

Klinik Çalışma

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KULLANIMININ LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE ETKİSİ

Tamay GÜRBÜZ¹, Pelin AKBAŞ¹, Zehra Esra ÖNAL¹, Narin AKICI¹, Funda ATAY¹, Çağatay NUHOĞLU¹, Ömer CERAN²

Amaç: Biz bu çalışmayı, epileptik çocukların uzun süreli izleminde uygulanan antiepileptik tedavinin ,lipid profiline etkisini araştırmak için yaptık.

Materyal Metod: Bu çalışma, yaşları 2.5 ile 14 yaş arası değişen 56 çocuğu kapsamaktadır. Bunların ,ortalama yaş aralığı 8.71±3.3 yaştır. Çocukların 24'ü kız, 32'si erkektir. Çalışmaya alınan 19 çocuk generalize epilepsi, 37'si parsiyel epilepsi geçirmiştir. Karbamazepin kullanan 16 çocuk grup I'i, okskarbazepin kullanan 21 çocuk grup II'yi, sodyum valproat kullanan 19 çocuk grup III'ü oluşturdu. Tedavinin başlangıcında, 3., 6. ve 12. aylarında, venöz kan alınarak serum kolesterol, VLDL, LDL, HDL, trigliserit seviyeleri bakıldı.

Bulgular: Gruplar arasında başlangıç, 3., 6. ve 12. serum total kolesterol, VLDL, LDL, HDL ve trigliserit seviyeleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç: Oniki ay boyunca uygulanan antiepileptik tedavi, gruplar arasında lipid seviyeleri (kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit)üzerine anlamlı değişiklik göstermedi. Bir yıllık,izleminde serum lipid seviyelerinin etkilenmediği sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: çocukluk çağı epilepsi tedavileri, serum lipid seviyeleri

The Effects of Antiepileptic Therapies on Serum Lipid Levels in Childhood

Abstract

Objective: We performed this study, in order to investigate the effects of antiepileptic therapies on serum lipid levels during long term follow-up of epileptic children.

Material and Method: This study included 56 children, whose ages were 8.71±3.3 years. Twentyfour of children were female and 32 of whom were male. When 19 children had generalize epilepsies, 37 had parsiyel ones. Carbamazepin has been experienced on 16 (grup I), Okskarbazepin on 21 (grup II) and sodium valproat has been experienced on 19 children .At beginning and during, the third, sixth and twelfth months of antiepileptic therapies, serum lipid levels were evaluated.

Results: There was no statistically difference for serum total cholesterol levels among the groups during the 3., 6., 12. months controls. Serum trigliserit LDL, HDL, VLDL cholesterol le-

1. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği
2. Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bili Dalı

vels revealed no significant difference as well, among the groups during monthly (3., 6., 12. month) controls.

Conclusion : The groups who were followed by different antiepileptic therapies revealed no significant difference for serum lipid levels during 12 months. We concluded that, antiepileptic therapies did not affect serum lipid levels during one year follow-up.

Key words: childhood epilepsy therapies, serum lipid levels

GİRİŞ

Çocukluk çağında, epilepsi gibi kronik ilaç kullanımının gerektiği hastalıklarda, ilaç kullanımına bağlı pek çok yan etki ortaya çıkmaktadır. Tedavinin uzun süreli olması, bu konunun önemini artırmaktadır. Bu çalışma ,Karbamazepin, okskarbazepin ve valproatın, kan lipid profili üzerine etkilerini araştırmak için yapıldı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızın proje aşamasında 30-04-2007 tarihinde Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırmaya 01-05-2007 ve 01-08-2007 tarihleri arasındaki 3 aylık süreçte, yeni epilepsi tanısı almış, daha önceden antiepileptik tedavi almamış, epilepsi dışında kronik hastalığı olmayan, 1-14 yaş arası hastalar dahil edildi. Olguların yaşları 2.5 ile 14 yaş arasında değişmekte olup ,ortalama yaş 8.71 ± 3.30 'dur. Olguların 24'ü (%42.9) kız; 32'si (%57.1) erkektir. Epilepsi tipi incelendiğinde; 19 (33.9) olguda generalize, 37 (%66.1) olguda parsiyel epilepsi görülmektedir. Olguların 16'sı (%28.6) karbamazepin (Grup I), 21'i (%37.5) okskarbazepin (Grup II), 19'u (%33.9) sodyum valproat (Grup III)kullanmaktadır. Generalize tonik klonik konvülsiyon tarifleyen ve EEG bulguları da generalize epilepsi ile uyumlu olan hastalara sodyum valproat tedavisi (20 mg/kg/g) başlandı. Parsiyel epilepsi tarif eden ve EEG bulguları da parsiyel epilepsi ile uyumlu olan hastalara karbamazepin (10-15 mg/kg/g) veya okskarbazepin (8-10 mg/kg/g) tedavisi başlandı. Tedavi başlangıcında, 3., 6. ve 12. ayda lipid pa-

rametreleri değerlendirildi. Olguların sabah aç karnına alınan kan örneklerinde serum lipid profili Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi merkez biyokimya laboratuvarında değerlendirildi. Lipid profili Roche modüler cihazıyla (Roche/Hitachi Modular Analytics) çalışıldı.

BULGULAR

Gruplara göre, başlangıç kolesterol ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Gruplara göre, 3. ay kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). Karbamazepin grubunun 3. ay kolesterol ortalaması ,sodyum valproat grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p: 0,010$; $p < 0,05$). Karbamazepin ile okskarbazepin arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p: 0,144$; $p > 0,05$); okskarbazepin ile sodyum valproat arasında da anlamlı farklılık yoktur ($p: 0,350$; $p > 0,05$).

Gruplara göre, 6. ay kolesterol ortalamaları arasında ,istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Gruplara göre, 12. ay kolesterol ortalamaları arasında ,istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,01$). Karbamazepin grubunun 12. ay kolesterol ortalaması, sodyum valproat grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p: 0,007$; $p < 0,01$). Karbamazepin ile okskarbazepin arasında anlamlı farklılık yoktur ($p: 0,108$; $p > 0,05$); Okskarbazepin ile sodyum valproat arasında anlamlı farklılık yoktur ($p: 0,424$; $p > 0,05$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; başlangıç kolesterol ölçümlerine göre 3. ay 6. ay ve 12. ay ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). 3. aya göre 6. ay kolesterol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken ($p < 0,05$); 12. ay ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). 6. ay kolesterol ölçümlerine göre ,12. ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Gruplara göre, başlangıç HDL ortalamaları ara-

sında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). Karbamazepin grubunun başlangıç HDL ortalaması ,okskarbazepin grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p:0,047$; $p < 0,05$). Karbamazepin ile sodyum valproat arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p:0,607$; $p > 0,05$); okskarbazepin ile sodyum valproat arasında da anlamlı farklılık yoktur ($p:0,262$; $p > 0,05$).

Gruplara göre, 3. ay HDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). Karbamazepin grubunun 3. ay HDL ortalaması okskarbazepin grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p:0,032$; $p < 0,05$). Karbamazepin ile sodyum valproat arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p:0,095$; $p > 0,05$); okskarbazepin ile sodyum valproat arasında da anlamlı farklılık yoktur ($p:0,895$; $p > 0,05$).

Gruplara göre, 6. ve 12. ay HDL ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Gruplara göre, başlangıç, 3. ve 6. ay LDL ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Gruplara göre, 12. ay LDL ortalamaları arasında ,istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$).

Karbamazepin grubunun 12. ay LDL ortalaması sodyum valproat grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p:0,041$; $p < 0,05$). Karbamazepin ile okskarbazepin arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p:0,195$; $p > 0,05$); Okskarbazepin ile sodyum valproat arasında da anlamlı farklılık yoktur ($p:0,626$; $p > 0,05$).

Gruplara göre, başlangıç ve 3. ay VLDL ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Gruplara göre, 6. ay VLDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). Sodyum valproat grubunun 6. ay VLDL ortalaması ,karbamazepin ve okskarbazepin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p:0,029$; $p:0,048$; $p < 0,05$). Karbamazepin ve okskarbazepin ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p:0,923$; $p < 0,05$). Gruplara göre ,12. ay VLDL ortalamaları arasın-

da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Gruplara göre, başlangıç ve 3. ay trigliserid ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Gruplara göre 6. ay trigliserid ortalamaları arasında ,istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). Sodyum valproat grubunun 6. ay trigliserid ortalaması ,karbamazepin ve okskarbazepin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p:0,026$; $p:0,040$; $p < 0,05$). Karbamazepin ve okskarbazepin ortalamaları arasında ,istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p:0,932$; $p < 0,05$).

Gruplara göre 12. ay trigliserid ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

Literatürde, uzun süreli antiepileptik tedavinin, çocukların kan kolesterol seviyelerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, uygulanan antiepileptik tedavinin bir yıl boyunca kan kolesterol ve trigliserid seviyelerine etkilerini göstermek amacıyla planlandı.

Yalçın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, karbamazepin alan hastalarda serum HDL düzeyi artmış total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır¹.

Eiris ve ark. yaptığı çalışmada, karbamazepin veya fenobarbital alan hastalarda total kolesterol ve LDL seviyesi valproik alan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Karbamazepin alan hastalarda ise HDL değerleri yüksek bulunmuştur². Demircioğlu ve ark. Karbamazepin ile tedavi edilen hastalarda, total kolesterol, LDL düzeyleri anlamlı olarak artmış, fakat Valproik asid alan grupta değişiklik olmamıştır³.

Verotti ve ark. yaptığı çalışmada, karbamazepin ile tedavi edilen hastalarda, total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL seviyeleri yüksek bulunmuştur⁴.

Deda ve ark. yaptığı çalışmada, Karbamazepin ile tedavide serum lipidlerinde değişiklik olmamıştır. Bu sonucu da ,hasta sayısının az olmasına veya genetik ve yapısal değişikliğe bağlamış-

lardır⁵.

Bizim çalışmamızda, her üç antiepileptik ilaç kullanımını sırasında gruplara göre 3. ayda kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Valproat grubunun 3. ay kolesterol ortalaması, Karbamazepin grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktür. Gruplara göre 12. ay kolesterol ortalamaları arasında, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır. Valproat grubunun ,12. ay kolesterol ortalaması karbamazepin grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Valproat kullanan olgularda, takip sürelerine göre kolesterol ölçümleri arasında, istatistiksel olarak farklılık görülmektedir. 3. aya göre, 6. ay kolesterol ölçümleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Gruplara göre ,başlangıç HDL ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Karbamazepin grubunun başlangıç HDL ortalaması ,okskarbazepin grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Gruplara göre ,3. ay HDL ortalamaları arasında ,istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Karbamazepin grubunun 3. ay HDL ortalaması ,okskarbazepin grubundan, istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Karbamazepin kullanan olgularda, takip sürelerine göre HDL ölçümleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. Başlangıç HDL ölçümlerine göre ,3. ay ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Okskarbazepin kullanan olgularda ,takip sürelerine göre HDL ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. Başlangıç HDL ölçümlerine göre 3. ay ve 12.ay ölçümlerindeki artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Gruplara göre, 12. ay LDL ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Karbamazepin grubunun ,12. ay LDL ortalamaları Valproat grubundan,istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Okskarbazepin kullanan olgularda ,takip sürelerine göre, LDL ölçümleri arasında anlamlı farklılık görülmektedir. Başlangıç LDL ölçümlerine göre, 12. ay LDL ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Gruplara göre, 6. ay VLDL ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Val-

proat grubunun 6. ay VLDL ortalaması , karbamazepin ve okskarbazepin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düşüktür. Okskarbazepin kullanan olgularda, takip sürelerine göre VLDL ölçümleri arasında ,istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. Başlangıç VLDL ölçümlerine göre, 6. ve 12. ay ölçümlerindeki düşüş ,istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Valproat kullanan olgularda ,VLDL ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. 3. ay VLDL ölçümlerine göre ,6. ay ölçümlerindeki düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Gruplara göre, 6. ay trigliserid ortalamaları arasında ,istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Valproat grubunun ,6. ay trigliserid ortalaması, karbamazepin ve okskarbazepin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düşüktür. Okskarbazepin kullanan olgularda, takip sürelerine göre VLDL ölçümleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. Başlangıç trigliserid ölçümlerine göre, 6. ve 12. ay ölçümlerindeki düşüş, anlamlı bulunmuştur. Valproat kullanan olgularda, takip sürelerine göre trigliserid ölçümleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. 3. ay trigliserid ölçümlerine göre ,6. ay ölçümlerindeki düşüş, anlamlı bulunmuştur.

Antiepileptik ilaçların, serum lipidleri üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar farklı sonuçları göstermektedir. Karbamazepin tedavisi ile yüksek HDL düzeyleri bildirilmesine rağmen, bazı çalışmalarda da kolesterol, VLDL ve trigliserid seviyeleri yüksek veya normal bulunmuştur (6, 7).Sönmez F. ve ark. yaptığı çalışmada , karbamazepin ve valproat kullanan hasta grubunda, lipid seviyelerinde (kolesterol, LDL, HDL) anlamlı değişiklik bulmamışlardır (8). Bizim çalışmamızda da, grupların 12 ay süre içinde lipid düzeylerinde (kolesterol, LDL, VLDL, HDL, trigliserid) anlamlı değişiklik olmamıştır.

SONUÇLAR

Gruplara göre, 3. ay kolesterol ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Karbamazepin grubunun 3. ay kolesterol ortalaması ,sodyum valproat grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktür. Gruplara göre ,12. ay

kolesterol ortalamaları arasında, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulunmaktadır. Karbamazepin grubunun 12. ay kolesterol ortalaması, sodyum valproat grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Sodyum valproat olgularda, takip sürelerine göre kolesterol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. Üçüncü aya göre, 6. ay kolesterol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Karbamazepin grubunun 3. ay HDL ortalaması, okskarbazepin grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Karbamazepin grubunun 3. ay HDL ortalaması, okskarbazepin grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Karbamazepin kullanan olgularda, takip sürelerine göre HDL ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. Başlangıç HDL ölçümlerine göre, 3. ay ölçümlerindeki artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Okskarbazepin kullanan olgularda, HDL ölçümlerine göre 3. ay ve 12. ay ölçümlerindeki artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Karbamazepin grubunun 12. ay LDL ortalaması, sodyum valproat grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Okskarbazepin kullanan olgularda, 12. aydaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sodyum valproat grubunun 6. ay VLDL ortalaması, karbamazepin ve okskarbazepin gruplarının ortalamalarından, istatistiksel olarak anlamlı düşüktür. Okskarbazepin kullanan olgularda, VLDL ölçümlerine göre 6. ve 12. ay ölçümlerindeki düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sodyum valproat kullanan olgularda, takip sürelerine göre

VLDL ölçümleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. Altıncı ay ölçümlerindeki düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sodyum valproat grubunun 6. ay trigliserid ortalaması, karbamazepin ve okskarbazepin gruplarının ortalamalarından, istatistiksel olarak anlamlı düşüktür. Okskarbazepin kullanan olgularda, 6. ve 12. ay ölçümlerindeki trigliseriddeki düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada, çocuklara uyguladığımız karbamazepin, okskarbazepin ve sodyum valproat tedavilerinin, bir yıllık izlemde, serum lipid seviyelerinde değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir

KAYNAKLAR

- 1-Yalçın E, Hassanzadeh A, Mavlud K. The effects of longterm anticonvulsive treatment on serum lipid profile. Acta pediatri Jpn 1997; 39: 342-345
2. Eiris JM, Loja S, Del Rio MC, et al: Effects of long-term treatment with antiepileptic drugs on serum lipid levels in children with epilepsy. Neurology 1995;45:1155-1157.
- 3- Demircioğlu S, Soylu A, Dirik E. Carbamazepine and valproic acid: effects on serum lipids and liver functions in children. Pediatr Neurol 2000; 23: 142-146
- 4- Verrotti A, Basciani F, Domizio S, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F. Serum lipids and lipoproteins in patients treated with antiepileptic drugs. Pediatr Neurol 1998; 19:364-367.
5. Deda G, Çaksen H, İçağasioğlu D. Effect of long term Carbamazepine therapy on serum lipids, vitamin B 12 and folic acid levels in children. Journal of pediatric endocrinology and metabolism 2003;16:193-196
6. Aynaci FM, Orhan F, Orem A, et al: Effect of antiepileptic drugs on plasma lipoprotein and other lipid levels in childhood. J Child Neurol 2001;16:367-369.
7. Zeitlhofer J, Doppelbauer A, Tribl G, et al: Changes of serum lipid patterns during long term anticonvulsive treatment. Clin Invest 1993; 71:574-578.
8. Schmidt D. Adverse effects of valproate. Epilepsia 1984; 25 (1):44-49.