

# Epilepsi hastalarında valproik asid kullanımının serum lipid profilleri üzerine etkisi

Faruk İNCECİK (\*), Özlem SANGÜN (\*), İsmet MELEK (\*\*), Taşkın DUMAN (\*\*)

## ÖZET

*Antiepileptik ilaçların serum lipid konsantrasyonlarını etkilediği bilinir. Biz de valproik asid (VPA) kullanımının serum lipid profiline etkisini araştırdık.*

*Epilepsi nedeniyle izlenen ve monoterapi olarak VPA kullanan 25 epileptik hasta ve yaş-cins olarak benzer 25 kontrol grubunda serum lipid profilleri seviyeleri ölçüldü.*

*VPA kullanan ve kontrol grubundaki olgular yaş ve cinsiyet açısından incelendiğinde anlamlı bir fark yoktu. Kontrollerle karşılaştırıldığında, VPA kullanımının serum lipid profili üzerinde değişikliğe neden olmadığı saptandı. VPA tedavisi alan grupta, TK, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, TG, TK/HDL ve LDL/HDL değerlerinin yaş, cinsiyet, VPA'nin serum düzeyi, dozu ve kullanım süresinden etkilenmediği saptandı.*

*Epilepsi tedavisinde uzun süreli kullanılması gereken VPA'nin, serum lipid profili üzerine etkilerini gösteren farklı sonuçlar bildirildiğinden henüz bir fikir birliği yoktur. Bundan dolayı, VPA kullanan hastaların serum lipidlerinin belirli aralıklarla kontrol edilmesi gerektiği kanısındayız.*

**Anahtar kelimeler:** Valproik asid, serum lipid profili, epilepsi

## SUMMARY

**Effect of valproic acid usage on serum lipid profile in patients with epilepsy**

*The effect of antiepileptic drugs on serum lipid concentrations is well known. We investigate the effect of VPA usage on lipid profile.*

*Serum lipid profiles of 25 epileptic patients followed with the VPA mono treatment and a control group consisting of 25 cases with similar sex ratio and ages were measured.*

*The age and sex ratio of the cases in VPA using group and control group were not significantly different. According to control group it is detected that VPA usage has no effects on lipid profile. In the group of patients on VPA treatment, TK, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, TG, TK/HDL and LDL/HDL levels were not affected from age, gender, serum level of VPA and the dose and duration of VPA treatment.*

*Conclusion: Because different results were reported in several reports about the effect of VPA on serum lipid profile, which must be used in long term period for the treatment of epilepsy, no consensus has been made. So that we agreed that serum lipid profile must be regularly measured in patients using VPA*

**Key words:** Valproic acid, serum lipid profile, epilepsy

Valproik asit (VPA), çocuklarda ve yetişkinlerde, dünyada çok yaygın olarak kullanılan antiepileptik bir ilaçtır. Çeşitli nöbet tiplerinde monoterapi ya da adjuvan terapi şeklinde kullanılmaktadır. Uzun süreli kullanım gerektiren bu ilacın etkinliği kadar, ilaca bağlı oluşabilecek yan etkilerin bilinmesi ve bu yönde takibi önemlidir. Son yıllarda antiepileptik ilaçların bilinen yan etkilerinin yanı sıra, özellikle uzun dönemde tiroid fonksiyonları, lipid ve kemik metabolizması üzerine etkilerinin olduğu tanımlanmıştır (1-3).

Antiepileptik ilaçların uzun süreli kullanılmasının se-

rum lipid ve lipoprotein profilinde değişikliklere sebep olduğu bildirilmektedir. Fenitoin (PHT), fenobarbital (PB) ve karbamazepinin (CBZ) uzun süreli kullanımının, hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak serum lipid profilinde değişikliklere sebep olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4,5). Literatüre bakıldığında antiepileptik ilaçlardan VPA'nin, serum lipid profilleri üzerine etkilerini gösteren çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (4-7).

Bu çalışma VPA kullanımının serum lipid profili üzerine etkisinin belirlenmesi amacı ile yapıldı.

Mustafa Kemal Üniversitesi, Pediatri Departmanı\*; Nöroloji Departmanı\*\*

## MATERYAL ve METOD

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde epilepsi tanısı ile izlenen 25 hasta çalışmaya alındı. Olguların tamamı monoterapi olarak VPA tedavisi almaktaydı. Çalışmaya kontrol grubu olarak sağlıklı olan 25 çocuk dahil edildi. Hastaların öykü, klinik, elektroensefalografi (EEG) ve serebral görüntüleme bulguları değerlendirilip epilepsi tanısı konularak, İLAE 1989 sınıflamasına<sup>(8)</sup> göre de epilepsi ayrımı yapıldı.

Epilepsi nedeniyle takip edilen hastalar, en az 6 aydır düzenli olarak VPA tedavisi alan hastalardı. Kontrol grubunda yer alan olgular, sağlıklı olup herhangi bir tedavi almamaktaydılar. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, serum lipid düzeyini etkileyebilecek diabetes mellitus, nefrotik sendrom, kronik karaciğer hastalığı, hipotiroidi ve ilaç kullanımı açısından değerlendirildi. Çalışma ve kontrol grubunda, kan TK (total kolesterol), HDL-C (yüksek dansiteli lipoprotein), LDL-C (düşük dansiteli lipoprotein), VLDL-C (çok düşük dansiteli lipoprotein), TG (trigliserit) düzeyleri ve VPA alan hastalardan eş zamanlı olarak VPA serum düzeyleri sabah saatlerinde aç karnına incelendi. Serum TK, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, TG düzeyleri colorimetric assay yöntemi ile çalışıldı. Çalışmaya alınan hastalarda kan TK, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, TG, TK/HDL ve LDL/HDL değerlerinin yaş, cinsiyet, VPA kullanım süresi, dozu ve ilaç seviyesi ile ilişkisi araştırıldı.

VPA kullanan ile kontrol grubunun özelliklerinin karşılaştırılması ve yaş, cinsiyet, süre, doz, düzey arasındaki ilişki için MannWhitney U testi, Fisher testi ile Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen VPA kullanan 25 olgunun 15'i erkek, 10'u kız idi. Olguların yaşları 2-13 yaş (ort.: 6.48±3.44) arasında değişmekteydi. Çalışmaya alınan 25 sağlıklı kontrol olgunun ise 14'ü erkek, 11'i kız ve yaşları 2-13 yaş (ort.: 7.00±3.08) arasında idi. VPA kullanan olgularımızın 17'sine jeneralize tonik klonik nöbet, 6'sına kompleks parsiyel nöbet, 1'ine tonik nöbet ve 1'ine de petit male nöbet tanısı konulmuştu. VPA kullanan ve kontrol grubundaki olgular yaş ve cinsiyet açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0.05).

VPA tedavisi alan ve kontrol grubunun kan TK, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, TG, TK/HDL ve LDL/HDL değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (P>0.05). VPA tedavisi alan ve kontrol grubunun lipid profil sonuçları Tablo 1'de gösterildi. 25 olgunun VPA kullanım süresi 6-21 ay (ort.: 9.72±3.89) ve kullanım dozu 18-40 mg/kg (ort.: 25.72±6.96) idi. VPA tedavisi alan grupta, TK, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, TG, TK/HDL ve LDL/HDL değerlerinin yaş, cinsiyet,

Tablo 1. VPA tedavisi alan ve kontrol grubunun lipid profilleri.

Parametreler	VPA kullanan grup (n=21)	Kontrol grubu (n=21)
TK	135.04±23.57 (96-174)	148.84±20.55 (108-190)
HDL-C	49.56±12.12 (29-74)	48.56±6.09 (37-61)
LDL-C	90.80±14.90 (60-120)	93.08±20.05 (56-129)
VLDL-C	18.96±5.58 (8-35)	16.80±6.07 (7-29)
TG	92.04±27.55 (51-176)	91.80±24.67 (56-142)
TK/HDL-C	2.88±0.85 (1.55-5.03)	3.09±0.45 (2.42-4.78)
LDL-C/HDL-C	1.91±0.48 (1.16-2.82)	1.95±0.52 (1.14-3.18)

VPA'in serum düzeyi, dozu ve kullanım süresinden etkilenmediği saptandı.

## TARTIŞMA

Epilepsi, uzun süreli ilaç kullanmayı gerektiren bir hastalıktır. Kullanılan antiepileptik ilaçların karaciğer fonksiyonlarını, kemik metabolizmasını, immün sistemi ve endokrinolojik sistemi etkilediği bilinmektedir. Epidemiyolojik, klinik ve deneysel araştırmalar serum lipid düzeylerindeki değişikliklerin aterosklerozla yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Bazı serum lipid ve apoproteinleri aterojenik özellik gösterirken, bazıları da anti-aterojenik özellik göstermektedir. Yüksek serum HDL-C düzeyleri, koroner kalp hastalığı riskini azaltırken, yüksek serum TK ve LDL-C düzeyleri bu riskin artmasına neden olmaktadır<sup>(9-10)</sup>. Bununla birlikte, TK/HDL-C ve LDL-C/HDL-C arasındaki oranlar da ateroskleroz gelişimi açısından takip edilecek iyi bir parametredir<sup>(11)</sup>.

Epilepsi tedavisinde önemli yeri olan antiepileptik ilaçların bilinen yan etkileri dışında, lipid profillerini etkilediğini bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur<sup>(3-7)</sup>. PHT, PB ve CBZ'nin hepatik mikrozomal enzim induksiyonu yaprak serum lipid profilinde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir<sup>(4,5)</sup>. Literatürde hepatik mikrozomal enzim induksiyonu yapmayan VPA'nın serum lipid profilleri üzerine etkilerini gösteren farklı sonuçlar bildirilen çalışmalar bulunmaktadır<sup>(4-7)</sup>.

Zeitlhofer ve ark.<sup>(11)</sup>, 6 ay ve üstünde CBZ, PHT ve VPA tedavisi gören olgularda serum lipidlerinde değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında, bütün gruplarda HDL-C'nin anlamlı düşük, TK'ün anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Verrotti ve ark.<sup>(3)</sup>, tedavi öncesi ve tedavinin 2.5 yılında CBZ, VPA ve FB'in uzun dönem etkilerini incelediği çalışmasında, CBZ kullanan-

larda kolesterol, TG, HDL-C ve LDL-C'de artış, VPA kullananlarda ise TG ve LDL-C'de seviyelerinde düşme, HDL-C seviyesinde ise artış saptamışlardır. Eiris ve ark. (4) ise VPA kullanan hastalarda TK, LDL-C, TK/HDL-C ve LDL-C/HDL-C değerlerinde kontrol grubuna göre düşüklük saptadıklarını bildirmişlerdir. Nikolas ve ark.'nın (12) çalışmasında, VPA kullanan hastalarda TK, LDL-C ve TG düzeyinde düşüklük, HDL-C düzeyinde değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmaların aksine, Sözüer ve ark. (13), Yılmaz ve ark. (14), Demircioğlu ve ark. (6), Franzoni ve ark. (5) ile Reddy (7) VPA tedavisi alan hastalarda yaptıkları çalışmalarda, VPA kullanımının lipid profilini etkilemediğini bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda VPA kullanımının serum lipid profilleri üzerinde değişikliğe neden olmadığını saptadık.

TK/HDL ve LDL/HDL oranlarındaki artış ateroskleroz için yüksek risk faktörleridir. Antiepileptik ilaçların, aterojenik özellik gösteren TK/HDL ve LDL/HDL oranları üzerine etkilerini gösteren farklı sonuçlar mevcuttur (4,6,15). CBZ tedavisinin TK/HDL ve LDL/HDL oranında artışa neden olarak ateroskleroz riskini artırdığı bildirilirken (6), başka bir çalışmada TK/HDL ve LDL/HDL oranını etkilemediği bildirilmiştir (15). Sözüer ve ark. (13), yaptıkları çalışmada VPA kullanımının TK/HDL ve LDL/HDL oranını etkilemediğini bildirmişlerdir. Bizde çalışmamızda literatürle uygun olarak VPA kullanımının TK/HDL ve LDL/HDL oranı üzerinde etkili olmadığını belirledik.

Antiepileptik ilaçların seviyeleri ve serum lipid profilleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda CBZ kullanan hastalarda, serum HDL-C seviyelerinin serum ilaç konsantrasyonuna orantılı olduğu ve PHT ile tedavi edilen olgularda düşük plazma HDL-C seviyelerinin, düşük antiepileptik ilaçların konsantrasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). Çalışmamızda VPA ilaç kan düzeyleri ile serum lipidleri arasında bir korelasyon gözlenmedi. VPA tedavisi alan grupta, TK, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, TG, TK/HDL ve LDL/HDL değerlerinin yaş, cinsiyet, VPA'nın serum düzeyi, dozu ve kullanım süresinden etkilenmediği saptandı.

Literatür bilgileri göz önüne alındığında, epilepsi teda-

visinde uzun süreli kullanılması gereken antiepileptik ilaçların, serum lipid profili üzerine etkilerini gösteren farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcut olup, henüz bir fikir birliği yoktur. Bundan dolayı, antiepileptik ilaç kullanan hastaların serum lipidlerinin belirli aralıklarla kontrol edilmesi gerektiği kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. **EirisPunal J, Del Rio Garma M, Del RioGarma MC, et al:** Longterm treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia* 40:1761-1766, 1999.
2. **Feldkamp J:** Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral densityevidence for direct drugs effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblastlike cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108:3743, 2000.
3. **Verotti A, Domizio S, Angelozzi B, et al:** Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants. *J Pediatr Child Health* 33:2425, 1997.
4. **Eiris JM, Lojo S, Del Rio MG, et al:** Effects of long-term treatment with antiepileptic drugs on serum lipid levels in children with epilepsy. *Neurology* 45:1155-1157, 1995.
5. **Franzoni E, Descovich GC, Salvioli GP:** Total cholesterol, high density lipoprotein and triglycerides in children receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia* 33:932-935, 1992.
6. **Demircioğlu S, Soylu A, Dirik E:** Carbamazepine and valproic acid: Effects on the serum lipids and liver functions in children. *Pediatric Neurology* 23:1426, 2000.
7. **Reddy MN:** Effect of anticonvulsant drugs on plasma total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoproteins A and B in children with epilepsy. *Proc Soc Exp Biol Med* 180:359-363, 1985.
8. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-399, 1989.
9. **Newman WP, Friedman DS, Voors AW:** Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *New Engl J Med* 314:138-144, 1986.
10. **Muuronen A, Kaste M, Nikkila EA, et al:** Mortality from ischemic heart disease among the patients using anticonvulsant drugs: A case control study. *BMJ* 291:1481-1483, 1985.
11. **Zeithoper S, Doppelbauer A, Tribl G, et al:** Changes in serum lipid pattern during long term anticonvulsant treatment. *Clin Invest* 71:574-578, 1993.
12. **Nikolaos T, Stylianos G, Chryssoula N, et al:** The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit* 10:50-52, 2004.
13. **Sozuer DT, Atakil D, Dogu O, et al:** Serum lipids in epileptic children treated with carbamazepine and valproate. *Eur J Pediatr* 156:565-567, 1997.
14. **Yılmaz E, Dosan Y, Gurgoze MK, et al:** Serum lipid changes during anticonvulsive treatment in epileptic children. *Acta Neurol Belg* 101:217-220, 2001.
15. **Anju Aggarwal, Manish Kumar and M.M.A Faridi:** Effect of Carbamazepine on Serum Lipids and Liver Function Tests. *Indian Pediatr* 42:913-918, 2005.
16. **Luoma PV, Myllyla VV, Hokkanen E:** Relationship between plasma high-density lipoprotein cholesterol and anticonvulsant levels in epileptics. *J Cardiovasc Pharmacol* 4:1024-1027, 1982.