

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI**

**TOPİRAMATIN PREPUBERTAL EPİLEPSİLİ
ÇOCUKLARDA VÜCUT AĞIRLIĞI VE GHRELİN,
LEPTİN VE NÖROPEPTİD-Y DÜZEYLERİNE
ETKİSİ**

**Dr. A. Aysima AKTÜRK ÖZÇELİK
ÇOCUK NÖROLOJİSİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.AYŞE SERDAROĞLU**

ANKARA-2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Tablolar dizini	II
Sekiller dizini	III
Kısaltmalar dizini	IV
TEŞEKKÜR	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. EPİLEPSİ	3
2.1.1. Tanım, Epidemiyoloji	
2.1.2. Sınıflama	
2.1.3. Tedavi	
2.1.4. Antiepileptik ilaç seçimi ve etki mekanizmaları	
2.1.5. Antiepileptik ilaç yan etkileri	
2.1.6. Antiepileptik ilaç kullanımının ağırlık üzerine etkisi	
2.2. ENERJİ DENGESİ VE BESLENME	9
2.3 TOPİRAMAT	11
2.4. LEPTİN.....	12
2.5 NÖROPEPTİD Y	14
2.5.1. Nöronal eksitabiliteye etkisi	
2.5.2. Topiramat kullanımının NPY üzerine etkileri	
2.6. GHRELİN.....	17
2.6.1. Ghrelinin enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri	
2.7. İNSÜLİN	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR.....	25
5. TARTISMA.....	33
6. SONUÇLAR	41
7. ÖZET	42
8. SUMMARY	43
9. KAYNAKLAR	44
10. EK TABLOLAR.....	56

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo I. Antiepileptik ilaç yan etkileri	6
Tablo II. Antiepileptik ilaçların ağırlık üzerine etkileri	8
Tablo III. Oreksijenik (iştah açıcı) ve anoreksijenik (iştah azaltıcı) moleküller	9
Tablo IV. Ghrelin düzeylerini arttıran ve azaltan nedenler	18
Tablo V. Olguların tedavi öncesi (0.), 6. ve 12. ay ortalama ağırlık boy, VKİ, serum insülin, glukoz, kortizol, leptin, ghrelin, NPY düzeyleri ve AİGO'ları.....	26
Tablo VI. Olguların cinsiyet açısından; tedavi öncesi (0.), 3. ve 6. ay ortalama ağırlık, boy, VKİ, serum glukoz, insülin, kortizol, leptin, NPY, Ghrelin, IGF düzeyleri ve AİGO'ları.....	30
Tablo VII. Olguların cinsiyete göre karşılaştırılması	32

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Hipotalamik nukleuslar, nöropeptidler ve iştah düzenleyici mekanizma	10
Şekil 2. VKİ' ndeki değişim	27
Şekil 3: Serum insülin düzeyindeki değişiklikler	27
Şekil 4: Serum kortizol düzeyindeki değişim	28
Şekil 5: Serum leptin düzeylerindeki değişiklikler	28
Şekil 6: VKİ 'deki değişim	31

KISALTMALAR DİZİNİ

ARC:Arkuat nükleus
ACTH: Adrenokortikotropik hormon
AgRP :Agouti ilişkili peptid
AEİ :Antiepileptik ilaç
BUN: Kan üre azotu
CBZ: karbamazepin
CRH :Kortikotropin salıcı hormon
DDT: Düşük doz topiramat
DMN: dorsomedial nucleus
EEG :Elektroensefalogram
FB:Fenobarbital
GABA :Gamma amino butirik asit
GH :Büyüme hormonu
GHRH :Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
ILAE :International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)
LGT: Lamotrijine
LHA: lateral hipotalamik alan
MSS :Merkezi sinir sistemi
MRG :Manyetik rezonans görüntüleme
MCH: Melanosit konsantre edici hormon
NMDA : N-metil D-aspartat
NPY : Nöropeptid –y
OXC: okskarbazepin
PHT: Fenitoin
PTH : Parathormon
PVN: paraventricular nucleus
POMC :Propiomelanocortin
SDS :Standart deviasyon skoru
TPM: Topiramat
TRH: Tiroid salgılatıcı hormon
VGB: Vigabatrin
VKİ :Vücut kitle indeksi
VMN: ventromedial nucleus
VPA :Valproat
YDT: Yüksek doz topiramat

TEŞEKKÜR

Yan Dal Uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve birikimlerini aktararak yolumu aydınlatan, birçok konuda kendime örnek aldığım değerli hocalarım Prof.Dr.Ayşe Serdaroğlu, Prof.Dr. Kıvılcım Gücüyener ve Doç. Dr. Ercan Demir başta olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma, Çocuk Endokrinoloji Laboratuvarının imkanlarını sağlayan Prof.Dr.Peyami Cinaz ve Prof.Dr.Aysun Bideci'ye sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Ayrıca numuneleri büyük bir özveri ile çalışan Biyolog Elif Taç Ayvalı'ya, istatistiklerin yapılmasında emeği geçen Uzm.Psikolog A.Şebnem Soysal'a ve eğitim sürem boyunca birlikte olduğum asistan, teknisyen ve personel tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

GİRİŞ VE AMAÇ

Nöbet bir grup serebral nöronun ani, anormal ve aşırı boşalmasına bağlı olarak geçici belirti ve/veya bulguların ortaya çıkmasıdır. İlk kez Hipokrat tarafından bir beyin hastalığı olarak görülen epilepsi ise, beynin epileptik nöbetler oluşmasına yatkınlığı ve bu durumun bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlarının görülebileceği bir klinik tablo olarak tanımlanabilir (43). Topiramet'in kimyasal yapısı 2, 3, 4, 5-Bis-O-(1-metil) etilen, B-D-fruktopranoz-sulfamattır. Araştırmalar geniş spektrumlu etki mekanizmasına sahip yeni antikonvulzanlardan topiramatin, duygudurum, anksiyete, alkol, madde kullanımı, yeme bozukluklarında, ağırlı sendromlarda etkili olabileceği bildirilmektedir. Bunun yanında topiramet kullanan hastalarda diğer antikonvulzanlardan, duygudurum düzenleyicilerden, antipsikotiklerden, farklı olarak kilo kaybı bildirimleri dikkat çekicidir (31,32,48). Kilo kaybının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte; glutamerjik sistem üzerindeki antagonistik etki ve/veya karbonik anhidraz enzimine etkisiyle tat duyusunu değiştirerek yol açabileceği bildirilmiştir (79). Diğer taraftan iştah değişikliklerinde leptin, nöropeptid-y ve ghrelinin önemli etkileri vardır. Leptin'in ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (95). Ghrelin, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir peptit hormondur (101).

Topiramet kullanan epilepsili çocuklarda iştah üzerine olan çalışmalar kısıtlıdır. Literatürde çocuklarda nöropeptid-y ve ghrelin ile ilgili araştırma bulunmamaktadır.

Bu alıřma ile;

Topiramatin prepubertal epileptik çocuklarda vücut ağırlığı ve iştah ile ilişkili olan peptidler; ghrelin, leptin ve nöropeptid-y düzeylerine etkisi ve bu değişkenlerin çocuklardaki kilo kaybı patogenezindeki rolünü araştırmak hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

EPİLEPSİ

1. Tanım, Epidemiyoloji

Epilepsi; çocuk nörolojisinde sık görülen kronik bir hastalıktır ve kortikal veya subkortikal nöronların anormal, hipersenkron ve aşırı deşarjları ve bu deşarjların yayılımına göre klinik görünümü geniş değişiklikler gösteren, geçici serebral fonksiyon bozukluğudur (1,108,89). Epilepsi tanısı konulabilmesi için tetikleyici nedenler olmaksızın iki veya daha fazla sayıda nöbet geçirme öyküsünün olması gerekmektedir (28) . Serebral, metabolik bozukluklara sekonder olarak ortaya çıkabileceği gibi, herediter veya idiyopatik olarak ortaya çıkabilmektedir (1).

Epilepsi sıklığını belirlemek için yapılan çeşitli çalışmalarda genel populasyonda 5-8/1000 olduğu görülmüştür (5,6). Ülkemizde 0-16 yaş grubunda Serdaroğlu A ve arkadaşları tarafından yapılan büyük bir araştırmada epilepsi prevalansı %0.8 olarak bulunmuştur (89).

2. Sınıflama:

İnsanlık tarihi kadar eski olan ve Hipokrat zamanından beri bilinen bu hastalığın sınıflanması antik çağlardan beri uğraşılan konulardan biridir. International League Against Epilepsy (ILAE)'nin uzun yıllar süren çalışmaları sonucunda 1981 yılında epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması yapılmıştır. Epilepsilerde klinik seyir, prognoz, etyoloji ve dolayısıyla tedavi yaklaşımının çok farklı özellikler gösterebileceği dikkate alındığında yalnızca semiyolojik (nöbet ve EEG ile yapılan) nöbet sınıflaması yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle son yıllarda çabalar epileptik sendromları sınıflama yönünde yoğunlaşmıştır. 1981'deki ilk sınıflamayı 1989'da yapılan yeni sınıflama izlemiştir (33,34) . Son yıllarda özellikle nöbet semiyolojisi ve terminolojisini daha fazla dikkate alan yeni sınıflandırmalar üzerinde durulmaktadır.

1-Lokalizasyon bağı(fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

A- İdiopatik (yaşa bağı başlangıç)

- Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizmlı çocukluk çağı epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

B- Semptomatik

- Temporal lob epilepsisi
- Frontal lob epilepsisi
- Pariyetal lob epilepsisi
- Oksipital lob epilepsisi
- Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası
- Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

C- Kriptojenik

2-Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

A- İdyopatik (yaşa bağı başlangıç)

- Selim ailesel yenidoğan konvulziyonları
- Selim yenidoğan konvulziyonları
- Süt çocuğunun selim myoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
- Juvenil absans epilepsisi
- Juvenil myoklonik epilepsi
- Myoklonik astatik nöbetli epilepsi
- Myoklonik absanslı epilepsi

B- Semptomatik

- Nonspesifik etyoloji
- Spesifik sendromlar

3-Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler

A- Jeneralize ve fokal konvulziyonlu epilepsiler

- Yenidoğan konvulziyonları
- Süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi
- Yavaş dalga uyku sırasında devamlı diken dalgalı epilepsi
- Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
- Diğer belirlenemeyen epilepsiler

B-Net jeneralize veya fokal konvülziyon özelliği olmayanlar

4-Özel sendromlar

A-Özel durumla ilişkili nöbetler

- Febril konvülziyonlar
- İzole nöbet veya izole status epileptikus
- Akut metabolik veya toksik nedenlere bağı nöbetler

3.Tedavi:

Epilepsi, antiepileptik ilaçlara cevap verme olasılığı yüksek olan yeni tanı konulmuş hastalardan, remisyona girmeyen dirençli epileptik hastalara kadar geniş bir yelpazeyi içerir ve antiepileptik ilaçların epilepsi tedavisinde kullanımı tedavinin temel taşı olarak görülmektedir. Özellikle son dönemlerde antiepileptik ilaçlara ek olarak epilepsi cerrahisi, vagal sinir stimülasyonu, nörostimülasyon, hücre transplantasyonları ve genetik çalışmalarla önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (19).

4. Antiepileptik ilaç seçimi ve etki mekanizmaları:

Dünyada epilepsi nedeniyle takip ve tedavi edilen 18 yaşından küçük 10 milyon çocuk olduğu tahmin edilmektedir (47). Nöbet tiplendirmesi yapıp uygun antiepileptik ilaç seçildikten sonra pediatrik hasta grubunda tedavi yaklaşımı yaş-spesifik organ toksisitesi, antiepileptik ilaçların potansiyel kognitif ve davranışsal veya psikiyatrik etkileri, hasta uyumu, hastanın kullanmak zorunda olduğu diğer ilaçlar ile etkileşimi göz önünde tutularak yapılmalıdır. Tedavide amaç nöbet tekrarını engelleyerek nöbeti ortadan kaldırmak veya sıklığını azaltmak, yaşam kalitesi sağlamak ve olabilecek nöbet komplikasyonlarından hastayı korumaktır (106,9).

Uzun yıllardır antiepileptik olarak kullanılan fenobarbital (FB), fenitoin (PHT), diazepam, valproat, etosüksimid, karbamazepin (CBZ) ve primidona ek olarak yaklaşık son 10-15 yıldır yeni antiepileptikler; levitirasetam, topiramate, lamotrijine (LGT), vigabatrin (VGB), zonizamid, okskarbazepin (OXC), felbamat kullanılmaya başlanmıştır (25,36).

Antiepileptik ilaçlar etki mekanizmalarına göre belli kategorilere ayrılabilirler. Voltaj bağımlı sodyum kanal blok yapıcılar olarak etki eden antiepileptikler PHT, CBZ, OXC ve LGT , GABA_A reseptör inhibisyonu güçlendiren VGB, tiagabin, GABA_A reseptör işlevini arttıran, kalsiyum ve diğer iyon kanalları üzerine etkili olan FB, karbonik anhidraz inhibisyonu, glutamat ve NMDA yolu ile sinaptik aktivasyonu azaltma, kalsiyum, sodyum ve GABA reseptör sistemlerini etkilediği düşünülen valproate, gabapentin, felbamat, topiramate, zonisamid ve levitirasetam (55,81,24) olarak sınıflandırılabilir.

5. Antiepileptik ilaç yan etkileri:

Antiepileptik ilaç yan etkileri doza bağlı akut etkiler, kronik toksik etkiler, idiosenkratik etkiler (aşırı duyarlılık reaksiyonları) ve teratojenik etkiler olarak sınıflandırılır.

Eski jenerasyon antiepileptiklerin bilinen yan etkilerini azaltabilmek için yeni antiepileptikler geliştirilmiş ancak bu ilaçların da çeşitli yan etkileri görülmüştür. Bu etkiler tablo I de gösterilmiştir (24, 39).

Tablo I: Antiepileptik ilaç yan etkileri

Merkezi sinir sistemi: Baş ağrısı, diplopi, baş dönmesi, sedasyon, davranış bozukluğu, depresyon, nistagmus, ataksi, hiperaktivite, uyku bozuklukları, konfüzyon

Diğer:

Kilo değişiklikleri: kilo artış veya azalması, hiperglisemi

Karbonik anhidraz enzim inhibisyonu: metabolik asidoz, nefrolitiazis, hipohidrosis, sıcak intoleransı, hiperventilasyon

Hematolojik: anemi, trombositopeni, K vitamini eksikliği, agranülositoz, lökopeni

Görsel yan etkiler: kapalı açılı glokom, diplopi, görme alanı defektleri, bulanık görme

Dermatolojik yan etkiler: döküntü, ürtiker, Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz, hirsutizm, eritema multiforme

Hepatotoksisite: toksik hepatit, Reye sendromu, karaciğer enzimlerinde artış,

Nefrotoksisite: akut granülatöz interstisyel nefrit, proteinüri, BUN artışı

Davranış bozuklukları: psikoz, depresyon

6. Antiepileptik ilaç kullanımının ağırlık üzerine etkisi:

Bazı eski ve yeni antiepileptik ilaçlar yan etki olarak ağırlık kaybı veya artışına neden olur. Eski kuşak antiepileptiklerden valproatin kilo arttırıcı etki patogenezi için en çok çalışma yapılmış ve büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Diğer antiepileptik ilaçların kilo değişikliği üzerine olan etkileri için pek çok çalışma yapılmış ancak bu çalışmalar pek çok yönden yetersiz kalmıştır, iyi düzenlenmiş, uzun süreli kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Felbamate : Toksitesi nedeniyle Lennox-Gastaut Sendromu dışında epilepsi tedavisinde kullanımı azdır. Bergen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 23 haftalık kullanımda epilepsi hastalarının %75inde, vucut ağırlığında yaklaşık %4'lük kayıp olduğu rapor edilmiştir (16).

Topiramate : Epilepsi tedavisinde kullanılan topiramate, felbamatdan sonra en çok kilo kaybı etkisi rapor edilen yeni kuşak antiepileptiktir. Ben-Menachem ve arkadaşları, dirençli 38 epilepsi hastasında ikinci ilaç olarak kullanmış ve 1 yıl sonraki VKİ ve günlük besin alımı değerlendirmesinde özellikle VKİ >30 olan 8 hastanın 7sinde başlangıç ağırlığının en az %5'inin kayıp olduğunu bildirmiştir. Bir yıl sonraki tedavide özellikle obez hastalarda besin alımı günlük 400 kcal/gün, normal kiloda olanlarda ise 20 kcal/gün azalmıştır (14) .

Leptin ve insülin düzeyleri bazı çalışmalarda düşük, bazılarında yüksek olarak bulunmuştur. Serum NPY ve Ghrelin düzeyleri ile ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır.

Zonisamide: Faught ve arkadaşları, dirençli parsiyel nöbeti olan 230 hastanın %21,6' sında, 3 aylık kullanım sonrasında plasebo kontrol grubuyla karşılaştırıldığında %10,4' lük kilo kaybı olduğunu bildirmişlerdir.

Bu nedenle özellikle büyüme çağında olan çocuklarda, malnutre ve obez hastalarda ilaç seçiminde kilo değişikliklerini gözönünde tutarak antiepileptik ilaç seçilmeli ve kullanılmalıdır. Antiepileptik ilaçların ağırlık üzerine etkileri tablo II de gösterilmektedir (14).

Tablo II: Antiepileptik ilaçların ağırlık üzerine etkileri

Kilo artışı	Etkisiz	Kilo kaybı
Gabapentin Pregabalin Valproate Vigabatrin	Lamotrigine Levetiracetam Phenytoin Carbamazepine	Felbamate Topiramate Zonisamide

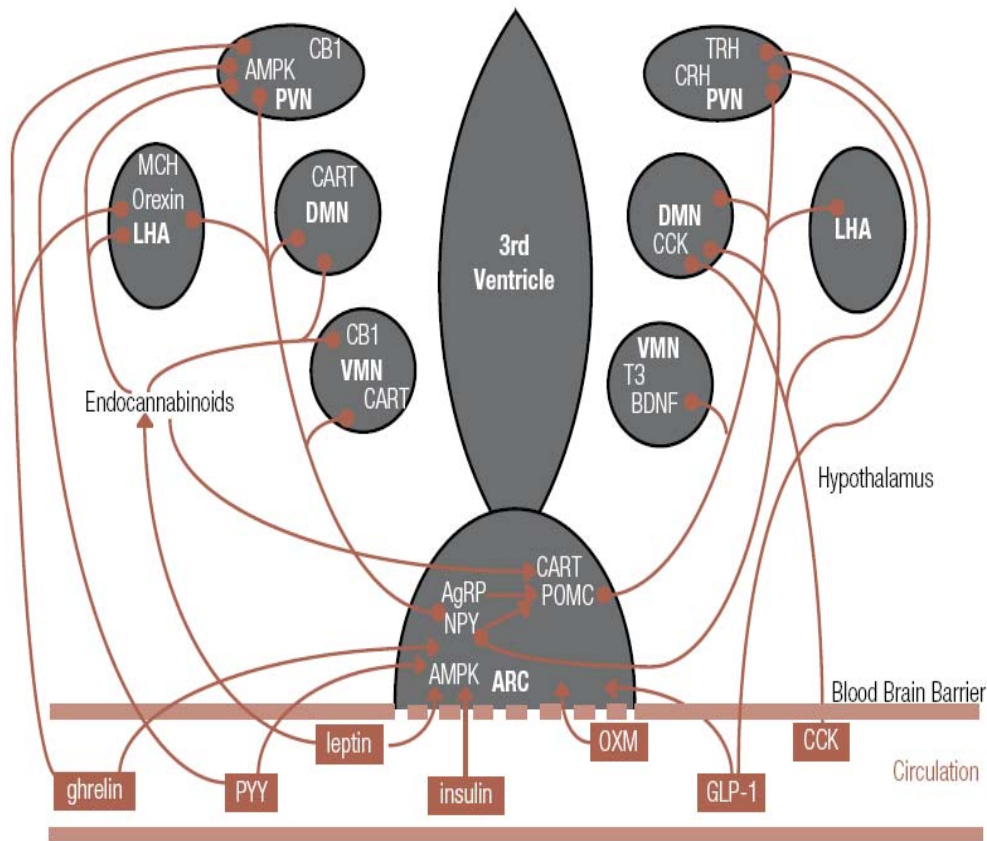
ENERJİ DENGESİ VE BESLENME

Hipotalamusun periventriküler ve medial hipotalamik bölgesinde bulunan; *arcuate nucleus* (ARC), *paraventricular nucleus* (PVN), *ventromedial nucleus* (VMN), *dorsomedial nucleus* (DMN) ve *lateral hypothalamic alan* (LHA) iştah ile ilgili görev yapar. Besin alımı ve enerji kullanımı dolaşımdaki oreksijenik (iştah açıcı) ve anoreksijenik (iştah azaltıcı) molekülleri (Tablo III) etkiler, bu moleküllerin hipotalamustaki bahsedilen nukleuslar üzerine düzenleyici etkisi vardır.

Tablo III : Oreksijenik (iştah açıcı) ve anoreksijenik (iştah azaltıcı) moleküller

Anoreksijenik moleküller	Oreksijenik moleküller
Adiponektin	
Leptin	Nöropeptid Y (NPY)
İnsülin	Ghrelin
CRH, TRH	Noradrenalin
Oksitosin	Agouti ilişkili peptid (AgRP)
Serotonin	Galanin
Nörotensin	Melanosit konsantre edici hormon (MCH)
α -Melanosit uyarıcı hormon	Oreksin A ve B
Kokain ve amfetamin regulated transcript (CART)	
Histamin	
Gastrin salıcı peptid (GRP)	
Pro-opiomelanocortin (POMC)	

İştahın düzenlenmesinde *arcuate nucleus* anahtar rol oynar. ARC iki ana nöronal topluluk içerir. Birincisi; besin alımını arttırır , NPY ve agouti-related protein (AgRP) yapımından sorumludur. İkinci nöronal topluluk cocaine- and amphetamine-related transcript (CART) ve pro-opiomelanocortin (POMC) yapımından sorumludur ve besin alımını inhibe eder. Bu iki nöronal topluluk diğer *nucleuslar*la yakın ilişki içerisinde (48,110). PVN/VMN ‘tokluk merkezi’, LHA ise ‘açlık merkezi’ olarak görev yapar. Bu sahaların gelişmiş kortikal nöronlarla da ilişkisi vardır (Şekil 1).



[ARC = arcuate nucleus; PVN = paraventricular nucleus; VMN = ventromedial nucleus; DMN = dorsomedial nucleus; LHA = lateral hypothalamic area; BDNF = brain-derived neurotrophic factor; CB1=endocannabinoid receptor 1; MCH = melanin concentrating hormone; CCK =cholecystokinin; GLP-1 = glucagon-like peptide 1; OXM = oxyntomodulin; PYY = peptide YY; AgRP = agouti related protein; NPY = neuropeptide Y; POMC = pro-opiomelanocortin; CART = cocaine- and amphetamine-related transcript; AMPK = adenosine mono-phosphate protein kinase]

Şekil 1: Hipotalamik nukleuslar, nöropeptidler ve iştah düzenleyici mekanizma (91)

TOPİRAMATE

Topiramate'in kimyasal yapısı 2, 3, 4, 5-Bis-O-(1-metil) etilen, B-D-fruktopranoz-sulfamattır. D-fructose dan sentezlenir ve içerdiği sulfamate parçası farmakolojik aktivitesi için esansiyeldir (90). Sekonder generalizasyon gösteren veya göstermeyen dirençli parsiyel başlangıçlı epileptik bozukluk başta olmak üzere dirençli pek çok epilepsi türünde tek ilaç ya da ek ilaç olarak kullanılır (35,96). TPM'in birçok biyokimyasal-farmakolojik etkileri rapor edilmiştir ve antikonvulzan, analjezik, duygu durum düzenleyici gibi etkileri içeren geniş bir spektruma sahiptir. Başlıca etki mekanizmaları; GABA_A reseptörleri üzerinden Gamma- aminobutyric acid (GABA) aktivitesini pozitif olarak (104,105) , glutamate kainate/AMPA reseptor (45,94), voltaj bağımlı sodyum kanallarını (98), high-voltage-activated calcium kanallarını ve özellikle CA-II ve CA-IV başta olmak üzere karbonik anhidraz izoformlarının (40) inhibisyonudur. Araştırmalar geniş spektrumlu etki mekanizmasına sahip yeni antikonvulzanlardan topiramatin; duygudurum, anksiyete, alkol madde kullanımı, yeme bozukluklarında, ağrılı sendromlarda etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında topiramate kullanan hastalarda diğer antikonvulzanlardan, duygudurum düzenleyicilerden, antipsikotiklerden farklı olarak kilo kaybı bildirimleri dikkat çekicidir (31,32,48). Diğer antiepileptik ilaçların kilo aldırıcı etkisine karşın, kilo üzerine olan bu negatif etkisi önemlidir . GABA_A reseptörleri üzerine olan modülatör etkisi sonucu beklenen; kilo verdmekten çok kilo aldırmasıdır. Ancak TPM antiepileptik etkisi yanında birçok biyokimyasal ve farmakolojik etkileri kilo verdirici etkisinden sorumludur. Glutamate sistemi üzerine negatif etki eden antiepileptik ilaçların kilo kaybına neden olduğu bildirilmektedir (59). Topiramate'in yapılan hayvan deneyleri ile besin alımını azaltıp, enerji harcanmasını artırarak kilo kaybına neden olduğu görülmüştür. Kilo kaybının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte; glutamerjik sistem üzerindeki antagonistik etki ve/veya karbonik anhidraz enzimine etkisiyle tat duyusunu değiştirerek yol açabileceği bildirilmiştir (79). Diyet, leptin, NPY gibi iştah ile ilgili peptidler ile ilişkisi bir çok çalışma ile halen araştırılmaktadır.

LEPTİN

Leptin, Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında keşfedilen, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Leptin; Yunanca ince, zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türetilmiştir. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geni'nde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (44,26). Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptin'in, bir miktar plasental trofoblastlar, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir ve vücuttaki yağ depolarının miktarını yansıtmaktadır (93,70,10). Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (18).

Leptin reseptörleri uzun reseptörler ve kısa reseptörler olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Uzun reseptörler en çok hipotalamusta (nükleus arkuatus) , daha az miktarlarda serebellum, korteks, akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, overler, pankreas, hematopoetik hücreler, yağ dokusu, plexus koroideus ve beyin kapillerlerinde bulunur. Uzun reseptör izoformu leptin sinyalizasyonu için mutlaka gereklidir. Kısa reseptörlerin beyin kapillerleri ve plexus koroideus'da daha fazla bulunması nedeniyle, leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir (97). İntraserebroventriküler leptin enjeksiyonunun periferik leptin verilmesinden daha güçlü bir etki ile iştahı ve yağlanmayı azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir . Reseptörlerinin yaygın dağılımı nedeniyle diğer dokuları da etkileyebilir (27).

Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer. Leptin'in ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin *arkuat nucleus*'dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir . NPY düzeylerini azaltarak iştahı azalmaya, sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve enerji tüketiminde artmaya neden olmaktadır (95). Leptinin beyinde tokluk merkezini uyaran, tokluğun uyarıcı sinyali olarak görev yaptığı düşünülmektedir (2,68). Kahverengi yağ dokusunda bulunmadığı, esas olarak derialtı beyaz yağ

dokusundan sentezlendiği kabul edilmektedir (74). Kanda, serbest ve proteine bağlı olarak iki şekilde bulunur. Leptin'in aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptin'in büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmesi nedeniyle, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğunu düşündürmektedir (92,21).

Serum leptin düzeyleri ile total vücut yağ dokusu, VKI ve serum insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (82). Valproate kullanan epilepsi hastalarında kilo alımı ile insülin ve leptin düzeylerinde artış ilişkili bulunmuştur (8,102). İnsülin ve leptin sempatik sinir sistemini aktive ederek besin alımını azaltır ve enerji harcanmasını artırır. Bu iki hormon ve reseptörleri yapısal olarak farklı ve ilişkili olmamalarına rağmen , birbirlerinin santral ve periferik kan düzeylerinden etkilenmektedirler (83,50).

Ob/ob farelerde insülin direnci ve diyabet bulunmaktadır. Bu durum leptinin glukoz homeostazında ve obezitenin patogeneğinde rol oynadığını düşündürmektedir. Ancak leptinin diyabetik ya da antidiyabetik rolü konusunda farklı görüşler vardır (7). Adipoz doku miktarından bağımsız olarak leptin konsantrasyonunun insülin direnci olan kişilerde insülin duyarlı kişilere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (22). Bazı çalışmalarda ise leptinin insülin duyarlılığına etkisinin olmadığı bildirilmektedir (30).

Topiramatin enerji dengesine olan etki (kilo kaybı) mekanizması, henüz aydınlatılamamıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda topiramate verilen dişi ratlarda leptin düzeyleri belirgin olarak düşük bulunmuştur (80).

NÖROPEPTİD-Y

Nöropeptit Y (NPY), santral sinir sisteminde besin alımını uyaran, başlıca pankreatik polipeptid ailesine dahil 36 aminoasitten oluşan peptittir. İnsan ve hayvanlarda, santral ve periferik sinir sisteminde yüksek miktarlarda bulunur. İnsanda NPY geni 7. kromozomun 7p15.1. lokusunda bulunur. Etkisini 6 reseptörü (Y1-Y6) üzerinden gösterir, iştah açıcı etkisi başlıca Y1 ve Y5 reseptörleri ile (58). Hipotalamusta başlıca AgRP (agouti related protein) ve ARC (arcuate nucleus) bölgelerinde üretilir. AgRP bölgesi hasarlanmış farelerle yapılan deneylerde besin alımı ve vücut ağırlığının azaldığı görülmüştür (62).

Beyinde epilepsi, hafıza ve öğrenme, uyku uyanıklık siklusunun düzenlenmesi, enerji dengesi regulasyonu, nöronal eksitabilitenin endojen düzenlenmesi gibi pek çok fizyolojik işlevlerde ve diabet, intestinal disfonksiyon, bazı kardiyovasküler, respiratuar hastalıkların patofizyolojisinde rol alır.

Genel anlamda oreksijenik bir moleküldür. NPY'nin santral yolla uygulanması besin alınmasını arttırıp tok hayvanlardaki termogenezisi azaltırken, endojen NPY düzeylerindeki azalmanın besin alımını azalttığı görülmüştür. Dolaşımdaki NPY esas olarak sempato-adrenal sistemden gelir ve bazı adrenerjik sinir uçlarından noradrenalinin kotransmitteri olarak salgılanır. Stres, nöroblastoma, feokromasitoma, malign hipertansiyon, lenfoblastoma, lösemi, gibi bazı patolojik durumlarda NPY'nin plazma düzeyleri değişmektedir. Nöropeptid-y'nin etkisi, leptin tarafından baskılanır, besin alımı ve enerji harcanmasının düzenlenmesinde NPY ve leptinin feedback mekanizma oluşturduğu düşünülmektedir (49). Leptin eksikliğinde ve açlıkta hipotalamusta oreksijenik NPY seviyesinde artma meydana gelirken, ekzojen leptin verilmesi ile NPY düzeyi azalmaktadır (3).

Elektron mikroskopik incelemede NPY içeren nöronlarla, CRFerjik (cortikotropin releasing faktör) nöronların sinaps yaptığı görülmüştür ve bu sinapslar stimülatör karakter taşır (67). İn vitro ve in vivo yapılan deneylerle NPY nin CRF salınımını ve CRF gen

ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak ACTH, kortizol, kortikosteron salınımı artar (84). İnsülin ve glukokortikoid düzeyinde artışa sebep olarak fazla enerjinin yağ şeklinde depolanmasında, endokrin ve metabolik cevabın koordinasyonunda rol almaktadır.

Nöronal eksitabiliteye etkisi:

Hayvan deneylerinde ekzojen NPY verilmesinin antidepresan benzeri aktivite oluşturduğu ve anksiyete , stres davranışını iyileştirdiği görülmüştür (76) . Diğer bir çalışmada elektrokonvulziv tedavi sonrası deprese hastalarda Nöropeptid benzeri immunreaktiflerin arttığı bulunmuştur (69). Bu bulgular duygulanım bozuklukları patogenezinde NPY' nin rolü olduğu hipotezini desteklemektedir.

Nöropeptid-y farmakolojik olarak tetiklenmiş nöbetlerin süresinin ve şiddetinin azalmasını sağlar (107). Yapılan bir çalışmada gelişmekte olan beyinde febril konvulsiyon sonrası NPY nin rolü araştırılmış ve NPY nin nöbetlerden sonra salındığı, inhibitör etki gösterdiği ve gelişmekte olan beyni nöbet tekrarından koruduğu gösterilmiştir (41). Deneysel nöbet tipleri oluşturularak yapılan başka bir çalışma da NPY nin epilepsi tipine göre etkisi araştırılmıştır. Hipokampüse tekli elektriksel uyarı ile oluşturulan parsiyel nöbetleri, intraventriküler verilen NPY veya Y5 reseptör agonistleri azaltmıştır. Bu etkiye ters olarak NPY agonistleri pentylenetetrazol ile oluşturulan generalize nöbetin süresini uzatmışlardır. Bu bulgularla NPY nin Y5 reseptörü ile hipokampal orjinli nöbetlerde etkili olduğu, diğer beyin yapılarından köken alan nöbetlerde muhtemelen etkisinin olmadığı düşünülmüştür (77) . Nöbet ve NPY ilişkisi ile ilgili yapılan pek çok çalışma ile özellikle limbik nöbetler süresince hipokampüste presinaptik alanlarda kompensatuar olarak nöron eksitasyonunu ve tekrarlayan ateşlemeyi azaltmak için salınımının arttığı, nöbet süresini ve tekrarını azalttığı, beyin plastisitesinde rol oynadığı düşünülmüştür.

Topiramat kullanımının NPY üzerine etkileri:

Topiramat kullanımı ve NPY ilişkisini gösteren kısıtlı sayıda çalışma vardır. Husum ve arkadaşları; topiramate kullanımının depresyonun hayvan modeli olan flinders sensitive line (FSL) rat beyinlerinde azalmış olan NPY' yi arttırarak mood düzenleyici etki gösterdiğini bildirmişlerdir (54). Topiramat kullanan epileptik hastalarda serum NPY düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

GHRELİN

Ghrelın, in vivo ve in vitro olarak GH (büyüme hormonu) salınımını uyaran GHRH (büyüme hormonu salgılatıcı hormon) için spesifik endojen bir ligand olarak izole edilmiş, gastrointestinal sistemde üretilen, santral etkisi ile enerji dengesi ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan 28 aminoasitli, peptid yapısında bir hormondur. İlk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından farelerin midesinde tanımlanmıştır. Ghrelın midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmektedir (38,20). Ghrelın içeren bu hücreler kapillerlerin uç kısımlarında bulunur ve sekresyonu kan dolaşımına olmaktadır. Dolaşımda bulunan ghrelının majör kaynağı midedir (6). Duodenum, jejunum, ileum ve kalın bağırsakta da ghrelın üreten hücreler olduğu saptanmıştır (38). Salınımdan sorumlu olan ikinci bölge hipotalamustur. Ghrelın, hipotalamusda; *lateral*, *arkuat* (besin alınınının düzenlendiği merkez), *ventromedial*, *dorsomedial* ve *paraventriküler hipotalamik nucleusler* arasında bulunan bir takım nöronlardan salınır. Ghrelının yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerini, santral hipotalamusun *arcuate nucleusta* bulunan nöropeptid Y (NPY) ve Agouti-related protein (AgRP) üzerinden yapar (51). Ghrelının, *arkuat nucleusta* NPY ve AgRP gen ekspresyonunu arttırarak bu peptidlerin oreksijenik etkilerinin ortaya çıkmasını sağladığı düşünülmektedir (29). Ayrıca hipofiz, immün hücreler, akciğer, plasenta, overler, testis, pankreas ve böbrekte ghrelının eksprese edildiği gösterilmiştir (71,63,46).

Whatmore ve arkadaşları 121 sağlıklı çocuk grubuyla yaptıkları çalışmada ghrelın düzeylerinin yaş artıkça azaldığını bildirmiştir. Ghrelın ile vücut kitle indeksi arasında negatif ilişki bulunmuş olup, ghrelın ile boy uzaması arasında ilişki saptanmamıştır (103).

Ghrelinin enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri:

Enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsız olarak hipotalamus düzeyinde olmaktadır. Ghrelin düzeyi yemek yemekle ilişkilidir; açlıkta ghrelin düzeyleri artmakta, beslenmeden bir saat sonra azalmaktadır. Bu durum ghrelinin yemek yemeyi başlatıcı bir sinyal olduğunu düşündürmektedir (37).

Hayvanlarda ghrelinin santral ve periferik uygulanması sonucunda besin alımını ve vücut ağırlığını artırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ghrelinin enerji harcanması ile birlikte kilo kaybında ve iştah üzerine baskılayıcı değişiklikler yaptığı sanılmaktadır. Ghrelin, kilo kaybı olanlarda ve kalori alımı kısıtlananlarda bazal değerin üzerinde yüksek bulunmakta, buna karşılık, gastrik bypass yapılan ve kilo kaybı olanlarda düşük saptanmaktadır (37).

Obezlerde açlık ghrelin düzeyi normal kilodaki kişilerden düşük iken, VKİ çok düşük olan anoreksia nervosa hastalarında ghrelin düzeyi yüksektir (6). Anoreksiya nervozada artan ghrelin seviyelerinin, şişmanlıkta görülen leptin direnci gibi patofizyolojik bir durumu yansıtır yansıtmadığı veya bu artışın bir kompenzatuvar mekanizma olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

Ghrelin salınımını başlıca arttıran ve azaltan durumlar Tablo IV’de gösterilmektedir

Tablo IV: Ghrelin düzeylerini arttıran ve azaltan nedenler

ARTTIRANLAR	AZALTANLAR
Açlık ve düşük VKİ	Besin alımı ve yüksek VKİ
GHRH	İnsülin
Parasempatik aktivite	Glukoz
Tiroid hormonlar	Somatostatin
Leptin (99)	Leptin (12)

Açlık sırasında ghrelin düzeyinin artması, leptin düzeyinin azalması ile güçlü iştah açıcı etki ortaya çıkar. Açlık mideden salınan ghrelinin artmasına yol açarken hipofizer ve hipotalamik hormon salınımını arttırmaz (101). Anderwald ve arkadaşları, 2003 yılında yaptıkları çalışmada 6 tip 2 diabet hastası ve 6 kontrol hastasına 1, 2 ve 4 mU/Kg/dakika insülin uygulanarak hiperinsülinemik öglisemik durum oluşturmuşlar ve ghrelin düzeyinin %17, %27 ve %33 oranında azaldığını saptamışlardır (4). Açlıkta plazma insülininin azalması ghrelinin artmasına yol açarken, postprandial insülin salınımı plazma ghrelin konsantrasyonunu baskılamaktadır.

Toshinai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, periferik leptin infüzyonu yapılan obez sıçanlarda kilo kaybı olduğunu ve ghrelin konsantrasyonunun önemli miktarda arttığını göstermişlerdir (99). Diğer bir çalışmada Bagnasco ve arkadaşları, yaptıkları hayvan deneyinde; açlıkta, ghrelinin pulsatil salınımının arttığını, leptin sekresyonunun azaldığını ve senkron olarak salınım olduğunu rapor etmiştir (11) . Kalori alımının artmasından dolayı insülinin yükselmesi leptini artırır ve ghrelinin azalması da besin alımının azalmasıyla sonuçlanır. Bu bilgiler doğrultusunda santral ve periferik leptin etkilerindeki farklılıkların serum ghrelini ile ayarlandığını öne sürmüşlerdir (11). Ghrelinin yağ dokusunu ve istahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğunu, buna leptinin de aracı olduğu ve santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından enerji dengesinin düzenlendiği düşünülmektedir (101).

İNSÜLİN

İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarındaki hücrelerinde üretilir. Langerhans adacıklarının %80'i ise beta hücrelerinden oluşur. insülin, proinsülin prekürsöründen protein yıkıcı enzim olarak bilinen prohormon konvertazın (PC1 ve PC2) etkisi ile sentezlenir. Aktif insülin 51 aminoasitten oluşmaktadır.

İnsülin kas ve yağ dokuda glukozun hücre içine girişini ve kullanımını arttıran anabolik bir hormondur. İnsülin santral olarak anoreksijenik etkili bir hormondur ve salınımı vücut yağ kitlesi ile orantılıdır (85). Ventromedial hipotalamus nöronlarında insülin reseptörleri mevcuttur.

İnsülin; direk olarak ghrelin sekrete eden hücreleri etkileyerek veya diğer hormonal ve nöral mekanizmaları etkileyerek ghrelin salınımını azaltır.

Leptin salınımını insülin artırır. İnsülin direnci olan bireylerde bu etkinin olmaması obezite ile sonuçlanabilir (87). Leptin ve insülin arkuat nükleus.tan salgılanan çok kuvvetli bir iştah uyarıcısı olan NPY'yi baskılayarak ve senkron olarak paraventriküler nükleustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını uyarak gıda alımına engel olur (88).

Santral NPY uygulanımı hiperinsülinizme yol açmakta, karaciğer ve yağ dokuda lipojenik aktiviteyi arttırmaktadır (15).

Topiramate kullanımında insülin düzeyleri ile ilgili farklı bulgular rapor edilmiştir. York ve arkadaşları yaptıkları hayvan deneyinde obes ratlarda serum insülin düzeylerinin azaldığını göstermişler, bu bulguya karşılık Li ve arkadaşları ise epilepsi hastası çocuklar ile yaptıkları çalışmada değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (109,66).

GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğine nöbet geçirme şikayeti ile başvuran, epilepsi tanısı alan ve tedavi protokolüne göre topiramate başlanma endikasyonu olan yaşları 4-12 arasında 20 hasta (11 erkek, 9 kız) ailelerinin izni alınarak çalışmaya dahil edildi.

Hastaların seçim kriterleri:

Çalışmaya idiyopatik generalize ve lokalizasyon ile ilişkili idiyopatik epilepsi tanısı alan epilepsili çocuklar çalışmaya alındı.

- Bilinen başka bir kronik hastalığı ve nörolojik defisit olanlar
- Yeme bozukluğu olan
- Kilo ve boy persantili %3altında ve %97 üstünde olan
- Puberteye girmiş olan
- Endokrinopatisi ve kromozom anomalisi
- Çalışma süresince beslenmeyi etkileyen başka ilaç kullanımı
- Ketojenik diyet, hormonal tedavi alanlar
- Karaciğer, böbrek, tiroid hastalığı olan

büyümeyi etkileyen santral sinir sistemi malformasyonları olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

İlaç kullanımı:

Epilepsi tanısı alan ve tedavi protokolüne göre topiramate başlanması gereken hastalara mg/kg başlangıç dozunda ilaç başlandı, 4 günlük peryotlar halinde 0.5, 1, 2, 3, 4 mg/kg olarak doz artırımı yapıp 3 hafta içinde idame dozu olan 5mg/kg dozu ile hastalar takip edildi. Hastalar ilacı ağızdan, günlük doz ikiye bölünmüş şekilde sabah ve akşam kullandı. İlaça epilepsi takip protokolüne uygun olarak devam edildi.

Ölçüm ve örnek toplanması :

Hastalardan ilaç başlamadan, tedavinin 3. ve 6. ayında çalışma için gerekli kanlar alındı ve standart terazi ile ağırlık ve ayakbılar çıkarılarak ayakta boy ölçümleri yapıldı; vucut kitle indeksi hesaplandı.

Vücut kitle indeksi;

$$VKİ = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}} \quad \text{formülü ile hesaplandı}$$

Kanlar en az 10-12 saatlik açlık sonrası sabah saat: 08.00-08.30 arasında alındı. Tam kan, biyokimya, karaciğer fonksiyon testleri, glukoz için alınan kanlar hemen çalışılmak üzere laboratuvara gönderildi; diğer kanlar serumları ayrılarak çalışılncaya kadar -70 °C de bekletildi.

Serum örneklerinin çalışılması:

Rutin tetkikler hastanemiz Merkez laboratuvarında tam otomatik cihazlar ile ölçüldü. Glukoz mg/dl, insulin µU/mL, kortizol µU/dL olarak ifade edildi.

GHRELİN plazma düzeyleri BİOSOURCE KIPMR90 Ghrelin 084305 lot numaralı kiti ile kitin prospektüsüne uygun olarak Radioimmunoassay metodu ile çalışıldı. Sonuçlar I¹²⁵ işaretli Berthold LB 2111 gama sayacıyla 200-6400 pg/ml standart aralıkta değerlendirildi ve pg/ml olarak ifade edildi.

LEPTİN serum düzeyleri, Diagnostic Systems Laboratories (DSL-23100 i, Texas, USA) firmasının

890548 lot numaralı kiti ile prospektüse uygun olarak IRMA (Immunoradiometric Assay) yöntemiyle Gazi Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Laboratuvarında çalışıldı. Sonuçlar I¹²⁵ işaretli Berthold LB 2111 cihazıyla 0.5-90 ng/ml aralığında değerlendirildi ve ng/ml olarak ifade edildi. Kitin inter-assay ve intra-assay değişim katsayısı sırasıyla % 3.7-6.6 ve % 2.6-3.7 aralığındaydı.

NÖROPEPTİD-Y serum düzeyleri Phoenix Pharmaceuticals firmasının 505519 nolu kiti ile kitin prospektüsüne uygun olarak Radio Immunoassay Kit of Peptides (RIA) metodu ile Gazi Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Laboratuvarında çalışıldı. Sonuçlar I¹²⁵ işaretli Berthold LB 2111 cihazıyla 10-1280 pg/ml aralığında değerlendirildi ve pg/ml olarak ifade edildi. Kitin inter-assay ve intra-assay değişim katsayısı sırasıyla % 3.2-7.1 ve % 2.4-3.9 aralığındaydı.

Sonuçların değerlendirilmesi:

Açlık serum insülinin açlık serum glukozuna bölünmesi ile açlık insülin/glukoz oranı (AIGO) hesaplandı. İlaç öncesi AIGO, VKI, serum glukoz, kortizol, insülin, leptin, NPY, ghrelin düzeyleri değerlendirilip erken dönem (3. ve 6. ay) sonuçları ile karşılaştırıldı. Jeneralize ve parsiyel başlangıçlı epilepsili olgular, cinsiyet açısından fark olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışma için gerekli kitlerin finansmanı 2008-22 numaralı proje kapsamında Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma fonu tarafından sağlandı.

İstatiksel analiz:

Tüm analizler SPSS 10.0 (SPSSFW,SPSS Inc., Chicago, USA) istatiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı sonuçları; ortalama $\pm$ standart sapma (Mean $\pm$ SD) şeklinde ifade edildi. Hastaların tekrarlanan ölçümleri arasındaki farkların önemi *Wilcoxon matched-pairs* testi ile değerlendirildi. Nöbet tipi ve cinsiyet açısından sonuçlar arasında farklılığın önemliliği *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki ilişki *Spearman korelasyon testi* ile değerlendirildi. Tüm sonuçlar için p değeri 0.05' den küçük değerler önemli kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma 20 hasta üzerinde yürütüldü. Katılımcıların % 55 (n=11) erkek, % 45'i (n=9) kızdı.

Hastaların yaş ortalaması 7.62 ± 1.89 (4 – 11 yaş) bulundu. Yaş ortalamaları kızların 7.38 ± 2.18 , erkeklerin 7.81 ± 2.18 olarak bulundu. Cinsiyetler açısından yaş değişkeninde uygulanan bağımsız gruplar için t testi sonucunda fark gözlenmedi ($t=0.49$, $sd= 19$, $p<.62$). Olguların 14'ü idiopatik parsiyel, 6'sı ise idiopatik generalize epilepsiydi. Olguların tedavi öncesi (0.), 3. ve 6. ay ortalama ağırlık, boy, VKİ, serum glukoz, insülin, kortizol, leptin, NPY, Ghrelin düzeyleri ve AIGO'ları Tablo V' de görülmektedir.

Tablo V: Olguların tedavi öncesi (0.), 3. ve 6. ay ortalama ağırlık, boy, VKİ, serum glukoz, insülin, kortizol, leptin, NPY, Ghrelin düzeyleri ve AIGO'ları

	Tedavi öncesi(0.) (n=20) Ortalama±SS	3.ay (n=20) Ortalama±SS	6.ay (n=20) Ortalama±SS
Ağırlık (kg)	24.68± 6.52	24.43± 6.41	24.86± 6.59 ^c
Boy (cm)	121.50± 12.25	122.97± 12.27 ^f	124.89± 11.89 ^{g,h}
VKİ (kg/m ²)	16.44± 1.84	15.87± 1.90 ^f	15.53± 1.78 ^h
Glukoz (mg/dl)	86,10± 10.66	85,55±10.22	89.65 ±9.25
İnsülin (µU/ml)	5.83±2.72	4.65±2.28 ^a	5.60±2.06 ^b
Kortizol (µg/dl)	13.25±5.50	11.97±4.79	10.13±4.17 ^{d,e}
Leptin (ng/ml)	2.89±2.63	2.38±2.19	2.14±2.03 ^d
NPY (pg/ml)	151.14± 18.74	163.78± 28.84	146.70± 28.57
Ghrelin (pg/ml)	1120.57± 304.44	1184.04± 522.13	1291.64± 550.37
AIGO	0.066±0.028	0.054±0.025 ^c	0.060±0.027

a: 0-3. ay değerler arasında p< 0.01 düzeyde anlamlı farklılık

b: 3-6. ay değerler arasında p< 0.01 düzeyde anlamlı farklılık

c: 0-3. ay değerler arasında p< 0.05 düzeyde anlamlı farklılık

d: 0-6. ay değerler arasında p< 0.05 düzeyde anlamlı farklılık

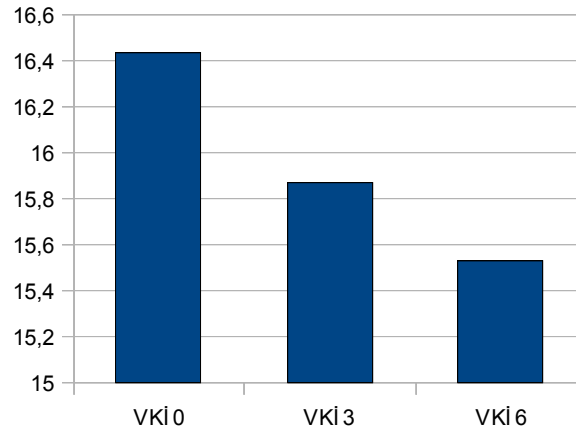
e: 3-6. ay değerler arasında p< 0.05 düzeyde anlamlı farklılık

f: 0-3. ay değerler arasında p< 0.001 düzeyde anlamlı farklılık

g: 3-6. ay değerler arasında p< 0.001 düzeyde anlamlı farklılık

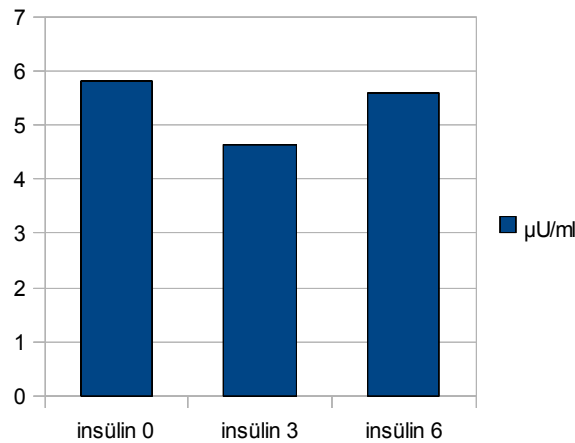
h: 0-6. ay değerler arasında p< 0.001 düzeyde anlamlı farklılık

Olguların boylarında 0-3, 3-6 ve 0-6. aylar ($p<0.001$) arasında anlamlı artış olduğu tesbit edildi. Başlangıç kilolarına oranla, 6. aydaki kilo arasında anlamlı bir değişiklik olmamıştı ($p>0.05$). Vucut kitle indeksinde 0-3. ve 0-6. aylarda belirgin azalma olmuş 3-6. ayda anlamlı fark bulunamadı. Olguların VKİ değişiklikler Şekil 2 de görülmektedir.



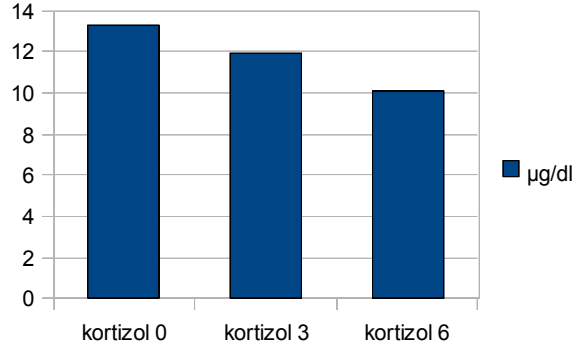
Şekil 2: VKİ' ndeki değişim görülmektedir

Serum insülin düzeyleri ilk 3 ayda anlamlı olarak düşerken ($p<0.01$), ikinci 3 ayda anlamlı olarak artarak ($p<0.01$) başlangıç değerine yaklaştı.(Şekil 3)



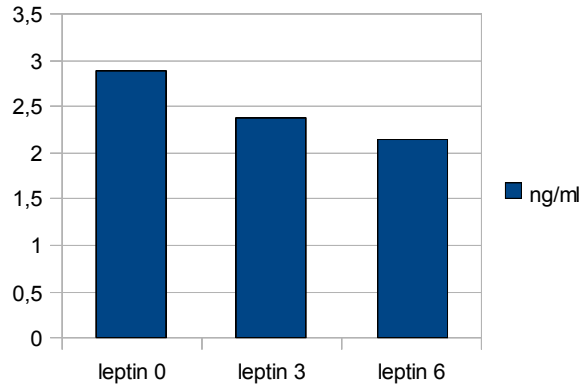
Şekil 3: Serum insülin düzeyindeki değişiklikler

Serum kortizol düzeylerinde ilk 3 aydaki azalma anlamlı olmazken 3-6 aylık ve 6. ayın sonunda başlangıca göre anlamlı azalma vardı ($p < 0.05$). Değişim Şekil 4' de gösterilmiştir.



Şekil 4: Serum kortizol düzeyindeki değişim

Serum leptin düzeylerinde 0-6. aylar arasında anlamlı düzeyde azalma ($p < 0.05$) saptanırken, ilk 3 ayda ve ikinci 3 aydaki değişiklikler tek başına anlamlı değildi ($p > 0.05$), (Şekil 5).



Şekil 5: Serum leptin düzeylerindeki değişiklikler

Açlık serum insülin glukoz oranında ilk 3 ayda anlamlı bir azalma ($p < 0.05$) saptanırken, 3-6. aylar arasındaki değişiklikler anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Serum glukoz, NPY ve Ghrelin değerleri arasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Jeneralize ve parsiyel epilepsiler karşılaştırıldığında, tedavi öncesi (0.); AIGO düzeyleri

parsiyel epilepsilerde ($0,04 \pm 0,02$ 'ye karşılık $0,07 \pm 0,02$) anlamlı düzeyde yüksek ($p < 0.05$) ve leptin değerleri parsiyel epilepsilerde ($3,60 \pm 2,82$ 'ye karşılık $1,22 \pm 0,92$) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0.01$) (Ek Tablo I).

Olgular cinsiyet açısından karşılaştırıldığında sadece başlangıç kortizol düzeyleri kız çocuklarında anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$), diğer parametreler açısından farklılık tesbit edilmedi (Tablo VII).

Leptin, insülin ve AIGO arasında ilk 3 ayda pozitif korelasyon ($r < 0.01$) bulundu. VKİ ve leptin arasında korelasyon bulunamadı ($r > 0.05$).

Her iki cinsiyet kendi içerisinde karşılaştırıldığında ise;

Olguların cinsiyet açısından; tedavi öncesi (0.), 3. ve 6. ay ortalama ağırlık, boy, VKİ, serum glukoz, insülin, kortizol, leptin, NPY, Ghrelin, IGF düzeyleri ve AIGO'ları tablo VI'da görülmektedir.

Tablo VI: Olguların cinsiyet açısından; tedavi öncesi (0.), 3. ve 6. ay ortalama ağırlık, boy, VKİ, serum glukoz, insülin, kortizol, leptin, NPY, Ghrelin düzeyleri ve AIGO'ları

		Tedavi öncesi(0.)	3.ay	6.ay
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
Ağırlık (kg)	erkek	25.24± 7.48	24.90± 7.27	25.69± 7.35 ^f
	kız	24.00± 5.48	23.85± 5.54	23.84± 5.78
Boy (cm)	erkek	122.25± 14.0	123.52± 14.0 ^g	125.6± 13.23 ^{h,i}
	kız	120.58± 10.4	122.30± 10.5 ^g	124.0± 10.74 ^{h,i}
VKİ (kg/m ²)	erkek	16.59± 2.10	15.98± 2.14 ^b	15.71± 1.82 ^e
	kız	16.25± 1.57	15.73± 1.69 ^d	15.31± 1.81 ^{e,k}
Glukoz (mg/dl)	erkek	89.45± 9.30	85.00± 12.08	90.45± 10.96
	kız	82.00± 11.28	86.22± 8.04	88.66± 7.14
Kortizol (µg/dl)	erkek	10.96± 4.78	11.83± 4.33	10.18± 4.53
	kız	16.04± 5.21	12.14± 5.57 ^d	10.08± 3.95 ^c
İnsülin (µU/ml)	erkek	5.20± 1.75	4.69± 2.12	5.96± 2.37 ^a
	kız	6.61± 3.53	4.60± 2.60 ^b	5.16± 1.63
Leptin (ng/ml)	erkek	1.92± 1.18	2.27± 1.99	1.89± 1.63
	kız	4.07± 2.75	2.51± 2.44 ^b	2.45± 1.58 ^c
NPY (pg/ml)	erkek	147.79± 21.34	160.79± 36.19	137.16±30.28
	kız	155.24± 15.18	167.44± 17.65	158.35± 22.7
Ghrelin (pg/ml)	erkek	1222.2± 372.9	1250.9± 631.8	1426.9±684.5
	kız	996.3± 121.2	1102.3± 367.1	1126.2± 278.8
AIGO	erkek	0.058± 0.019	0.055± 0.026	0.063± 0.034
	kız	0.077± 0.035	0.052± 0.025 ^b	0.057± 0.014 ^c

a: 3-6. ay değerler arasında p= 0.01 düzeyde anlamlı farklılık

b: 0-3. ay değerler arasında p< 0.01 düzeyde anlamlı farklılık

c: 0-6. ay değerler arasında p< 0.05 düzeyde anlamlı farklılık

d: 0-3. ay değerler arasında p< 0.05 düzeyde anlamlı farklılık

e: 0-6. ay değerler arasında p< 0.01 düzeyde anlamlı farklılık

f: 3-6. ay değerler arasında p< 0.05 düzeyde anlamlı farklılık

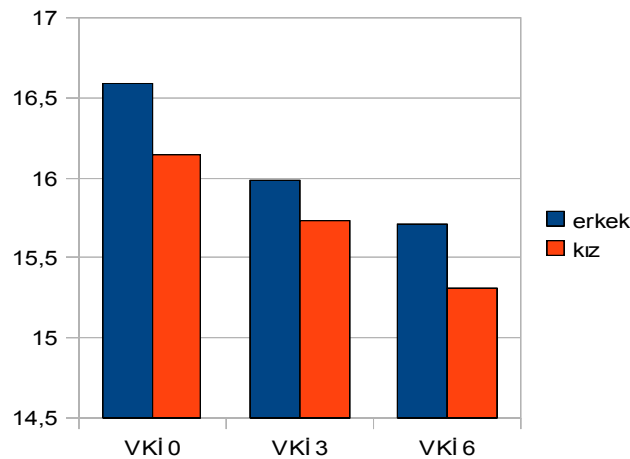
g: 0-3. ay değerler arasında p< 0.001 düzeyde anlamlı farklılık

h: 3-6. ay değerler arasında p< 0.001 düzeyde anlamlı farklılık

i: 0-6. ay değerler arasında p< 0.001 düzeyde anlamlı farklılık

k: 3-6. ay değerler arasında p=0.001 düzeyde anlamlı farklılık

Kız ve erkek çocuklarda başlangıç kilolarına oranla, 6. aydaki kilo arasında anlamlı bir değişiklik olmamıştı ($p>0.05$). Olguların boylarında 0-3, 3-6 ve 0-6. aylar ($p<0.001$) arasında anlamlı artış olduğu tesbit edildi. Vücut kitle indeksinde; erkeklerde başlangıca göre tedavinin 3. ve 6. aylarında belirgin azalma ($p<0.01$), 3-6. ayda anlamlı fark bulunamadı. Kızlarda ilk 3 ayda anlamlı bir azalma ($p<0.05$) varken bu azalma ikinci 3 ayda daha belirginleşmiştir ($p=0.001$).



Şekil 6: VKİ ‘deki değişim

Kız olgularda serum kortizol düzeylerinde ilk 3 ayda anlamlı azalma ($p<0.05$) varken başlangıca göre bu azalma 6. ayda daha da belirginleşmiştir ($p<0.01$).

Serum insülin düzeyleri kızlarda ilk 3 ayda anlamlı olarak düşerken ($p<0.01$), ikinci 3 aydaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Erkek çocuklarda ilk 3 aydaki düşüş anlamlı bulunmazken ikinci 3 ayda anlamlı olarak artarak ($p=0.01$) başlangıçtan daha yüksek bir değere ulaşmıştır ($4.69\pm 2.12 - 5.96\pm 2.37$).

Serum leptin düzeylerinde kızlarda 0-3. ve 0-6. aylar arasında anlamlı düzeyde azalma ($p<0.01$) saptandı.

Açlık serum insülin glukoz oranında ilk 3 ayda ($p<0.01$) ve başlangıca göre 6. ayda ($p<0.05$) anlamlı azalma saptanmıştır.

Ghrelin, NPY, glukoz düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Tablo VII : Olguların cinsiyete göre karşılaştırılması

	Cinsiyet	n	ortalama	SS	p
GLUKOZ 0	erkek	11	89,45	9,31	p>0.05
	kız	9	82	11,28	
GLUKOZ 3	erkek	11	85	12,08	p>0.05
	kız	9	86,22	8,04	
GLUKOZ 6	erkek	11	90,45	10,96	p>0.05
	kız	9	88,66	7,14	
INSULIN 0	erkek	11	5,2	1,75	p>0.05
	kız	9	6,61	3,53	
INSULIN 3	erkek	11	4,69	2,12	p>0.05
	kız	9	4,6	2,6	
INSULIN 6	erkek	11	5,96	2,37	p>0.05
	kız	9	5,16	1,63	
AİGO 0	erkek	11	0,06	0,01	p>0.05
	kız	9	0,08	0,03	
AİGO 3	erkek	11	0,06	0,02	p>0.05
	kız	9	0,05	0,02	
AİGO 6	erkek	11	0,06	0,03	p>0.05
	kız	9	0,06	0,01	
KORTİZOL0	erkek	11	10,96	4,78	p<0.05
	kız	9	16,04	5,21	
KORTİZOL3	erkek	11	11,83	4,33	p>0.05
	kız	9	12,14	5,57	
KORTİZOL6	erkek	11	10,18	4,53	p>0.05
	kız	9	10,08	3,95	
LEPTİN 0	erkek	11	1,92	1,18	p>0.05
	kız	9	4,07	2,75	
LEPTİN 3	erkek	11	2,27	1,99	p>0.05
	kız	9	2,51	2,44	
LEPTİN 6	erkek	11	1,89	1,63	p>0.05
	kız	9	2,45	1,58	
NPY 0	erkek	11	147,79	21,34	p>0.05
	kız	9	155,24	15,18	
NPY 3	erkek	11	160,79	36,19	p>0.05
	kız	9	167,44	17,65	
NPY 6	erkek	11	137,16	30,28	p>0.05
	kız	9	158,35	22,7	
GHRELİN 0	erkek	11	1222,22	372,94	p>0.05
	kız	9	996,32	121,21	
GHRELİN 3	erkek	11	1250,92	631,83	p>0.05
	kız	9	1102,3	367,14	
GHRELİN 6	erkek	11	1426,94	684,51	p>0.05
	kız	9	1126,26	278,89	

TARTIŞMA

D-fructose' dan sentezlenen topiramate, erişkin ve çocuklarda hem jeneralize, hem de parsiyel nöbetlerde etkili olan yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan biridir (35, 96) . Antiepileptik ilaçların kronik kullanımında özellikle kilo kaybına neden olan yan etki; büyüme çağındaki çocuklarda istenmeyen özelliktir. Çocuklarının iştahsızlığı nedeniyle ailelerin ilaca karşı sıkıntı duymasına yol açar ve kullanımı zorlaştırır. Diğer yandan erişkin obesitesinde kilo verdirici etkisi istenen bir özellik olarak düşünülebilir. Özellikle antipsikotik ve kronik antiepileptik ilaç kullanan obez hastalarda topiramatin bu etkisi kilo aldırان diğer ilaçların aksine tip-2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, kardiovasküler hastalıklardan koruyucu olarak değerlendirilebilir (72).

Dünyada “owerweight” ve obesite prevelansının artışı dolayısıyla tip-2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, kardiovasküler hastalıklara yakalanma riski gün geçtikçe artmaktadır. Kronik hastalıklarda sedanter yaşam obesiteye katkıda bulunsa da özellikle psikiyatri ve nörolojide kullanılan ilaçlar iatrojenik obesite nedenidir. Epilepsi hastalarında genel popülasyona göre fiziksel aktivite kısıtlıdır bu da artmış VKİ , özgüven azalması , anksiyete ve depresyon ile sonuçlanır (52). Hipertansiyon ve kalp hastalıklarına neden olan vasküler değişiklikler çocukluk çağında başlamaktadır (56) . Bu nedenle ilaç kullanılırken kilo değişikliklerinin de gözönünde tutulması gerekmektedir. Yeni jenerasyon antiepileptik ilaçlardan felbamate, zonisamid ve topiramate kilo verdiren ilaçlardır (14). Bu ilaçların yan etkisi olan kilo kaybının mekanizması henüz aydınlatılamamıştır, bu konu ile ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır.

Altı aydan uzun çeşitli antiepileptik ilaç kullanan, 18-45 yaş arasındaki premenopozal kadınlarda, antiepileptik ilaçların metabolik ve hormonal bozukluklara eğilimi araştırmak için lipid profil, leptin, insülin, glukoz düzeyleri, vucut ısısı, menstural siklus değerlendirilmiştir (60). Metabolik ve hormonal bozukluklar VPA tedavisi alan hastalarda (41.7%), CBZ (5.3%), LTG (0%) ve TPM (0%) grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Özellikle uzun süreli tedavi alması gereken

çocuk yaş grubundaki epilepsi hastalarında metabolik sendrom oluşturan ilaçlardan kaçınmak nisbeten yan etkisi daha az olan yeni antiepileptik ilaçları kullanmak gerekmektedir.

Çocuklarda topiramat bağımlı kilo kaybının patogenezi açıklanmaya yönelik sınırlı sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalar ile mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Prospektif olarak yapılan bu çalışma ile erken dönem kilo ve VKİ değişim ile açlık glukoz, kortizol, insülin, açlık insülin glukoz oranı ve besin alımını düzenleyici hormonlar olan leptin, NPY, ghrelin arasındaki ilişki incelenerek kilo kaybının patogenezi anlaşılmaya çalışılmıştır.

Çocuklarda topiramat ile kilo kaybı ilk kez 1996 yılında Ben-Menachem ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ilaç yan etkisi olarak kilo kaybının gözlemlenmesi ile fark edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaklaşık % 80'inde kilo kaybı görülmüştür. Kilo kaybı nedeniyle ilaç sonlandırılması gerekmemiştir. Ancak daha sonra Biton ve arkadaşları, çocuklarda jeneralize nöbetlerde ilacın etkinliği ile ilgili makalelerinde bir hastada anoreksiya ve kilo kaybı nedeniyle ilacın sonlandırıldığını rapor etmişlerdir (17). Levisohn ve arkadaşları, 2000 yılında kilo kaybının ilk 12-18 ayda olduğu, daha sonra kaybedilen kilonun geri alındığını ve büyümeye etkisinin olmadığını bildirmiştir (65). 2003 yılında Bray ve arkadaşları 18-25 yaş arasında sağlıklı obez deneklerde topiramatin kilo kaybettirici etkisini değerlendirmişlerdir. Altı ayın sonunda ilaç kullanan deneklerde plasebo kontrollere göre doz bağımlı olarak ortalama %6.3 oranında kilo kaybı olduğunu saptamışlardır (23). Tremblay ve arkadaşları, topiramatin, kilo kaybına vücut yağ depolarını azaltarak sebep olduğunu bildirmişlerdir (100). Topiramate tedavisi besin alımını azaltarak enerji dengesini negatifleştirmekte ve böylece kilo kaybına neden olmaktadır. Bununla ilgili olarak Klein ve arkadaşları, 12 yaş ve üzerindeki epilepsi hastalarında VKİ azalmanın besin alımının içeriğinden çok iştah azalması ile olduğuna dikkat çekmiştir (61). Ancak özellikle çocuklarda topiramata bağlı kilo kaybı tam olarak aydınlatılamamıştır.

Çocuk ve erişkin 120 hastada topiramatin 5 yıl süreli kullanımında ilacın etkileri değerlendirildiğinde ilk 2 yılda VKİ azaldığı, sonraki yıllarda değişiklik olmayıp 5. yılda artış

gösterdiği izlenmiştir (42). Kilo azalması doz bağımlı olarak özellikle 6mg/kg/gün dozunda alanlarda görülmüştür. Kilo kaybı ve iştahsızlık yakınması özellikle küçük çocukların ailelerinin şikayeti olduğu bildirilmiş. Hastalarımızda da aileler iştahsızlıktan yakınmaktaydı. Pediatrik epilepsi hastalarını içeren diğer bir çalışmada ise hastaların VKI , 12., 24., 36. aylarda bakılmış ve diğer çalışmaya benzer olarak ilk 2 yılda belirgin kilo kaybı olmuş ve kızlarda istatistiksel olarak daha fazla görülmüş, 36. ayda vücut ağırlıklarında değişiklik izlenmemiştir (78). Çalışmamızda benzer olarak kız çocuklarında kilo kaybı daha belirgindi. Ancak cinsiyet olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0.005$).

Topiramate kullanan 38 erişkin hastanın 3.ay ve 1.yılda kilo ve VKI değerlendirilmiş ve hastaların tedavinin üçüncü ayında başlangıç kilosunun %3.9u, 1.yılda %7.3 ü kaybettiği, obez hastalarda bu oranın sırasıyla %4.3, %11 olduğu görülmüştür. Kilo kaybının başlıca yağ doku kitlesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (13).

Hastalarımızda da ilk 3 ayda kilo kaybı olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı, ikinci 3 ayda kaybettikleri kiloları geri aldıkları izlenmiştir. Literatüre oranla hastalarımızda daha kısa sürede kilo kaybı olmuştur. Çalışmada kısa süreli izlem yapılması ve erken değişiklikler araştırıldığından genel olarak başlangıç , 3. ve 6. aydaki değişimler karşılaştırılmıştır. Kilo kaybından ziyade VKİ' de 3. ve 6. aylarda anlamlı azalma ($p< 0.001$) bulunmuştur. Çalışma grubumuz 4-12 yaş arasında çocuklardan oluşmaktaydı ve bu dönemde boy ve kilo artışı beklenen bir değişimdir ancak VKİ deki oldukça anlamlı azalma literatür ile uyumlu olarak vücut yağ kitlesinin azalmasının göstergesidir.

Leptin; adipoz dokuda sentez edilen ve salınan protein yapıda hormondur. Kan beyin bariyerinden geçer, hipotalamusa leptin reseptörleri ile bağlanır, nöropeptid-y gibi nöroendokrin hormonların salınımını düzenler. Leptin tokluk faktörüdür ve vücut yağ deposunun belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Günümüzde hala topiramatin leptin üzerine etkisi tartışmalıdır.

Topiramate kullanımı ile leptin düzeylerindeki değişiklik arasındaki ilişki hayvan deneyleri ile

aydınlatılmaya çalışılmıştır. Lalonde ve arkadaşları, topiramatin leptin varlığında ve yokluğunda, obez ve ince farelerdeki enerji dengesi üzerine etkilerini araştırmıştır (64). Leptin; osmotik pompa kullanılarak devamlı infüzyon şeklinde 7 günlük topiramate tedavisine ek olarak verilmiş, besin alımı, vücut ağırlığı ve glukoz, insülin değerleri çalışma boyunca takip edilmiştir. Topiramat ve leptin verilen obez farelerde; kilo alımı, besin alımı ve vücut yağ alımı belirgin olarak azalmış, glukoz normal değerlere dönmüştür. Topiramat ve leptin verilen zayıf farelerde vücut yağ alımı istatistiksel olarak belirgin azalmış olarak bulunmuştur. Leptin verilmeyen obes ve zayıf farelerde, topiramat, kilo kaybına neden olmuş ancak insülin ve glukoz düzeylerini etkilememiştir. Hiperinsülinemili obes farelerde leptin ve topiramat daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak insülin düzeylerini normal sınırlara getirmiştir. Çalışma ile topiramatin etki göstermesi için leptine ihtiyacı olmadığı, leptinin ilacın etkisine katkıda bulunduğu (additive etki), topiramatin zayıf ve obez farelerde besin alımını azaltıp, buna bağlı olarak yağ kitlesi ve kilo alımını azaltarak etki yaptığı bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise topiramatin leptin düzeylerini arttırarak etki ettiği iddia edilmiştir (54). Li ve arkadaşları ise, yaş ortalaması 7 olan 18 epilepsi hastasında tedavi başlangıcı ve 6. ayda serum leptin düzeylerini değerlendirmişler anlamlı bir değişiklik bulmamışlardır (66). Bu sonuç ile topiramata bağlı kilo kaybında leptinin anahtar rol oynamadığını iddia etmişlerdir. Çalışmamızda serum leptin değerleri ilk 3 ayda azalmakla birlikte, bu azalma ancak 6. ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p < 0.05$). Kızlarda bu düşüş hem 3.ayda hem de 6. ayda oldukça anlamlı ($p < 0.01$) olarak bulundu. VKI ve leptin arasında korelasyon saptanmadı. Çalışmamız diğer çalışmalarla uyumlu olarak topiramata bağlı kilo kaybında; serum leptin düzeyindeki azalmanın önemli olduğunu göstermektedir.

Richard ve arkadaşları, 2002 yılında, orşiektomi ve overektomi yapılmış, hormon replasman tedavisi verilen (testesteron, östrojen ve progesteron) ve verilmeyen ratlar ile topiramatin enerji dengesi üzerine etkisini araştırmış (80). Topiramat her iki grupta enerji ve yağ alımını azaltmıştır.

Erkek ratlarda enerji verimliliğini, besin alımını azaltarak, dişi ratlarda kahverengi adipoz dokuda lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak enerji kazancını azaltmıştır. Plazma leptin, glukoz değerleri dişi ratlarda, plazma insülin ve karaciğer trigliserit değerleri erkek ratlarda azalmış olarak bulunmuştur. Sonuç olarak seks hormonları ile topiramatin enerji dengesi üzerine etkisi arasında ilişki olmadığı, hormon replasmanı yapılan ve yapılmayan ratlarda enerji kazancının ve kilo alımının azaldığı rapor edilmiştir. Dişi ve erkek zayıf ratlar kullanılarak yapılan diğer bir çalışmada yüksek oranda sukroz ve yağ içeren obesite yapıcı diyet uygulanmış ve diyetten bağımsız olarak yağ ve enerji kazancında azalma izlenmiş ve bu dişi ratlarda daha belirgin olarak bulunmuştur (69). Shank ve arkadaşları da yaptıkları prelinik çalışmalarda dişi ratların topiramatin kilo verdirici etkisinden daha fazla etkilendiklerini gözlemlemiştir (90). Çalışmamızda, bu bulguları destekler şekilde kızlarda leptin seviyesinin oldukça anlamlı olarak azalmış olması ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da 6. ayın sonunda başlangıç kilolarından daha az kiloda olmaları kız cinsiyetin daha fazla duyarlı olduğunu gösterir.

Leptin'in ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-y'nin *arkuat nucleus*'dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir. NPY düzeylerini azaltarak iştahta azalmaya, sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve enerji tüketiminde artmaya neden olmaktadır (95). Husum ve arkadaşları depresyonun hayvan modeli olan rat beyinlerinde topiramatin NPY üzerine etkisini araştırmıştır (54). Topiramat hipotalamusta azalmış olarak bulunan NPY düzeylerini arttırarak normal sınırlara gelmesini sağlamıştır. Çalışmamızda NPY'nin serum düzeylerine topiramatin etkisi araştırıldı ancak NPY düzeylerinde değişiklik gözlemlenmedi. Bu bulgu VKİ azaldığı ilk 6 aylık dönemde NPY düzeylerinin değişmediğini göstermektedir. Çalışmamız 6 ay ile sınırlı olduğu için geç dönemdeki değişiklikleri incelemek gerekmektedir. Topiramat alan insanlarda serum NPY düzeylerinin nasıl etkilendiği henüz bilinmemektedir. Literatürde bu konu ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Topiramatin farklı dozlardaki etkisini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada ise; zayıf ve obez dişi Zucker ratlara 15 ve 60 mg/kg ilaç verilmiş ve her iki dozda obez ratlarda enerji kazanılımı yaklaşık %25 azalmış ve obez ratlarda kilo kaybının zayıf ratlara göre daha fazla olduğu izlenmiştir. Düşük doz ilaç yağ alımını azaltırken, yüksek doz topiramat hem yağ hem de protein alımını azaltmıştır. Obez ratlarda hiperinsülinemi doza bağımlı olarak azalırken bu etki zayıf ratlarda görülmemiştir (75). Çalışmamızda homojenlik sağlanması amacıyla tüm hastalarımıza 5 mg/kg dozunda ilaç verilmiştir. Bu dozda literatür ile uyumlu olarak VKİ'nde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür.

Serum glukoz, insülin, kortizol ve AIGO değişiklikler topiramat bağımlı kilo kaybında en çok araştırılan konulardır. York ve arkadaşları, 2000 yılında insan obesitesinin hayvan modeli olan Osborne- Mendel (OM) ratlarını 10 hf (uzun süreli) yüksek oranda yağ içeren besin ile besleyerek, yüksek (YDT) ve düşük (DDT) doz topiramatin besin alımı ve enerji dengesi üzerine etkisini araştırmışlar ve düşük kalorili diyet alan, d-fenfluramin verilen OM ratlar ile karşılaştırmışlardır (109). Düşük doz topiramatin kilo alımına etkisi olmamış, fenfluramin, YDT, düşük kalorili diyet alan ratlarda kontrol grubuna göre kilo alımı belirgin olarak azalmasına rağmen yalnızca YDT alanlarda vücut yağ oranı yaklaşık %25 azalmıştır. Topiramat doz bağımlı olarak besin alımını akut azaltmış daha sonra metabolik hızı kontrol gruba göre %10 arttırmış ve bu da kilo kaybında etkili olmuştur. Serum leptin, insulin ve kortikosteron değerleri azalmış, glukoz ve serbest yağ asidi değerlerinde değişme olmamıştır. Hipotalamusta NPY mRNA düzeyleri YDT kullanan ratlarda artmış, CRH mRNA, NPY1 ve NPY5 reseptör, tip2 glukokortikoid reseptör düzeyleri azalmış ancak leptin uzun ve kısa reseptörlerine etkisi olmamıştır. Periferik dokularda ise; topiramate, adipoz dokuda leptin mRNA'yı azaltmıştır. Topiramatin vücut yağ oranını azaltması adipoz doku depolarından yağ asidi oksidasyonunu artırması nedeniyle olduğu ve bu etkinin leptinden bağımsız olarak gerçekleştiği düşünülmüştür. Hipotalamik CRH mRNA ve serum kortikosteron düzeylerinin azalması topiramatin hipotalamik– pituitary–adrenal aksı baskılaması yoluyla ve Y1 ve Y5 reseptör düzeylerinin azalmasına cevap olarak NPY mRNA artışı gözlemlendiği

düşünülmüştür . Li ve arkadaşları ise, epileptik çocuklarda hayvan deneylerinden farklı olarak serum glukoz, insülin ve AİGO da tedavi öncesi ve 6. ayda anlamlı değişiklik bulamadıklarını rapor etmişlerdir (96).

Literatürdeki bilgilerde serum leptin düzeyleri ile total vucut yağ dokusu, VKI ve serum insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (82). Valproate kullanan epilepsi hastalarında kilo alımı ile insülin ve leptin düzeylerinde artış ilişkili bulunmuştur (8,102). İnsülin ve leptin sempatik sinir sistemini aktive ederek besin alımını azaltır ve enerji harcanmasını artırır. Çalışmamızda York ve arkadaşlarının yaptığı hayvan deneyi ile uyumlu olarak serum glukoz düzeylerinde değişiklik izlenmemiştir; leptin, insülin, kortizol düzeyleri azalmıştır. İnsülin düzeylerinin ilk 3.ayın sonunda anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p < 0.01$). Buna karşılık 6. ayda artarak başlangıç değerlerine ulaşmıştır. Daha önce bahsettiğimiz gibi literatür ile uyumlu olarak insülin, leptin ve AİGO arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r < 0.01$). İnsülindeki bu azalma ile uyumlu olarak AİGO azalma bulunmuştur. İnsülin direncinin varlığını değerlendirmek için açlık serum insülin glukoz oranı (AİGO) en geçerli ve yaygın olarak kullanılan kriterlerden birisidir. Topiramate kullanımı ile serum insülin düzeylerinde azalma olduğu ve insülin direnci olmadığı gösterilmiştir. Serum kortizol düzeylerindeki azalma 3. aya göre 6. ayda daha belirgin olup; istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Ghreltin; peptid yapısında bir hormondur, başlıca gastrointestinal sistemde üretilir, enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsız olarak hipotalamus düzeyinde olmaktadır. Açlıkta ghreltin düzeyleri artmakta, beslenme sonrası azalmaktadır. Bu çalışmada topiramate kullanan epilepsi hastası çocuklarda ghreltinin enerji dengesi içindeki yerini değerlendirmek amacıyla kan düzeyleri çalışılmıştır. Üçüncü ve 6. ayın sonunda düzeylerinde artış (1120.57 ± 304.44 'e karşılık 3. ayda 1184.04 ± 522.13 ve 6. ayda 1291.64 ± 550.37) olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Topiramate bağımlı kilo kaybında VKİ' deki azalmaya kompanzatuvar olarak ghreltin düzeylerinin artma eğiliminde olduğu düşünülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik elde edilememiştir. Ghreltin pozitif enerji dengesi sağlayıcı bir

peptidtir. Kan düzeyinin artmış olması bir neden mi yoksa sonuç mudur araştırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak topiramat kullanan prepubertal epilepsili çocuklarda VKİ ve buna bağlı olarak erken dönemde leptin, insülin, kortizol düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Bu değişiklikler topiramat bağımlı ağırlık kaybında anahtar rol oynamaktadır. Erken dönemde ghrelin ve NPY düzeylerinde değişiklik olmamıştır. Vücut yağ oranının ve leptinin azalmasına karşılık ghrelin düzeylerinde artış olmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Kilo kaybının mekanizmasını daha iyi aydınlatabilmek için hastaların daha uzun dönem izlenmesi gerekmektedir.

SONUÇLAR

1. Vucut ağırlığı ölçümlerinde ilk 3 ayda azalma görülmüştür.
2. VKİ tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında 3. ve 6. ayın sonunda anlamlı olarak azalmıştır.
3. Serum insülin düzeylerinin ilk 3. ayda anlamlı olarak azaldığı, ikinci 3 aylık dönemde anlamlı olarak yükselerek başlangıç değerine ulaştığı görülmüştür.
4. Serum kortizol düzeyleri ilk 3 ayda azalmakla birlikte bu azalma 6. ayda anlamlı bulunmuştur.
5. Serum leptin düzeyleri ilk 3 ayda azalıp; 6. ayda anlamlı azalma olmuştur.
6. Açlık insülin glukoz oranları 3. ayın sonunda anlamlı olarak azalmıştır.
7. Serum glukoz, NPY ve Ghrelin değerleri arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.
8. Leptin, insülin ve AIGO arasında ilk 3 ayda pozitif korelasyon bulunmuştur.
9. VKİ ve leptin arasında korelasyon bulunmamıştır.
10. Kızlarda serum kortizol düzeylerinde ilk 3 ayda ve 6. ayda anlamlı azalma bulunmuştur,
11. Serum leptin düzeylerinde kızlarda 0-3. ve 0-6. aylar arasında anlamlı düzeyde azalma olduğu görülmüştür.
12. Serum insülin değerlerinde kızlarda ilk 3 ayda anlamlı azalma bulunmuştur.
13. Açlık serum insülin glukoz oranında kız olgularda ilk 3 ayda ve başlangıca göre 6. ayda anlamlı azalma izlenmiştir.
14. Ghrelin, NPY, glukoz düzeylerinde cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.
15. Jeneralize ve parsiyel epilepsili çocuklar arasında ölçülen parametreler açısından önemli bir farklılık bulunmadığı tesbit edilmiştir.

ÖZET

Aktürk Özçelik A. Topiramatin prepubertal epilepsili çocuklarda vucut ağırlığı ve ghrelin, leptin ve nöropeptid-y düzeylerine etkisi

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı
Pediatrik Nöroloji Uzmanlık Tezi, Ankara-2009**

Giriş ve Amaç: Kilo kaybı topiramat tedavisinin sık görülen yan etkilerinden birisidir. Topiramatin enerji dengesi düzenlenmesi üzerine olan etki mekanizması henüz anlaşılamamıştır. Bu çalışma ile topiramatin prepubertal epileptik çocuklarda vücut kitle indeksi, serum glukoz, insülin, kortizol, ghrelin, leptin ve nöropeptid-y düzeylerine etkisi ve bu değişkenlerin çocuklardaki kilo kaybı patogenezindeki rolünü araştırmak hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya epilepsi tanısı konularak topiramat baslanan 20 prepubertal epilepsili çocuk dahil edildi. Olguların tedavi öncesinde, tedavinin 3. ve 6. ayında vücut kitle indeksi (VKİ), açlık insülin/glukoz oranı (AİGO) hesaplandı; serum insülin, glukoz, kortizol, leptin, NPY, ghrelin düzeyleri ölçüldü.

Sonuç ve Yorum: Olguların tedavi öncesine göre 3. ay ve 6. ay sonunda ortalama VKİ, AİGO ve serum kortizol, leptin düzeylerinde anlamlı azalma gözlemlendi. Serum ghrelin, NPY, insülin düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Bu değişiklikler topiramat bağımlı ağırlık kaybında anahtar rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: *topiramat, kilo kaybı, leptin, ghrelin, nöropeptid y, insülin, kortizol, glukoz*

SUMMARY

Aktürk Özçelik A. The effect of topiramate on body weight and ghrelin, leptin and neuropeptide y levels of prepubertal children with epilepsy

Gazi University Medical Faculty Department of Pediatrics

Thesis of Pediatric Neurology, Ankara-2009

Background and aim: Weight lost is one of the most frequent side effects of topiramate. The exact mechanism of topiramate on energy balance regulation has not been clearly understood yet. The aim of the present study is to investigate the effect of topiramate on body mass index, serum glucose, insulin, cortisol, leptin and neuropeptide- y levels and the role of these variables on the pathogenesis of weight lost in prepubertal children with epilepsy.

Material and Method: Twenty prepubertal epileptic children treated with topiramate enrolled to the study. Body mass index (BMI) and fasting insülin glucose ratio (FIGR) were calculated; serum glucose, insülin, leptin, NPY, ghrelin, cortisol were measured for all subjects before the treatment and at the third and sixth month of the treatment

Results and conclusion: There was a significant decrease in mean BMI, FIGR, and serum cortisol, leptin levels at the third and sixth month of the treatment when compared with pretreatment levels. No significant changes were observed in serum ghrelin, NPY, insulin levels. These changes are key points of weight lost due to topiramate.

Key words: *topiramate, weight loss, insülin, glucose, cortisol, leptin, neuropeptide Y, ghrelin*

KAYNAKLAR:

1. Adams RD, Victor M. Epilepsy and other seizure disorders in Principles of Neurology, 5. baskı, Mc Graw Hill NY, 273-299, 1993
2. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. Nature 18;382:250-252, 1996
3. Ahima RS, Kelly J, Elmquist KJ, and Flier SJ. Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. Endocrinology 140: 4923-4931, 1999
4. Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, et al. Insulin dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in Tip 2 diabetic patients. Diabetes. 52: 1792-1798, 2003
5. Annegers JF. Epidemiology of childhood onset seizures. In: Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy, Eds: Dodson WE, Pellock JM. Demos, New York. P:57-61, 1993
6. Ariyasu G, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin like immunoreactivity levels in humans. J Clin Endocrinol Metab 86:4753-4758, 2001
7. Auwerx J, Staels B. Leptin. The Lancet 351:737-742, 1998
8. Aydın 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 20:848-851, 2005
9. Aysun S. Epilepsi tedavisi. Katkı pediatri dergisi 15:529-552,1994

10. Bado A, Levasseur S, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJM. The stomach is a source of leptin. *Nature* 394: 790-793, 1998
11. Bagnasco M, Karla P, Karla S. Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats, *Endocrinology* 143:726-729, 2002
12. Barazoni R, Zanetti M, Stebel M, et al. Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short-term moderate caloric restriction in rats. *Gastroenterology* 124:1188-1192, 2003
13. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagge A, Smith U. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res* 11:556-562, 2003
14. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy--a review. *Epilepsia* 48 Suppl 9:42-45. Review, 2007
15. Bennet WM, Wang ZL, Jones PM, Wang RM, James RF, London NJ, et al. Presence of neuropeptide Y and its messenger ribonucleic acid in human islets: evidence for a possible paracrine role. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2117-2120, 1996
16. Bergen DC, Ristanovic RK, Waicosky K, Kanner A, Hoeppepner TJ. Weight loss in patients taking felbamate. *Clin Neuropharmacol* 18:23-27, 1995
17. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, Pledger G. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology* 52:1330-1337, 1999
18. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3419- 3423, 1996

19. Bora İ. Epilepside tedavi yaklaşımları. In: Epilepsi. Bora I, Yeni N, Gürses C (eds). 1.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, S:613-626, 2008
20. Bowers CY. Unnatural growth hormone - releasing peptide begets natural ghrelin. J Clin Endocrinol Metab 86: 1464-1469, 2001
21. Brabant G, Horn R, Mayr M, Wurster U, Schnabel D, Heidenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. Diabetologia 43; 438-442, 2000
22. Brabant G, Nave H, Mayr B, et al. Secretion of free and protein-bound leptin from subcutaneous adipose tissue of lean and obese women. J Clin Endocrinol Metab 89:3966-3970, 2002
23. Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M, Perry BH. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. Obes Res 11:722-733, 2003
24. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. N Engl J Med 334:168-175, 1996
25. Brodie MJ, French JA: Treatment of epilepsy in adolescents and adults. Lancet 356:323-329, 2000
26. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science 269: 546 –549, 1995
27. Campfield LA: Central mechanisms responsible for the actions of OB protein (leptin) on food intake, metabolism and body energy storage. Front Horm Res 26:12-20, 2000
28. Camfield P, Camfield C. Childhood epilepsy: what is the evidence for what we think and what we do? J Child Neurol 18 :272-87, 2003

29. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord* 3 :325-338, 2002
30. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, et al. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *The FASEB Journal* 16:1163-1176, 2002
31. Chengappa KNR, Levine J, Rathore D, Parepally H, Atzert R. Long-term effects of topiramate on bipolar mood instability, weight change and glycemic control: a case-series. *Eur Psychiatry* 16: 186–190, 2001
32. Chengappa KNR, 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: 1576-1584, 2002
33. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures . *Epilepsia* 22: 489-501, 1981
34. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399, 1989
35. Coppola G, Caliendo G, Terracciano MM, Buono S, Pellegrino L, Pascotto A. Topiramate in refractory partial seizures in children, adolescents and young adults: a multicentric open trial. *Epilepsy Res* 43:255–60, 2001
36. Crumrine PK. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 17:suppl2:2s2-2s8, 2000

37. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo SR, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans, *Diabetes* 50:1714-1719, 2001
38. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 141: 4255-4261, 2000
39. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs *N Engl J Med* 334:1583-1590, 1996
40. Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isozymes. *Epilepsia* 41:35-39, 2000
41. Dubé C. Neuropeptide Y: potential role in recurrent developmental seizures. *Peptides* 28:441-6, 2007
42. El Yaman SH, Mroueh SM, Sinno DD, Mikati MA. Long-term patterns of weight changes during topiramate therapy: an observational study. *Neurology* 17;69:310-311, 2007
43. Fisher RS, Van Emde Boas, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46:470-472, 2005
44. Friedman JM. Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: (Blum WF, Kiess W & Rascher W eds.) *Leptin-the voice of adipose tissue*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Germany; p:3-22, 1997
45. Gibbs JW, Sombati S, DeLorenzo RJ, Coulter DA. Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 41:S10-15, 2000

46. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 142: 788-794, 2001
47. Guerrini R. Epilepsy in children . *Lancet* 367:499-524, 2006
48. 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: 96-100, 2000
49. Gültekin H, Sahin S, Budak N. Beslenme davranışı: farmakolojik hedef moleküller . E.Ü. *Journal of Health Sciences* 13: 77-87, 2004
50. Hamed SA. Leptin and insulin homeostasis in epilepsy: relation to weight adverse conditions. *Epilepsy Res* 75:1-9, 2007
51. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M: Ghrelin and the regulation of energy balance- a hypothalamic perspective (Review). *Endocrinology* 142: 4163- 4169, 2001
52. Howard GM, Radloff M, Sevier TL. Epilepsy and sports participation. *Curr Sports Med Rep* 3:15–19, 2004
53. Howlett R. Prime time for neuropeptide-Y. *Nature* 382:113-115,1996
54. Husum H, Van Kammen D, Termeer E, Bolwig G, Mathe' A. 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* 28: 1292–1299, 2003
55. Hwang H, Kim KJ. New antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 30:549-555, 2008

56. Jakubus T, Michalska-Jakubus M, Lukawski K, Janowska A, Czuczwar SJ. Atherosclerotic risk among children taking antiepileptic drugs. *Pharmacol Rep* 61:411-423, 2009
57. Janssen JA, van der Toorn FM, Hofland LJ, et al. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 145: 711-716, 2001
58. Kamiji MM, Inui A. Neuropeptide y receptor selective ligands in the treatment of obesity. *Endocr Rev.* Oct;28(6):664-84, 2007
59. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*; 53:S53, 1999
60. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia* 48:1366-70, 2007
61. Klein KM, Theisen F, Knake S, Oertel WH, Hebebrand J, Rosenow F, et al. Topiramate, nutrition and weight change: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 590–593, 2008
62. Kokot F, Ficek R. Effects of Neuropeptide Y on Appetite. *Mineral and Electrolyte Metabolism* 25: 303-305, 1999
63. Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine* 14: 101-104, 2001
64. Lalonde J, Samson P, Poulin S, Deshaies Y, Richard D. Additive effects of leptin and topiramate in reducing fat deposition in lean and obese ob/ob mice. *Physiol Behav* 80 :415-420, 2004

65. Levisohn PM. Safety and tolerability of topiramate in children. *J Child Neurol* 15 Suppl 1:S22-26, 2000
66. 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* 98:1521-1525, 2009
67. Liposits Z, Sievers L & Paull WK. Neuropeptide-Y and ACTH immunoreactive innervation of corticotropin releasing factor (CRF)-synthesizing neurons in the hypothalamus of the rat. An immunocytochemical analysis at the light and electron microscopic levels. *Histochemistry* 88; 227–234 , 1988
68. Lustig RH. The neuroendocrinology of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:765-785, 2001
69. Mathe' AA, Rudorfer MV, Stenfors C, Manji HK, Potter WZ, Theodorsson E. Effects of electroconvulsive treatment on somatostatin, neuropeptide Y, endothelin, and neurokinin A concentrations in cerebrospinal fluid of depressed patients: a pilot study. *Depression* 3: 250–256, 1996
70. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology* 140: 5995- 5998, 1999
71. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 486: 213-216, 2000
72. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 44(Suppl 4):11–20, 2003
73. Nakazato M, Muarakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding, *Nature* 409:194-198, 2001
74. Öztürk Y, Yılmaz Ş, Büyükgebiz B . Leptin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 44:382-390, 2001

75. Picard F, Deshaies Y, Lalonde J, Samson P, Richard D. Topiramate reduces energy and fat gains in lean (Fa/?) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Obes Res* 8: 656-663, 2000
76. Redrobe JP, Dumont Y, Fournier A, Quirion R. The neuropeptide Y (NPY) Y1 receptor subtype mediates NPY induced antidepressant-like activity in the mouse forced swimming test. *Neuropsychopharmacology* 26: 615–624, 2002
77. Reibel S, Nadi S, Benmaamar R, Larmet Y, Carnahan J, Marescaux C, Depaulis A. Neuropeptide Y and epilepsy: varying effects according to seizure type and receptor activation. *Peptides* 22 :529-539, 2001
78. 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 :491-493, 2004
79. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition* 16 :961-966, 2000
80. Richard D, Picard F, Lemieux C, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. The effects of topiramate and sex hormones on energy balance of male and female rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26 :344-353, 2002
81. Rogawski MA. Principles of antiepileptic drug action. In :Antiepileptic drugs. Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al., eds. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins p: 3-22, 2002
82. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Obesity, leptin, and the brain. *N Engl J Med* 334:324-325, 1996
83. Russell, C.D., Petersen, R.N., Rao, S.P., Ricci, M.R., Prasad, A., Zhang, Y., Brolin, R.E., Fried, S.K. Leptin expression in adipose tissue from obese humans: depot-specific regulation by insulin and dexamethasone. *Am J Physiol* 275 (3 Pt 1), E507—E515, 1998

84. Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Grouzmann E & Jeanrenaud B. Acute intracerebroventricular administration of neuropeptide Y stimulates corticosterone output and feeding but not insulin output in normal rats. *Neuroendocrinology* 63: 318–326, 1996
85. Saka N. Diabetes Mellitus. In: Neyzi O, Ertugrul T, editors. *Pediatric. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul* S:1306-1321, 2002
86. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:433-443, 1996
87. Schwartz MW, Figlewicz DP; Baskin DG. Insulin and the central regulation of energy balance : Update 1994. *Endocrinol Rev* 2:109-113, 1994
88. Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 336: 1802-1811, 1997
89. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 19 :271-274, 2004
90. Shank RJ, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics and mechanism of action. *Epilepsia* 41:S3, 2000
91. Simpson KA, Martin NM, Bloom SR. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 53:120-128, 2009
92. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest* 98:1277-1282, 1996

93. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 136:461–464, 1997
94. Skradski S, White HS. The novel antiepileptic drug topiramate blocks kainate evoked cobalt influx into cultured neurons. *Epilepsia* 41:S45, 2000
95. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol* 136:590–591, 1997
96. Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 41:977–980, 2000
97. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 272: 6093 – 6096, 1997
98. Taverna S, Sancini G, Mantegazza M, Franceschetti S, Avanzini G. Inhibition of transient and persistent Na¹ current fractions by the new anticonvulsant topiramate. *J Pharm Exp Ther* 288:960-967, 2000
99. Toshinai K, Mondal M, Nakazato M, et al. Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration, *Biochem Biophys Res Commun* 281: 1220-1225, 2001
100. Tremblay A, Chaput JP, Be'ube'-Parent S, Prud'homme D, Leblanc C, Alme'ras N, 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* 63: 123–134, 2007
101. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407: 908-913, 2000
102. 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, 265-268, 2002

103. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, et al. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. Clin Endocrinol 59: 649-654, 2003
104. White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked currents in mouse brain neurons and increases seizure threshold. Epilepsy Res 28:167-174, 1997
105. White HS, Skeen GA, Woodhead J, Wolf HH. Topiramate modulates GABAevoked currents in murine cortical neurons by non-benzodiazepine mechanism. Epilepsia 41:17-24, 2000
106. Wilfong AA. Monotherapy in children and infants. Neurology 11:17-22, 2007
107. Woldbye DP. Antiepileptic effects of NPY on pentylene-tetrazole seizures. Regul Pept 76: 279–282, 1998
108. Yalaz K. Çocukluk çağı nöbetlerine genel bakış. Katkı pediatri dergisi 15:447-452, 1994
109. York DA, Singer L, Thomas S, Bray GA. Effect of topiramate on body weight and body composition of osborne-mendel rats fed a high-fat diet: alterations in hormones, neuropeptide, and uncoupling-protein mRNAs. Nutrition 16 :967-975, 2000

Ek Tablo I: Generalize ve parsiyel epilepsi olgularının sonuçlarının karşılaştırılması

Epilepsi türü	n	ortalama	SS	p
---------------	---	----------	----	---

GLUKOZ 0	jeneralize	6	85	16,28	p>0.05
	parsiyel	14	86,57	7,95	
GLUKOZ 3	jeneralize	6	87	9,97	p>0.05
	parsiyel	14	84,92	10,62	
GLUKOZ 6	jeneralize	6	90	11,06	p>0.05
	parsiyel	14	89,5	8,82	
INSULIN 0	jeneralize	6	4,37	2,16	p>0.05
	parsiyel	14	6,46	2,75	
INSULIN 3	jeneralize	6	3,75	1,72	p>0.05
	parsiyel	14	5,03	2,44	
INSULIN 6	jeneralize	6	4,99	2,02	p>0.05
	parsiyel	14	5,86	2,1	
AIGO 0	jeneralize	6	0,04	0,02	p<0.05
	parsiyel	14	0,07	0,02	
AIGO 3	jeneralize	6	0,04	0,01	p>0.05
	parsiyel	14	0,05	0,02	
AIGO 6	jeneralize	6	0,05	0,01	p>0.05
	parsiyel	14	0,06	0,03	
KORTIZOL 0	jeneralize	6	13,47	4,4	p>0.05
	parsiyel	14	13,15	6,05	
KORTIZOL 3	jeneralize	6	13,32	3,48	p>0.05
	parsiyel	14	11,39	5,26	
KORTIZOL 6	jeneralize	6	12,23	2,75	p>0.05
	parsiyel	14	9,24	4,43	
LEPTIN 0	jeneralize	6	1,22	0,92	p=0.01
	parsiyel	14	3,6	2,82	
LEPTIN 3	jeneralize	6	2,22	3,55	p>0.05
	parsiyel	14	2,45	2,38	
LEPTIN 6	jeneralize	6	1,04	0,65	p>0.05
	parsiyel	14	2,62	2,61	
NPY 0	jeneralize	6	153,24	12,29	p>0.05
	parsiyel	14	150,24	21,26	
NPY 3	jeneralize	6	176,3	43,51	p>0.05
	parsiyel	14	158,42	19,61	
NPY 6	jeneralize	6	131,59	45,88	p>0.05
	parsiyel	14	153,17	15,27	
GHRELIN 0	jeneralize	6	1205,09	212,58	p>0.05
	parsiyel	14	1084,34	336,7	
GHRELIN 3	jeneralize	6	1113,27	421,63	p>0.05
	parsiyel	14	1214,37	571,63	
GHRELIN 6	jeneralize	6	1426,7	425,76	p>0.05
	parsiyel	14	1233,75	600,81	

Ek Tablo II:Olguların yaş, cinsiyet, fizik özellikleri ve çalışılan parametreler

Sıra	İsim	Yaş	cins	Ağırlık			Boy			VKİ		
				0	3	6	0	3	6	0	3	6
1	MG	8,50	E	26,00	25,70	25,40	124,60	125,60	126,80	16,70	16,20	15,80
2	DK	8,50	K	32,60	33,80	34,90	130,00	131,80	134,40	19,30	19,40	19,40
3	İA	7,00	K	24,00	23,90	23,10	121,00	122,30	124,40	16,40	16,00	15,10

4	FD	8,00	E	29,00	30,00	30,50	126,60	128,00	128,40	18,00	18,30	15,60
5	İC	7,50	E	25,70	25,00	25,50	126,00	127,00	128,00	16,30	15,50	15,50
6	OD	11,00	E	29,30	28,30	31,00	138,10	139,90	141,70	15,40	14,40	15,50
7	ID	10,00	E	29,00	28,50	29,80	138,90	139,20	140,10	15,00	14,70	15,20
8	MC	5,00	E	16,70	16,00	17,20	106,60	108,00	111,40	14,60	13,20	14,00
9	YT	6,50	E	19,00	20,50	20,70	112,00	115,20	118,50	15,20	15,50	14,50
10	YE	4,00	E	16,30	16,20	17,10	97,00	98,00	101,90	17,30	16,80	16,70
11	SÖ	4,00	K	14,00	14,60	14,60	100,00	101,00	102,00	14,00	14,30	14,00
12	AT	10,50	E	42,60	41,50	42,10	140,10	141,90	143,80	21,70	20,70	20,30
13	DÇ	6,50	K	20,60	19,40	19,40	118,30	119,50	122,50	14,80	13,60	13,00
14	SÇ	9,00	K	30,00	29,10	29,10	138,50	139,80	141,20	15,80	14,80	14,50
15	FG	8,00	E	21,50	20,90	21,30	122,00	123,00	126,40	14,50	13,80	13,30
16	SS	7,00	E	22,60	21,40	22,00	112,90	113,00	114,60	17,80	16,70	16,50
17	AY	7,00	K	24,40	24,10	23,80	118,50	121,40	122,40	17,30	16,20	15,90
18	MD	8,00	K	25,40	25,00	25,00	121,00	123,00	124,50	17,20	16,70	16,20
19	MS	6,00	K	20,00	20,30	20,60	115,00	116,90	118,80	15,20	14,80	14,50
20	DE	7,00	K	25,00	24,50	24,10	123,00	125,00	126,00	16,30	15,80	15,20

LEPTİN			GHRE			NPY		
0	3	6	0	3	6	0	3	6
1,09	1,43	,43	1170,82	1335,21	928,58	139,65	153,39	151,40
9,93	8,40	6,06	919,47	511,11	920,26	131,35	161,38	124,52
5,81	2,47	2,70	943,77	1319,47	712,38	144,67	177,15	147,39

6,55	4,85	6,80	605,46	1013,39	905,76	126,86	104,74	139,06
,58	1,00	1,56	1588,53	1277,34	1053,91	152,45	150,64	117,99
,99	,61	,73	821,99	923,03	647,93	149,12	166,75	148,83
1,30	,48	,43	1138,75	1272,02	1325,18	141,78	256,16	122,86
,45	,32	,40	1605,57	1758,28	1882,14	200,97	160,10	147,37
,77	9,43	,46	1204,95	424,17	2172,35	143,71	159,02	56,88
1,63	,18	,13	1809,10	2755,88	2964,56	167,45	164,37	165,73
,79	,71	1,87	1220,77	1498,28	1678,81	155,43	188,76	137,11
6,04	5,37	8,25	1178,97	615,18	1222,30	123,88	159,09	155,47
,87	,21	,49	1136,22	777,17	1148,44	176,00	132,15	192,58
3,62	,84	1,89	937,22	1546,46	958,75	150,28	186,73	159,81
,81	1,06	1,26	1480,53	1511,55	1618,15	145,59	159,17	159,92
,98	,26	,44	839,80	874,09	975,58	134,28	135,33	143,35
3,48	2,53	1,72	820,78	961,34	1338,94	174,13	159,24	189,40
5,06	3,50	3,45	1016,21	796,18	1210,10	170,12	155,20	167,16
4,07	2,49	2,42	1031,14	1080,09	987,19	145,10	175,25	145,05
3,05	1,51	1,46	941	1430,64	1181,54	150,09	171,11	162,14

GLUK			İNSÜ			AIGO			KORT		
0	3	6	0	3	6	0	3	6	0	3	6
96,00	89,00	70,00	2,50	2,30	3,80	,03	,03	,05	9,51	9,73	4,45
94,00	94,00	98,00	13,90	11,10	8,70	,15	,12	,09	16,55	20,76	14,86
89,00	92,00	89,00	8,70	3,90	5,60	,10	,04	,06	18,51	9,95	3,71

82,00	79,00	90,00	6,60	6,50	5,50	,08	,08	,14	5,81	6,47	3,87
88,00	92,00	95,00	4,00	4,10	3,90	,05	,04	,04	5,93	10,13	14,03
100,00	96,00	100,00	5,50	7,30	9,00	,06	,08	,09	11,41	11,61	8,40
100,00	99,00	108,00	7,00	6,80	8,50	,07	,07	,08	10,40	17,96	15,19
90,00	83,00	84,00	5,50	4,60	4,30	,06	,06	,05	6,95	6,31	7,26
100,00	93,00	89,00	4,40	2,40	5,40	,04	,03	,06	15,97	12,02	14,64
83,00	78,00	84,00	5,30	1,30	2,00	,06	,02	,02	21,35	9,53	9,52
56,00	86,00	89,00	1,40	2,10	5,00	,03	,02	,06	16,53	14,40	11,14
86,00	89,00	87,00	8,30	7,30	8,70	,10	,08	,01	8,23	10,90	7,89
80,00	71,00	75,00	2,80	2,90	2,40	,04	,04	,03	14,91	9,15	8,69
75,00	84,00	92,00	7,00	3,30	5,20	,09	,04	,06	5,35	4,40	7,52
70,00	82,00	83,00	2,70	3,80	6,20	,04	,05	,07	15,11	19,67	17,59
89,00	55,00	105,00	5,40	5,20	8,30	,06	,09	,08	9,90	15,84	9,14
86,00	94,00	88,00	5,80	4,90	4,40	,07	,05	,05	25,55	17,95	16,72
90,00	94,00	98,00	6,93	4,88	5,58	,08	,05	,06	14,14	10,80	11,03
82,00	80,00	85,00	6,40	4,16	4,84	,08	,05	,06	15,80	5,60	7,40
86,00	81,00	84,00	6,62	4,21	4,78	,08	,05	,06	17,10	16,30	9,70