

Topiramatin Şizofreni ve İki Uçlu Duygudurum I Bozukluğu Olan Hastalarda İlaça Bağlı Kilo Alımına Etkileri: Doz Ayarlarının Seçkisiz Klinik Çalışması



Ali TALAEI¹, Farhad FARIDHOSSEINI², Hanieh KAZEMI³,
Mohammad Reza FAYYAZI BORDBAR⁴, Amir REZAEI ARDANI⁵

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı olanzapin ile tedavi edilen hastalarda topiramatin kilo alımı üzerindeki koruyucu etkilerini araştırmak ve farklı dozlardaki kullanımının vücut ağırlığına etkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Bu araştırma topiramatin kilo alımını önleyici etkilerini değerlendirmek ve ilaca bağlı kilo alınımında optimal doz tahmininde bulunmak için yürütülen, 12 hafta süreli, çift-kör ve plasebo kontrollü bir klinik çalışmadır (İran Klinik Çalışma Kayıt Kodu: 201402085280N15). 2009-2011 yılları arasında İran'ın en büyük ikinci şehri olan Meşhed'de hastanede yatan akut şizofreni ve iki uçlu duygudurum I bozukluğunun mani döneminde olan, yaşları 18 ve 60 arası olan 86 hasta seçilmiştir. Hastalar seçkisiz olarak 1-plasebo; 2-50 mg/gün; 3- 100 mg/gün; ve 4- 200 mg/gün topiramatin kullanımı olarak dört gruba ayrılmıştır. İki psikiyatrist, katılımcıları müdahale gruplarına atarak tedavi sürecini takip etmiştir. Değerlendiriciler, hastaları başlangıçta, birinci, ikinci, dördüncü, altıncı, sekizinci ve on ikinci haftalarda tartmıştır. Bel ve bilek çevresi ise başlangıçta, dördüncü, sekizinci ve on ikinci haftalarda ölçülmüştür. Vücut ağırlığı, beden kitle endeksi (BKI), bilek ve bel çevrelerindeki değişimler çalışmanın sonuç bulguları olarak kullanılmıştır. Toplanan veriler ANOVA, post hoc Tukey testi, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U, ve Cohen'in d'si SPSS versiyon 14 ile analiz edilmiştir. 0.05 den küçük p-değerine sahip bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Tüm topiramatin gruplarındaki ölçümlerin dördüncü haftadan başlayarak on ikinci haftanın sonuna kadar, plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür. Fakat, hiç bir noktada topiramatin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

Sonuç: Topiramatin ilacının bütün dozlarının (günlük 50, 100 ve 200 mg) şizofreni ve iki uçlu duygudurum hastalarında görülen olanzapine bağlı obeziteyi önleyici etkileri olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Olanzapin, topiramatin, kilo alımı, iki uçlu duygudurum I bozukluğu, şizofreni

SUMMARY

Effect of Topiramate on Drug Associated Weight Gain of Patients with Schizophrenia and Bipolar I Disorders: A Dose Ranging Randomized Trial

Introduction: The aim of this study was to explore the probable prophylactic effects and evaluate different doses of topiramate on body weight in patients treated with olanzapine.

Materials and Methods: This was a 12 week, double-blind, placebo-controlled clinical trial (Iranian Clinical Trial Registration Code: 201402085280N15) to assess the preventative effects and estimate the optimal dosage of topiramate in drug-induced weight gain. Sixty eight patients aged 18 to 60 that were hospitalized and treated with olanzapine between 2009-2011 due to the onset of an acute episode of schizophrenia or a manic episode of bipolar I disorder were selected in Mashhad, the second largest city in the northeast of Iran. Patients were randomly assigned to 4 groups, including 1- placebo; 2- 50 mg/day; 3- 100 mg/day; and 4- 200 mg/day topiramate. Two psychiatrists assigned participants to an intervention group and followed up the treatment process. Raters weighed patients at baseline and also at weeks 1, 2, 4, 6, 8, and 12, respectively. Waist and wrist circumferences were measured at baseline and weeks 4, 8, and 12. Body weight, BMI, wrist, and waist circumference changes were outcome measures of the study. Collected data were analyzed by ANOVA, post hoc Tukey test, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U, and Cohen's d with SPSS version 14. A p-value of less than 0.05 was considered significant.

Results: All outcome measures were significantly less than the placebo group compared to the topiramate groups at the end of the fourth week and continued to twelfth week. Nevertheless, there was no statistically significant difference in the measures of any of the topiramate groups with each other at any interval.

Conclusion: All doses of 50, 100, and 200mg were shown effective in preventing olanzapine-related obesity in schizophrenic and/or bipolar patients.

Keywords: Olanzapine, topiramate, weight gain, bipolar disorder, schizophrenia

Geliş Tarihi: 14.01.2015 - **Kabul Tarihi:** 05.08.2015

^{1,4}Doç., ^{2,5}Yrd. Doç., ³Dr., Psikiyatri ve Davranışsal Bilimler Araştırma Merkezi, Meşhed Tıp Bilimleri Üniversitesi, Meşhed, İran.

Dr. Amir Rezaei Ardani, e-posta: rezaeia@mums.ac.ir, pbsrc@mums.ac.ir

doi: 10.5080/u13410

GİRİŞ

YÖNTEM

Yeni bir anti-epileptik ilaç olan Topiramate, α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit (AMPA) reseptörü antagonist özellik taşıyan, γ -amino-butirik asit (GABA) güçlendirici etkisi olan ve Na^+ ve L-tipi Ca^{++} kanal aktivite-lerini inhibe eden, sülfamat ile ikame edilmiş bir monosakarittir. Aynı zamanda, belirli karbonik anhidraz izoenzimlerinin inhibitörü olduğu da ileri sürülmektedir (Deutsch ve ark. 2004, Arnone 2005). İlacın önceki çalışmalarda öne çıkan bazı duygudurum dengeleyici özellikleri, en son yapılan araştırmalar tarafından doğrulanamamıştır (Ketter 2005, Post ve Altshuler 2009). Topiramatin şizofreni tedavisinde kullanılabilceğini ileri süren çalışmalar olmasına rağmen, destekleyici terapideki yeri ve şizofreni semptomlarını hafifletmedeki işlevi halen tartışmalı bir konudur (Afshar ve ark. 2009, Hosak ve Libiger 2002, Drapalski ve ark. 2001, Johanssen 2008, Dursun ve Deakin 2001, Behdani ve ark. 2011).

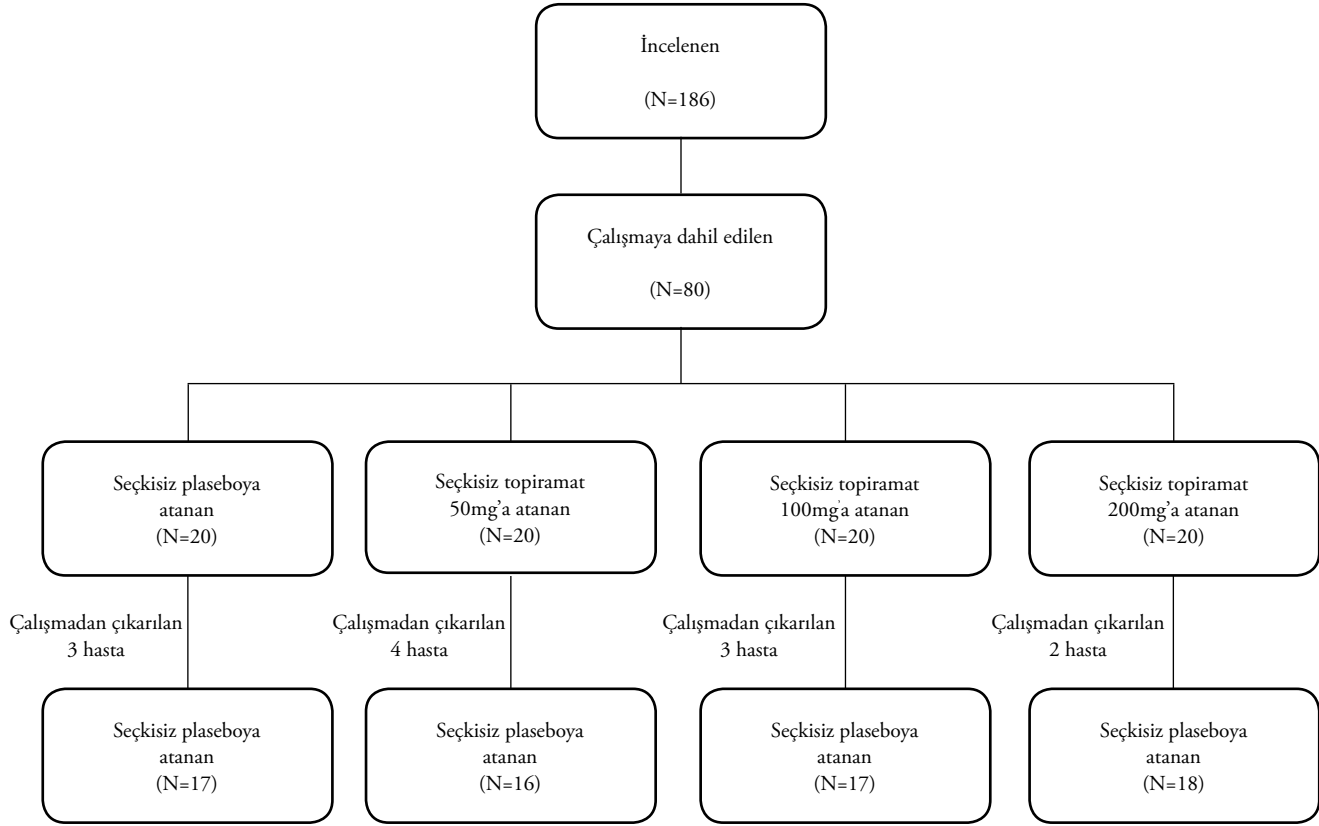
İlaç kaynaklı kilo alımı psikiyatri hastalarının tedavisinde sık görülen bir yan etkidir (Baptista ve ark. 2001). Kilo alımının sıklıkla Psikotrop maddelere, özellikle duygudurum dengeleyici ve ikinci kuşak antipsikotik bağdaştığına ilişkin çok sayıda kanıt bulunmaktadır (Chengappa ve ark. 2001, Lin ve ark. 2005). Antipsikotik bağlı kilo alımı hakkında yapılan bir meta-analiz çalışması, ikinci kuşak bir antipsikotik olan olanzapin adlı ilacın, özellikle tipik olarak iki uçlu duygudurum bozukluğunda ve şizofrenide kullanılan dozlarının, kilo alımı ile güçlü bağlantıları olduğunu ortaya koymaktadır (Allison ve ark. 1999). Aşırı kilo alımı hastanın ilaç uyumunu azaltmasının yanı sıra hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, obstrüktif uyku apnesi ve kalp-damar hastalıklarının ortaya çıkma riskini de arttırır. Bunlara ek olarak hastanın yaşam süresi beklentisini düşürme ihtimali de vardır (Ko ve ark. 2005, Himmerich ve ark. 2004, Konradsson ve ark. 2007).

Bu ard etkinin topiramate ile geri döndürülebileceğini gösteren bir dizi açık araştırma ve vaka raporları (Ko ve ark. 2005) ile birlikte iyi tasarlanmış ve kontrollü birkaç çalışma (Arnone 2005, Konradsson ve ark. 2007) vardır. Topiramatin GABA güçlendirici aktivitesi ile birlikte karbonik anhidraz ve glutamat yolu inhibisyonu, ayrıca Na^+ ve Ca^{++} kanal düzenleyici özelliklerinin iştah-tokluk hissini etkileyebileceği düşünülmektedir (Bray ve ark. 2003, Antel ve Hebebrand 2012). Topiramatin, ikinci kuşak antipsikotik kullanımı sonrası kilo alımını geri döndürücü etkileri olduğunu belirten çalışmalar olsa da, ilacın kilo alımından koruyucu etkileri ve ideal dozajı hakkında bir çok belirsizlik vardır. Bu araştırmadaki amacımız topiramatin, olanzapinle tedavi edilen hastaların vücut ağırlığı üzerindeki koruyucu etkilerini araştırmak ve ilacın bu amaçla kullanılacak ideal dozunu belirlemektir.

Bu araştırma topiramatin önleyici etkilerini değerlendirmek ve ilaca bağlı kilo alımında optimal doz tahmininde bulunmak için yürütülen, 12 hafta süren, çift-kör ve plasebo kontrollü klinik bir çalışmadır (İran Klinik Çalışma Kayıt Kodu: 201402085280N15). Araştırmanın protokolü Meşhed Tıp Bilimleri Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır. Çalışma için 18-60 yaş arası hastaneye yatırılmış ve akut şizofreni ve iki uçlu duygudurum I bozukluğunun mani döneminde olan, olanzapinle tedavi edilen hastalar seçilmiştir. Hastaların hepsi Mart 2009 ve Temmuz 2011 arası, İran'ın kuzeydoğusunda yer alan ve en büyük ikinci şehri olan Meşhed'de bulunan bir referans psikiyatrik hastanesinden seçilmiştir. Seçilen tüm hastalar Yeniden Gözden Geçirilmiş Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Dördüncü Baskısının (DSM-IV-TR) şizofreni ve manik dönem iki uçlu duygudurum I bozukluğunun tüm ölçütlerine uymaktadır.

Bu tanıları kesinleştirebilmek adına, iki kurul-onaylı psikiyatrist hasta ve hasta aileleriyle görüşmeler yapmış, bu görüşmelerde hastaların yaşamsal belirtilerine ilişkin temel bilgiler dahil olmak üzere, demografik bilgiler, aile ve ilaç öyküleri alınmış, daha önceki ilaç kullanımlarına bağlı ortaya çıkan yan etkiler hakkında bilgi toplanmıştır. Aynı psikiyatristler, hastaları araştırmaya alma ölçütlerine göre de değerlendirmişlerdir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, epileptik nöbet, böbrek yetmezliği, böbrek taşı veya nörolojik belirtileri olduğuna karar verilen katılımcılar araştırmadan elenmiştir. Aynı zamanda, son altı ayda nikotin dışında herhangi bir madde kullanım öyküsü olanlar, yakın zaman (en az 6 ay) içinde lityum karbonat, valproat/ valproik asit, trisiklik antidepressan, klozapin, olanzapin ve topiramate kullanmış olanlar ve topiramate tolere edemeyen hastalar da çalışmaya katılmamıştır. Çalışmaya katılmadan önce hastalar ve birinci dereceden akrabalarından veya yasal vasilerinden (Helsinki beyanına uygun) yazılı onay alınmıştır.

Hastalar baş araştırmacı tarafından 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar bilgisayarla seçkisiz numaralandırma yapılarak; 1-plasebo; 2- 50 mg/gün; 3- 100 mg/gün; 4- 200 mg/gün topiramate kullanımı olarak belirlenmiştir (Şekil 1). Hasta ve değerlendiricilerin ikisi de tedavi yöntemine körken, bakım sağlayıcılar tedavi yöntemi hakkında bilgi sahibidir. Olanzapin tüm katılımcılara 0. günde 5 mg ile başlanmıştır ve iki hafta içinde hastaların toleranslarına bağlı olarak ideal olan günlük 15-20 mg seviyesine çıkartılmıştır. 0. günde olanzapin ile birlikte topiramate veya plasebo da başlanmıştır. Topiramatin başlangıç dozu günlük 25 mg olarak belirlenmiştir ve günlük 50, 100 ve 200 mg koşulları için hastaların toleransına bağlı olarak istenilen doza ulaşılan dek 3 günde bir 25 mg artırılmıştır. Bir araştırma eczacısı tarafından plasebo, 50-, 100- ve 200-mg dozları için özdeş haplar hazırlanmıştır. Çalışmanın başından itibaren topiramate ve olanzapin dozları birlikte



ŞEKİL 1. Katılımcıların Dağılımı.

TABLO 1. Müdahale ve Plasebo Gruplarına Göre Katılımcıların Demografik Değişkenleri.

		Grup				P
		Plasebo	50mg	100mg	200mg	
Yaş (yıl)		34.47±11.19	36.59±12.61	30.75±11.46	37.06±13.51	0.45*
Cinsiyet	Erkek	9	16	12	12	0.06**
	Kadın	8	1	5	5	
Başlangıç vücut ağırlığı (kg)		62.6±11.0	62.5±10.9	68.6±17.4	62.7±14.0	0.48***
Başlangıçtaki BKİ (kg/m ²)		22.8±3.7	22.2±3.6	23.6±4.7	22.8±3.8	0.80***
Başlangıçtaki bilek çevresi (cm)		16.7±1.4	17.1±1.2	17.1±1.8	16.5±1.3	0.52***
Başlangıçtaki bel çevresi (cm)		86.1±9.7	81.8±12.6	86.1±13.6	77.3±13.9	0.14***
Olanzapin dozu (mg)		17.4±2.4	17.9±2.4	18.1±2.4	17.4±2.4	0.73

mg: Miligram, kg: Kilogram, m: Metre, cm: Santimetre.

P<0.05 anlamlı kabul edilir.

*t-test

**χ²

*** ANOVA

ayarlandığı için, herhangi bir yan etki olma ihtimaline karşı hastalar klinik olarak değerlendirilmiştir. İki psikiyatrist çalışmanın başından sonuna kadar (12 hafta) hastaları gözetim altında tutmuşlar ve ilaç değişimi yapıp yapılmayacağına (bu nedenle çalışmadan çıkarılmasına) ya da çalışma protokolüne

uygun devam edip edilmeyeceğine karar vermişlerdir. Daha önce de söz edildiği gibi bu psikiyatristler, tedaviye kör değillerdi ve herhangi bir değerlendirme ölçeği doldurmamışlardır. Hastalar, ek 4 hafta boyunca, sabit antipsikotik ilaçlarını alırken takip edilmişlerdir. Değerlendiriciler hastaların vücut

TABLO 2. İlaç ve Plasebo Gruplarının 12 Hafta Boyunca Süren Çalışma Sonucu Kilo, BKİ, Bel ve Bilek Çevresi Değişimlerinin Karşılaştırılması.

Değişken	Grup				p	Cohen's d etki boyutu			
	Plasebo	50	100	200		50	100	200	
Vücut ağırlığı değişimi (kg)	Birinci haftanın sonuna kadar	0.412±1.502	-0.590±1.698	0.000±1.510	-2.206±9.847	0.43*			
	İkinci haftanın sonuna kadar	1.000±1.541	-0.294±1.961	0.411±0.411	0.382±1.710	0.32**			
	Dördüncü haftanın sonuna kadar	2.706±1.992	-0.471±2.239	-0.264±3.345	-0.177±2.404	0.00**			
	Altıncı haftanın sonuna kadar	4.000±2.291	0.000±2.475	-0.177±3.610	0.000±2.894	0.00**			
	Sekizinci haftanın sonuna kadar	6.382±2.826	0.941±2.703	-0.177±3.712	0.235±3.270	0.00**			
	Onikinci haftanın sonuna kadar	8.471±3.573	1.941±3.307	0.059±3.561	0.353±3.823	0.00**	0.688 büyük	0.762 büyük	0.739 büyük
BKİ değişimi (kg/m ²)	Birinci haftanın sonuna kadar	0.172±0.520	-0.231±0.502	-0.126±1.098	0.081±0.581	0.38**			
	İkinci haftanın sonuna kadar	0.39±0.52	-0.12±0.72	-0.04±1.43	0.19±0.65	0.36**			
	Dördüncü haftanın sonuna kadar	0.99±0.70	-0.17±0.83	-0.22±1.64	-0.30±1.26	0.01**			
	Altıncı haftanın sonuna kadar	1.50±0.81	-.02±0.89	-0.14±1.79	0.08±1.97	0.00**			
	Sekizinci haftanın sonuna kadar	2.40±1.04	0.31±0.94	-0.17±1.78	0.10±1.08	0.00**			
	On ikinci haftanın sonuna kadar	3.13±1.34	0.67±1.13	0.10±1.79	0.17±1.29	0.00**	0.705 büyük	0.714 büyük	0.749 büyük
Bilek değişimi (cm)	Dördüncü haftanın sonuna kadar	0.3±0.4	0.0±0.5	-0.2±0.5	-0.1±0.3	0.047*			
	Sekizinci haftanın sonuna kadar	0.5±0.3	-0.2±0.9	0.0±0.8	0.1±0.6	0.04**			
	On ikinci haftanın sonuna kadar	0.7±0.4	0.2±0.6	0.1±0.8	0.1±0.7	0.02**	0.410 orta	0.472 orta	0.495 orta
Bel değişimi (cm)	Dördüncü haftanın sonuna kadar	2.1±1.5	-0.4±2.3	-0.4±3.2	0.5±1.6	0.01**			
	Sekizinci haftanın sonuna kadar	2.3±7.4	1.8±2.9	0.2±3.5	1.0±2.6	0.00*			
	On ikinci haftanın sonuna kadar	3.7±7.9	2.6±3.2	0.5±3.5	0.9±3.3	0.00*	-	-	0.220 küçük

mg: miligram, kg: kilogram, m: metre, cm: santimetre

*Kruskal-Wallis

** ANOVA

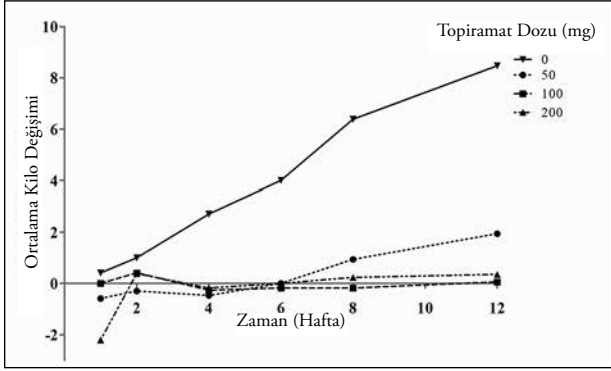
ağırlıklarını sırasıyla 0, 1, 2, 4, 6, 8 ve 12. haftalarda ölçmüşlerdir. Bel ve bilek çevreleri ise sırasıyla 0, 4, 8, ve 12. haftalarda ölçülmüştür. Vücut ağırlığında görülen değişiklikler beden kitle indeksinde (BKİ) görülen değişikliklere de çevrilmiştir. Değerlendiriciler hastaların tedavi grubundan haberdar değildiler. Toplanan tüm veriler tedavi amacına yönelik analiz (intention to treat analysis) edilmiştir.

Vücut ağırlığı, bilek ve bel çevresi sonuç bulgu ölçümleri olarak değerlendirilmiştir. Vücut ağırlığı, bilek ve bel çevresinin net ölçümü 12 haftalık çalışma boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değişmemiştir. Bu yüzden, vücut ağırlığı, bel ve bilek çevresinde gerçekleşen değişim hakkında topladığımız

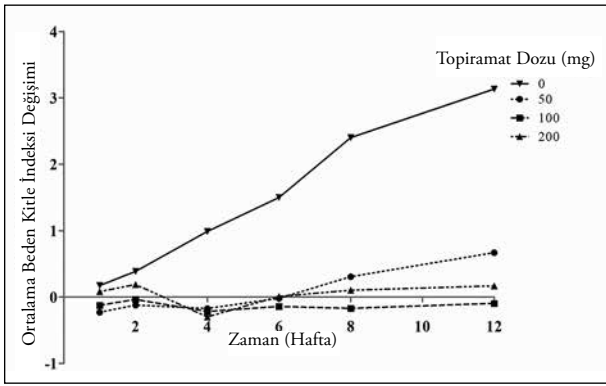
verileri 0. günle karşılaştırarak sunmak ve analiz etmeye karar verilmiştir.

Toplanan veriler ANOVA, post hoc Tukey testi, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U, ve Cohen'in d'si SPSS versiyon 14 ile analiz edilmiştir. 0.05 den küçük p-değerine sahip bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar etki boyutu bulunması için Cohen'in d'si kullanılarak (deney grubunun ortalamasından kontrol grubunun ortalamasının çıkartılıp, standart sapmaya bölünerek elde edilen Göreceli Etki Boyutu veya EB= (D-K)/ss) analiz edilmiştir.

ŞEKİL 2. İlaç ve plasebo gruplarının 12 hafta boyunca süren çalışma sonucu kilo değişiminin karşılaştırılması.



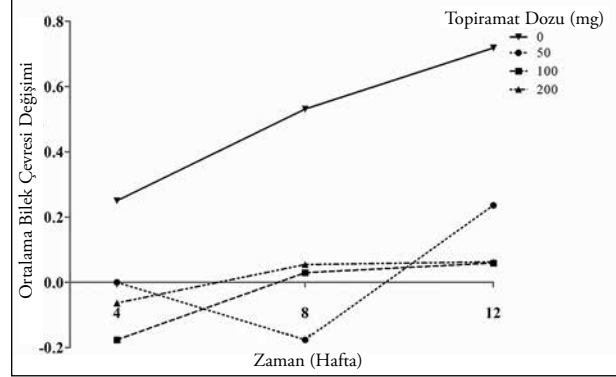
ŞEKİL 3. İlaç ve plasebo gruplarının 12 hafta boyunca süren çalışma sonucu BKİ değişiminin karşılaştırılması.



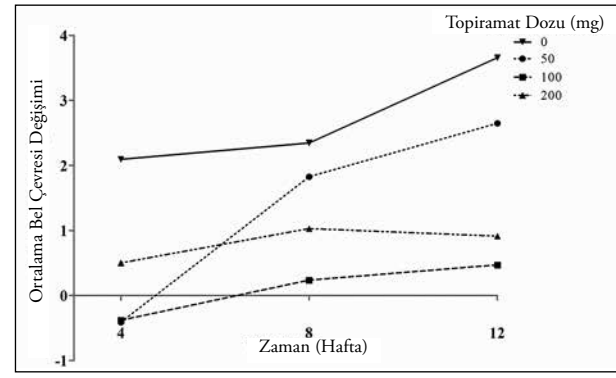
BULGULAR

Bu araştırmada, 80 uygun hasta seçkisiz bir şekilde dört gruba ayrılmıştır (ya üç farklı dozaj topiramata grubundan birine ya da plasebo grubuna, her grup 20 hastadan oluşmuştur). Daha sonra hastaların, vücut ağırlığı, BKİ, bel ve bilek çevresindeki değişimine bakılarak topiramatin kilo alımındaki önleyici rolü değerlendirilmiştir. Çalışmayı 68 hasta tamamlamıştır. 80 kişinin 12'si deney bitmeden çalışmadan çıkmıştır (%15) (üçer hasta plasebo ve 100 mg topiramata grubundan, 4 hasta 50 mg topiramata grubundan, 2 hasta da 200 mg grubundan). 9 hasta olanzapinin tedavide yeterince etki göstermemesi sonucu, bunun yanında üç hasta da takip yetersizliği veya onayının geri çekilmesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Kayıtlı grubun demografik homojenliği Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar yaş, cinsiyet ve olanzapin dozajı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Dört grup arasında vücut ağırlığı, BKİ, bel ve bilek çevresi gibi temel değerler arasında da benzer bulgular elde edilmiştir ($p > 0.05$). Kolmogorov-Smirnov Z testi uygulanarak ağırlık, beden kitle indeksi, bel çevresi ve bilek çevresi sonuçlarının normal dağılımı değerlendirilmiştir. 200 mg topiramata grubunda, ilk hafta gerçekleşen vücut ağırlığı değişimi ve dördüncü haftada gerçekleşen bilek çevresi değişimi ve plasebo grubunun bel çevresinde sekizinci ve on ikinci haftasında yaşanan

ŞEKİL 4. İlaç ve plasebo gruplarının 12 hafta boyunca süren çalışma sonucu bilek çevresi değişiminin karşılaştırılması.



ŞEKİL 5. İlaç ve plasebo gruplarının 12 hafta boyunca süren çalışma sonucu bel çevresi değişiminin karşılaştırılması.



değişimler dışındaki değişkenlerin büyük çoğunluğu normal dağılım göstermişlerdir.

Tablo 2 normal dağılımları ANOVA ve normal olmayan dağılımları Kruskal-Wallis kullanarak yapılan analizlerin karşılaştırılmasını göstermektedir. Bulgular ikinci haftaya kadar vücut ağırlığında ve beden kitle indeksinde herhangi bir anlamlı değişim göstermemiştir. Fakat, dördüncü haftanın sonunda ölçümlerde anlamlı değişiklikler başlamıştır, istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler Tablo 2'de gösterilmiştir. Tukey post hoc analizi (normal veri dağılımı için) ile birlikte Mann-Whitney testi (normal olmayan veri dağılımı için) çalışma gruplarının ikili karşılaştırması için kullanılmıştır. Bulgular, Şekil 2-5'de gösterilmiştir.

Şekil 2, dört grubun hepsinde, 0. güne kıyasla vücut ağırlığında gerçekleşen değişimi göstermektedir. Tablo 2'de müdahale grubu ve plasebo grubu arasında 4., 6., 8. ve 12. haftalar arasında görülen kayda değer ortalama ağırlık değişimini göstermektedir. Bu değişim çizgi grafiğinde de görülebilir. 0. güne kıyasla dördüncü hafta dışında bütün haftalarda en az ağırlık değişimi 100 mg topiramata alan grupta olmuştur. Bu durumda, 50 mg topiramata alan grup en az ağırlık artışı gösteren grup olmuştur. Bununla birlikte, hiç bir topiramata doz grubu arasında, hiç bir zaman aralığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmamıştır.

Şekil 3 dört grubun 0. güne kıyasla BKİ'deki değişimleri gösterir. Tablo 2 ise sırayla dört grup arasında 4., 6., 8. ve 12. haftada gerçekleşen istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermiştir. Görüldüğü gibi, dördüncü hafta dışında en az BKİ değişimi 100 mg topiramata alan grupta görülmüştür, dördüncü haftada en az BKİ artışı ise 200 mg topiramata alan grup olmuştur. Bununla birlikte, topiramata alan hiç bir grupta istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.

Tablo 2'de görülebileceği gibi, bilek çevresi ortalamasında sırasıyla 4., 8. ve 12. haftalarda dört grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Şekil 4, dört grubun bilek çevresinin 0. güne karşılaştırıldığındaki değişimini göstermektedir. Bu göstergenin 8. haftada, 50 mg topiramata grubunda, 12. haftada 100 mg topiramata grubunda, 4 ve 12. haftalarda ise 200 mg topiramata grubunda plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik olduğunu göstermiştir. Fakat, gösterge araştırmanın hiç bir noktasında, topiramata alan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Şekil 5 ve Tablo 2, 0. güne kıyasla bel çevresinde meydana gelen veri değişikliklerini göstermektedir. Gösterge sırasıyla, 4., 8. ve 12. haftalar arası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermiştir. Bunu yanında topiramata alan 3 grup ve plasebo grubu arasında da anlamlı bir farklılık görülmüştür, bu durumun tek istisnası 4. haftada plasebo grubundan anlamlı bir fark göstermeyen 200 mg topiramata grubundaki katılımcılardır. Bel çevresinde minimum fark tüm haftalar boyunca, 100 mg topiramata kullanan grupta da görülmüştür. Fakat gösterge, hiç bir noktada, topiramata kullanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.

TARTIŞMA

Tıpkı toplumun genelinde olduğu gibi kilo alımı ve obezite ağır psikiyatrik hastalıklarla savaşılan hastalar arasında da yükselmiştir (Birt, 2003). BKİ, şizofreni ve iki uçlu duygudurum bozukluğu hastalarında genel topluma karşılaştırıldığında (cinsiyet ve yaş kontrol edildikten sonra) daha yüksek, çıkmıştır. Ağır psikiyatrik hastalıkların, sağlıksız diyet ve yaşam tarzına etkisinin yanında (ör; egzersiz eksikliği), atipik antipsikotik ilaç kullanımı da bu soruna neden olan bir etkidir (Lin ve ark. 2005, Himmerich ve ark. 2004, Birt 2003). Kilo alımı, hastalarda ilaç uyumsuzluğuna ve bir çok başka tıbbi soruna neden olur (Ko ve ark., 2005). Bu nedenle, şizofreni ve iki uçlu duygudurum bozukluğu olan, fazla kilolu hastaların obezite tedavisi, morbidite, yaşam süresi uzatma, ve hastalığın sonlanışını düzeltmede etkili olmuştur (Lin ve ark. 2005, Himmerich ve ark. 2004).

Biz olanzapin alan 68 hasta ile çalıştık ve topiramata kilo almındaki rolünü inceledik. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma topiramata olanzapine bağlı kilo almından koruyucu ilaç olarak kullanımında en etkili dozunu araştıran ilk çalışmadır. Dört

grup arasında topiramata ilaç tedavisi öncesinde yaş ve cinsiyet dahil olmak üzere kilo alımını etkileyen demografik özellikler karşılaştırıldığında, bel ve bilek çevresi gibi vücut ağırlığı ile ilişkili faktörlerde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle, tedavi sonrası olan değişimleri topiramata kullanımına bağlamak doğru bir varsayım olur. Fakat, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış olsa da ($p=0.06$), ilaç grubu ile karşılaştırıldığında plasebo grubunda kadın hastaların çoğunlukta olması olası bir karıştırıcı etken gibi düşünülebilir.

Topiramata kilo azalmasındaki etkililiği üzerinde bulunduğu bulgular diğer araştırmalarla karşılaştırılabilir. Ko ve arkadaşları (2005) gözlem altında tedavi olan, olanzapin ve diğer ikinci kuşak antipsikotik alan fazla kilolu hastaların farklı dozlarda topiramata kullanımının etkinliğini değerlendirmiştir. Bu çalışmada, en yüksek oranda kilo veren hastaların 200 mg topiramata ile tedavi olanlar olduğu gözlemlenmiştir (Ko ve ark. 2005). 2005'te Nickel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise olanzapin tedavisinde olan kadın hastalarda günlük 250 mg topiramata kullanımının, plasebo ile karşılaştırıldığında kilo vermeye destekleyici etkisi olduğu görülmüştür. Deneyin 10 hafta sonraki sonuçları (topiramata grubunda 4.4 kg kaybının, plasebo grubundaki 1.2 kg kaybı ile karşılaştırılması sonucu) istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Bu çalışmada, en yüksek yanıt oranı, olanzapin tedavisi sırasında ilk iki ayda en fazla kilo alan grupta gözlenmiştir (Nickel ve Nickel 2005). Topiramata aynı destekleyici etkisi, lityum ve sodyum valproat gibi duygudurum dengeleyicileri ile tedavi edilen hastalarda da gözlemlenmiştir (Fiedorowicz ve ark. 2012).

Bulgularda gösterildiği gibi, ilaç etkileri, ilk iki hafta vücut ağırlığında anlamlı bir değişim olmadan, dördüncü haftadan itibaren gözlenmeye başlamıştır. Bu nedenle, topiramata kilo alımını önleyici etkisinin tedavinin ikinci haftasında başlayacağı söylenebilir. Fakat, Rucker ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği meta-analiz çalışması sibutramin ve orlistat gibi diğer kilo verdirici ilaçların aksine, topiramata kilo verdirici etkisinin tedaviyi takip eden 24 hafta boyunca sürdüğü ve hiç bir zaman plato oluşturmadığı bildirmiştir (Rucker ve ark. 2007). Tedavinin takip haftaları boyunca (4., 6., 8. ve 12. haftalar) BKİ, bel ve bilek çevresinin azalmasında topiramata plasebodan üstün olduğu gözlenmiştir. 12. haftanın sonundaki bu anlamlı farkın etki büyüklüğü için ileri analiz yapılmıştır. Her ne kadar hesaplanan etki büyüklüğü bel ve bilek çevresi için küçük ve orta olsa da, topiramata BKİ ve vücut ağırlığındaki etkisi anlamlıdır (Cohen d'si > 0.6) (Tablo 2). İlaç etkililiğinin etki boyutunun büyüklüğünü ve ilacın etkisinin sürdürülebilirliğini gösteren bu ana sonuçlar başka çalışmalarla da desteklenmektedir (Nickel ve Nickel 2005, Fiedorowicz ve ark. 2012). Eğer deneyimiz daha fazla uzatılsaydı, etkilerin devamı görülebilirdi. Bunun gösterilmesi, ağır psikiyatrik durumların çoğunluğunun kronik oluşu ve antipsikotik ilaçlarla sürekli ve uzun dönem tedavi gerekliliği nedeniyle önemli olacaktır.

Bu çalışmada topiramatin farklı dozlarını karşılaştırmak, topiramatin farklı günlük dozlarda günlük kullanımının vücut ağırlığında ve vücut ağırlığı ile bağlantılı değişkenlerde plasebodan daha etkili olduğu görülmüştür. On ikinci haftanın sonuna kadar 100 mg'ın altındaki dozlar kilo kaybında daha az etkili bulunmamıştır. Fakat, 50 mg topiramat alan hastaların dosyalarına bakıldığında, sabit bir kiloda kalmakta zorluk çektikleri hatta ilaç kullanmalarına rağmen biraz kilo alma eğiliminde oldukları gözlenebilir. 100 ve 200 mg/gün topiramat koşullarında hatırı sayılır bir fark saptanmamıştır ($p=0.993$ 303 ± 0.5 vs. 3.5 ± 0.5). Bu yüzden, on iki hafta süren takibimizin sonucunda topiramat dozunu 100 mg'ın üzerine çıkarmanın optimum sonuçlara ulaşmaya yol açmadığını aksine dozun artırılmasının, bilişsel yan etkiler, böbrek taşı ve glokom gibi komplikasyonların riskini artırabileceği öne sürülmüştür (Banta ve ark. 2001, Kuo ve ark. 2002). Daha önceki çalışmalarda önemli bir istenmeyen etki bildirilmiş olmasa da, parastezi ve tat alımındaki değişiklikler gibi başka istenmeyen yan etkiler, hastanın ilaca uyumsuzluk göstermesine hatta ilacı bırakmasına bile neden olabilir. Bu durum da alta yatan hastalığın tekrarlamasına veya alevlenmesine yol açabilir (Kramer ve ark. 2011).

Bizim çalışmamızda topiramatin istenmeyen etkileri standartlaştırılmış bir değerlendirme aracı ile ölçülmedi. Fakat, hastalar olası yan etkilere göre klinik olarak muayene edildiler. Hiç bir hastanın yan etkiler yüzünden çalışmadan elenmemesi, ilacın hasta grubunda güvenli olduğunu göstermektedir. Bu çalışmadan farklı olarak, Ko ve arkadaşları (2005) 200 mg topiramat kullanımının maksimum kilo verimini sağlayacağını bildirmişlerdir. Fakat onların çalışmasına sadece şizofreni tanısı konulmuş hastalar dahil edilmişken, bizim çalışmamız iki uçlu duygudurum bozukluğu tanısı konulmuş hastaları da kapsayan karma bir denek grubuyla yapılmıştır. Irksal farklılıklar ve bunun ilaç metabolizması üstündeki etkisi de göz önüne alınmalıdır. Bunlar, farklı tanı gruplardaki hastaların araştırılmasına ilave olarak ilacın farklı ırklardaki farmokinetik ve farmodinamik özelliklerini inceleyen farmokogenetik çalışmaların gerekliliğini göstermektedir. Topiramatin etki mekanizması, glutamaterjik nöronların inhibisyon özelliklerine vurgu yapan bir varsayım dışında büyük oranda bilinmez kalmaktadır (Ketter ve ark. 1999). Hayvan deneylerinde AMPA reseptörlerinin inhibisyonunun su ve yemek alımını

azalttığı ve bu nedenle kilo verilmesine yol açtığı gösterilmiştir (Zheng ve ark. 2002). Aynı zamanda AMPA ve kainat reseptörlerinin sürekli uyarılmasının yol açtığı nörotoksik etkinin şizofreninin patogeneze katkıda bulunduğu da öne sürülmüştür (Afshar ve ark. 2009). Hayvan deneylerinde ayrıca, topiramatin yağ dokusunda lipoprotein lipazı arttırdığı iddia edilmiştir (Richard ve ark. 2000). Bunlarla birlikte ilacın karbonik anhidrazı inhibe ettiği, bunun da enerji harcanmasını azaltmazken, iştahta bir azalmaya neden olduğu görülmüştür (Fiedorowicz ve ark. 2012).

Sınırlılıklar

Bu çalışmada birincil olarak topiramatin optimum koruyucu dozunu belirlemek amaçlanmış, dört ayrı grupta farklı dozlarda kullanımı incelenmiştir. Fakat, katılımcıların etnik ve irksal farklılıkları nedeniyle bazı sınırlılıkları vardı. Aynı zamanda hastalar tanılarına göre ayrılmamıştır. Buna ek olarak, hastalar hastaneden taburcu edildikten sonra diyetlerine göre eşleştirilmemişlerdir. Topiramatin yan etkileri geçerli bir değerlendirme aracı kullanılarak nesnel bir şekilde araştırılmamış ve hastaların klinik muayenesi sadece bu bakımdan yapılmıştır. Bu nedenlerden ötürü, çalışmamızın sonucu yani klinisyenlerin ilacı kullanıp kullanmama kararını yan etki profiline göre almaları gerekliliğinin genellenebilirliği sınırlanabilir .

SONUÇ

50, 100, 200 mg dozlarının hepsi on iki hafta süren takip sürecinin sonunda şizofreni ve iki uçlu duygudurum bozukluğunda olanzapine bağlı obeziteyi önlemede, dozlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmeden, etkili bulunmuştur. Fakat, hastaların daha uzun takip edilmesi dozlar arasındaki farkları ortaya çıkartabilir. Klinisyenlerin, topiramat reçetesi yazarken, ilacın fayda ve risklerini göz önünde bulundurarak, en az yan etkiye neden olacak ve klinik sonuçlarının en iyi olacağı şekilde optimum dozu ayarlamaları gerektiği görülmektedir.

Teşekkür: Bu araştırma, Araştırma Komitesi tarafından onaylanmış ve Meşhed Tıp Bilimleri Üniversitesi Rektörlüğü tarafından maddi olarak desteklenmiştir. Yazarların sonuçlarla ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Bu klinik deneyin tamamlanmasında katkıda bulunan bütün hastalara teşekkür etmek isteriz.

KAYNAKLAR

- Afshar H, Roohafza H, Mousavi G ve ark. (2009) Topiramate add on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 23:157-162.
- Allison DB, Mentore JL, Heo C ve ark. (1999) Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156:1686-1696.
- Antel J, Hebebrand J (2012) Weight-reducing side effects of the antiepileptic agents topiramate and zonisamide. *Handb Exp Pharmacol* 209:433-466.

- Arnone D (2005) Review of the use of topiramate for treatment of psychiatric disorders. *Ann Gen Psychiatry* 4: 5.
- Banta JT, Hoffman K, Budenz DL ve ark. (2001) Presumed topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 132:112-114.
- Baptista T, Kin NM, Beaulieu S ve ark. (2001) Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 35:205-219.

- Behdani F, Hebrani P, Rezaei Ardani A ve ark. (2011) Effect of topiramate augmentation in chronic schizophrenia: A placebo-controlled trial. *Arch Iran Med* 14:270-275.
- Birt J (2003) Management of weight gain associated with antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry* 15:49-58.
- Bray GA, Hollander P, Klein S ve ark. (2003) A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 11:722-33.
- Chengappa KN, Chalasani L, Brar JS ve ark. (2001) 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.
- Deutsch SI, Rosse RB, Billingslea EN ve ark. (2004) Topiramate antagonizes MK-801 in an animal model of schizophrenia. *Eur J Pharmacol* 449:121-125.
- Drapalski AL, Rosse RB, Peebles RR ve ark. (2001). Topiramate improves deficit symptoms in a patient with schizophrenia when added to a stable regimen of antipsychotic medication. *Clin Neuropharmacol* 24:290-294.
- Dursun SM, Deakin JF (2001) Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 15:297-301.
- Fiedorowicz JG1, Miller DD, Bishop JR ve ark. (2012) Systematic review and meta-analysis of pharmacological interventions for weight gain from antipsychotics and mood stabilizers. *Curr Psychiatry Rev* 8:25-36.
- Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T (2004) Weight gain during treatment with antipsychotics: clinical relevance, pathophysiology, and therapeutical strategies. *Psychiatr Prax* 31:233-237.
- Hosak L, Libiger J (2002) Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review. *Eur Psychiatry* 17:371-378.
- Johannessen LC (2008) Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 22:27-47.
- Ketter TA, Post RM, Theodore WH (1999) Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 53:53-67.
- Ketter TA (2005) Biological therapies, Anticonvulsants, Topiramate. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8. baskı. BJ Sadock, VA Sadock (Ed) Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, s. 2753-2754.
- Ko YH, Joe SH, Jung IK ve ark. (2005) Topiramate as an adjuvant treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. *Clin Neuropharmacol* 28:169-175.
- Konradsson A, Marcus MM, Sitzia R ve ark. (2007) Adjuvant treatment with the anticonvulsant drug topiramate in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 17:33-34.
- Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC ve ark. (2011) Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 12:338-347.
- Kuo RL, Moran ME, Kim DH ve ark. (2002) Topiramate-induced nephrolithiasis. *J Endourol* 16:229-231.
- Lin YH, Liu CY, Hsiao MC (2005) Management of atypical antipsychotic-induced weight gain in schizophrenic patients with topiramate. *Psychiatry Clin Neurosci* 59:613-615.
- Nickel MK, Nickel C, Muehlbacher M ve ark. (2005) Influence of topiramate on olanzapine-related adiposity in women: a random, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 25:211-217.
- Post RM, Altshuler LL (2009) Mood Disorders: Treatment of bipolar disorders. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9. baskı. BJ Sadock, VA Sadock, P Ruiz (Ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, s. 1745.
- Richard D, Ferland J, Lalonde J ve ark. (2000) Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition* 16:961-966.
- Rucker D, Padwal R, Li SK ve ark. (2007) Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta- analysis. *BMJ* 335:1194-1199.
- Zheng HY, Patterson C, Berthoud HR (2002) Behavioral analysis of anorexia produced by hindbrain injections of AMPA receptor antagonist NBQX in rats. *Am J Physiol* 282:147-155.