

Valproat ve Karbamazepin Tedavisinin Serum Leptin, İnsülin, Lipid Profili, C-Reaktif Protein Düzeyleri ile Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi

Ahmet GÜZEL, Serap KARASALİHOĞLU

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Edirne

Özet

Amaç: Valproat (VPA) ve Karbamazepin (KBZ) tedavisinin leptin, insülin, lipid profili, C-reaktif protein (CRP), C-peptid ve vücut ağırlığı üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Yaşları 1.5-15 arasında olan, 29'u VPA (GRUP I), 21'i KBZ (GRUP II) tedavisi alan epileptik olgu ile 35 sağlıklı kontrol olgusu (GRUP III) çalışmaya alındı.

Bulgular: Vücut kitle indeksi (VKİ) persantiline göre GRUP I'deki olguların % 6.9 (2 olgu) ve GRUP II'deki olguların ise % 19 (4 olgu) fazla kilolu ve obezdi. GRUP II'de GRUP I'e göre lipid profilinden sadece serum LDL-K ve TK düzeylerinde anlamlı oranda bir yükseklik mevcuttu ($p<0.05$). Ancak lipid değerlerindeki bu artış kontrol grubuna göre anlamlı değildi ($p>0.05$). Serum leptin, CRP ve insülin düzeylerinin VPA ve KBZ kullanımına bağlı vücut ağırlığı artışında ise anlamlı bir etkisi yoktu.

Sonuç: VPA ve KBZ'e bağlı tartı artışı etyolojisinde suçlanan serum leptin, insülin ve lipid yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Antiepileptiklere bağlı vücut ağırlığı artışı ve obesite etyopatogenezinin aydınlatılması için obesitede etkili kalıtım, sosyoekonomik faktörler, beslenme alışkanlığı, çevresel faktörler ve aile eğitimi gibi multifaktöriyel etkileşimlerin göz önünde bulundurulduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Valproik asit, Karbamazepin, obesite, leptin, insülin

The effects of valproate and carbamazepine intake on serum leptin, insulin, lipid profiles, C-reactive protein levels and weight

Summary

Objectives: This study aims to evaluate the effects of valproate (VPA) and carbamazepine (CBZ) intake on serum leptin, insulin, lipid profiles, C-reactive protein (CRP) levels, C-peptid and weight.

Patients and methods: Twenty-nine using VPA (Group I), and 21 patients using CBZ (Group II) aged 1.5-15 years and 35 healthy children (Group III) were included.

Results: The rates of weight intake according to body mass index percentile increase were 6.9 %, (2 cases) in the Group I and 19 % (4 cases) in the Group II. In Group II, levels of only LDL-K and TK were significantly higher than in Group I, but increasing of these lipids were not statistically significant compared with the control group. However, no significant effect of serum levels of leptin, insulin, lipid profile, CRP, and C-peptide were observed on weight intake.

Conclusion: The etiology of weight gain due to VPA and CBZ intake was not associated with hyperleptinemia, hyperinsulinemia and hyperlipidemia. Multifactorial associations among heredity, socioeconomic factors, dietary habits, environmental factors and family education should be taken into consideration in the etiology of weight gain secondary to antiepileptics. Further new studies about this subject should be performed.

Key words: Valproic acid, carbamazepine, obesity, leptin, insulin

GİRİŞ

Çocukluk çağının kronik hastalıkları içinde epilepsiler önemli bir yer tutar. Son yıllarda epilepsi oluşum mekanizmalarının daha iyi tanımlanması tedavide yeni antiepileptik ilaçların (AEİ) kullanıma girmesine neden olmuş ve uzun süreli tedavi süreci ise bu ilaçlara bağlı yan etkilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır (1). Bu yan

etkiler arasında vücut ağırlığında artış ve obesite oldukça siktir. Valproik asit (VPA), karbamazepin (KBZ), vigabatrin, lamotrijin ve gabapentin ise bu yan etkiye en sık neden olan AEİ'dir (2-6).

Antiepileptik ilaçların neden olduğu vücut ağırlığı artışı ile obesitenin etyopatogenezini hala belirsizliğini korumaktadır. Son yıllarda, VPA'ya bağlı

vücut ağırlığı artışında; VPA'nın β -oksidasyonu inhibe etmesi, yağ asitleri ile albumine bağlanmada yarışmaya girmesi, hipotalamusta enerji harcanması ile iştah arasındaki regülasyonu sağlaması, hiperinsülinemi, insülin direnci ve hiperleptinemi suçlanan nedenler arasındadır (3,7-8). Karbamazepinin kullanımına bağlı vücut ağırlığı artışında ise iştah artışı, aşırı beslenme, hiperinsülinemi ve serum lipidlerindeki artış sorumlu tutulmaktadır (9-10).

Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağında VPA ve KBZ tedavisinin serum leptin, insülin, CRP düzeyleri, lipid profili ve vücut ağırlığı üzerine etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ocak 2004-Aralık 2004 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çocuk nöroloji polikliniğinden epilepsi tanısı alan 50 çocuk hasta ile bu gruba uygun yaş ve cinsiyette sağlam çocuk polikliniğinden takipli 35 çocuk olmak üzere toplam 85 çocuk olgu alınarak yapıldı. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı.

Çalışma gruplarının oluşturulması

Kranial görüntülemesinde patoloji saptanan, sendromik olan, kromozom anomalisi bulunan, endokrin hastalığı olan, obes olduğu saptanan, ailesinde diyabet ve obesite öyküsü bulunan, birden fazla AEİ kullanan ve nörolojik muayenesinde patolojisi saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubundaki olgular AEİ kullanımına göre VPA alan GRUP I ve KBZ alan GRUP II olmak üzere gruplandırıldı. Kontrol grubu GRUP III olarak belirtildi. Tüm olguların çalışmanın başlangıcından önceki yaş, cinsiyet, tartı, boy, vücut kitle indeksi (VKİ) ve persantil değerleri dosya kayıtları referans alınarak kayıt edildi. Olguların ayrıntılı nörolojik ve fizik muayeneleri yapıldı.

Tüm olguların en az 1 yıllık olmak üzere klinik süreçleri izlendi. Çalışma grubundaki olguların bu süre içerisinde nöbet geçirip geçirmemeleri, ilaçları kullanıp kullanmamaları ve vücut ağırlığı artışı takip edilerek ilaç dozları yeniden ayarlandı. İzlem

süresi sonunda olguların tartı, boy, VKİ ve persantilleri yeniden değerlendirildi. Çalışma grubundaki olguların ilaç kullanım süreleri, aldığı ilacın kullanma dozları ve ilaçların serum düzeyleri kayıt edildi. Olguların kullandıkları ilacın kullanım dozlarının ve serum düzeylerinin terapötik düzeylerde olması sağlandı. En az bir yıllık takip sonrası tüm olgulardan çalışma bitiminde sabah 12 saat açlık sonrası ve çalışma grubunda ise ilaç alınımı olmadan açlık kan şekeri (AKŞ), serum lipid profili, CRP, insülin, C-peptid ve leptin için uygun tüplere kan örnekleri alındı. Bunlara ek olarak çalışma grubunda serum serbest VPA ve KBZ düzeyleri için kan örnekleri ayrıldı. Alınan kan örnekleri uygun koşullarda hemen santrifüje edilip serum örnekleri ayrılarak -20 C° de saklandı.

Çalışma ve kontrol gruplarında çalışma öncesi bakılan boy değerleri B1, vücut ağırlığı değerleri T1, VKİ değerleri VKİ1 olarak belirtilirken çalışma sonrası bakılan boy değerleri B2, vücut ağırlığı değerleri T2, VKİ değerleri VKİ2 olarak belirtildi.

Antropometrik ölçümler

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların VKİ'leri ağırlık (kg)/boy² (m²) formülü kullanılarak elde edildi. Çalışma öncesi ve sonrası tüm olgularda VKİ persantilleri <90. persantil (normal), 90-95.persantil (fazla kilolu), >95. persantil (obes) olarak sınıflandırıldı. VKİ ölçümlerinin değerlendirilmesinde Türk çocuklarında yapılmış VKİ ve persantil eğrileri referans olarak alındı (11).

Laboratuvar İncelemeleri

Lipid profili ve CRP: Serum trigliserid (TG) (Triglycerides GPO Reagent kit, Beckman Coulter), total kolesterol (TK) (Cholesterol Reagent kit, Beckman Coulter), HDL-Kolesterol (HDL-K) (Cholesterol HDL-K Liquid kit, Sentinel) ve CRP (C-Reactive Protein Reagent kit, Beckman Coulter) değerleri tespiti için spektrofotometrik yöntem kullanılarak çalışıldı. VLDL-Kolesterol (VLDL-K) ve LDL-Kolesterol (LDL-K) miktar tayini için ise Friedewald formülleri kullanılarak hesaplama yapıldı (12). CRP için 0-8 mg/L aralığı normal değer olarak kabul edildi.

Serum İnsülin ve C-Peptid: Serum insülin (Insulin Diagnostic Products Corporation (DPC) kit, IMMULITE) ve C-peptid (C-Peptide Diagnostic Products Corporation (DPC) kit, IMMULITE) değerleri kimyasal immünoassay yöntemi ile çalışıldı. Serum insülin için 6-27 µU/ml ve C-peptid için 0,9-4 ng/ml aralığı normal değer olarak kabul edildi.

Serum serbest VPA ve KBZ düzeyi: Serum serbest VPA (Free Valproic Acid Reagent Pack kit) ve KBZ (Free Carbamazepine Reagent Pack kit) düzeyi Floresan Polarizasyon Immünoassay yöntemi ile çalışıldı. Serum serbest VPA için 50-100 µg/ml ve serum serbest KBZ için ise 4-12 µg/ml normal değerler olarak kabul edildi.

Serum leptin: Serum leptin düzeyi mikro-ELİSA yöntemi ile (Leptin ELISA kit, Biosource) çalışıldı. Serum leptin için normal değer < 56.3 ng/dl olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin analizinde iki grup karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda T Testi, bağımlı gruplarda T Testi ve üç grup karşılaştırılmasında Varyans Analizi, normal

dağılıma uymayan değişkenlerin analizinde iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi ve üç grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare Testi kullanıldı. Antiepileptik ilaç kullanımının vücut ağırlığı artışına etkisini belirlemek için Ki-kare testi bivariate risk analizi yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verildi. İstatistiksel değerlendirmeler Minitab paket programı (Minitab Release 13) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışma grubuna yaş ortalaması 7.7±3.7 (1.5-15.0) yıl olan, 28'i erkek (%56), 22'si kızdan (%44) oluşan toplam 50 çocuk hasta alındı. Kontrol grubuna ise yaş ortalaması 7.9±3.2 (2.0-14.0) yıl olan 21'i erkek (%60), 14'ü kız (%40) olmak üzere toplam 35 sağlam çocuk alındı. Çalışma ve kontrol gruplarının çalışma öncesinde yaş, cinsiyet, T1, B1 ve VKİ1 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu (p>0.05). GRUP I, GRUP II ve GRUP III'e yaş, cinsiyet, T1, B1 ve VKİ1 ortalamaları Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Grupların çalışma öncesindeki demografik ve antropometrik bulguları

	ÇALIŞMA GRUBU		KONTROL GRUBU	p
	GRUP I (n=29)	GRUP II (n=21)	GRUP III (n=35)	
Yaş (yıl)†	6.7±4.0	9.0± 2.9	7.9±3.2	AD*
Cinsiyet (n)				
Erkek	17 (%58.6)	11 (%52.4)	21 (%60.0)	AD¶
Kız	12 (%41.4)	10 (%47.6)	14 (%40.0)	
B1 (cm)†	112.7±25.0	125.7±17.3	118.6±22.1	AD*
T1 (kg)†	21.4±11.2	26.3±9.1	23.9±9.3	AD*
VKİ1 (kg/m ²)†	15.7±1.9	16.1±2.1	16.3±1.5	AD*

† Sonuçlar; ortalama ± SS olarak gösterilmiştir. * ANOVA testi, ¶ X² testi, AD: Anlamlı Değil (p>0.05), B: Boy, T: Tartı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Çalışma ve kontrol gruplarının B2, B2 persantili, T2, T2 persantili, VKİ2 ve VKİ2 persantili açısından karşılaştırılmasında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). Bu veriler Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Çalışma süresi sonunda grupların antropometrik bulguları

	ÇALIŞMA GRUBU		KONTROL GRUBU	p
	GRUP I (n=29)	GRUP II (n=21)	GRUP III (n=35)	
B2 (cm†)	121.1± 24.2	135.8±17.8	126.3±22.4	AD*
T2 (kg†)	26.3± 13.2	34.8±11.3	29.5±11.6	AD*
VKİ2 (kg/m ² †)	16.7±2.4	18.3±2.4	17.8±2.6	AD*

† Sonuçlar; ortalama ± SS olarak gösterilmiştir. * ANOVA testi., ¶ X² testi, AD: Anlamlı Değil (p>0.05), B: Boy, T: Tartı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

GRUP I ve II'nin T1 ve VKİ1 ortalamaları T2 ve VKİ2 ortalamaları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı

bir artış mevcuttu. Bu veriler Tablo 3-5'de gösterildi.

Tablo 3. GRUP I'in çalışma öncesi ve sonrası tartı, VKİ ve persantil verilerinin karşılaştırılması

	GRUP I (n=29)		p
	ÇALIŞMA ÖNCESİ (1)	ÇALIŞMA SONRASI (2)	
Tartı (kg†)	21.4±11.2	26.3± 13.2	<0.001*
VKİ (kg/m ² †)	15.7±1.9	16.7±2.4	0.008*
Tartı persantil (n)			
<90 p	29	23	
90-97 p	0	4	
>97 p	0	2	
VKİ persantil (n)			
< 90 p	28	27	
90-95 p	1	0	
>95 p	0	2	

† Sonuçlar; ortalama ± SS olarak gösterilmiştir.

*Bağımlı gruplarda t testi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 4. GRUP II'nin çalışma öncesi ve sonrası tartı, VKİ ve persantil verilerinin karşılaştırılması

	GRUP II (n=21)		p
	ÇALIŞMA ÖNCESİ (1)	ÇALIŞMA SONRASI (2)	
Tartı (kg†)	26.3±9.1	34.8±11.3	<0.001*
VKİ (kg/m ² †)	16.1±2.1	18.3±2.4	<0.001*
Tartı persantil (n)			
< 90 p	20	15	
90-97 p	1	4	
>97 p	0	2	
VKİ persantil (n)			
< 90 p	20	17	
90-95 p	1	2	
>95 p	0	2	

† Sonuçlar; ortalama ± SS olarak gösterilmiştir. *Bağımlı gruplarda t testi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 5. Grup III'ün çalışma öncesi ve sonrası tartı, VKİ ve persantillerinin karşılaştırılması

	GRUP III (n=21)		p
	ÇALIŞMA ÖNCESİ (1)	ÇALIŞMA SONRASI (2)	
Tartı (kg†)	23.9±9.3	29.5±11.6	<0.001*
VKİ (kg/m ² †)	16.3±1.5	17.8±2.6	<0.001*
Tartı persantil (n)			
< 90 p	34	29	
90-97 p	1	2	
>97 p	0	4	
VKİ persantil (n)			
< 90 p	33	27	
90-95 p	2	2	
>95 p	0	6	

† Sonuçlar; ortalama ± SS olarak gösterilmiştir. *Bağımlı gruplarda t testi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Çalışma ve kontrol grupları laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında LDL-K ve TK açısından anlamlı bir farklılık mevcuttu (p<0.05). GRUP II'de GRUP I'e göre serum LDL-K ve TK düzeyleri anlamlı oranda

yüksek saptandı (p<0.05). İki grubun serum LDL-K ve TK değerleri ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Bu veriler Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Çalışma grupları ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması

	ÇALIŞMA GRUBU		KONTROL GRUBU	p
	GRUP I (n=29)	GRUP II (n=21)	GRUP III (n=35)	
AKŞ (mg/dl†)	87.8±11.9	89.4±12.5	88.5±8.0	AD*
TG (mg/dl†)	64.4±38.2	68.8±41.4	57.7±34.8	AD*
TK (mg/dl†)	144.8±42.9	171.2±23.4	152.0±22.7	0.014*
HDL-K (mg/dl†)	53.9±6.9	57.1±7.0	52.8±5.5	AD*
VLDL-K (mg/dl†)	12.8±7.6	13.7±8.2	11.5±6.9	AD*
LDL-K (mg/dl†)	78.0±40.9	101.2±27.4	87.6±22.2	0.037*
CRP (mg/L†)	5.0±2.5	6.4±3.9	6.3±4.8	AD¶
Serum insülin (µIU/ml†)	9.2±8.0	14.1±15.4	10.0±7.9	AD*
Serum C-peptid (ng/ml†)	1.3±1.1	1.4±1.0	1.5±0.8	AD*
Leptin (ng/dl†)	35.5±44.0	52.7±61.1	26.9±26.3	AD¶

† Sonuçlar; ortalama ± SS olarak gösterilmiştir. *ANOVA testi, ¶ Kruskal-Wallis Testi, AD: Anlamlı Değil (p>0.05). AKŞ: Açlık Kan Şekeri, TG:Trigliserid, TK: Total Kolesterol, HDL-K: HDL Kolesterol, VLDL-K: VLDL Kolesterol, LDL-K: LDL-Kolesterol, CRP: C-Reaktif Protein.

Grup I ve Grup II'nin ilaç serum düzeyleri ve kullanım sürelerinin laboratuvar değerleri ile çalışma öncesi ve sonrası vücut

TARTIŞMA

Son yıllarda epilepsi tedavisinde yeni AEİ'in kullanıma girmesi bu ilaçların uzun süre kullanımı sonucu ortaya çıkan yan etkilerin önemini artırmış ve bu konudaki

ağırlığının ve VKİ değerleri ile karşılaştırılmasında ise istatistiksel bir anlamlılık yoktu (p>0.05).

bilimsel araştırmaların daha da artmasına neden olmuştur.

Antiepileptiklere bağlı vücut ağırlığındaki artış ve obesite oranları erişkin ve çocukluk çağı yaş grubunda yapılan çalışmalarda % 14-71 arasında değişmektedir

(7-8,10,13-14). Bizim çalışmamızda ise yapılan bu çalışmaların aksine KBZ tedavisi alanlarda VPA tedavisi alanlara göre tedavi sonrası vücut ağırlığındaki artış daha fazla olmasına rağmen her iki grubun vücut ağırlığı ile VKİ ve persantillerindeki artışın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmaması AEİ tedavisi alan çocuklarda vücut ağırlığındaki artışın tek başına AEİ kullanımına bağlı olmadığını düşündürmektedir.

Antiepileptik ilaçların kullanımı sonucu gelişen vücut ağırlığındaki artış ve obesitenin henüz etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte NPY gibi nöroendokrin nörotransmitterlerin etkileşimleri, serum glukozunda düşme, artmış gıda alımı, enerji tüketiminde azalma, yağ asidi oksidasyonunda bozulma, hiperinsülinizm ve leptin seviyelerindeki değişiklikler muhtemel nedenler arasında kabul edilmektedir (3-4,7,9).

Antiepileptiklere bağlı vücut ağırlığı artışı ve obesitede endokrin salınımların etkisini ve bunların kendi içindeki etkileşimi araştırmak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Pylvanen ve ark.'nın (3) VPA tedavisi alan 81 hasta da yaptığı çalışmada VPA tedavisine bağlı obesite de hiperinsülinizmi destekleyen bulgulara ulaşırlarken leptinin etkisinin olmadığı saptanmıştır. Verroti ve ark.'nın (8) VPA tedavisi alan hastalarda yaptığı bir çalışma da ise vücut ağırlığı artışı olan vakalarda belirgin leptin ve insülin artışının olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada serum VPA düzeyinin insülin ve leptin düzeyleri ile anlamlı ilişkisi bulunmazken, leptinin insülin ve VKİ ile anlamlı ilişkisi tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada ise VPA ve KBZ kullanan hastalarda kontrol grubuna göre serum insülin seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (10).

Obesite patogenezinde obesitenin meydana getirdiği kronik infalamasyonun göstergesi kabul edilen, yağ dokusundan salındığı bilinen ve VKİ ile anlamlı artış gösteren CRP ile yapılan çalışmalar son yıllarda sıklıkla (19-23). Bunun yanında artmış inflamatuvar yanıtında insülin direncine ve dolayısıyla kompensatuvar hiperinsülinizme neden olduğu ise bilinen bir durumdur (19-20). Bizim çalışmamızda, AEİ'lara bağlı

vücut ağırlığındaki artışta hiperinsülineminin olmayışı ülkemizde Güven ve ark. (10) yaptığı çalışma ile benzerdi. Verroti ark. (8) ve Pylvanen ark. (3) yaptığı çalışmalardan farklı olarak insülin ve leptinin VKİ ve vücut ağırlığı alımı ile anlamlı bir artışı yoktu. Akut faz reaktanı olarak kabul edilen CRP ile VPA ve KBZ tedavisi alan grupla kontrol grubu arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık da gözlenmedi.

Antiepileptik kullanımının meydana getirdiği metabolik değişiklikler arasında lipid ve lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler de yer almaktadır. Heldenderg ve ark.'ları (25) fenobarbital tedavisi alan 15, VPA tedavisi alan 13 ve KBZ tedavisi alan 5 olmak üzere yaşları 3-15 arasında değişen toplam 33 AEİ tedavisi alan vakada ve 12 sağlıklı kontrol grubunda lipid profili çalışmıştır. Bu çalışmada serum HDL-K düzeyinin kontrol grubunda AEİ alan gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda VPA tedavisi alan grupta kontrol grubuna göre serum LDL-K seviyesinde ve fenobarbital ile VPA tedavisi alan gruplarda ise kontrol grubuna göre serum TG seviyesinde anlamlı azalma saptanmıştır. Tüm gruplar arasında ise TK açısından ise anlamlı fark saptanmamıştır. Yine ülkemizde erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada ise VPA tedavisi alan 20 hastada kontrol grubuna göre serum HDL-K, LDL-K ve TG düzeyleri yüksek bulunurken sadece HDL-K düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur (10). Bu çalışmada KBZ tedavisi alanlarda ise HDL-K, LDL-K, TK ve TG kontrol grubuna göre yüksek iken ancak sadece TK düzeyi anlamlı bulunmuştur. Bramswig ve ark.'larının (26) yaptığı diğer bir çalışmada ise KBZ tedavisi alan 21 hastada HDL-K dışında TG, TK ve LDL-K düzeylerinde belirgin bir artış görülmüştür. Aynı zamanda serum LDL-K ve KBZ serum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise KBZ kullananlarda VPA tedavisi alanlara göre serum lipid profilinden sadece serum LDL-K ve TK düzeyleri anlamlı oranda bir yükseklik mevcuttu. Ancak bu değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu.

Sonuç olarak, vücut ağırlığı artışına yol açan KBZ ve VPA gibi AEİ kullanan çocuklarda vücut ağırlığı artışı takip edilmesi

gereken bir yan etkidir ve etyopatogenezi ise hala belirsizdir. Bu çalışmada VPA ve KBZ'e bağlı tartı artışında etyopatogeneizde suçlanan serum leptin, insülin ve lipid yüksekliği ile ilişkisi saptanmamıştır. Bununla birlikte obesite; yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık, beslenme alışkanlığı, kültürel ve psikolojik etkiler ve çevresel faktörler gibi multifaktöryel bir etkileşimin sonucu olarak ortaya çıkan bir durumdur. Bu yüzden AEİ kullanımına bağlı obesite etiyolojisinde bu multifaktöryel etkileşimlerin göz önünde bulundurulduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın maddi desteği araştırmacıların kendi maddi olanakları ile sağlanmıştır.

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr.Ahmet Güzel
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Çocuk Acil Ünitesi, Edirne, Türkiye
Tel: 0506-7356940
Fax: 0284-2352338
e-mail: ahmetgzl@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Eşkazan E, Denizbaşı A: Antiepileptik ilaçlar. Özüner Z, Süzer Ö (editörler): Temel ve Klinik Farmakoloji. İstanbul. Barış Kitabevi. 23:483-510, 1995.
2. Krauss G, Crone N: Non-CNS side effects of antiepileptic drugs. Clinical update. <http://www.medscape.com>, 2001
3. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Isojarvi JI: Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia*. 43(5):514-17, 2002.
4. Jallon P, Picard F: Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf*. 24(13):969-78, 2001.
5. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV: Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol*. 39(5):579-84, 1996.
6. Chengappa KN, Chalasani L, Brar JS, Papeally H, Houck P, Levine J: Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review. *Clin Ther*. 24(10):1576-84, 2002.
7. Wirrell EC: Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol*. 28(2):126-9, 2003.
8. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Martino M, Morgese G, Chiarelli F: Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology*. 53(1):230-2, 1999.
9. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV: Serum lipid levels during carbamazepine medication. A prospective study. *Arch Neurol*. 50(6):590-3, 1993.
10. Güven F, Zorlu Y, Yensel N: Valproik asit ve Karbamazepin kullanan epilepsili kadın hastalarda polikistik over sendromu, insülin düzeyi ve obezite. *Epilepsi*. 9(1):21-6, 2003.
11. Alikışıfoğlu A, Yordam N: Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi*. 21(4): 475-81, 2000.
12. Friedewald WT, Lewry RI, Fredrickson DS: Estimation of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 18:499-502, 1972.
13. Turanlı G: Epilepsi ve izlemi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 20: 385-95, 1999.
14. Corman CL, Leung NM, Guberman AH: Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci*. 24(3): 240-4, 1997.
15. Berberoğlu M: Obezite ve glukoz intoleransı. Cinaz P, Bideci A (editörler): Çocuk ve ergen obezitesi. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği. 31-6, 2002.
16. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J et al: Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 82(9):2904-10, 1997.
17. Palou A, Serra F, Bonet ML, Pico C: Obesity: molecular basis of a multifactorial problem. *Eur J Nutr*. 39(4):127-44, 2000.
18. Havel PJ, Karakas SK, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS: Relationship of plasma leptin to plasma insülin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 81(12):4406-13, 1996.
19. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaff P et al: Differentiation between obesity and

- insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*. 106(23):2908-12, 2002.
20. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emesis JJ, Coppack SW: C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 19(4):972-8, 1999.
 21. Liu S, Manson JE, Burig JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM: Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr*. 75(3):492-8, 2002.
 22. Ford ES: Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care*. 22(12):1971-7, 1999.
 23. Escobar-Morreale HF, Villundeas G, Botella-Carretero JJ, Sancho J, San Millan JL: Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women. *Diabetologia*. 46(5):625-33, 2000.
 24. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris BT: Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 282(22): 2131-35, 1999.
 25. Heldenberg D, Harel S, Holtzman M, Levtow O, Tamir I: The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipids and lipoproteins in epileptic children. *Neurology*. 33(4):510-3, 1983.
 26. Bramswig S, Kersiek A, Sudhop T, Luers C, Bergman KV, Berthold HK: Carbamazepine increases atherogenic lipoproteins: mechanism of action in male adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 282(2):H704-H716, 2002.