

Epilepsi hastalarında valproik asid kullanımının serum proteinleri ve immunglobulinleri üzerine etkisi

Effect of valproic acid usage on serum protein and immunoglobulin levels in epileptic patients

Faruk İncecik,

MD.
Department of Pediatrics,
Çukurova University Medical Faculty,
fincecik@yahoo.com

Özlem Sangün,

Assit. Prof., MD.
Department of Pediatrics,
Mustfa Kemal University Medical Faculty,
ozlemaridasir@hotmail.com

İsmet Melek,

Assit. Prof., MD.
Department of Neurology,
Mustafa Kemal University Medical Faculty,
ismetmelek@yahoo.com

Taşkın Duman,

Prof., MD.
Department of Neurology,
Mustafa Kemal University Medical Faculty
taskinduman@yahoo.com

This manuscript can be downloaded from the webpage:
[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29\(3\)210-214.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29(3)210-214.pdf)

Submitted : August 7, 2006
Revised : February 2, 2007
Accepted : March 6, 2007

Corresponding Author:

Faruk İncecik
Department of Pediatrics,
Çukurova University Medical Faculty,
Adana, Turkey

Telephone : +90 322 3386060 - 3155 / 3113
E-mail : fincecik@yahoo.com

Özet

Amaç: Epileptik hastalarda, valproik asid (VPA) kullanımının serum protein ve immüoglobulin düzeyi üzerine olası etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Epilepsi nedeniyle izlenen, en az 6 ay süreyle VPA monoterapisi almakta olan 25 hasta ve benzer yaş ve cinsiyette 25 kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan tüm olgulardan serum protein ve immüoglobulin düzeyleri ile VPA kullanan hastalardan VPA düzeyi araştırıldı. VPA kullanan grup, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak VPA dozunun, tedavi süresi ve düzeyinin; ayrıca yaş, cinsiyet gibi faktörlerin serum protein ve immüoglobulin düzeyleri üzerindeki etkileri incelendi.

Bulgular: VPA tedavisi alan ve kontrol grubunun serum total protein, albumin, IgA, IgG, IgM değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. VPA tedavisi alan grupta, total protein, albumin, immüoglobulin değerlerinin yaş, cinsiyet, VPA'nın serum düzeyi, dozu ve kullanım süresinden etkilenmediği saptandı.

Sonuç: Epilepsi tedavisinde uzun süreli kullanımı gereken VPA'nın, tedavisi sırasında serum proteinleri ve immüoglobulinlerinin belirli aralıklarla takibinin yapılması gerektiği ve farklı sonuçlar bildirildiğinden, kesin bir sonuca varmak için daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: **Çocuklar; Epilepsi; İmmüoglobulinler; Serum albumin; Valproik asit.**

Abstract

Purpose: The aim of this study was to research the possible effect of VPA usage on serum protein and immunoglobulin (Ig) levels in epileptic patients.

Material and methods: Twenty-five patients followed up after being diagnosed with epilepsy for a minimum of 6 months and were treated with VPA formed the experimental group. In all cases, serum protein and Ig levels, as well as VPA levels were measured. It has been investigated that in VPA using group whether serum protein and Ig levels affected VPA usage doses, treatment period, and levels in addition to the age and sex distribution.

Results: There was no statistically significant difference in total protein, albumin, and Ig levels between VPA treatment and control groups. It was determined that in the epileptic group serum protein, albumin, Ig A, M, and G levels were not affected by the VPA serum levels, dosage or treatment duration or age and gender.

Conclusion: While the treatment of VPA on epileptic patients, which requires long term usage, a regular follow up for serum proteins and immunoglobulins should be done and because of different results in different studies we suggest that more extensive studies should be performed for the definite results.

Key Words: **Children; Epilepsy; Immunoglobulins; Serum albumin; Valproic acid.**

Giriş

Valproik asit (VPA), çocuklarda ve yetişkinlerde, dünyada çok yaygın olarak tercih edilen bir antiepileptik ilaçtır. Çeşitli nöbet tiplerinde monoterapi ya da ek tedavi şeklinde kullanılmaktadır. Uzun süreli kullanım gerektiren bu ilacın etkinliği kadar, ilaca bağlı oluşabilecek yan etkilerin bilinmesi ve bu yönde takibi önem taşımaktadır. VPA kullanımına bağlı olarak görülen yan etkilerin çoğunluğunun benign özellikte olmasına karşın hepatotoksisite, teratojenite ve pankreatit gibi ciddi yan etkiler de görülmektedir (1,2).

Valproik asit, yüksek oranda serum proteinlerine özellikle de albumine bağlandığından, albumin düşüklüğü çok önemli bir sorun oluşturmaktadır. Terapötik etki ve toksisite için protein bağlı olmayan VPA etkilidir. Hipoalbuminemi olan kişilerde protein bağlı olmayan VPA düzeyi artacağından toksisite riski de artacaktır (3,4).

Epilepsinin kendisine bağlı olarak veya antiepileptik ilaç kullanımına sekonder oluşabilecek immun sistemi etkileyen değişiklikler, hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar, malignansiler ve otoimmun hastalıklara yol açabilmektedir. Antiepileptik ilaçların immün sistem üzerindeki etkileri uzun bir süredir bilinmektedir (5,6).

Bizde bu çalışmada, VPA kullanımının serum protein ve immunglobulin düzeyi üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde epilepsi tanısı ile izlenen 25 hasta çalışmaya alındı. Çalışmanın yapılabilmesi için Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay 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, ILAE 1989 (7) sınıflamasına göre de epilepsi ayrımı yapıldı.

Epilepsi nedeniyle takip edilen hastalar, en az 6 aydır düzenli olarak VPA tedavisi alan hastalardı. Kontrol grubunda yer olan vakalar, sağlıklı olup antiepileptik tedavi almamaktaydılar. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, serum proteinlerini ve immunglobulinlerini etkileyebilecek akut veya kronik enfeksiyonlar, renal hastalık, hepatik hastalık, kalp hastalığı, hipertansiyon, malnütrisyon, malignensi ve başka bir ilaç kullanım açısından değerlendirildi.

Serum total protein, albumin, IgA, IgG, IgM ve VPA düzeyi analizi yapıldı. IgG'nin IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere 4 farklı subgrubu bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda IgG subgrubu düzeyleri incelenmemiştir. Kan örnekleri, aç karnına ve antiepileptik ilaç alınmadan önce sabah saatlerinde alındı.

Çalışmaya alınan hastalarda serum proteinleri, IgA, IgG ve IgM değerlerinin yaş, cinsiyet, VPA kullanım süresi, dozu ve ilaç seviyesi ile ilişkisi araştırıldı.

Referans aralıkları, serum total protein için 6,0-8,0 gr/dL; albumin için 3,0-5,5 gr/dL; IgA için 50-300 mg/dL; IgG için 730-1500 mg/dL; IgM için 40-230 mg/dL ve VPA serum düzeyi için 50-100 µg/ml olarak kabul edildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS programı kullanıldı. Valproik asit kullanan ve kontrol grubundaki olguların cinsiyet açısından karşılaştırılmasında Ki-kare testi, yaş, serum total protein, albumin, IgA, IgG, IgM değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi ve VPA tedavisi alan grupta, total protein, albumin, IgA, IgG ve IgM değerlerinin yaş, cinsiyet, VPA'nın serum düzeyi, dozu ve kullanım süresinden etkilenip etkilenmediğinin saptanmasında ise Kruskal Wallis ve Mann Whitney-U testleri uygulandı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen VPA kullanan 25 olgunun 15'i erkek (%60), 10'u kız (%40) idi. Olguların yaşları 2-13 yaş (ortalama: 6,48±3,44) arasında değişmekteydi. Çalışmaya alınan 25 sağlıklı kontrol olgunun ise 14'ü erkek (%56), 11'i kız (%44) ve yaşları 2-13 yaş (ortalama: 7,00±3,08) arasında idi. VPA kullanan olgularımızın 17'sine (%68) jeneralize tonik klonik nöbet, 6'sına (%24) kompleks parsiyel nöbet, 1'ine (%4) 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).

Çalışmaya alınan VPA kullanan ve kontrol grubundaki olguların özellikleri Tablo I'de gösterilmektedir.

VPA tedavisi alan ve kontrol grubunun serum proteinleri, IgA, IgG ve IgM değerleri Tablo II'de gösterilmiştir.

VPA tedavisi alan ve kontrol grubunun serum total protein, albumin, IgA, IgG, IgM değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($P>0,05$).

Yirmi beş olgunun VPA kullanım süresi 6-21 ay (ort: $9,72\pm 3,89$), kullanım dozu 18-40 mg/kg (ort: $25,72\pm 6,96$) ve ilaç serum düzeyi 44-101 $\mu\text{g/ml}$ (ort: $69,88\pm 16,23$) idi. VPA tedavisi alan grupta, total protein, albumin, IgA, IgG ve IgM değerlerinin VPA'nın serum düzeyi, dozu ve kullanım süresinden etkilenip etkilenmediği incelendi. VPA kullanım süresi 3-6 ay, 7-10 ay ve 11-21 ay olmak üzere 3 gruba ayrıldı. VPA kullanım süresi olarak bu üç grup arasında total prot ($p=0,782$), albümin ($p=0,721$), IgA ($p=0,61$), IgM ($p=0,627$) ve IgG ($p=0,465$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,005$). Kullanılan VPA dozu 18-20 mg/kg ve 25-40 mg/kg olarak 2 gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında total protein ($p=0,538$), alb ($p=0,512$), IgA ($p=0,376$), IgM ($p=0,470$) ve IgG ($p=0,540$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). VPA serum düzeyi bakımından da 44-58 $\mu\text{g/ml}$, 62-78 $\mu\text{g/ml}$ ve 79-101 $\mu\text{g/ml}$ olarak 3 gruba ayrıldı. VPA serum düzeyi olarak bu üç grup arasında total prot ($p=0,450$), albümin ($p=0,388$), IgA ($p=0,352$), IgM ($p=0,669$) ve IgG ($p=0,338$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tartışma

VPA çocuk ve erişkinlerde epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Absans, myoklonik nöbetler ve tonik klonik nöbet gibi primer jeneralize nöbetlerin yanı sıra parsiyel nöbetler, West sendromu, Lennox-Gastaut sendromu ve febril nöbetler gibi pek çok nöbet tipinde etkili olduğu gösterilmiştir. Epilepsi dışında affektif bozukluklar, migren baş ağrıları ve Sydenham koresi gibi pek çok hastalıkta da kullanılmaktadır.

VPA plazma proteinlerine % 90-95 oranında ve özellikle de albumine bağlanmaktadır. Proteine bağlı olmayan VPA terapötik etki ve toksisiteden sorumludur. Serum albumin düşüklüğünde, proteine bağlı olmayan VPA düzeyi artacağından toksite riski artacaktır.

İmmün sistem ile santral sinir sistemi arasında karşılıklı bir etkileşim olduğu düşünülmektedir. İmmün mekanizmaların bazı epilepsi türlerinin patogenezinde rol oynadığı gibi, epileptik nöbetlerinde immün sistem üzerinde dolaylı bir etkisi olduğu sanılmaktadır. West sendromu, Lennox-Gastaut sendromu ve Landau-Kleffner

sendromu gibi tedaviye dirençli epilepsi türlerinin patogenezinde immünolojik mekanizmaların rol oynayabileceği ve tedavilerinde intravenöz immunglobulin (IVIG) uygulanmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir (8,9).

İmmün sistemde gelişebilecek bozukluklar, tekrarlayıcı infeksiyonlar, otoimmün ve neoplastik hastalıklar gibi patolojilerin oluşmasına neden olabilmektedir.

Antiepileptik ilaçların immün sistem üzerine olan etkilerini gösteren, pek çok çalışma mevcut olup, sık görülen immünolojik bozukluk IgA eksikliğidir. Genellikle reversibl IgA eksikliği şeklindedir ve antiepileptik ilaçlardan fenobarbital, karbamazepin ve VPA'nın IgA eksikliğine yol açtığı bildirilmiştir (8,10-12). Bizim çalışmamızda IgA düzeyinde, VPA kullanan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Valproik asidin immün sistem üzerine olan etkileri ile ilgili bir çok çalışma mevcuttur (5,6,8,13). Callenbach ve arkadaşları (8), yeni tanı konmuş epileptik çocuk hastalarda yaptığı çalışmada, karbamazepin ve valproik asid monoterapisine başlamadan önce ve tedaviden 9-18 ay sonraki zamanlarda serum immunglobulin düzeylerini incelemişlerdir. VPA kullanan hastalarda IgA düzeyinde azalma, IgG1 düzeyinde artma gözlediklerini bildirmişlerdir. Callenbach ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada meydana gelen serum immunglobulin düzeylerindeki değişikliklerin, yeni tanı konmuş epilepsinin kendisi ile mi, yoksa kullanılan antiepileptiklerle mi ilişkili olduğu kesin olarak açıklanamamıştır. Ancak hastalarda VPA kesimini takiben, düzeyi yükselmiş olan IgG1'in serum seviyesinin düşme göstermesi, VPA'nın serum IgG1 üzerinde epilepsiden bağımsız olarak bir rol oynadığını düşündürmüştür. Antiepileptik ilaçların immün sistem üzerindeki etki mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Lenti ve arkadaşlarının (14) VPA ya da karbamazepin tedavisi almakta olan epileptik çocuk hasta, tedavisiz epileptik hasta ve sağlıklı kontrol grubuyla yapmış olduğu çalışmada, gruplar arasında serum immunglobulin düzeyleri açısından fark görülmediği bildirilmiştir.

Hemingway ve arkadaşları (5) epileptik hastalarda VPA kullanımının serum protein ve immunglobulinleri üzerine etkili olmadığını bildirirlerken, Garzon ve arkadaşları (6) serum VPA düzeyinin yüksek olduğu durumlarda serum

protein değerlerinin yüksek olduğunu ancak immünglobulinlerin etkilenmediğini saptamışlardır.

Literatüre bakıldığında antiepileptik ilaçlardan VPA'nın, immün sistem üzerine etkilerinin daha az oranda incelendiği ve yapılan çalışmaların bir kısmında VPA'nın serum immünglobulin düzeyini düşürdüğü, bir kısmında ise serum immünglobulin düzeyini artırdığı ve bir kısmında ise serum immünglobulin düzeylerini etkilemediği gibi farklı sonuçlar bildirilmiştir (5,8,13,14).

Rugino ve arkadaşları (4), VPA kullanımını takiben hipoalbuminemi gelişen 5 olgu bildirmişlerdir. Olguların serum albumin düzeyini, VPA kullanırken 3,0 gr/dL gibi düşük değerlerde saptanırken, VPA kesildikten sonra olguların hiçbirinde serum albumin düzeyi bu kadar düşük bulunmamıştır. Bu olgulardaki albumin düşüklüğünü açıklayacak bir neden tespit edemediklerini bildirmişlerdir.

Biz de çalışmamızda VPA kullanımının serum proteinleri ve immünglobulinleri üzerinde etkisinin olmadığını gözlemledik.

Çalışmaya aldığımız VPA kullanan olguların, hiç birinde serum total protein, albumin, IgA, IgG ve IgM düzeylerinde düşüklük saptamadık. Çalışmamızda, diğer pek çok çalışmada olduğu gibi kullanılan ilacın dozu ve kullanım süresi ile serum proteinleri, IgA, IgG ve IgM düzeylerinin immünglobulinleri arasında ilişki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, serum albumin düşüklüğünde, protein bağlı olmayan VPA düzeyi artacağından toksisite riski artacaktır. İmmün sistemde gelişebilecek bozukluklar, tekrarlayıcı enfeksiyonlar, otoimmün ve neoplastik hastalıklar gibi patolojilerin oluşmasına neden olacaktır. Bu nedenle VPA kullanan epilepsi hastalarında, serum proteinleri ve immünglobulinlerinin belirli aralıklarla takibinin yapılması gereklidir. Bu konuda bizim çalışmamızda olduğu gibi literatürdeki diğer çalışmalarda da, VPA kullanımını ile farklı sonuçlar mevcuttur. Bu nedenle kesin bir sonuca varmak için daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Tablo I. VPA kullanan ve kontrol grubundaki olguların özellikleri

Gruplar	N	Cins (E/K)	Yaş
VPA grup	25	15/10	6,48±3,44 yaş (2-13)
Kontrol grup	25	14/11	7,00±3,08 yaş (2-13)
P		0,774	0,520

Tablo II. VPA tedavisi alan ve kontrol grubunun serum proteinleri, IgA, IgG ve IgM değerleri

Gruplar	Total protein gr/Dl	Albumin gr/Dl	IgA mg/Dl	IgG mg/Dl	IgM mg/Dl
VPA grup	6,6-8,0 (7,23±0,36)	3,6-4,9 (4,28±0,39)	60-203 (101,60±28,93)	817-1240 (1038,28±125,28)	64-195 (121,44±32,72)
Kontrol grup	6,5-7,9 (7,25±0,36)	3,6-4,8 (4,09±0,33)	66-160 (104,12±25,91)	750-1440 (1048,04±159,41)	65-182 (121,76±32,93)
P	0,777	0,067	0,720	0,961	0,846

Kaynaklar

1. Levin TL, Berdon WE, Seigle RR, Nash MA. Valproic acid associated pancreatitis and hepatic toxicity in children with end stage renal disease. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 192-193.
2. Herzog AG, Schacter SC. Valproate and the polycystic ovarian syndrome: Final thoughts. *Epilepsia* 2001;42:311-315.
3. Haroldson JA, Kramer LE, Wolff DL, Lake KD. Elevated free fractions of valproic acid in a heart transplant patient with hypoalbuminemia. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 183-187.
4. Rugino TA, Janvier YM, Baunach JM, Bilat CA. Hypoalbuminemia with valproic acid administration. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 440-444.
5. Hemingway C, Leary M, Riordan G, Schlegal B, Walker K. The effect of carbamazepine and sodium valproate on the blood and serum value children from a third world environment. *J Child Neurol* 1999; 14: 751-753.
6. Garzon P, Gonzalez-Cornejo S, Roman-Maldonado S, Navarro-Ruiz A. Valproic acid and phenytoin effects on serum proteins and immunglobulins of epileptic patients. *Gen Pharmacol* 1985; 16: 411-413.
7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
8. Callenbach PM, Jol-Van Der Zijde CM, Geerts AT, et al. Immunoglobulins in children with epilepsy: the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Clin Exp Immunol.* 2003; 132: 144-151.
9. van Engelen BG, Renier WO, Weemaes CM, Gabreels FJ, Meinardi H. Immunoglobulin treatment in epilepsy, a review of the literature. *Epilepsy Res* 1994; 19: 181-190.
10. Blanco A, Palencia R, Solis P, Arranz E, Sanchez Villares E. Transient phenytoin induced IgA deficiency and permanent IgE increase. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1986; 14: 535-538.
11. Aarli JA. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev* 1993; 15: 41-49.
12. Aarli JA. Epilepsy and the immun system. *Arch Neurol* 2000;57:1689-1692.
13. Joubert PH, Aucamp AK, Potgieter GM, Verster F. Epilepsy and IgA deficiency the effect of sodium valproate. *S Afr Med J* 1977; 52: 642-644.
14. Lenti C, Masserini C, Peruzzi C, Guareschi Cazzullo A. Effects of carbamazepine and valproate on immunological assessment in young epileptic patients. *Ital J Neurol Sci* 1991; 12: 87-91.