	Ortanca	
İnsülin-0	5,2±4,6	4,4	5,2±2,8	5,5	6,8±3,6	6,9	*0,055
İnsülin-1	49,4±28,6	44,0	40,3±8,6	41,5	54,7±12,5	56,7	*0,002
İnsülin-2	20,2±14,2	20,6	21,5±11,0	20,3	34,2±11,0	35,6	**<0,001
Glukoz-0	84,7±10,2	84,0	83,2±7,1	81,0	83,0±5,7	82,0	*0,542
Glukoz-1	115,2±17,8	112,0	102,8±16,8	103,0	124,4±15,1	131,0	**<0,001
Glukoz-2	90,4±11,1	90,0	87,0±8,2	86,0	105,4±14,5	106,0	*<0,001
Leptin-0	5,7±3,0	4,9	5,6±2,9	5,6	9,5±4,4	10,0	*0,001
Leptin-1	4,9±4,0	4,2	6,5±3,2	5,8	9,6±5,1	8,0	*<0,001
Leptin-2	5,0±3,5	4,2	6,1±3,7	7,0	8,8±6,1	7,1	*0,014
NPY-0	32,9±10,0	33,9	42,9±13,0	41,1	53,9±15,6	57,4	**<0,001
NPY-1	25,5±10,4	23,8	45,5±13,3	45,6	50,5±14,5	53,7	*<0,001
NPY-2	27,0±11,1	24,4	43,9±12,2	46,1	49,6±11,8	50,4	*<0,001
Ghrelin-0	258,5±66,3	255,9	279,0±73,5	290,5	230,9±51,7	230,1	**0,039
Ghrelin-1	165,5±51,6	144,2	178,8±51,2	179,4	186,8±42,7	171,1	**0,302
Ghrelin-2	193,2±62,7	185,9	196,5±61,8	194,7	191,1±46,7	180,1	*0,392

*Kruskal Wallis Test

**ANOVA

Gruplar arasında insülin-0, glukoz-0, ghrelin-1 ve ghrelin-2 değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Diğer değerler gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklıydı.

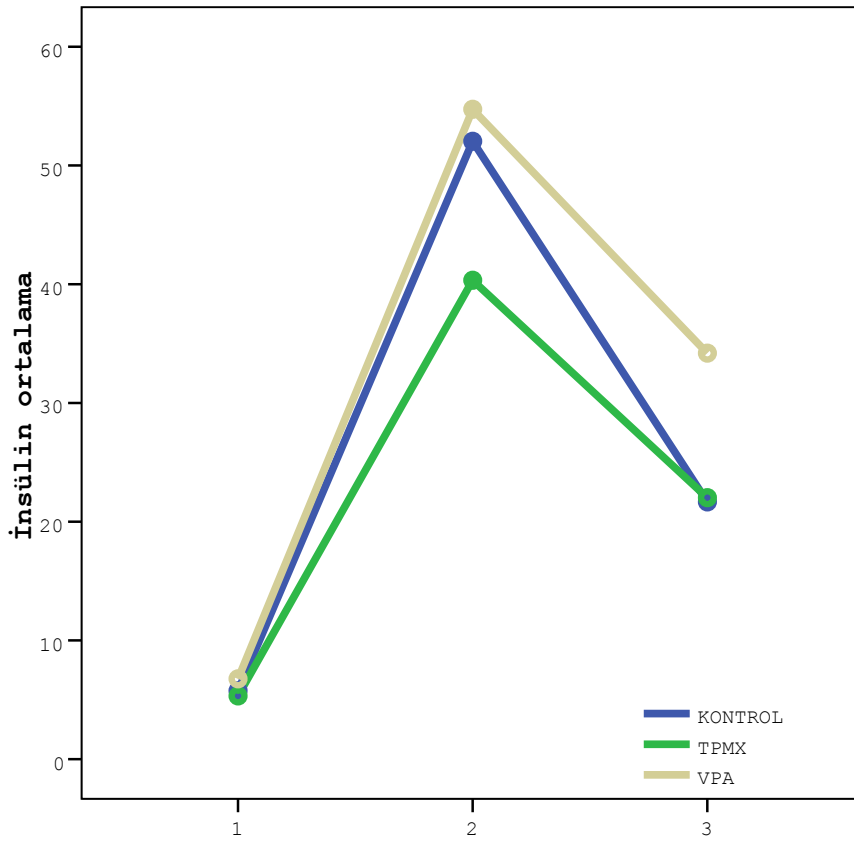
Grupların ikili karşılaştırmalarında; kontrol grubunda NPY-1 ve NPY-2 değerleri TPM ve VPA grubundan, leptin-1 ve leptin-2 değerleri VPA grubundan istatistiksel anlamlı düşüktü. VPA grubunda insülin-2, glukoz-2, leptin-0 ve NPY-0 değerleri kontrol ve TPM grubundan, insülin-1 ve glukoz-1 değerleri TPM grubundan istatistiksel anlamlı yüksek, ghrelin-0 değeri TPM grubundan istatistiksel anlamlı düşüktü (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol ve Hasta gruplarının ikili karşılaştırmaları

	Karşılaştırılan Gruplar		
	Kontrol - TPM	Kontrol - VPA	TPM - VPA
İnsülin-0	0,351	0,027	0,090
İnsülin-1	*0,489	*0,034	*<0,001
İnsülin-2	*0,925	*0,001	*0,002
Glukoz-0	0,326	0,382	0,748
Glukoz-1	*0,031	*0,132	*<0,001
Glukoz-2	*0,287	*<0,001	*<0,001
Leptin-0	*0,992	*<0,001	*0,002
Leptin-1	*0,025	*<0,001	*0,027
Leptin-2	*0,219	*0,004	*0,099
NPY-0	**0,027	*<0,001	*0,013
NPY-1	**<0,001	*<0,001	*0,146
NPY-2	**<0,001	*<0,001	*0,026
Ghrelin-0	*0,514	*0,289	*0,031
Ghrelin-1	0,288	0,042	0,861
Ghrelin-2	0,710	0,961	0,392

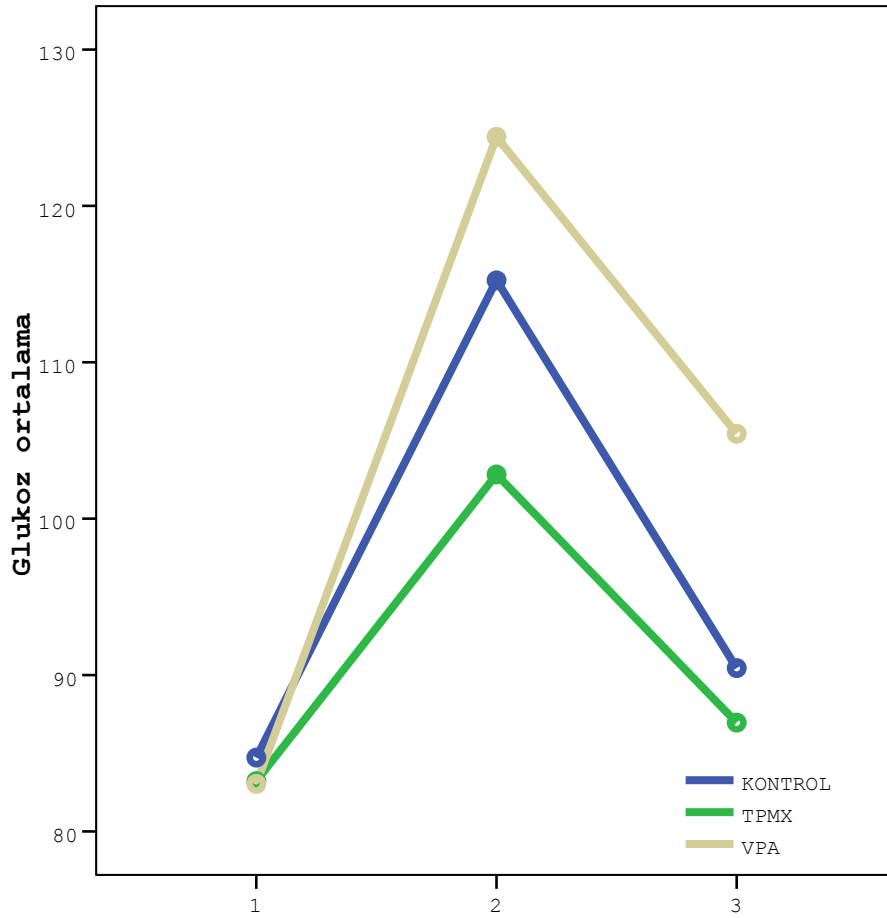
*Mann Whitney U Test, **Post Hoc Test

Hastaların insülin değerlerinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı ($p<0,001$). Bu değişim gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklıydı ($p=0,005$). Bu fark 1-2 ve 1-3 ölçümler arasında istatistiksel anlamlıydı (sırasıyla $p=0,030$, $p=0,003$). Gruplar arasında insülin değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,003$) (Şekil 3).



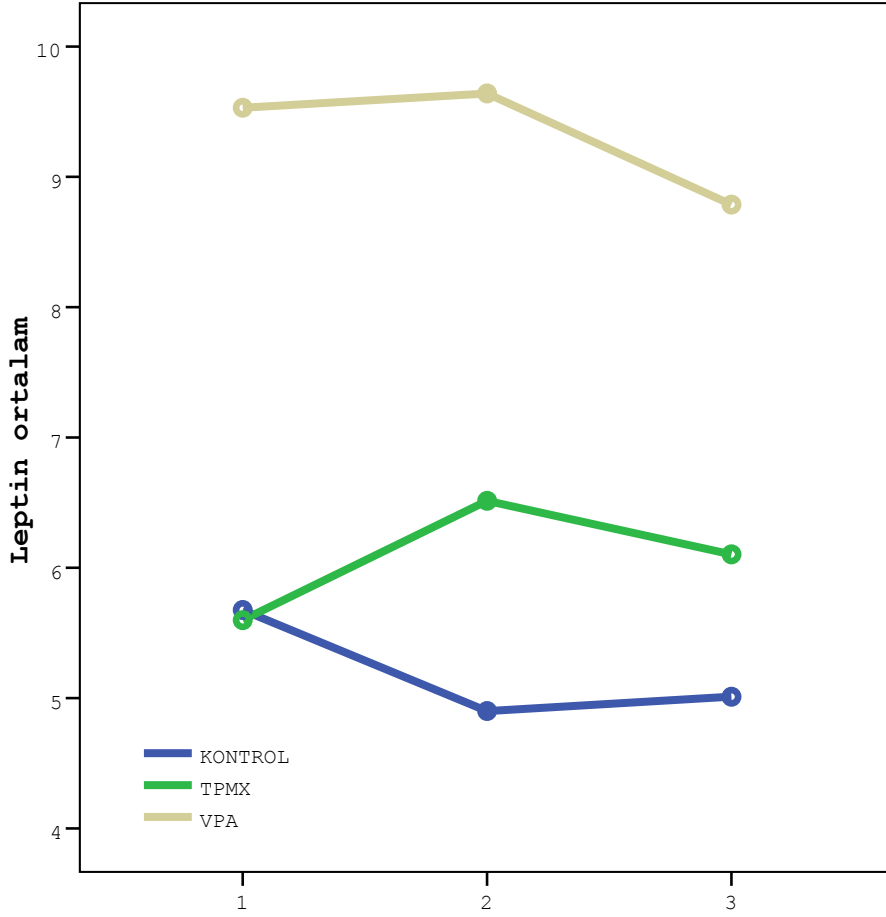
Şekil 3. İnsülin düzeylerinin değişimi

Hastaların glukoz değerlerinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı ($p<0,001$). Bu değişim gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklıydı ($p<0,001$). Bu fark 1-2 ve 1-3 ölçümler arasında istatistiksel anlamlıydı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Gruplar arasında glukoz değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4).



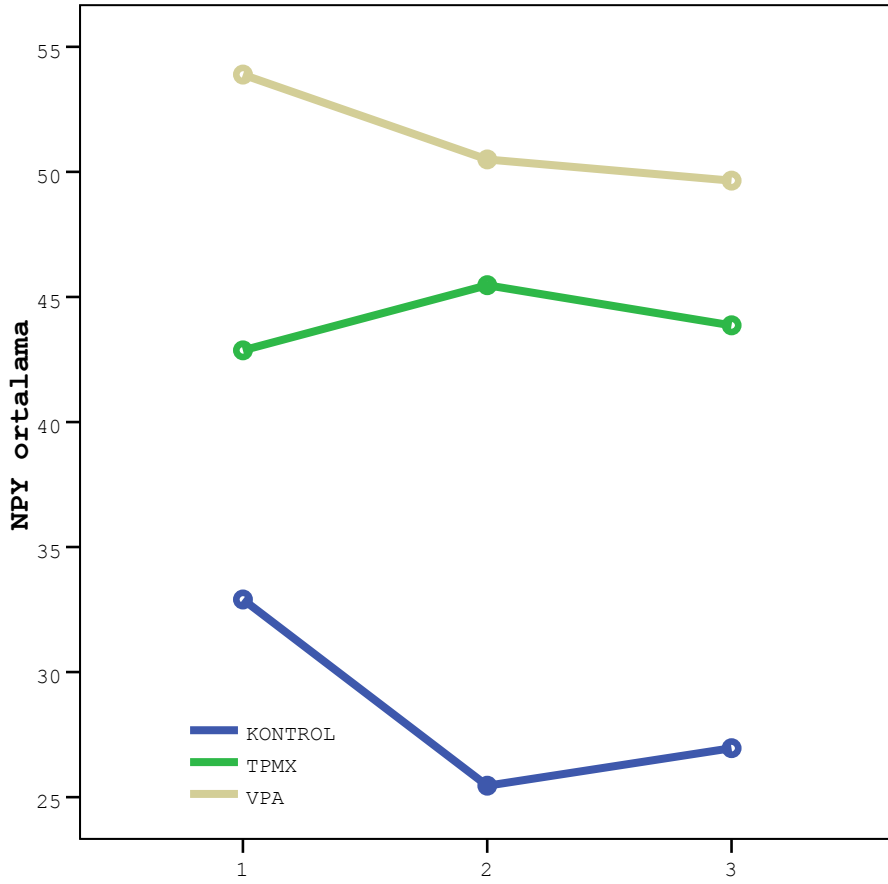
Şekil 4. Glukoz düzeylerinin değişimi

Hastaların leptin değerlerinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı ($p=0,596$). Gruplar arasında leptin değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Şekil 5).



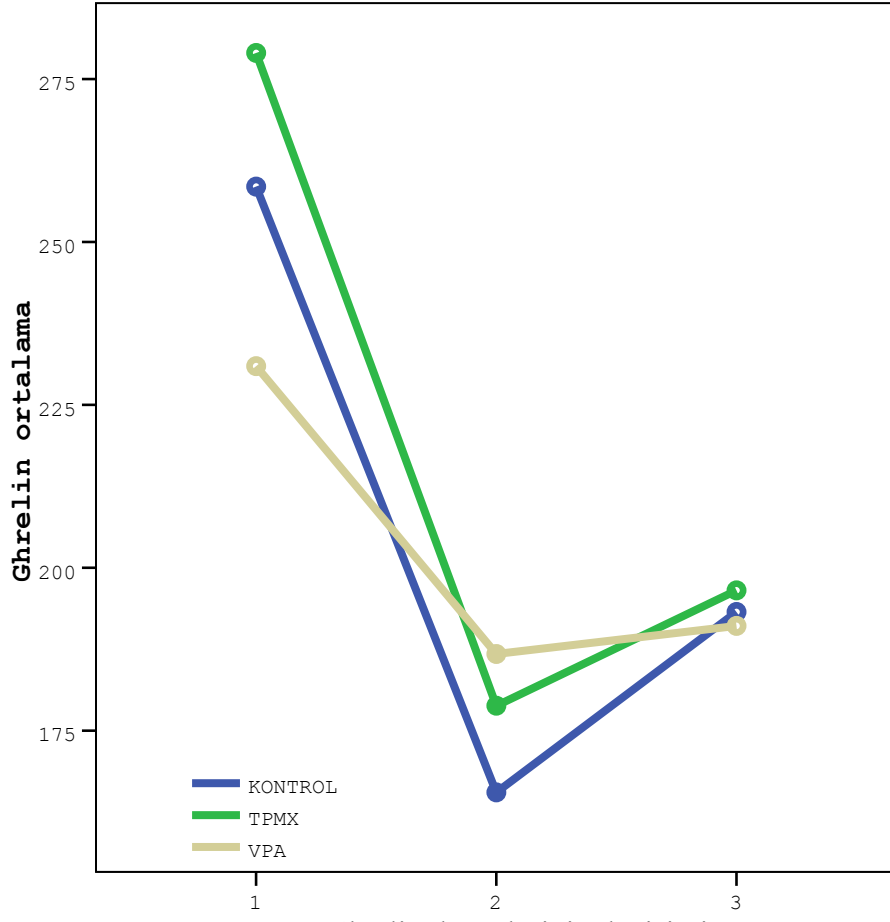
Şekil 5. Leptin düzeylerinin değişimi

Hastaların NPY değerlerinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı ($p < 0,001$). Bu değişim gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklıydı ($p < 0,001$). Bu fark 1-2 ve 1-3 ölçümler arasında istatistiksel anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,004$). Gruplar arasında NPY değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (Şekil 6).



Şekil 6. NPY düzeylerinin değişimi

Hastaların ghrelin değerlerinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı ($p < 0,001$). Bu değişim gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklıydı ($p < 0,001$). Bu fark 1-2 ve 1-3 ölçümler arasında istatistiksel anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,005$). Gruplar arasında ghrelin değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,562$) (Şekil 7).



Şekil 7. Ghrelin düzeylerinin değişimi

4. TARTIŞMA

Çocukluk çağı epilepsilerinde AEİ kullanımı başlıca tedavi seçeneğidir. Çocuk hastalar erken yaşta kullanmaya başladıkları ilaçları uzun süre kullanmak zorunda kalırlar. AEİ kullanımı bazen yaşam boyu sürmekte, çoğu zaman birden fazla ilaç kullanılmakta ve bunun sonucunda kaçınılmaz olarak çeşitli yan etkiler ortaya çıkmaktadır (42). Bu yan etkilerin bir kısmı hormon düzeylerinde değişiklikler oluşması şeklindedir. Çocukluk ve adolesan çağında çeşitli hormonların etkisi altında hızlı büyüme, kilo alımı, iskelet sistemi ve genital sistemin maturasyonu gerçekleşmektedir. Bu nedenlerle çocuklarda hormonlar üzerine etki daha da önem kazanmaktadır (42, 43). Çocukluk çağında kullanılan AEİ tedavisine bağlı yan etkiler arasında tiroid fonksiyon bozuklukları, kemik yapı değişiklikleri, boy ve vücut ağırlığı üzerine etkiler yer almaktadır. (42).

AEİ kullanan epileptik hastalarda görülen yan etkilere ilişkin birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmış olmakla beraber altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammıştır. Bu konularda çocukluk çağı ve adolesan döneme ilişkin çalışmaların sayısı da kısıtlıdır (42).

Biz bu çalışmada TPM kullanan 23 epilepsili hasta ile VPA kullanan 25 epilepsili hastada açlık (0. saat) ve postprandiyal (1. ve 2. Saat) glukoz, insülin, leptin, ghrelin ve NPY düzeylerini ölçtük ve sonuçları kontrol grubu ile kıyaslayarak AEİ kullanımının, vücut ağırlığı üzerine etkili hormonlarla etkileşimini değerlendirdik. TPM veya VPA monoterapisi alan gruplar ile kontrol grubu yaş boy, ağırlık ve VKİ bakımından, tedavi grupları da aralarında tedavi süresi ve vücut ağırlık değişimi bakımından benzer idi.

Gruplar arasında insülin-0, glukoz-0, ghrelin-1 ve ghrelin-2 değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmazken diğer değerler gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklıydı. Grupların ikili karşılaştırmalarında; kontrol grubunda NPY-1 ve NPY-2 değerleri TPM ve VPA grubundan, leptin-1 ve leptin-2 değerleri VPA grubundan istatistiksel anlamlı düşüktü. VPA grubunda insülin-2, glukoz-2, leptin-0 ve NPY-0 değerleri kontrol

ve TPM grubundan, insülin-1 ve glukoz-1 değerleri TPM grubundan istatistiksel anlamlı yüksek, ghrelin-0 değeri TPM grubundan istatistiksel anlamlı düşüktü

Hastaların glukoz, insülin, NPY ve ghrelin değerlerinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı. Bu değişim her üç parametrede de gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklıydı. Bu fark 1-2 ve 1-3 ölçümler arasında istatistiksel anlamlıydı. Gruplar arasında glukoz, insülin ve NPY değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunurken ghrelin değerlerin bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hastaların leptin değerlerinde ise zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı. Ancak gruplar arasında leptin değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Bulgularımız AEİ kullananlarda vücut ağırlığı değişimine ilişkin literatür verileri ve vücut ağırlığını etkileyen mekanizmalarda rolü olan insülin, leptin, NPY ve ghrelinin gıda alımına bağlı değişimlerine ilişkin literatür verileri ışığında aşağıda tartışılmıştır.

AEİ kullanımına bağlı klinik olarak önemli vücut ağırlığı değişimi (başlangıçtaki ağırlıktan %5 veya 5 kg değişim olarak tanımlanır) ilaçların tolere edilebilirliğinde anahtar rol oynar. Çünkü ağırlık değişimi kişinin sağlığını etkilediği gibi, görüntüsünü ve özgüvenini değiştirebilmekte ve tedaviye uyum sorunu yaratabilmektedir (44). Çalışmamızda incelenen AEİ'lerden VPA kilo alımı, TPM ise kilo kaybı şeklinde yan etki göstermektedir. Çalışmamızda VPA veya TPM monoterapisi alan epilepsi hastalarında vücut ağırlığının düzenlenmesinde rolü olan insülin, ghrelin, leptin ve NPY düzeyleri açlıkta ve standart bir kahvaltı sonrası 1. ve 2. saatlerde ölçülmüş, sonuçlar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızdaki VPA ve TPM grupları ile kontrol grubu arasında yaş, boy, ağırlık, VKİ açısından istatistiksel fark yoktu. Ayrıca TPM ve VPA tedavi gruplarında tedavi süresi ve vücut ağırlık değişimi açısından da istatistiksel fark bulunmadı. Bu durum diğer parametreler açısından grupların karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir.

VPA yaygın kullanılan geniş spektrumlu bir AEİ olup artan şekilde diğer endikasyonlar için de (bipolar hastalık, migren profilaksisi gibi) kullanılmaktadır (45). VPA tedavisi sıklıkla uzun sürelidir ve güvenliliğini değerlendirmek dikkat edilmesi gereken bir konudur. En önemli yan etkilerinden biri olan kilo alımı önemli metabolik ve endokrin anormalliklerle ilişkilidir (45, 46). Verrotti ve ark.'nın (31) çocuk ve adolesan 114 epilepsili hastada VPA tedavisinin kilo alımı üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında

24 aylık takip ile 46 hastada (%40.4) obesite geliştiği saptanmıştır. Bunların %43,5'inde (n=20) ise metabolik sendrom bulunduğu rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada VPA tedavisi alan 94 epilepsili çocukta kilo alımı %24 oranında saptanmıştır (30). VPA kullanan ve kilo alımı olan bipolar hastalarda insülin direnci, metabolik sendrom komponentleri ve adiponektin düzeyleri yaş, cinsiyet ve VKİ açısından eşleştirilmiş psikiyatrik hastalığı olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Metabolik sendrom sıklığı bipolar ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur (sırasıyla %50 ve %32, p=0.06). İnsülin direnci (HOMA-IR), abdominal obesite, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve açlık hiperglisemi iki grupta benzer sıklıkta saptanmıştır. Adiponektin düzeyleri beklenmedik bir şekilde bipolar grupta daha yüksek bulunmuştur (47). VPA kullanımına bağlı kilo alımına ilişkin başlıca çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

VPA ile tedavide kilo alımına etkili faktörler arasında cinsiyet, tedavinin süresi, puberte, nöbet tipi, tedavi öncesi VKİ bildirilmektedir (19, 45, 48). *El-Khatib* ve ark. (49) VPA tedavisi alanlarda cinsiyetin etkisini araştırdıkları çalışmalarında 55 kadın 51 erkek epilepsi hastasını incelemiştir. Kadınların erkeklere göre daha fazla sıklıkta ve daha belirgin olarak kilo aldıkları saptanmıştır. *Espinosa* ve ark. (50) adolesan ve erişkinlerde VPA-indüklü kilo alımı etkisinin küçük çocuklarda (<12 yaş) gösterilmediğini bildirmiştir. VPA'nın kilo aldırıcı etkisi üzerine genetik faktörlerin katkısını değerlendirmek amacıyla VPA tedavisi gören monozigot ikizler incelenmiştir. Çalışmada değerlendirilen ikizlerde her çift birbiri ile benzer ağırlık seyri göstermiştir. (51).

VPA indüklü kilo alımı epileptik hastalarda olduğu kadar bu ilacı kullanan diğer hasta gruplarında da önemli bir problem olmaktadır. Bipolar hastalık tedavisinde kullanılan VPA'nın kilo alımına neden olduğu bildirilmektedir (52).

VPA tedavisine bağlı kilo alımı ölümcül sonuçlar doğurabilmektedir. *Black* ve ark. (53) tarafından travmatik beyin zedelenmesi sonrası VPA tedavisini takiben belirgin kilo alımı olan ve sağ kalp yetmezliği gelişen, TPM tedavisine geçilmesine rağmen bir nöbet sırasında kardiopulmoner arrest ile kaybedilen bir vaka rapor edilmiştir.

Yapılan birçok çalışmaya rağmen VPA indüklü kilo alımına neden olan patogenetik mekanizmalar tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Bu mekanizmalarda rolü olan birçok hormon ve sitokin söz konusu olup bunlara ilişkin deneysel ve klinik çalışmalar sürmektedir. *Martin* ve ark. (54) VPA'nın vücut ağırlığı, gıda alımı, fiziksel aktivite ve hormonlar üzerine etkilerini araştırmak üzere yaptıkları randomize kontrollü çift-kör

çalışmada sağlıklı gönüllülere (n=52) VPA veya plasebo vermiştir. Başlangıçta ve 3. hafta yapılan ölçümlerde VPA grubunda kilo artışı olduğu, plasebo grubunda olmadığı saptanmıştır. Ancak gruplar arasında vücut ağırlığındaki değişim açısından istatistiksel fark bulunmamıştır. VPA glukoz düzeylerini düşürüp yeme motivasyonunu artırıcı etki göstermiştir. VPA-ilişkili kilo alımının fiziksel aktivite değişikliği veya çalışılan hormonlar nedeniyle olmadığı düşünülmüştür (54).

VPA tedavisi özellikle genç yaşta başladığında artmış insülin konsantrasyonları ile ilişkilidir. (55). *Pylvanen* ve ark. (56) çalışmalarında VPA monoterapisi alan hastaların açlık hiperinsülinemisi olduğunu ancak açlık serum proinsülin ve C-peptid düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını göstermiştir. Ayrıca proinsülin/insülin ve C-peptid/insülin oranları VPA grubunda azalmış olarak saptanmış, açlık glukoz düzeyleri de kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Çalışmada gözlenen metabolik değişikliklerin kilo alımı veya obesiteden kaynaklanmadığı düşünülmüştür. VPA'nın bizzat insülin sekresyonunu artırmadığı fakat insülin metabolizması ile etkileşimde bulunarak yüksek insülin düzeylerine ve azalmış plazma glukoz konsantrasyonlarına neden olduğu ileri sürülmüştür.

VPA ilişkili kilo alımında hiperinsülinemi faktörlerden biridir. VPA kullanan ve %49'u obes olan 81 epilepsi hastası ile %49'u obes olan 51 sağlıklı kontrolü karşılaştıran bir çalışmada ortalama insülin düzeyleri VPA grubunda yüksek bulunmuştur. VPA grubu obes ve zayıf olarak ayrılmış ve karşılık gelen obes ve zayıf kontrollerle karşılaştırıldığında da insülin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Hem obes hem de zayıf VPA kullanan epilepsi hastalarının hiperinsülinemik olması insülin direnci varlığını düşündürmüştür (57).

Çalışmamızda açlık insülin düzeyleri ortanca değeri 4,4 ile kontrol grubunda en düşük idi. VPA grubunda bu değer 6,9 olup kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (p=0,027). Buna karşılık açlık glukoz düzeyleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Mekanizması tam olarak açıklanmış olmasa da TPM'in kilo kaybettirici etkisi olduğu bilinmektedir (58, 59, 60). *Klein* ve ark. (61) TPM kullanan 22 epilepsi hastasının takibinde %59'unda VKİ'nde azalma olduğunu saptamıştır. *Reiter* ve ark. (62) uzun süre TPM tedavisi alan epilepsili çocuk hastalarda VKİ değişikliklerini incelemiş ve kilo kaybı prediktörlerini araştırmıştır. En az 12 aydır TPM alan 18 yaş altı çocuklarda bazal, 12, 24

ve 36. ayda VKİ değerleri incelenmiştir. VKİ'nin 12 ve 24. ayda belirgin azaldığı 36. ayda ise önemli bir azalma olmadığı gözlenmiştir. Tedavi öncesinde VKİ yüksek olanların ve kadınların daha fazla kilo kaybına uğradığı saptanmıştır.

TPM'in kilo kaybettirici etkisi nedeniyle epilepsi tedavisi dışında farklı kullanım endikasyonları söz konusudur. Diyabetik hastalarda kilo kaybettirici etkisi olduğu klinik olarak gösterilmiş olan TPM'in etki mekanizmasını araştıran deneysel bir çalışmada glukoz-indüklü insülin salınımındaki artış ile hiperglisemiyi düzelttiği ve bu mekanizma ile antidiyabetik etki gösterdiği öne sürülmüştür (63). Ratlarda yapılan deneysel bir çalışmada TPM'in adipozitlere doğrudan etki ile insülin-sensitize edici bir etki gösterdiği rapor edilmiştir (64). İlaç kullanmayan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda yaşam tarzını düzeltmenin yanı sıra TPM tedavisi uygulanmasının belirgin kilo kaybı ve glukoz homeostazında düzelme sağladığı bildirilmiştir (65). Kilo fazlası olan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda TPM tedavisi ile glisemik kontrolde düzelme ile kilo kaybı ve yağlanmada azalma gözlenmiştir (66, 67). Bulimia nervosa veya aşırı yeme bozukluğu olan obes hastaların tedavisinde TPM uygulanmakta ve başarılı sonuçlar rapor edilmektedir. (68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75). Tedavide kullanılan ilaçlar nedeniyle kilo alımı problemi olan bipolar hastalık, şizofreni gibi psikiyatrik hastalarda da TPM ilave ilaç olarak kullanılmakta ve alınan kiloların tekrar verilmesi sağlanmaktadır (76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90). Epilepsi, migren veya obesitenin eşlik ettiği pseudotümör serebride TPM'in kullanıldığı ve etkili olduğu rapor edilmiştir (91). Uyku-ilişkili yeme bozukluklarında ve nokturnal yeme sendromunda da TPM kullanımının yararlı olduğu bildirilmiştir (92). Çocuklarda otistik spektrum bozukluklarında kullanılan ilaçlara bağlı gelişen kilo alımına karşı denenmiş, bu popülasyonda davranış bozukluğu riskinin yüksek oluşu nedeniyle dikkatli kullanılması önerilmiştir (93). Madde bağımlılarında vücut ağırlığı kontrolünde denenmiş ancak önemli bir yararı görülmemiştir. Ancak alışma popülasyonunun küçük oluşu (n=12) bu sonucun dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmüştür (94). TPM'in zayıflatıcı etkisi esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda da denenmiş ve başarılı sonuçlar rapor edilmiştir (95). Profilaktik TPM kullanan migren hastaları ile yapılan bir çalışmada 4 aylık sürede %37'sinde kilo kaybı olduğu saptanmıştır (96).

TPM gıda alımını azaltma konusunda spesifik bir etkiye sahiptir. Muhtemelen lateral hipotalamusta glutamaterjik transmiseyona antagonizm göstererek etki eder. Bir diğer muhtemel mekanizma doğrudan enerji tüketimini stimüle ederek kilo kaybı sağlamasıdır (68).

El Yaman ve ark. (97) uzun dönem TPM tedavisinin vücut ağırlığı üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında 1-5 yıl süre ile çocuk ve erişkin 120 hastayı izlemiştir. İlk yılda başlangıç VKİ yüksek olan ve daha genç olan hastalar daha fazla kilo kaybı göstermiştir. *Ben-Menachem* ve ark. (98) TPM ile tedavi edilen epilepsi hastalarında kilo kaybının prediktörlerini araştırdıkları çalışmalarında 3 ayda hastaların %82'sinde 1 yılın sonunda %86'sında vücut ağırlıklarında azalma olduğunu saptamıştır. Kilo kaybı başlıca yağ kitlesinin azalmasına bağlı olup bundan azalmış kalori alımı sorumlu tutulmuştur. Başlangıçta VKİ yüksek olan hastaların daha fazla kilo kaybı yaşadığı saptanmıştır.

Li ve ark. (99) epilepsili çocuklarda TPM tedavisinin enerji metabolizmasını artırdığını ve bunun sonucunda kilo kaybı gözlendiğini bildirmiştir. Çalışmalarında adiponektinin metabolik regülasyonda önemli rol oynadığı da gösterilmiştir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında yaş ortalamasının 10 yaş civarında olması, VKİ ortalamalarının 20'nin altında olması VPA ve TPM'nin kilo üzerine etkilerinin belirgin olarak gözlenmemesinin nedeni olabilir. VPA grubunda vücut ağırlık değişimi ortanca değeri 0 iken TPM grubunda -0,6 olarak bulunmuş ve gruplar arasında ağırlık değişimi açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,094$).

Gil-Campos ve ark. (100) 34 obes ve 20 normal ağırlıkta prepubertal çocuk ile yaptıkları çalışmada açlık ve postprandial leptin ve ghrelin düzeyleri değerlendirilmiştir. Obeslerde açlık ve postprandial leptin düzeyleri normal çocuklara göre yüksek olarak bulunmuştur. Ghrelin düzeyleri obeslerde postprandial 3. saatte açlık düzeyine dönmüş olarak saptanmıştır. Çalışmada leptin ve bağımsız olarak ghrelin ile insülin direncinin ilişkili bulunduğu rapor edilmiştir.

Çocuklarda büyüme ve gelişme dolaşan GH konsantrasyonu ile ilişkilidir. GH düzeyleri de vücut ağırlığından etkilenmektedir. Leptinin GH aksını düzenlemede rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Prepubertal zayıf kız çocuklarında toplam GH düzeylerinin obes çocuklardan 3.9 kat fazla olduğđ, obeslerde diyet uygulamasının total GH salgılanmasını %60 artırdığı ancak yine de zayıf kız çocuklarındaki düzeyin altında kaldığı bildirilmiştir. Obeslerde ortalama leptin düzeyleri beslenme durumunda zayıflardan

6.2 kat fazla olarak saptanmıştır. Diyet durumunda toplam ortalama leptin düzeylerinde düşme olmaktadır (101).

İnsülin ve leptin arasında farklı düzeylerde karşılıklı etkileşimler söz konusudur. Epilepsili çocuklarda serum leptin ve insülin düzeylerini araştıran ve kilo alımına etki eden risk prediktörlerini inceleyen çalışmalarında *Hamed* ve ark. (29) VPA kullananlarda hiperinsülinemi ve hiperleptineminin tedavi almayan veya karbamazepin, lamotrigin ya da VPA+lamotrigin alanlara göre daha sık görüldüğünü bildirmiştir. Serum leptin düzeylerindeki artış kilo alımı olanlarda kilo alımı olmayanlardan daha fazla olarak bildirilmiştir. Kız çocukları erke çocuklarına oranla daha fazla kilo alımı göstermiştir. Leptin düzeylerinin yaş, VKİ, VPA dozu ve süresi, insülin düzeyi ile korele olduğu bildirilen çalışmada serum leptin düzeylerinin kilo alımı için sensitif bir parametre olarak görev görebileceği rapor edilmiştir. *Luef* ve ark.'nın (102) çalışmalarında VPA tedavisi alan epileptik hastalarda postprandial serum insülin düzeylerinde artış saptanmıştır. Aynı çalışmada VPA grubu ile kontrol grubunun leptin düzeylerinde anlamlı fark bulunmazken VKİ serum leptin düzeyleri ile iki grupta da pozitif korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlara göre leptin düzeylerinin yüksekliği VPA kullanımına doğrudan bağlı olmayıp VPA nedeniyle ortaya çıkan kilo alımından kaynaklanan başka mekanizmalara bağlı gibi görünmektedir (102).

Hiperinsülinemi insülin direnci varlığına bir işarettir. İnsülin direnci geliştiğinde de kanda glukoz düzeyini normal tutmak için daha fazla insülin salınımına ihtiyaç duyulmaktadır. Hiperinsülinemi de diabetes mellitus için bir risk faktörüdür. Bir yıl VPA tedavisi gören epilepsi hastalarında kilo alımı olanların kilo almamış olanlara kıyasla daha yüksek insülin düzeylerine sahip olduğu ve insülin direnci geliştirdikleri gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre VPA alımının doğrudan insülin duyarlılığını değiştirmedeği, gelişen insülin direncinin ortaya çıkan obesite ile kuvvetle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (22).

Genç ve ark. (103) TPM tedavisi alan kriptojenik epilepsili 33 premenapozal kadında yaptıkları çalışmada serum leptin ve lipid düzeylerini, insülin direncini ve antropometrik indeksi değerlendirmiştir. Tedavinin başlangıcında ve 6. ayda yapılan ölçümlerde VKİ, bel çevresi değerlerinde azalma gözlenmiştir. İnsülin direncinde belirgin düzelme gözledikleri hastalarda serum leptin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Şizofreni hastalarında olanzapin ile ilişkili kilo alımını önlemek için TPM kullanımının etkisinin araştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada TPM'in kilo kaybına yol açtığı, leptin

düzelelerini azalttığı gösterilmiştir (104). TPM tedavisi alan epileptik hastalarda serum leptin düzeylerini ve vücut ağırlığını değerlendirdikleri prospektif çalışmalarında *Theiesen* ve ark. (105) VKİ'nde belirgin azalma olduğunu, leptin düzeylerinde ise azalmaya eğilim olduğunu ancak belirgin değişiklik olmadığını saptamıştır. Başlangıçta VKİ yüksek olan hastalarda kilo kaybı daha belirgin olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda açlık leptin düzeyleri ortanca değeri VPA grubunda 10,0 olup hem TPM grubundan (ortanca 5,6) hem de kontrol grubundan (ortanca 4,9) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$, $p<0,001$).

Ghrelinin gıda alımını stimüle ettiği bilinmektedir. Bununla birlikte çocuklarda öğünle ilişkili ghrelin değişiklikleri iyi tanımlanmamıştır. Lomenick ve ark.'nın çalışmasında (106) çocuklarda karışık öğün (%60 karbohidrat, %30 yağ, %10 protein) tüketiminin ghrelin salınımı üzerine çok az etkisi olduğu, standardize kahvaltı veya öğle yemeği ardından ghrelin düzeylerinin suprese olmadığı gösterilmiştir. Seks steroidlerinin ghrelin düzeyleri üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir. Çocuklar ve erişkinlerde ghrelin sekresyon farklılıkları çocuklarda seks steroidlerinin olmayışından kaynaklanıyor olabilir. Foster ve ark. (107) obes kız çocuklarında ghrelin konsantrasyonlarının beslenme durumundan ziyade VKİ'ni yansıttığını rapor etmiştir. Zayıf kız çocuklarında görülen diurnal varyasyon obeslerde görülmemekte ve açlık durumu ghrelin düzeylerini artırmadığı gibi diurnal varyasyonu da yeniden oluşturmamaktadır (107).

VPA kullanan epileptik çocuklarda ghrelin düzeylerinde artış olduğu konusu tartışmalıdır (108). Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişen sonuçlar bildirilmekte, bazı çalışmalarda VPA kullananlarda ghrelin düzeylerinin arttığı bazı çalışmalarda ise aksine azaldığı rapor edilmektedir. Güngör ve ark. (109) VPA ile tedavi edilen prepubertal çocuklarda ghrelin düzeylerinde belirgin artış olduğunu bildirmiş ve kilo alımının ghrelin düzeylerindeki artış ile ilişkili olabileceğini rapor etmiştir. *Greco* ve ark. (110) VPA ile tedavi edilen 40 epileptik hastayı en az 2 yıl takip ettikleri çalışmalarında hastaların %37,5'inde obesite geliştiğini saptamıştır. Başlangıçta epileptik hastalar ile kontrol grubu arasında leptin, insülin, ghrelin ve adiponektin düzeyleri açısından bir fark bulunmazken iki yılın sonunda obesite gelişen hastalarda leptin ve insülin düzeyleri obes olmayanlara göre belirgin yüksek, ghrelin ve adiponektin düzeyleri ise belirgin düşük bulunmuştur. Ghrelin düzeyleri obesitede artar. Epileptik hastalar da AEİ tedavisi ile kilo alır. Normal ağırlıktaki epileptik prepubertal çocuklarda VPA tedavisinin yaş ve ağırlık olarak

eşleştirilmiş sağlıklı kişilere kıyasla ghrelin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre epilepsi tedavisi sırasında kilo alımından bağımsız olarak ghrelin salınımında azalma olduğu söylenebilir (111).

Migren hastalarında profilaktik olarak kullanılan TPM kullanımının kilo kaybına yol açtığı bildirilmiştir. Bu durumu inceleyen bir çalışmada TPM kullanan migren hastalarında 20 haftalık bir periyotta bazı parametrelerin takibi yapılarak mekanizma hakkında bilgi edinmek amaçlanmıştır. Çalışmada VKİ, vücut yağ oranı, bel ve kalça çevresi, HOMA insülin direnci, açlık adiponektin, leptin, ghrelin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), kortizol, interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) düzeyleri takip edilmiştir. Sonuçta TPM tedavisi artmış insülin duyarlılığı, artmış adiponektin konsantrasyonu ve vücutta yağ azalması ile ilişkili bulunmuştur. Ghrelin konsantrasyonlarında ise azalmaya eğilim saptanmıştır (112).

Çalışmamızda açlık ghrelin düzeylerine bakıldığında kontrol grubuna kıyasla VPA grubunun düzeyleri düşük, TPM grubunun düzeyleri ise yüksekti. Ancak hasta gruplarının ghrelin düzeyleri ile kontrol grubu düzeyi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,514$, $p=0,289$).

Aydin ve ark.'nın (113) VPA ile tedavi edilen 20 epileptik çocukta serum insülin, leptin ve NPY düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında 3 ayın sonunda ortalama VKİ, insülin, açlık insülin/glukoz oranı ve NPY düzeyleri artmış, glukoz düzeyi ise azalmış olarak bulunmuştur. Cansu ve ark.'nın (114) çalışmalarında yeni tanı konarak VPA başlanan 18 epilepsili çocuk 18 ay süre ile izlenmiş ve başlangıçta ve izlem sonunda ölçülen ağırlık, açlık glukoz, insülin, leptin, NPY ve ghrelin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Vücut ağırlığı ortalamalarındaki artış kontrol grubunda yaklaşık 5 kg iken, VPA grubunda yaklaşık 7 kg olarak saptanmıştır. VPA grubunda leptin, NPY ve ghrelin değerleri de 18 ayın sonunda başlangıç değerlerine göre anlamlı artış göstermiştir. VPA grubunun 18. ay değerleri kontrol grubundan da anlamlı yüksek bulunmuştur. Glukoz ve insülin düzeylerinde ise fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda VPA grubunun açlık NPY düzeyi ortanca değeri 57,4 olup hem kontrol grubundan (ortanca 33,9) hem de TPM grubundan (ortanca 41,1) anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,013$).

Çalışmamızda standart kahvaltı sonrası 1. ve 2. saatte insülin, glukoz, leptin, NPY ve ghrelin düzeylerinin değişimi incelendiğinde insülin değerlerinde zaman içinde anlamlı

değişim olduğu saptandı. 1. saat artan 2. saat azalan insülin değerleri VPA grubunda kontrolden yüksek, TPM grubunda ise kontrolden düşük olarak bulundu. VPA grubunun 1. ve 2. saat insülin değeri yüksekliği hem kontrol hem de TPM grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı idi. Postprandial glukoz düzeylerine bakıldığında 1. saatte TPM grubunun glukoz düzeyi hem kontrol hem de VPA grubundan anlamlı düşüktü. 2. Saatte ise TPM grubunun glukoz düzeyi kontrole benzer ancak VPA grubundan yine anlamlı düşük bulundu. VPA grubunun 2. saat glukoz düzeyi kontrol grubundan ve TPM grubundan anlamlı yüksekti. Kahvaltı sonrası 1. saat leptin düzeyi VPA grubunda hem TPM, hem kontrol grubundan 2. saatte ise kontrol grubundan anlamlı yüksekti. Kahvaltı sonrası 1. ve 2. saat VPA ve TPM gruplarının NPY düzeyleri kontrol grubundan anlamlı yüksekti. Kahvaltı sonrası açlık düzeyine göre düşme gösteren ghrelin düzeyleri açısından ise gruplar arasında fark yoktu.

Sonuç olarak VPA grubunda açlıkta ve postprandiyal yüksek insülin düzeylerine karşılık kan şekerinin düşük olmaması insülin direncine işaret etmektedir. VPA grubunun leptin ve NPY düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Ghrelin düzeylerinde hasta gruplarında kontrole göre önemli bir fark saptanmamıştır.

AEİ'lerin vücut ağırlığı üzerine etkilerini ve mekanizmaları bilmek özellikle gelişim çağındaki çocukların ilaç yan etkilerine bağlı istenmeyen sonuçlardan korunması için büyük önem taşımaktadır. Risk faktörlerini ve yan etki mekanizmalarında rolü olan etkenleri bilmek hastaların takibinde ve ilaç seçiminde yardımcı olacaktır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çocukluk çağı epilepsilerinde uzun süre kullanılan antiepileptik ilaçlar özellikle hormonlar üzerine etki ederek organizmadaki çeşitli fonksiyonları etkilemektedirler. Antiepileptik ilaçların en sık görülen önemli yan etkilerinden biri vücut ağırlığı üzerine olan etkileridir. Kilo alımı veya kilo kaybı şeklinde görülebilen bu etki özellikle tüm fonksiyonel süreçlerin dinamik olduğu gelişim çağında istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir.

Çalışmamızda en az 6 aydır VPA monoterapisi alan epilepsili çocuklarda açlıkta ve postprandiyal olarak yüksek insülin düzeylerine karşılık kan şekerinin düşük bulunmaması insülin direncine işaret etmektedir. VPA grubunun leptin ve NPY düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Ghrelin düzeylerinde VPA veya TPM alan hasta gruplarında kontrole göre önemli bir fark saptanmamıştır. AEİ'ların vücut ağırlığı üzerine etkilerini ve mekanizmaları bilmek özellikle gelişim çağındaki çocukların ilaç yan etkilerine bağlı istenmeyen sonuçlardan korunması için büyük önem taşımaktadır.

6. TÜRKÇE ÖZET

Epilepsi tedavisinde başlıca seçenek olan antiepileptik ilaçlar (AEİ) uzun süreler hatta bazen hayat boyu kullanılmakta ve genellikle birden fazla ilaç kullanımı gerekmektedir. Bu durum çeşitli yan etkilerin ortaya çıkmasını da kaçınılmaz kılmaktadır. Çocuklukta ve adolesan dönemde organizmada önemli dinamik süreçler yaşanmaktadır. Bu dönemdeki yan etkiler de özellikle önem taşımakta, ciddi ve kalıcı sonuçlara yol açabilmektedir.

AEİ'lar ile vücut ağırlığı arasındaki ilişkiye dair kanıtlar giderek artmaktadır. Bu çalışmada değerlendirilen valproik asit (VPA) kilo alımına, topiramate (TPM) ise kilo kaybına neden olmaktadır. Ancak altta yatan mekanizmalara ilişkin bilgiler sınırlıdır. Mekanizmada rolü olan hormonlara ilişkin deneysel ve klinik çalışmalar sürmektedir.

Bu çalışmada, topiramate veya valproik asit monoterapisi alan epilepsili çocuklarda insülin, leptin, nöropeptit Y ve ghrelin düzeylerinin ve kahvaltı sonrası değişimlerinin incelenmesi ve sonuçların kontrol grubu ile kıyaslanması planlanmıştır. TPM veya VPA kullanımı ile adı geçen hormonların nasıl etkilendiklerini saptamak amaçlanmıştır.

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğine başvuran ve İLAE-1989'a göre idiyopatik jeneralize veya lokalizasyonla ilişkili idiyopatik epilepsi tanısı almış olan 48 hasta ve sağlam çocuk polikliniğine başvuran 25 kontrol ile yapılmıştır. En az 6 aydır VPA (n=25) veya TPM (n=23) monoterapisi alan hastalarda ayrıntılı öykü alınmış, fizik ve nörolojik muayenesinin tam yapılmış olması ve tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri dahil rutin biokimya tetkiklerinin, EEG, MRG gibi epilepsi takibinde rutin olarak yapılan tetkiklerinin eksiksiz olması şartı aranmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarında yaş, boy, ağırlık ve VKİ açısından, TPM veya VPA alan hastaların tedavi süreleri ve vücut ağırlıkları değişimi açısından fark saptanmamıştır.

VPA grubunda açlıkta ve postprandiyal yüksek insülin düzeylerine karşılık kan şekerinin düşük olmaması insülin direncine işaret olarak değerlendirilmiştir. VPA grubunun leptin ve NPY düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Ghrelin düzeylerinde hasta gruplarında kontrole göre önemli bir fark saptanmamıştır.

AEİ'ların vücut ağırlığı üzerine etkilerini ve mekanizmaları bilmek özellikle gelişim çağındaki çocukların ilaç yan etkilerine bağlı istenmeyen sonuçlardan korunması için büyük önem taşımaktadır.

7. İNGİLİZCE ÖZET

Antiepileptic drugs (AED), which are the first choice in the treatment of epilepsy, are used for a long time, even lifelong, and usually multidrug use is required; thus, various side effects are inevitable. Substantial dynamic processes are experienced during childhood and in adolescent period. Side effects in these periods are particularly important and may lead to severe and permanent outcomes.

Evidences concerning the association between AEDs and body weight are gradually increasing. Valproic acid (VPA), which has been evaluated in the present study, causes weight gain, whereas topiramate (TPM) causes weight loss. However, information about underlying mechanisms is limited. Experimental and clinical studies on hormones that play a role in the mechanism are ongoing.

In the present study, it was planned to investigate the insulin, leptin, neuropeptide Y, and ghrelin levels and the change after breakfast in the children with epilepsy that were receiving topiramate or valproic acid monotherapy, as well as to compare the results with those of the control group. It was aimed to determine how the above-mentioned hormones are affected with TPM or VPA use.

The present study included 48 patients that presented to Karadeniz Technical University Medical Faculty Pediatric Neurology Department and diagnosed with idiopathic generalized or idiopathic localization-related epilepsy according to ILAE-1989, as well as 25 controls that presented to the Healthy Child outpatient clinic. Detailed anamnesis was obtained from those receiving VPA (n=25) or TPM (n=23) monotherapy for at least six months, and complete physical and neurological examination, complete blood count, routine biochemical analyses including hepatic function test, and routine examination for epilepsy monitoring including EEG and MRI are required.

No difference was determined between the patient and control groups in terms of age, height, weight and BMI, as well as between the patients receiving TPM or VPA in terms of therapy duration and changes in body weight.

Blood glucose levels' not being low despite high fasting and postprandial insulin levels in the VPA group was considered as insulin resistance. Leptin and NPY levels were also found high in the VPA group. No significant difference was identified between the patient groups and the controls in terms of ghreline levels.

Being aware of the effects and mechanisms of AED on body weight is of great importance because of protecting the children in developmental period in particular from unintended results due to side effects of these drugs.

8. KAYNAKLAR

1. Scharfman HE: The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7(4): 348-354, 2007.
2. Troester M, Rekate HL: Pediatric seizure and epilepsy classification: why is it important or is it important? *Semin Pediatr Neurol*, 16(1):16-22, 2009.
3. Werhahn KJ: Epilepsy in the elderly. *Dtsch Arztebl Int*, 106(9): 135-142, 2009.
4. Starreveld E, Starreveld AA: Status epilepticus. Current concepts and management. *Can Fam Physician*, 46: 1817-1823, 2000.
5. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT: Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol*, 6(6): 533-543, 2007.
6. Neville BGR: Epilepsy in childhood. *Forthnightly review. BMJ*, 315: 924-930, 1997.
7. Adams SM, Knowles PD: Evaluation of a first seizure. *Am Fam Physician*, 75(9): 1342-1347, 2007.
8. Arts WF, Geerts AT: When to start drug treatment for childhood epilepsy: the clinical-epidemiological evidence. *Eur J Paediatr Neurol*, 13(2): 93-101, 2009.
9. Brodie MJ: Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure*, 19(10): 650-655, 2010.
10. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D: Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*, 9(4): 353-412, 2007.
11. Okada A, Onishi Y, Yagen B, Shimshoni JA, Kaufmann D, Bialer M, Fujiwara M: Tetramethylcyclopropyl analogue of the leading antiepileptic drug, valproic acid:

- evaluation of the teratogenic effects of its amide derivatives in NMRI mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 82(9): 610-621, 2008.
12. Kayaalp SO: *Tıbbi Farmakoloji*. 10. baskı. Hacettepe-Taş Yayınları, Ankara, 2002, s. 1008-1025.
 13. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F: Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev*, 12(5): e32-43, 2011
 14. Gaspari CN, Guerreiro CA: Modification in body weight associated with antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr*, 68(2): 277-281, 2010
 15. Masuccio F, Verrotti A, Chiavaroli V, de Giorgis T, Giannini C, Chiarelli F, Mohn A: Weight gain and insulin resistance in children treated with valproate: the influence of time. *J Child Neurol*, 25(8): 941-947, 2010.
 16. Egger J, Brett EM: Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 283(6291): 577-581, 1981.
 17. Easter D, O'Bryan-Tear CG, Verity C: Weight gain with valproate or carbamazepine--a reappraisal. *Seizure*, 6(2): 121-125, 1997.
 18. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de Martino M, Morgese G, Chiarelli F: Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology*, 53(1): 230-232, 1999.
 19. Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q: Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol*, 14(8): 490-495, 1999.
 20. Rättyä J, Vainionpää L, Knip M, Lanning P, Isojärvi JI. The effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics*, 103(3): 588-593, 1999.
 21. Demir E, Aysun S: Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol*, 22(5): 361-364, 2000.

22. Verrotti A, Basciani F, De Simone M, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F: Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. *J Child Neurol*, 17(4): 265-268, 2002.
23. Biton V, Levisohn P, Hoyler S, Vuong A, Hammer AE: Lamotrigine versus valproate monotherapy-associated weight change in adolescents with epilepsy: results from a post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial. *J Child Neurol*, 18(2): 133-139, 2003.
24. El-Khayat HA, Abd El-Basset FZ, Tomoum HY, Tohamy SM, Zaky AA, Mohamed MS, Hakky SM, El Barbary NS, Nassef NM: Physical growth and endocrinal disorders during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Epilepsia*, 45(9): 1106-1115, 2004.
25. Verrotti A, Greco R, Latini G, De Simone M, Chiarelli F: Obesity and plasma concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in epileptic girls treated with valproate. *Neuroendocrinology*, 79(3): 157-162, 2004.
26. Mikkonen K, Knip M, Pakarinen AJ, Lanning P, Isojärvi JI, Vainionpää LK: Growth and lipid metabolism in girls and young women with epilepsy during pubertal maturation. *Epilepsia*, 46(7): 1114-1120, 2005.
27. de Vries L, Karasik A, Landau Z, Phillip M, Kiviti S, Goldberg-Stern H: Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. *Epilepsia*, 48(3): 470-477, 2007.
28. Rauchenzauner M, Haberlandt E, Scholl-Bürgi S, Ernst B, Hoppichler F, Karall D, Ebenbichler CF, Rostasy K, Luef G: Adiponectin and visfatin concentrations in children treated with valproic acid. *Epilepsia*, 49(2): 353-357, 2008.
29. Hamed SA, Fida NM, Hamed EA: States of serum leptin and insulin in children with epilepsy: risk predictors of weight gain. *Eur J Paediatr Neurol*, 13(3): 261-268, 2009.
30. Sharpe C, Wolfson T, Trauner DA: Weight gain in children treated with valproate. *J Child Neurol*, 24(3): 338-341, 2009.

31. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F: The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia*, 51(2): 268-273, 2010.
32. Topiramate, Pubchem Compound. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pccompound>. Erişim tarihi: 10.05.2011
33. Hwang H, Kim KJ: New antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev*, 30(9): 549-555, 2008.
34. Hamed SA: Leptin and insulin homeostasis in epilepsy: relation to weight adverse conditions. *Epilepsy Res*, 75(1): 1-9, 2007.
35. McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B, Keck PE Jr, Pope HG, Hudson JI: Role of antiepileptic drugs in the management of eating disorders. *CNS Drugs*, 23(2): 139-156, 2009.
36. Jallon P, Picard F: Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf*, 24(13): 969-978, 2001.
37. Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G, Trinkla E, Hengster P: Valproic acid modulates islet cell insulin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Res*, 55(1-2): 53-58, 2003.
38. Lagace DC, McLeod RS, Nachtigal MW: Valproic acid inhibits leptin secretion and reduces leptin messenger ribonucleic acid levels in adipocytes. *Endocrinology*, 145(12):5493-5503, 2004.
39. Bellone S, Castellino N, Broglio F, Rapa A, Vivenza D, Radetti G, Bellone J, Gottero C, Ghigo E, Bona G: Ghrelin secretion in childhood is refractory to the inhibitory effect of feeding. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(4): 1662-1665, 2004.
40. Sedláčková D, Dostálová I, Hainer V, Beranová L, Kvasničková H, Hill M, Haluzík M, Nedvídková J: Simultaneous decrease of plasma obestatin and ghrelin levels after a high-carbohydrate breakfast in healthy women. *Physiol Res*, 57 (Suppl. 1): S29-S37, 2008.

41. Sedláčková D, Kopečková J, Papežová H, Vybíral S, Kvasničková H, Hill M, Nedvídková J: Changes of plasma obestatin, ghrelin and NPY in anorexia and bulimia nervosa patients before and after a high-carbohydrate breakfast. *Physiol Res*, 60(1): 165-173, 2011.
42. Cansu A: Antiepileptic drugs and hormones in children. *Epilepsy Res*, 89(1): 89-95, 2010.
43. Opaleke A, Helmers SL: Hormonal consequences of epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*, 14(4): 189-195, 2007.
44. Biton V: Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*, 17(11): 781-791, 2003.
45. Verrotti A, la Torre R, Trotta D, Mohn A, Chiarelli F: Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Horm Res*, 71(3): 125-131, 2009.
46. Reynolds MF, Sisk EC, Rasgon NL: Valproate and neuroendocrine changes in relation to women treated for epilepsy and bipolar disorder: a review. *Curr Med Chem*, 14(26): 2799-2812, 2007.
47. Elmslie JL, Porter RJ, Joyce PR, Hunt PJ, Shand BI, Scott RS: Comparison of insulin resistance, metabolic syndrome and adiponectin in overweight bipolar patients taking sodium valproate and controls. *Aust N Z J Psychiatry*, 43(1): 53-60, 2009.
48. Wirrell EC: Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol*, 28(2): 126-129, 2003.
49. El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, Trinkka E, Unterberger I, Bauer G, Luef GJ: Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure*, 16(3): 226-232, 2007.
50. Espinosa PS, Salazar JC, Yu L, Mendiondo MS, Robertson WC, Baumann RJ. Lack of valproic acid-associated weight gain in prepubertal children. *Pediatr Neurol*, 39(3): 177-180, 2008.

51. Klein KM, Hamer HM, Reis J, Schmidtke J, Oertel WH, Theisen FM, Hebebrand J, Rosenow F: Weight change in monozygotic twins treated with valproate. *Obes Res*, 13(8): 1330-1334, 2005.
52. Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, Rosa AR, Scott J, Vieta E: Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand*, 118(1): 4-18, 2008.
53. Black DN, Althoff RR, Daye K, Pelletier CA: Lethal obesity associated with sodium valproate in a brain-injured patient. *Cogn Behav Neurol*, 18(2): 98-101, 2005.
54. Martin CK, Han H, Anton SD, Greenway FL, Smith SR: Effect of valproic acid on body weight, food intake, physical activity and hormones: results of a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*, 23(7): 814-825, 2009.
55. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J: Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 8(3): 643-648, 2006.
56. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J: Characterization of insulin secretion in Valproate-treated patients with epilepsy. *Epilepsia*, 47(9): 1460-1464, 2006.
57. Pylvänen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Isojärvi JI: Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia*, 43(5): 514-517, 2002.
58. Khazaal Y, Zullino DF: Topiramate-induced weight loss is possibly due to the blockade of conditioned and automatic processes. *Eur J Clin Pharmacol*, 63(9): 891-892; author reply 893, 2007.
59. Halpern A: Topiramate may help reduce weight and blood pressure in obese people. *Commentary. Evid Based Cardiovasc Med*, 9(4): 258-260, 2005.
60. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruyssen F, Fitchet M; OBES-002 Study Group: A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(11): 1399-13410, 2004.

61. Klein KM, Theisen F, Knake S, Oertel WH, Hebebrand J, Rosenow F, Hamer HM: Topiramate, nutrition and weight change: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(5): 590-593, 2008.
62. Reiter E, Feucht M, Hauser E, Freilinger M, Seidl R: Changes in body mass index during long-term topiramate therapy in paediatric epilepsy patients--a retrospective analysis. *Seizure*, 13(7): 491-493, 2004.
63. Liang Y, Chen X, Osborne M, DeCarlo SO, Jetton TL, Demarest K: Topiramate ameliorates hyperglycaemia and improves glucose-stimulated insulin release in ZDF rats and db/db mice. *Diabetes Obes Metab*, 7(4): 360-369, 2005.
64. Wilkes JJ, Nelson E, Osborne M, Demarest KT, Olefsky JM: Topiramate is an insulin-sensitizing compound in vivo with direct effects on adipocytes in female ZDF rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 288(3): E617-624, 2005.
65. Stenlöf K, Rössner S, Vercruysse F, Kumar A, Fitchet M, Sjöström L; OBDM-003 Study Group: Topiramate in the treatment of obese subjects with drug-naive type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 9(3): 360-368, 2007.
66. Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Cederholm J, Liang Y, Vercruysse F, Smith U: Weight loss and metabolic effects of topiramate in overweight and obese type 2 diabetic patients: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Int J Obes (Lond)*, 31(7): 1140-1147, 2007.
67. Toplak H, Hamann A, Moore R, Masson E, Gorska M, Vercruysse F, Sun X, Fitchet M: Efficacy and safety of topiramate in combination with metformin in the treatment of obese subjects with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Obes (Lond)*, 31(1): 138-146, 2007.
68. Leombruni P, Lavagnino L, Fassino S: Treatment of obese patients with binge eating disorder using topiramate: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 5: 385-392, 2009.
69. Arbaizar B, Gómez-Acebo I, Llorca J: Efficacy of topiramate in bulimia nervosa and binge-eating disorder: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*, 30(5): 471-475, 2008.
70. McElroy SL, Hudson JI, Capece JA, Beyers K, Fisher AC, Rosenthal NR; Topiramate Binge Eating Disorder Research Group: Topiramate for the treatment of binge eating

- disorder associated with obesity: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*, 61(9): 1039-1048, 2007.
71. Nickel C, Tritt K, Muehlbacher M, Pedrosa Gil F, Mitterlehner FO, Kaplan P, Lahmann C, Leiberich PK, Krawczyk J, Kettler C, Rother WK, Loew TH, Nickel MK: Topiramate treatment in bulimia nervosa patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Eat Disord*, 38(4): 295-300, 2005.
72. Guerdjikova AI, Kotwal R, McElroy SL: Response of recurrent binge eating and weight gain to topiramate in patients with binge eating disorder after bariatric surgery. *Obes Surg*, 15(2): 273-277, 2005.
73. De Bernardi C, Ferraris S, D'Innella P, Do F, Torre E: Topiramate for binge eating disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(2): 339-341, 2005.
74. Zilberstein B, Pajeccki D, Garcia de Brito AC, Gallafrio ST, Eshkenazy R, Andrade CG: Topiramate after adjustable gastric banding in patients with binge eating and difficulty losing weight. *Obes Surg*, 14(6): 802-805, 2004.
75. McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE Jr, Rosenthal NR, Karim MR, Kamin M, Hudson JI: Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*, 160(2): 255-261, 2003.
76. Schneiderhan ME, Marvin R: Is acetazolamide similar to topiramate for reversal of antipsychotic-induced weight gain? *Am J Ther*, 14(6): 581-584, 2007.
77. Khazaal Y, Chatton A, Rusca M, Preisig M, Zullino D: Long-term topiramate treatment of psychotropic drug-induced weight gain: a retrospective chart review. *Gen Hosp Psychiatry*, 29(5): 446-449, 2007.
78. Egger C, Muehlbacher M, Schatz M, Nickel M: Influence of topiramate on olanzapine-related weight gain in women: an 18-month follow-up observation. *J Clin Psychopharmacol*, 27(5): 475-478, 2007.
79. Lévy E, Agbokou C, Ferreri F, Chouinard G, Margolese HC: Topiramate-induced weight loss in schizophrenia: a retrospective case series study. *Can J Clin Pharmacol*, 14(2): e234-239, 2007.

80. McElroy SL, Frye MA, Altshuler LL, Suppes T, Helleman G, Black D, Mintz J, Kupka R, Nolen W, Leverich GS, Denicoff KD, Post RM, Keck PE Jr: A 24-week, randomized, controlled trial of adjunctive sibutramine versus topiramate in the treatment of weight gain in overweight or obese patients with bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 9(4): 426-434, 2007.
81. Tramontina S, Zeni CP, Pheula G, Rohde LA: Topiramate in adolescents with juvenile bipolar disorder presenting weight gain due to atypical antipsychotics or mood stabilizers: an open clinical trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 17(1): 129-134, 2007.
82. Kotwal R, Guerdjikova A, McElroy SL, Keck PE Jr: Lithium augmentation of topiramate for bipolar disorder with comorbid binge eating disorder and obesity. *Hum Psychopharmacol*, 21(7): 425-431, 2006.
83. Chengappa KN, Chalasani L, Brar JS, Parepally H, Houck P, Levine J: Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review. *Clin Ther*, 24(10): 1576-1584, 2002.
84. 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*, 82(1): 115-117, 2006.
85. Lin YH, Liu CY, Hsiao MC: Management of atypical antipsychotic-induced weight gain in schizophrenic patients with topiramate. *Psychiatry Clin Neurosci*, 59(5): 613-615, 2005.
86. Ko YH, Joe SH, Jung IK, Kim SH: Topiramate as an adjuvant treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. *Clin Neuropharmacol*, 28(4): 169-75, 2005.
87. Kirov G, Tredget J: Add-on topiramate reduces weight in overweight patients with affective disorders: a clinical case series. *BMC Psychiatry*, 5: 19, 2005.
88. Vieta E, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Corbella B, Torrent C, Comes M, Reinares M, Brugue E: Effects on weight and

- outcome of long-term olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 24(4): 374-378, 2004.
89. Gupta S, Masand PS, Frank BL, Lockwood KL, Keller PL: Topiramate in Bipolar and Schizoaffective Disorders: Weight Loss and Efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2(3): 96-100, 2000.
90. Cates ME, Feldman JM, Boggs AA, Woolley TW, Whaley NP: Efficacy of add-on topiramate therapy in psychiatric patients with weight gain. *Ann Pharmacother*, 42(4): 505-510, 2008.
91. Alore PL, Jay WM, Macken MP: Topiramate, pseudotumor cerebri, weight-loss and glaucoma: an ophthalmologic perspective. *Semin Ophthalmol*, 21(1): 15-17, 2006.
92. Winkelman JW: Treatment of nocturnal eating syndrome and sleep-related eating disorder with topiramate. *Sleep Med*, 4(3): 243-246, 2003.
93. Canitano R: Clinical experience with Topiramate to counteract neuroleptic induced weight gain in 10 individuals with autistic spectrum disorders. *Brain Dev*, 27(3): 228-232, 2005.
94. Chiu YH, Lee TH, Shen WW: Use of low-dose topiramate in substance use disorder and bodyweight control. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61(6): 630-633, 2007.
95. Tonstad S, Tykarski A, Weissgarten J, Ivleva A, Levy B, Kumar A, Fitchet M: Efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects with essential hypertension. *Am J Cardiol*, 96(2): 243-251, 2005.
96. Alberici A, Borroni B, Manelli F, Griffini S, Zavarise P, Padovani A, Dalla Volta G: Topiramate weight loss in migraine patients. *J Neurol Sci*, 278(1-2): 64-65, 2009.
97. El Yaman SH, Mroueh SM, Sinno DD, Mikati MA: Long-term patterns of weight changes during topiramate therapy: an observational study. *Neurology*, 69(3): 310-311, 2007.
98. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagge A, Smith U: Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res*, 11(4): 556-562, 2003.

99. Li HF, Zou Y, Xia ZZ, Gao F, Feng JH, Yang CW: Effects of topiramate on weight and metabolism in children with epilepsy. *Acta Paediatr*, 98(9): 1521-1525, 2009.
100. Gil-Campos M, Aguilera CM, Ramirez-Tortosa MC, Cañete R, Gil A: Fasting and postprandial relationships among plasma leptin, ghrelin, and insulin in prepubertal obese children. *Clin Nutr*, 29(1): 54-59, 2010.
101. Kasa-Vubu JZ, Barkan A, Olton P, Meckmongkol T, Carlson NE, Foster CM: Incomplete modified fast in obese early pubertal girls leads to an increase in 24-hour growth hormone concentration and a lessening of the circadian pattern in leptin. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(4): 1885-1893, 2002.
102. Luef G, Abraham I, Hoppichler F, Trinkka E, Unterberger I, Bauer G, Lechleitner M: Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism*, 51(10): 1274-1278, 2002.
103. Genc BO, Dogan EA, Dogan U, Genc E: Anthropometric indexes, insulin resistance, and serum leptin and lipid levels in women with cryptogenic epilepsy receiving topiramate treatment. *J Clin Neurosci*, 17(10): 1256-1259, 2010.
104. Narula PK, Rehan HS, Unni KE, Gupta N: Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*, 118(1-3): 218-223, 2010.
105. Theisen FM, Beyenburg S, Gebhardt S, Kluge M, Blum WF, Remschmidt H, Elger CE, Hebebrand J: A prospective study of body weight and serum leptin levels in patients treated with topiramate. *Clin Neuropharmacol*, 31(4): 226-230, 2008.
106. Lomenick JP, Clasey JL, Anderson JW: Meal-related changes in ghrelin, peptide YY, and appetite in normal weight and overweight children. *Obesity (Silver Spring)*, 16(3): 547-552, 2008.
107. Foster CM, Barkan A, Kasa-Vubu JZ, Jaffe C: Ghrelin concentrations reflect body mass index rather than feeding status in obese girls. *Pediatr Res*. 62(6): 731-734, 2007.

108. Aydin S, Dag E: Does ghrelin really increase in epileptic children treated with valproate? *J Child Neurol*, 23(9): 1084, 2008.
109. Gungor S, Yücel G, Akinci A, Tabel Y, Ozerol IH, Yologlu S: The role of ghrelin in weight gain and growth in epileptic children using valproate. *J Child Neurol*, 22(12): 1384-1388, 2007.
110. Greco R, Latini G, Chiarelli F, Iannetti P, Verrotti A: Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology*, 65(11): 1808-1809, 2005.
111. Prodam F, Bellone S, Casara G, De Rienzo F, Grassino EC, Bonsignori I, Demarchi I, Rapa A, Radetti G, Bona G: Ghrelin levels are reduced in prepubertal epileptic children under treatment with carbamazepine or valproic acid. *Epilepsia*, 51(2): 312-315, 2010.
112. Schütt M, Brinkhoff J, Drenckhan M, Lehnert H, Sommer C: Weight reducing and metabolic effects of topiramate in patients with migraine--an observational study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 118(7): 449-452, 2010.
113. Aydin K, Serdaroglu A, Okuyaz C, Bideci A, Gucuyener K: Serum insulin, leptin, and neuropeptide y levels in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol*, 20(10): 848-851, 2005.
114. Cansu A, Serdaroglu A, Çamurdan O, Hırfanoğlu T, Cinaz P. Serum insulin, cortisol, leptin, neuropeptide Y, galanin and ghrelin levels in epileptic children receiving valproate. *Horm Res Paediatr*, 2011