

Antiepileptik İlaçların Lipit Profili ve Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkisi

The Effects of Antiepileptic Drugs on Lipid Profiles and Liver Enzymes

Nermin BÖLÜKBAŞI, Ferda AKAR*, Sinan BİR**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

*Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

**Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

ÖZET

Amaç: Antiepileptik ilaçların lipit profilini ve karaciğer enzimlerini etkiledikleri gösterilmiştir. Ancak bu yayınlar enzim inhibisyonu veya indüksiyonu yapan eski antiepileptiklerle yapılmış çalışmalardır. Yeni nesil antiepileptik ilaçlarla bu konularda yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Oysa son yıllarda yan etkilerinin ve ilaç etkileşimlerinin daha az olması sebebiyle tercih edilen yeni nesil antiepileptikleri kullanan hasta sayısı giderek artmaktadır. Bu çalışmada eski (karbamazepin ve valproik asit) ve yeni nesil antiepileptiklerin (okskarbazepin, levetirasetam, topiramate) lipit profilini ve karaciğer enzimlerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Parsiyel epilepsi tanısıyla izlenen, en az 1 yıldır tek tip antiepileptik ilaç kullanan (karbamazepin (n=15), valproik asit (n=15), topiramate (n=9), levetirasetam (n=9) ve okskarbazepin (n=15)) toplam 63 epileptik hasta çalışmaya alınmış, sağlıklı kontrol grubu (n=15) ve epileptik kontrol grubu (n=15) oluşturulmuştur.

Bulgular: Sağlıklı ve epileptik kontrol grupları karşılaştırıldığında epileptik kontrol grubunda trigliserit, VLDL yüksek, AST (p<0.05) düşük olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; karbamazepin grubunda TC (total kolesterol) ve TC-HDL yüksek (p<0.05), valproik asit grubunda AST ve ALT düşük (p<0.05), okskarbazepin grubunda TC yüksek (p<0.05), levetirasetam grubunda TC ve TC-HDL yüksek, topiramate grubunda AST düşük (p<0.005) olduğu belirlenmiştir. Epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karbamazepin grubunda HDL yüksek (p<0.05), okskarbazepin grubunda HDL ve AST yüksek (p<0.05), topiramate grubunda trigliserit düşük, HDL yüksek (p<0.05) olduğu, valproik asit ve levetirasetam gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre yeni nesil antiepileptikler genel olarak; karaciğer enzimleri üzerinde olumsuz etkiye sahip değilken, topiramate lipit profili üzerinde ateroskleroza karşı koruyucu etkiler göstermekte ve literatürde koroner kalp hastalarında tercih edilebileceğini gösteren bulgulara desteklemektedir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2011; 48: 11-6*)

Anahtar kelimeler: Antiepileptik, lipit, karaciğer enzimleri

ABSTRACT

Objective: The effects of antiepileptic drugs on lipid profiles and liver enzymes have been well verified in studies that were, however, performed on old antiepileptic drugs, which were enzyme inhibitors and inductors. There are very limited studies of new antiepileptic drug to this date. In this study, antiepileptics such as valproic acid and carbamazepine were compared with the new ones, e.g. oxcarbazepine, levetiracetam and topiramate for the effects on lipid profiles and liver enzymes.

Methods: In this study, we recruited a total of 63 patients with partial epilepsy who were on monotherapy for at least one year and divided them into different drug groups-carbamazepine (n=15), valproic acid (n=15), oxcarbazepine (n=9), levetiracetam (n=9), and topiramate (n=9). Two control groups, healthy control (n=15) and epileptic control (n=15), were constituted.

Results: The results of healthy controls and epileptic controls were compared. Serum triglyceride and VLDL levels were high, levels of AST were low (p<0.05) in the epileptic controls. Carbamazepin group had higher total cholesterol (TC) and TC-HDL (p<0.05), valproic acid group had lower AST and ALT levels (p<0.05), oxcarbazepine group had higher TC, levetiracetam group had higher TC and TC-HDL (p<0.05), and the topiramate group had lower levels of AST (p<0.05) in comparison with the healthy controls. The topiramate group had lower triglyceride and higher HDL levels (p<0.05) than the epileptic controls.

Conclusion: The results of our study suggest that the new antiepileptic drugs have no negative effects on liver enzymes and that topiramate has protective effects on lipid profile against atherosclerosis and, support the literature-reported findings demonstrating that topiramate may be a drug of choice in cases of patients with coronary disease. (*Archives of Neuropsychiatry 2011; 48: 11-6*)

Key words: Antiepileptic, lipid, liver enzymes

Giriş

Epilepsi, değişik nedenlerle beyindeki nöronal hücrelerin anormal elektriksel boşalımıyla ortaya çıkan, epizodik serebral işlev bozukluğudur. Toplumda %1-3 oranında görülür (1-5). Dünyada yaklaşık 42 milyon insan bu bozukluktan etkilenmektedir (6).

Epilepsi tedavisinde karbamazepin 1959 ve valproat 1969'dan beri kullanılmaktadır. Okskarbazepin, levetirasetam ve topiramet ise 1990'dan sonra piyasaya çıkmıştır ve genellikle yeni antiepileptik ilaçlar olarak anılırlar (7-9).

Antiepileptik ilaçların lipit ve lipoprotein metabolizmasını etkileyebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Antiepileptik ilaç kullananlarda total kolesterol (TC), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) ve trigliserit düzeylerinin yükseldiği (10-12), karbamazepin gibi enzim indükleyici antiepileptik ilaçlarla bu riskin daha da arttığı bildirilmiştir (11-14). Serum yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) düzeylerinde ise artış olduğunu gösteren çalışmalar (15,16) yanında azalma olduğunu gösteren çalışmalar da (13) mevcuttur. Yapılan çalışmaların daha çok enzim indüksiyonu veya inhibisyonu yapan eski antiepileptiklerle olduğu dikkati çekmektedir. Yeni antiepileptiklerin kan lipit profili ve karaciğer enzimlerine etkisini gösteren araştırmalar ise oldukça sınırlı sayıdadır; oysa son yıllarda yan etkilerinin ve ilaç etkileşimlerinin daha az olması sebebiyle tercih edilen yeni nesil antiepileptikleri kullanan hasta sayısı giderek artmaktadır.

Bu çalışmada uzun süreli antiepileptik kullanan hastalarda eski (karmamazepin, valproik asit) ve yeni (okskarbazepin, levetirasetam, topiramet) nesil antiepileptik ilaçların kan lipit profili ve karaciğer enzimlerine etkisinin araştırılması ve bu açılarından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Epileptik hastaların tedaviden maksimum fayda sağlamaları ve tedaviden doğacak komplikasyonların önlenmesi için belirli aralıklarla serum biyokimyası incelemeleri yapılmalıdır.

Yöntemler

Parsiyel epilepsi tanısıyla izlenen, en az 1 yıldır tek tip antiepileptik ilaç kullanan, kan tiroid hormon düzeyini ve lipit profilini etkileyecek hastalığı olmayan, antiepileptik dışında düzenli olarak başka bir ilaç kullanmayan ve en az bir aydır epileptik nöbet geçirmemiş olan 18-45 yaş aralığındaki toplam 63 hasta (karmamazepin (n=15), valproik asit (n=15), topiramet (n=9), levetirasetam (n=9) ve okskarbazepin (n=15)) çalışmaya alınmıştır. Gebelik ve emzirme dönemlerinde bulunan kadınlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmada ayrıca hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyet özellikleri taşıyan 15 kişilik "sağlıklı kontrol grubu" ile parsiyel epilepsi tanısı yeni konmuş ve henüz ilaç kullanmaya başlamamış 15 kişilik "epileptik kontrol grubu" olmak üzere 2 farklı kontrol grubu oluşturulmuştur.

Çalışmaya başlanmadan önce Pamukkale Üniversitesi İnsan Etik Kurulu'ndan 09/05/2008 tarih ve B.30.2. PAÜ.0.01.00.00-200/1967 sayılı ile etik kurul onayı ve çalışmaya katılan tüm gönüllülerden olur formu alınmıştır.

Çalışmada vakalar yaş, cinsiyet, ne kadar süredir epilepsi hastası olduğu, kullandığı ilaç, ilaç kullandığı süre, son altı ayda geçirdiği nöbet sayısı bakımından incelenmiştir.

Kan örnekleri bireylerden sabah 08.00-10.00 saatleri arasında, 8-12 saatlik açlıktan sonra oturur pozisyonda antikoagülan içermeyen tüplere alındı. Kanlar pıhtılaşma için 20 dk bekletildikten sonra, 1500 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlarda ALT, AST, trigliserit, total kolesterol, HDL ölçüldü. Ölçümler Architect ci 8200 (Abbott Lab, USA) otoanalizöründe yapıldı. ALT, AST, total kolesterol ve trigliserit enzimatik, HDL direkt yöntemle fotometrik olarak ölçüldü. LDL düzeyi Friedwald formülü ($LDL = Total\ kolesterol - (HDL + VLDL)$), VLDL düzeyleri ise ($VLDL = Trigliserit/5$) formülü kullanılarak hesaplandı. Ölçümler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Ölçülen parametrelerin normal kan değer aralıkları; trigliserit (0-150 mg/dl), total kolesterol (0-200 mg/dl), LDL kolesterol (65-175 mg/dl), HDL kolesterol (40-75 mg/dl) VLDL kolesterol (7-47 mg/dl), AST (5-35 IU/L), ALT (10-50 IU/L) olarak kabul edilmiş ve bunların yanı sıra ateroskleroz için trigliserit kadar iyi bir belirteç olarak önerilen total ve HDL kolesterol arasındaki fark olarak tanımlanabilen (TC-HDL) non-HDL kolesterol değerleri de değerlendirilmeye alınmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler elektronik ortama aktararak SPSS 12.0 istatistik paket programında analiz edilmiştir. İlaç gruplarındaki tetkik sonuçları kontrol grupları ile One-way ANOVA, ikili değişkenler için independent-samples t-test metodları kullanılarak istatistiksel yönden değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak p<0.05 olan değerler anlamlı kabul edilmiştir. Değerlendirmede ortalama değer±standart sapma kullanılmıştır.

Sonuçlar

Sağlıklı kontrol ve epileptik kontrol grupları karşılaştırıldığında epileptik kontrol grubunda trigliserit, VLDL değerlerinin yüksek (p<0.05), AST (p<0.05) değerlerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Karmamazepin kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TC ve TC-HDL değerlerinin yüksek (p<0.05), epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise HDL

Tablo 1. Sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırması

Parametreler	Sağlıklı kontrol grubu	Epileptik kontrol grubu
Hasta sayısı	15	15
Yaş	31.6±7.60	28.93±9.62
Cinsiyet (E/K) (%)	53.3/46.7	46.7/53.3
Trigliserit	94.06±34.26	162.46±105.32*
Total kolesterol	156±18.89	175.06±41.31
HDL kolesterol	48.13±8.90	44.66±10.46
LDL kolesterol	95.20±23.73	100.53±35.95
VLDL kolesterol	18.93±6.85	28.78±16.42*
TC-HDL (non HDL kolesterol)	107.86±20.37	130.40±38.42
AST	19.06±7.25	15±5.78*
ALT	21.40±13.60	14.80±5.79

*p<0.05

değerlerinin yüksek ($p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir. Karbamazepin ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Valproik asit kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AST ve ALT değerlerinin düşük ($p<0.05$) olduğu, epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Valproik asit ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Okskarbazepin kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TC yüksek ($p<0.05$), epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise HDL ve AST yüksek ($p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir. Okskarbazepin ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Levetirasetam kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TC ve TC-HDL yüksek ($p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir. Epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Levetirasetam ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Karbamazepin ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması

Parametreler	Karbamazepin	Sağlıklı kontrol grubu	Epileptik kontrol grubu
Hasta sayısı	15	15	15
Yaş	31.06±6.99	31.6±7.60	28.93±9.62
Cinsiyet (E/K) (%)	53.3/46.7	53.3/46.7	46.7/53.3
Trigliserit	110.73±57.74	94.06±34.26	162.46±105.32
Total kolesterol	181.80±36.94	156±18.89*	175.06±41.31
HDL kolesterol	55.86±14.15	48.13±8.90	44.66±10.46*
LDL kolesterol	103.80±26.59	95.20±23.73	100.53±35.95
VLDL kolesterol	22.13±8.15	18.93±6.85	28.78±16.42
TC-HDL kolesterol	125.93±27.26	107.86±20.37*	130.40±38.42
AST	15.80±3.89	19.06±7.25	15±5.78
ALT	15.13±5.90	21.40±13.60	14.80±5.79

* $p<0.05$

Tablo 3. Valproik asit ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması

Parametreler	Valproik asit	Sağlıklı kontrol grubu	Epileptik kontrol grubu
Hasta sayısı	15	15	15
Yaş	27.53±10.53	31.6±7.60	28.93±9.62
Cinsiyet (E/K) (%)	46.7/53.3	53.3/46.7	46.7/53.3
Trigliserit	105.46±57.47	94.06±34.26	162.46±105.32
Total kolesterol	158.40±28.52	156±18.89	175.06±41.31
HDL kolesterol	45.86±9.20	48.13±8.90	44.66±10.46
LDL kolesterol	91.73±24.56	95.20±23.73	100.53±35.95
VLDL kolesterol	21.80±11.47	18.93±6.85	28.78±16.42
TC-HDL kolesterol	113.5±31.49	107.86±20.37	130.40±38.42
AST	14.66±2.84	19.06±7.25*	15±5.78
ALT	11.80±2.17	21.40±13.60*	14.80±5.79

* $p<0.05$

Topiramet kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AST düşük ($p<0.005$), epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise trigliserit düşük ($p<0.05$), HDL yüksek ($p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir. Topiramet ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tartışma

Antiepileptik ilaçların lipit metabolizması ve karaciğer enzimleri üzerine etkileri konunun daha anlaşılır olması açısından ayrı ayrı tartışılmıştır.

Antiepileptik İlaçların Lipit Metabolizmasına Etkileri

Sağlıklı kontrol grubunun tüm lipit parametreleri normal aralıkta iken, epileptik kontrol grubunda trigliserit, VLDL yüksekliği ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Bu durum, antiepileptik ilaçların muhtemel yan etkileri dışında bile, epileptik hastaların lipit profil bozukluklarına meyilli olduklarını göstermektedir. Bu sonucu yaratan nedenlerin neler olduğunun ortaya çıkarılmasının farklı bir araştırma konusu olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 4. Okskarbazepin ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması

Parametreler	Okskarbazepin	Sağlıklı kontrol grubu	Epileptik kontrol grubu
Hasta sayısı	15	15	15
Yaş	32.00±9.96	31.6±7.60	28.93±9.62
Cinsiyet (E/K) (%)	46.7/53.3	53.3/46.7	46.7/53.3
Trigliserit	116.73±63.37	94.06±34.26	162.46±105.32
Total kolesterol	178.80±32.06	156±18.89*	175.06±41.31
HDL kolesterol	53.13±10.86	48.13±8.90	44.66±10.46*
LDL kolesterol	99.46±24.02	95.20±23.73	100.53±35.95
VLDL kolesterol	23.86±13.56	18.93±6.85	28.78±16.42
TC-HDL kolesterol	125.66±34.86	107.86±20.37	130.40±38.42
AST	17.26±3.53	19.06±7.25	15±5.78*
ALT	19.80±12.03	21.40±13.60	14.80±5.79

* $p<0.05$

Tablo 5. Levetirasetam ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması

Parametreler	Levetirasetam	Sağlıklı kontrol grubu	Epileptik kontrol grubu
Hasta sayısı	9	15	15
Yaş	33.00 (±9.28)	31.6±7.60	28.93±9.62
Cinsiyet (E/K) (%)	22.2/77.8	53.3/46.7	46.7/53.3
Trigliserit	121.55±60.14	94.06±34.26	162.46±105.32
Total kolesterol	183.00±42.17	156±18.89*	175.06±41.31
HDL kolesterol	49.22±15.31	48.13±8.90	44.66±10.46
LDL kolesterol	109.00±30.76	95.20±23.73	100.53±35.95
VLDL kolesterol	24.44±12.08	18.93±6.85	28.78±16.42
TC-HDL kolesterol	133.77±27.26	107.86±20.37*	130.40±38.42
AST	14.22±3.15	19.06±7.25	15±5.78
ALT	12.55±3.81	21.40±13.60	14.80±5.79

* $p<0.05$

Antiepileptiklerin lipit ve lipoprotein metabolizmasında değişiklik yaptıkları bilinmekte (17,18) ve bu risk enzim indüksiyonu yapan karbamazepin gibi antiepileptiklerle artmaktadır (13,16,17). Karbamazepinin kronik tedavide karaciğer sitokrom P-450 enzimlerinin kullanımında kolesterolle yarışarak safra asidinde kolesterolün transformasyonunda azalmaya yol açtığı, bu yolla total serum kolesterol seviyelerini yükseltebileceği bildirilmiştir (19).

Çalışmamızda karbamazepin grubunda TC ve TC-HDL seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna, HDL kolesterol düzeyinin ise epileptik kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$) olduğu belirlenmiştir. Diğer lipit parametrelerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Benzer şekilde karbamazepin kullanan hastalarda özellikle TC, LDL ve HDL yüksekliği bildirilmiştir (17,18,20-22). Karbamazepin tedavisine başlandıktan 3 ay sonra TC ve LDL düzeylerinde anlamlı ($p<0.001$) yükselme olduğu ayrıca TC/HDL ve LDL/HDL düzeylerindeki artışların da ($p<0.05$) anlamlı olduğunu, yine 3. ayda VLDL düzeyinin arttığını ve HDL düzeyinde artış olmadığını (23-26) bildiren çalışmalar mevcuttur. Pylvanen ve ark. (2003) karbamazepin kullanan hastalarda total kolesterolde artış görülmeyle birlikte HDL ve trigliserit düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaların aksine karbamazepin kullanan hastalarda HDL oranının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu vurgularken VLDL ve trigliserit oranlarının ise anlamlı yüksek olduğunu ve bu durumun ateroskleroz açısından bir risk faktörü olduğunu belirten (27) ya da karbamazepin grubunda TC, trigliserit, LDL, HDL, AST ve ALT düzeylerinde anlamlı değişiklik saptadıklarını bildiren (28) çalışmalar da mevcuttur.

Karbamazepin kullanan hastalarda saptadığımız TC ve TC-HDL yüksekliğini destekler şekilde literatürde de belirtilen TC ve TC/HDL oranının yüksekliği koroner kalp hastalıkları ve ateroskleroz için bir risk faktörü olabilir (20,21,25,27,29). Antiepileptik tedavi süresince lipit profili izlenmeli ve muhtemelen karbamazepin alan hastalar için düşük kolesterolü bir diyet reçete edilmelidir (18).

Valproik asit kullanan hasta grubunda sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarına göre lipit profilinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Valproik asit bir enzim inhibitörü antiepileptik ilaçtır ve lipit profiline çok az etki ettiği (22) ya da çalışmamıza

benzer şekilde etkisinin olmadığı (19,25,26,28,30) bildirilmiştir. Bu durum valproik asidin enzim indüksiyonu yapmaması ile ilişkili olabilir. Aygül ve ark. (2004) çalışmalarında valproat kullanan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı HDL düşüklüğü saptadıklarını ve bunun vasküler hastalık riskini artırdığını bildirmişlerdir. Eiris ve ark. (1995) ise valproik asit kullanan hastalarda total kolesterol, LDL, TC/HDL, LDL/HDL düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşme saptadıklarını belirtmişlerdir.

Çalışmada okskarbazepin kullanan hastaların karbamazepin grubuna benzer şekilde TC seviyesinin yüksekliğinin sağlıklı kontrol grubuna, HDL kolesterol düzeyinin yüksekliğinin ise epileptik kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olduğu belirlenmiştir. Diğer lipit parametrelerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Okskarbazepin karbamazepinin ketotürevi olup karbamazepinin aksine karaciğerde oksidatif transformasyona uğramadığı ve mikrozomal oksidazları indüklediği belirtilmişse de (6) okskarbazepin için tespit edilen bu bulgular karbamazepin bulgularına benzemektedir. Çalışmamızın aksine Pylvanen ve ark. (2003) okskarbazepinin serum lipit parametreleri üzerine etkisinin olmadığını ve serum lipitlerinde artış gözlenmediğini bildirmişler ve bunu okskarbazepinin P450 enzimleri üzerinde güçlü indüktör etkisi olmamasına bağlamışlardır.

Çalışmada levetirasetam kullanan hastaların TC ve TC-HDL seviyelerindeki yüksekliğin sadece sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olduğu ($p<0.05$) diğer lipit parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu levetirasetamın ana metabolik yolunun hepatik sitokrom enzim sistemine bağlı olmaması, hepatik enzimler üzerine inhibisyon veya indüksiyon yapmaması yanında büyük bir kısmının (%66) metabolize olmadan idrarla atılması (31-34) ile ilişkili olabilir. Yeni antiepileptiklerin yan etkilerinin ve ilaç etkileşimlerinin az ya da hiç olmadığı vurgulansa da levetirasetam monoterapisinin lipit profiline etkileri ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır, ancak karbamazepin veya fenitoin kullanan ve lipit değerleri yüksek olan hastaların ilaçlarının levetirasetam veya lamotrigin ile değiştirildiğinde 6 hafta sonra lipit profilinin düzeldiği, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit değerlerinde başlangıca göre düşme görüldüğü ve bu hastaların kardiyovasküler ve serebral riskinin azaldığı bildirilmiştir (35).

Çalışmada topiramamat kullanan hastalar epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında trigliserit değerlerinin düşük, HDL değerlerinin ise yüksek olduğu ve istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğu ($p<0.05$), diğer lipit parametrelerinde ise anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Topiramamatın serum lipitlerini etkilemediği, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalarda kullanımının güvenilir olduğunun vurgulandığı çalışma (36) ile benzer şekilde bizim bulgularımız da topiramamatın lipit profilini olumlu etkilediği ve kalp hastalarında güvenle kullanılabilirliğini destekler niteliktedir. Ancak ratlarda yapılan bir çalışmada aksine topiramamatın plazma trigliserit düzeylerini belirgin olarak azaltmadığı bildirilmiştir (37).

Antiepileptik İlaçların Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkileri

Çalışmada, sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarında AST ve ALT değerleri normal değer aralığında yer almakla beraber epileptik kontrol grubunda AST değerlerinin daha düşük seviyelerde olduğu ve bu bulgunun klinik olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir.

Tablo 6. Topiramamat ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması

Parametreler	Topiramamat	Sağlıklı kontrol grubu	Epileptik kontrol grubu
Hasta sayısı	9	15	15
Yaş	33.00 (±9.28)	31.6±7.60	28.93±9.62
Cinsiyet (E/K) (%)	22.2/77.8	53.3/46.7*	46.7/53.3*
Trigliserit	121.55±60.14	94.06±34.26	162.46±105.32*
Total kolesterol	183.00±42.17	156±18.89	175.06±41.31
HDL kolesterol	49.22±15.31	48.13±8.90	44.66±10.46*
LDL kolesterol	109.00±30.76	95.20±23.73	100.53±35.95
VLDL kolesterol	24.44±12.08	18.93±6.85	28.78±16.42
TC-HDL kolesterol	133.77±27.26	107.86±20.37	130.40±38.42
AST	14.22±3.15	19.06±7.25**	15±5.78
ALT	12.55±3.81	21.40±13.60	14.80±5.79

* $p<0.05$, ** $p<0.005$

Karbamazepin kullanan hastalarda AST ve ALT değerleri normal değer aralığında bulunmuş ve kontrol grupları ile anlamlı fark saptanmamıştır. Karaciğer enzimleri ALT ve AST hepatosellüler hasarın göstergeleri olarak bilinir. Karaciğer hastalıklarında bu enzimlerin yükselmesine rağmen, bu yükseklik karaciğer patolojisi olmadan enzim indüksiyonuna sekonder de olabilir. Karbamazepin güçlü bir enzim indükleyicidir. Enzim indükleyicilerle birkaç hafta ya da bir aylık tedavi ALT, AST, ALP ve GGT'de hafif bir yükselmeye yol açar (iki katından daha az) (38). Çalışmamıza benzer şekilde karbamazepin kullanan hastalarda AST ve ALT düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını (22,28), karbamazepin tedavisi alan hastaların %25-61'inde karaciğer enzimlerinde asemptomatik ve geçici bir yükselme görülebileceğini (38) ve karbamazepinin karaciğer üzerinde toksisiteye yol açabileceğini belirten çalışmalar da (39) mevcuttur.

Valproik asit kullanan hastalarda AST ve ALT değerleri normal değer aralığında olmakla beraber sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük ($p<0.05$) olduğu, epilepsi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. AST ve ALT değerlerinin düşük olması valproik asidin enzim inhibisyonu yapıcı etkisi ile ilişkili olabilir. Bulgularımızın aksine valproik asidin karaciğer aminotransferazlarında %10-15 oranında geçici bir yükselmeye yol açtığı gösterilirken literatürde bu değişikliklerin valproatın en yaygın etkileri olduğu bildirilmektedir (22,38). Antiepileptik ilaç tedavisinin karaciğer hasarına yol açabileceği eski ilaçlardan valproat ve yenilerden felbamatin fulminan karaciğer yetmezliği yapabileceği bildirilmiştir (39). Sönmez ve ark. (2006) ise valproat kullananlarda AST ve ALT düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını belirtmişlerdir.

Okskarbazepin kullanan hasta grubunda AST değerleri normal değer aralığında olmakla birlikte epileptik kontrol grubuna göre daha yüksek ($p<0.05$) olduğu belirlenmiştir. Okskarbazepinin metabolizasyonu karbamazepinden farklı olduğu için enzim indüksiyonu yapmayacağı bildirilse de (40) yüksek dozda verildiğinde hepatik P450 enzim sistemini indükleyebileceği vurgulanmıştır (19). CYP3A4 ve CYP3A5 enzimleri üzerinde indüksiyon ve CYP2C19 üzerine zayıf inhibisyon yapabilir (41). Okskarbazepin kullanan hastalarda karaciğer enzimlerinde bozukluk görülmediği (42), okskarbazepinin hepatotoksik olmadığı fakat karaciğer enzimlerinde hafif bir yükselmeye yol açabileceği vurgulanmıştır (38), ancak bu bozukluk %2'nin altındadır (43,44).

Levetirasetam kullanan hasta grubunda yine ALT ve AST düzeylerinin normal sınırlarda olduğu ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Bunun nedeni levetirasetamın karaciğerde metabolizasyonunun çok az olması olabilir. Levitirasetamın yaklaşık %34'ünün metabolize olduğu ve %66'sının idrarla metabolize olmadan atıldığı, metabolizasyonunun ise hepatik değil kanda hidroliz yolu ile gerçekleştiği bilinmektedir (34,45). Epilepsi nedeniyle levitirasetam tedavisi alan hastalarda hepatik enzimlerde %7.7'lik bir artış olduğu bildirilmiş (46) olsa da klinik çalışmalarda levitirasetamın önemli derecede hepatotoksisiteye yol açtığına dair bir bildirim yoktur. Levitirasetam ve karbamazepin kombinasyonu kullanan bir vakada fulminan ölümcül karaciğer yetmezliği geliştiğini bildirilmiş ancak otopsi bulguları, tamamlanmış hepatik nekroz gösterse de, ölüme yol açan temel nedenin ne olduğu belirlenememiştir (47).

Topiramamat kullanan hastalarda AST değerleri normal değer aralığında olmakla beraber sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu ($p<0.005$) tespit edilmiştir. Topiramamat, bir monosakkarid türevidir ve karaciğer üzerinde bildirilmiş herhangi bir toksik etkisi yoktur. Karaciğer sitokrom P450 enzimlerinden CYP2C19 üzerine zayıf inhibitör etkisi vardır (48). Topiramamat, çocuklarda sık kullanılır. Antiepileptik tedavi altında olup yaşları 12 ay-16 yaş arasında değişen 277 çocukta hiçbirinde karaciğer enzim yükselmesi gözlenmediği, bu vakalarda topiramamatın esas ilaca ek olarak verildiği, ancak topiramamat monoterapisine geçildikten sonra da hiç karaciğer toksisitesi gözlenmediği belirtilmiştir (49). Ahmed ve Siddiqi (2006) ise topiramamat'ın zayıf enzim indüksiyonu yapıcı etkisi olduğunu, ilk bir ay içinde ALT, AST'de hafif bir yükselme (2 katından az) olabileceğini vurgulamışlardır. Bjoro ve ark. (1998) topiramamatın bazen doz artımı sonrası bazen de karbamazepin ile kombine edildiğinde hepatotoksisiteye yol açabileceğini, özellikle doz artırımı sonrası topiramamat tedavilerinde karaciğer işlevlerinin izlenmesini gerektiğini vurgulamaktadır. Sankar ve ark (2009) topiramamatın etkinliği ve tolerabilitesi üzerine çok merkezli olarak yürüttükleri çalışmalarında topiramamatın karaciğer enzimlerinde değişiklik yapmadığını belirtmişlerdir.

Literatürde gözden geçirilen çalışmalar büyük ölçüde sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırmalı çalışmalardır. Oysaki antiepileptik ilaçların etki ya da etkileşimlerinin gösterilmeye çalışıldığı çalışmalarda epilepsi kontrol grubunun bulundurulması epilepsinin katkısını bertaraf etmek için uygun olacaktır. Nitekim sağlıklı kontrol grubu ile gözlenen birçok fark epilepsi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Belki de antiepileptiklere atfedilen etkilerin bir kısmı epilepsinin kendisi ile ilişkili durumlardan kaynaklanmaktadır.

Antiepileptik ilaç kullanan hastalarda lipit profilinin aralıklı olarak kontrolü uygundur. Özellikle enzim indüksiyonu yapan karbamazepin kullanan hastalarda gözlenen total kolesterol yüksekliği, yeni antiepileptiklerden olan okskarbazepin ve levetirasetam gruplarında da izlenmektedir. Her ne kadar bulgularımız sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olsa da; epileptiklerde gözlenen trigliserit yüksekliği de göz önünde bulundurulduğunda, hiperlipidemi ve aterosklerotik hastalıklar açısından ilaç kullanan ve kullanmayan tüm epileptik hastaların düzenli kontrolü uygundur. Hatta, ateroskleroz açısından değerlendirildiğinde özellikle topiramamatın hastalar lehine düzelmeye sağladığı dikkati çekmektedir. Bu sebeple, ateroskleroz açısından riskli olanlarda topiramamat kullanımı tercih edilmelidir.

Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre yeni nesil antiepileptikler genel olarak karaciğer enzimleri üzerinde olumsuz etkiye sahip değilken, bu gruptaki ilaçlardan topiramamat lipit profili üzerinde aterosklerozla karşı koruyucu etkiler göstermekte ve literatürde koroner kalp hastalarında tercih edilebileceğini gösteren bulguları desteklemektedir. Gözlenen bazı patolojik bulgular, epileptik kontrol grubu ile kıyaslandığında, istatistiki açıdan önem arz etmemiştir. Bu durum, literatürde sıkça bildirilen ve antiepileptiklere atfedilen bozuklukların ilaçlara değil, epilepsinin kendisinin yarattığı ve henüz nedenlerini bilmediğimiz etmenlere bağlanabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Rocca Descriptive epidemiology of epilepsy: Contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings* 1996; 71:576-86. [Abstract]
2. Karaagac N, Yeni S, Senocak M et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia* 1999; 40:637-42. [Abstract]
3. Aydın A, Ergor A, Ergor G, et al. The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. *Seizure* 2002; 11:392-6. [Abstract] / [PDF]
4. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydın K et al. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004; 19:271-4. [Abstract] / [PDF]
5. Calisir N, Bora I, Irgil E et al. Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey. *Epilepsia* 2006; 47:1691-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
6. Depondt C. The potential of pharmacogenetics in the treatment of epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology* 2006; 10:57-65. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
7. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology USA*; Mc Graw Hill; 2001; s. 395-419.
8. Alsaadi TM, Thieman C. Levetiracetam monotherapy for newly diagnosed epilepsy patients. *Seizure* 2003; 12:154-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
9. Schmidt B. Clinical Development of Antiepileptic Drugs in Adults New Antiepileptic Drugs: Discovery, Development, and Update. *Neurotherapeutics*, 2007; 4:62-9.
10. Calandre EP, Lopez RC, Blazquez A et al. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. *Acta Neurol Scand* 1991; 83:250-3. [Abstract] / [PDF]
11. Franzoni E, Govoni M, D'Addato S et al. Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides in children receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992; 33:932-5. [Abstract] / [PDF]
12. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Rautio A et al. Liver enzyme induction and serum lipid levels after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994; 35:1217-20. [Abstract] / [PDF]
13. Hamed SA, Hamed EA, Kandil MR et al. Serum thyroid hormone balance and lipid profile in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2005; 66:73-183. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
14. Attilakos A, Garoufi A, Voudris K et al. Thyroid dysfunction associated with increased low-density lipoprotein cholesterol in epileptic children treated with carbamazepine monotherapy: A causal relationship? *European Journal of Paediatric Neurology* 2007; 11:358-61. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
15. Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B et al. Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants. *Journal of the Paediatrics and Child Health*, 1997; 33:242-5. [Abstract] / [PDF]
16. Yılmaz E, Doğan Y, Gürgöze MK et al. Serum lipid changes during anticonvulsive treatment serum lipids in epileptic children. *Acta Neurol Belg* 2001; 101:217-20. [Abstract] / [PDF]
17. Calandre EP, Lopez RC, Cano MD et al. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in adult epileptics treated with carbamazepine, valproic acid or phenytoin. *Rev Neurol* 1998; 27:785-9. [Abstract]
18. 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. *Medical Science Monitor. International Medical Journal for Experimental and Clinical Research* 2004; 10:50-2. [Abstract]
19. Isojarvi JI, Tuca J, Pakarinen AJ et al. Tiroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine or valproat for epilepsy. *Epilepsia*, 2001; 42:930-4. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
20. Eiris JM, Lojo S, Del Rio MC et al. Effects of long-term treatment with antiepileptic drugs on serum lipid levels in children with epilepsy. *Neurology* 1995; 45:1155-7. [Abstract]
21. Eiris J, Novo-Rodriguez I, Del Rio M et al. The effects on lipid and apolipoprotein serum levels of long-term carbamazepine, valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 2000; 41:1-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
22. Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentration in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy Res* 2006; 70:211-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
23. Mahmoudian T, Iranpour R, Messri N. Serum lipid levels during carbamazepine therapy in epileptic children. *Epilepsy & Behavior* 2005; 6:257-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
24. Aggarwal A, Singh V, Batra S et al. Effect of carbamazepine therapy on serum lipids in children with partial epilepsy. *Pediatr Neurol* 2008; 40:94-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
25. Sözüer DT, Ataklı D, Doğu O et al. Serum lipids in epileptic children treated with carbamazepine and valproate. *Eur J Pediatr* 1997; 156:565-7. [Abstract]
26. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen AJ et al. Fasting serum inulin and lipid levels in men with epilepsy. *Neurology*, 2003; 60:571-4. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
27. Aygül R, Koçak N, Altınkaynak K, et al. Antiepileptiklerin lipit profili ve lipoprotein (A) üzerine etkileri. *The Eurasian Journal of Medicine*, 2004; 36:5-9.
28. Sönmez FM, Demir E, Orem A et al. Effect of Antiepileptic Drugs on Plasma Lipids, Lipoprotein (a), and Liver Enzymes. *J Child Neurol* 2006; 21:70-4. [Abstract] / [PDF]
29. Zeitlhofer J, Doppelbauer A Tribl G, et al. Changes of serum lipid patterns during long-term anticonvulsive treatment. *J Clin Invest* 1993; 71:574-8. [Abstract]
30. Yalçın E, Hassanzadeh A Mawlud K. The effects of long-term anticonvulsive treatment on serum lipid profile. *Acta Paediatr Jpn* (English edition) 1997; 39:342-5. [Abstract]
31. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacology & Therapeutics* 2000; 85:77-85. [Abstract] / [PDF]
32. Cohen J. Levetiracetam monotherapy for primary generalised epilepsy. *Seizure* 2003; 12:150-3. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
33. Perucca E, Johannessen SI. The ideal pharmacokinetic properties of an antiepileptic drug: how close does levetiracetam come? *Epileptic Disorders* 2003; 5:17-26. [Abstract]
34. Patsalos PN. Clinical Pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:707-24.
35. Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol* 2009; 65:448-56. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
36. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia* 2007; 48:1366-70. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
37. Richard D, Picard F, Lemieux C et al. The effects of topiramate and sex hormones on energy balance of male and female rats. *International journal of obesity* 2002; 26:344-53. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
38. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006; 15:156-64. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
39. Bjoro K, Gjerstad L, Bental O et al. Topiramate and fulminant liver failure. *Lancet* 1998; 352:1119. [Full Text] / [PDF]
40. Larkin JG, McKee PJW, Forrest G et al. Lack of enzyme induction With Oxcarbazepine (600 mg daily) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31:65-71. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
41. Flesch G. Overview of the Clinical Pharmacokinetics of Oxcarbazepine. *Clinical Drug Investigation* 2004; 24:185-203. [Abstract]
42. Beydoun A, Sachdeo RC, Kutluay E et al. Sustained efficacy and Long-term safety of oxcarbazepine: One year open-label extension of a study in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44:1160-5. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
43. Vajda FJE. New antiepileptic drugs. *Journal of Clinical Neuroscience* 2000; 7:88-101.
44. Pauletto G, Bergonzi P. On behalf of the Triveneto Epilepsy Study Group. Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice. *Seizure* 2006; 15:150-5. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
45. Patsalos PN. The pharmacokinetic characteristics of levetiracetam. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003; 25:123-9. [Abstract]
46. French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001; 47:77-90. [Abstract]
47. Tan TC, Boer BW, Mitchell A et al. Levetiracetam as a possible cause of fulminant liver failure. *Neurology* 2008; 71:685-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
48. Bourgeois BFD. Pharmacokinetics and metabolism of topiramate. *Drugs of Today* 1999; 35:43-8. [Full Text]
49. Grosso S, Franzoni E, Iannetti P et al. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study. *J Child Neurol* 2005; 20:893-7. [Abstract]
50. Sankar R, Ramsay E, McKay A. A multicenter, outpatient, open-label study to evaluate the dosing, effectiveness, and safety of topiramate as monotherapy in the treatment of epilepsy in clinical practice. *Epilepsy & Behavior* 2009; 15:506-12. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]