

## Antiepileptik Alan Çocuk Hastalarda Serum Karnitin Düzeyleri

### Serum Carnitine Levels in Children on Antiepileptic Drug Therapy

Şakir ALTUNBAŞAK, Dinçer YILDIZDAŞ

*Epilepsi 1999;5(2):66-69*

**Amaç:** Uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımının serum serbest karnitin düzeyleri üzerine etkisini araştırmak.

**Hastalar ve Yöntemler:** Çalışma için, en az dört ay süreyle antiepileptik kullanan hastalardan oluşan altı grup oluşturuldu: Sadece valproik asit (VPA) (grup 1; n=15), sadece karbamazepin (KMZ) (grup 2; n=16), sadece fenobarbital (FB) (grup 3; n=15), sadece difenilhidantoin (DFH) (grup 4; n=16), içinde VPA olan politerapi (grup 5; n=16) ve içinde VPA olmayan politerapi (grup 6; n=15) grupları. Ayrıca sağlıklı 16 çocuktan bir kontrol grubu oluşturuldu. Serum antiepileptik ilaç düzeyleri mikropartiküler immünassay yöntemi, serum serbest karnitin düzeyleri ise enzimatik UV test yöntemi ile belirlendi.

**Bulgular:** Serum ilaç düzeyleri VPA için  $56.13 \pm 26.96$ , KMZ için  $8.63 \pm 2.37$ , FB için  $23.45 \pm 9.85$ , DFH için  $12.79 \pm 5.52$  mikg/ml idi. VPA alan politerapi ve monoterapi gruplarının serum serbest karnitin düzeyi ortalamaları kontrol grubu ve diğer grupların ortalamalarından anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Valproik asit alan tüm hastalarda gerek VPA'nın günlük dozları gerekse serum seviyeleri ile serum serbest karnitin düzeyleri arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (doz için  $p = 0.009$ ,  $r = -0.6385$ ; kan ilaç düzeyi için  $p = 0.003$ ,  $r = -0.8939$ ).

**Sonuç:** VPA alan hastalarda serum serbest karnitin düzeyindeki düşüşün klinik önemi ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Antikonvülzanlar/yan etki; karnitin/yetmezlik; valproik asit/yan etki; epilepsi/ilâç tedavisi.

**Objectives:** To investigate the effect of long-term use of anticonvulsive drugs on serum free carnitine levels.

**Patients and Methods:** Six study groups consisting of patients on antiepileptic drugs for at least four months were formed, including patients receiving only valproic acid (VPA) (group 1; n=15), only carbamazepine (CMZ) (group 2; n=16), only phenobarbital (PB) (group 3; n=15), only diphenylhydantoin (DPH) (group 4; n=16), polytherapy with VPA (group 5; n=16), and polytherapy without VPA (group 6; n=15). A control group of 16 healthy children were also included. Serum drug and serum free carnitine levels were determined by the microparticle immunoassay and the enzymatic UV assay, respectively.

**Results:** Serum drug levels were  $56.13 \pm 26.96$  µg/ml for VPA,  $8.63 \pm 2.37$  µg/ml for CMZ,  $23.45 \pm 9.85$  µg/ml for PB, and  $12.79 \pm 5.52$  µg/ml for DPH. Mean serum free carnitine levels of patients receiving VPA as monotherapy or polytherapy were significantly lower than those of other therapy groups and the control group ( $p < 0.05$ ). With VPA therapy, a significant negative correlation was found between serum free carnitine levels and both daily dose and serum drug levels (for dose  $p = 0.009$ ,  $r = -0.6385$ , for serum drug level  $p = 0.003$ ,  $r = -0.8939$ ).

**Conclusion:** Further studies are required on the clinical significance of decreases in serum free carnitine levels in patients receiving VPA.

**Key Words:** Anticonvulsants/adverse effects; carnitine/deficiency; valproic acid/adverse effects; epilepsy/drug therapy.

Dergiye geliş tarihi: 26.01.1999 Düzeltme isteği: 26.04.1999 Yayın için kabul tarihi: 03.06.1999

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, (Altunbaşak) Doç. Dr.; (Yıldızdaş) Uzm. Dr.

**İletişim adresi:** Dr. Şakir Altunbaşak, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, 01330 Balcalı - Adana.  
Tel: 0322 - 338 69 36 Faks: 0322 - 338 65 72

Gerek mitokondri membranından yağ asiti transportunu sağlayarak, gerekse toksik metabolitlerin asilkarnitin formunda ekskresyonunu kolaylaştırarak karnitin, yağ asidi metabolizmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir. İlk kez Ohtani ve ark.,<sup>[1]</sup> valproik asit (VPA) tedavisi sırasında kanda serbest karnitin düzeyinin düştüğünü, ancak bu etkinin diğer antiepileptiklerde görülmediğini bildirmişlerdir. Bugüne kadar VPA tedavisi sırasında kan serbest karnitin düzeyindeki bu düşüş birçok kez doğrulanmıştır.<sup>[2-6]</sup> Bazı çalışmalarda VPA monoterapisi ile politerapisi arasında bu konuda bir fark olmadığı bildirilirken<sup>[1,3,7-10]</sup> bazı çalışmalar VPA politerapisi alanlarda serum serbest karnitinde, VPA monoterapisi alanlardan daha belirgin düşüş olduğu bildirilmiştir.<sup>[11,12]</sup> Valproik asit dışındaki antikonvülzanların benzer etki yaptığı konusunda da tam bir fikir birliği yoktur. Diğer antikonvülzanlarda böyle bir etkinin olmadığını<sup>[1,2,4,12-15]</sup> ve olduğunu<sup>[3,7]</sup> bildiren çalışmalar vardır. (3,7).

Bu çalışmada, kendi hastalarımızda serum-serbest karnitin düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde epilepsi tanısı ile takip edilen ve en az dört ay süreyle antiepileptik tedavi gören çocuklarda yapıldı. Çalışma için yedi grup oluşturuldu. Sadece VPA alan hastalardan oluşan grup, grup I (n=15); sadece karbamazepin (KMZ) alan hastalardan oluşan grup, grup II (n=16); sadece fenobarbital (FB) alan hastalardan oluşan grup, grup III (n=15); sadece difenilhidantoin (DFH) alan hastalardan oluşan grup, grup IV (n=16); içinde VPA olan politerapi gören hastalardan oluşan grup, grup V (n=16); içinde VPA olmayan politerapi alan hastalardan oluşan grup, grup VI (n=15); sistemik hiçbir şikayeti ve rahatsızlığı olmayan, bü-

yüme ve gelişmesi normal çocuklardan oluşan kontrol grubu, grup VII (n=16).

Aminoasidopatisi, muhtemel organik asido-patisi veya şüpheli mitokondrial hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Hastalardan ve kontrollerden sabah açlık durumunda ve antiepileptik ilacın sabah dozu alınmadan kan örnekleri alındı. Serum ayrıldı ve bir kısmı, serum-serbest karnitin düzeyi çalışması için -20°C'de saklandı. Örneğin diğer kısmında ise serum antiepileptik ilaç düzeyi çalışıldı. Serum antiepileptik ilaç düzeyi IMX (Abbott) cihazı ve MEIA (Microparticulate Immunoassay) yöntemi ile, karnitin düzeyi Enzymatic UV testi ile Shimadzu UV-120IV cihazı kullanılarak çalışıldı.<sup>[16]</sup>

İstatistiksel değerlendirme SPSS-PC 5.01 paket programı ile yapıldı. Değerler ortalama±SS olarak belirtildi; p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi. Kesikli değişkenlerin analizinde ki-kare, gerekli yerlerde ise Fisher exact testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin analizinde Mann-Whitney ve Kruskal-Wallis uygulandı.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan çocukların yaş ortalaması 5.82±3.12 (yaş dağılımı 1-12) idi; 51'i erkek (%55), 42'si kız (%45) idi. Gruplar arasında yaş ve cins dağılımı yönünden anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Hastaların hepsi poliklinik hastasıydı. Bir kısmında hafif-orta derecede mental retardasyon ve/veya hareketliliği bozmayacak derecede hafif nörolojik anormallik mevcuttu. Mental retardasyonun varlığı için psikometrik testler yapılmadı, klinik olarak değerlendirildi. Mental retardasyon ve nörolojik anormallik varlığı yönünden gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Kullanılan antiepileptik ilaçların kan düzeyi tedavi sınırları içinde bulundu (Tablo 1). Hasta-

TABLO 1  
Uygulanan Antiepileptik İlaçların Günlük Doz ve Kan Düzeyleri

Gruplar	Doz (mg/kg/gün)		Kan düzeyi (mikg/ml)	
	Ort±SS	Dağılım	Ort±SS	Dağılım
VPA (grup I-V)	18.33±8.19	8 - 35	56.13±26.96	22 - 110
Karbamazepin (grup II)	18.7±3.23	14 - 25	8.63±2.37	4 - 12
Fenobarbital (grup III)	4.8±0.77	3 - 6	23.45±9.85	9 - 40
Difenilhidantoin (grup IV)	5.0±0.35	4 - 6	12.79±5.52	4 - 22

**TABLO 2**  
**Serum Serbest Karnitin Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı (mg/L)**

Gruplar	Ort±SS	Dağılım	p
VPA (grup I)	3.58±2.83	0.1 – 10.6	<0.05
Karbamazepin (grup II)	7.56±3.36	1.2 – 19.3	>0.05
Fenobarbital (grup III)	7.73±3.68	1.3 – 14.7	>0.05
Difenilhidantoin (grup IV)	6.22±3.1	0.8 – 12.9	>0.05
Politerapi (VPA) (grup V)	3.46±2.80	0.4 – 10.6	<0.05
Politerapi (VPA yok) (grup VI)	5.8±2.72	0.2 – 10.7	>0.05
Kontrol (grup VII)	6.68±5.07	0.8 – 18.1	

lar bu ilaçları en az dört, en fazla 72 ay süreyle almakta idiler.

Her grubun serum karnitin düzeylerinin ortalamaları kendi içinde birbirleriyle ve ayrı ayrı kontrol grubu ortalaması ile karşılaştırıldı. Sadece VPA alan monoterapi ve politerapi gruplarının serum karnitin düzeyi ortalamaları, kontrol grubu ve diğer grupların ortalamalarından anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 2). Valproik asit alan tüm hastalarda gerek VPA'nın günlük dozu, gerekse kan düzeyi ile serum karnitin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptandı (doz için  $p = 0.009$ ,  $r = -0.6385$ , kan düzeyi için  $p = 0.003$ ,  $r = -0.8939$ ) (Şekil 1 ve Şekil 2).

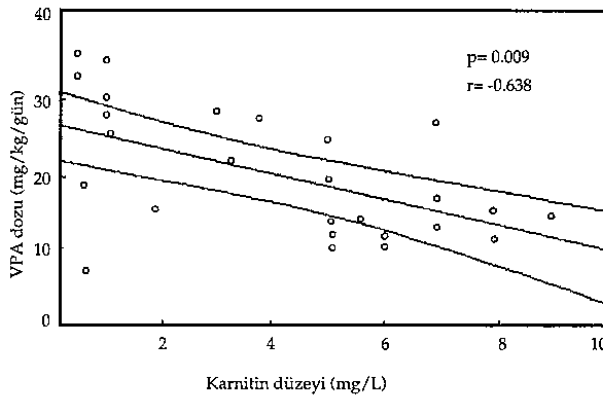
### TARTIŞMA

Çalışmamızda, sadece VPA tedavisi alan hastalarda serum serbest-karnitin düzeylerini kontrol grubuna göre önemli oranda düşük bulduk. Valproik asidin bu etkisi şimdiye kadar yapılan birçok çalışmada bildirilmiştir.<sup>[2-6,10,13]</sup> Bazı çalışmaların sonucu ile uyumlu olarak, VPA monoterapisi ile VPA'lı politerapi arasında hipokarni-

temi yönünden önemli bir fark bulamadık.<sup>[1,3,7-10]</sup> Ancak böyle bir farkın olduğunu, özellikle VPA ve fenobarbital beraberliğinin bu konuda önemli olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.<sup>[6,11,12]</sup> Valproik asidin bu hipokarnitemik etkisi sadece kesitsel çalışmalarda değil, aynı zamanda longitudinal çalışmalarda da gösterilmiştir.<sup>[5,17]</sup> Bu çalışmalardan birinde, bu etkinin VPA'ya başlandıktan sonraki ilk 15 günde geliştiği, sonra plato çizdiği gösterilmiştir.<sup>[5]</sup>

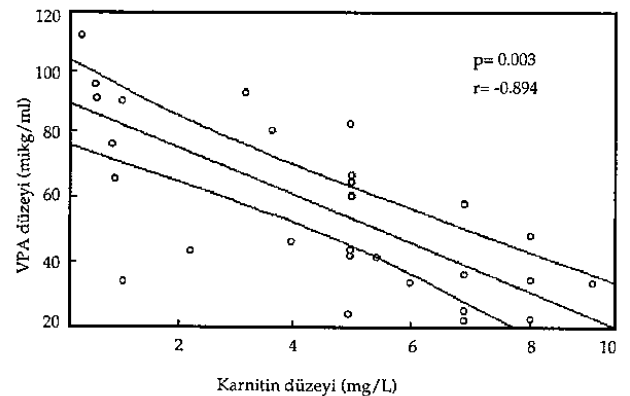
Bazı çalışmalarda ise serum karnitin düzeyi ile kan VPA düzeyi arasında bir korelasyon olmadığı, yani bu etkinin doza bağımlı olmadığı bildirilmiştir.<sup>[2,3,13]</sup> Çalışmamızda gerek günlük VPA dozunun, gerekse kan VPA düzeyinin serum karnitin düzeyi ile negatif korelasyon içinde olduğunu gördük. Bu bulgumuz Ohtani ve ark.nın sonuçlarıyla<sup>[1]</sup> uyumludur.

Valproik asit tedavisi sırasında serum total ve serbest karnitin düzeyinin düştüğü, asilkarnitin düzeyinin arttığı; idrarla serbest karnitin atılımında azalma olurken, asilkarnitin atılımında artma olduğu gösterilmiştir.<sup>[2,5,7,10,14,15]</sup>



**ŞEKİL 1**

Günlük VPA dozu ile serum karnitin düzeyi arasındaki ilişki.



**ŞEKİL 2**

VPA düzeyi ile serum karnitin düzeyi arasındaki ilişki.

Bu etkinin kısmen VPA'nın karnitine bağlanarak valproil-karnitin oluşturup idrarla atılımını artılabileceği ve kısmen de VPA'nın mitokondri metabolizmasını azaltarak mitokondri içinde fazla miktarda acylCoA birikimine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>[18-20]</sup>

Valproik asit kadar olmamakla beraber, VPA dışındaki antiepileptiklerin de serum serbest karnitin düzeyini düşürdüklerini gösteren çalışmalar olmasına rağmen, çalışmaların büyük kısmında, bizim sonuçlarımızda görüldüğü gibi, böyle bir etkinin olmadığı belirtilmiştir.<sup>[1,2,4,12-15]</sup>

Sonuç olarak, VPA tedavisi alan hastalarda serum serbest karnitin düzeyinde düşme olduğu, politerapi-monoterapi farkının düşüşün derecesini etkilemediği, günlük VPA dozu ve kan VPA düzeyi ile serum serbest karnitin düzeyinin ters ve önemli bir korelasyon içinde olduğu bulunmuştur. Serum karnitin düzeyindeki bu düşüşün klinik önemi son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda araştırılmış, ancak bu konuda kesin bir sonuca ulaşılamamıştır.<sup>[10,21,22]</sup>

#### KAYNAKLAR

- Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1982;101:782-5.
- Laub MC, Paetzke-Brunner I, Jaeger G. Serum carnitine during valproic acid therapy. *Epilepsia* 1986;27:559-62.
- Rodriguez-Segade S, de la Pena CA, Tutor JC, et al. Carnitine deficiency associated with anticonvulsant therapy. *Clin Chim Acta* 1989;181:175-81.
- Opala G, Winter S, Vance C, et al. The effect of valproic acid on plasma carnitine levels. *Am J Dis Child* 1991;145:999-1001.
- Riva R, Albani F, Gobbi G, et al. Carnitine disposition before and during valproate therapy in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:184-7.
- Hug G, McGraw CA, Bates SR, Landrigan EA. Reduction of serum carnitine concentrations during anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid, phenytoin, and carbamazepine in children. *J Pediatr* 1991;119:799-802.
- Morita J, Yuge K, Yoshino M. Hypocarnitinemia in the handicapped individuals who receive a polypharmacy of antiepileptic drugs. *Neuropediatrics* 1986;17:203-5.
- Winter SC, Szabo-Aczel S, Curry CJ, et al. Plasma carnitine deficiency. Clinical observations in 51 pediatric patients. *Am J Dis Child* 1987;141:660-5.
- Murphy JV, Marquardt KM, Shug AL. Valproic acid associated abnormalities of carnitine metabolism. *Lancet* 1985;1:820-1.
- Melegh B, Kerner J, Acsadi G, et al. L-carnitine replacement therapy in chronic valproate treatment. *Neuropediatrics* 1990;21:40-3.
- Penry JK, Dean JC. The scope and use of valproate in epilepsy. *J Clin Psychiatry* 1989;50 Suppl:17-22.
- Komatsu M, Kodama S, Yokoyama S, et al. Valproate-associated hyperammonemia and DL-carnitine supplement. *Kobe J Med Sci* 1987;33:81-7.
- Castro-Gago M, Novo I, Rodriguez-Segade S. Effects of valproic acid on the urea cycle and carnitine metabolism. *Int Pediatr* 1990;5:54-7.
- Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1982;101:782-5.
- Beghi E, Bizzi A, Codegoni AM, et al. Valproate, carnitine metabolism, and biochemical indicators of liver function. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. *Epilepsia* 1990;31:346-52.
- Wieland OH, Deufel T, Paetzke-Brunner J. In: Bergmeyer HU, ed. *Methods of enzymatic analysis*. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1985:481-8.
- Zelnik N, Fridkis I, Gruener N. Reduced carnitine and antiepileptic drugs: cause relationship or coexistence? *Acta Paediatr* 1995;84:93-5.
- Li J, Norwood DL, Mao LF, Schulz H. Mitochondrial metabolism of valproic acid. *Biochemistry* 1991;30:388-94.
- Draye JP, Vamecq J. The inhibition by valproic acid of the mitochondrial oxidation of monocarboxylic and omega-hydroxymonocarboxylic acids: possible implications for the metabolism of gamma-aminobutyric acid. *J Biochem (Tokyo)* 1987;102:235-42.
- Veitch K, Van Hoof F. In vitro effects of eight-carbon fatty acids on oxidations in rat liver mitochondria. *Biochem Pharmacol* 1990;40:2153-9.
- Freeman JM, Vining EP, Cost S, Singhi P. Does carnitine administration improve the symptoms attributed to anticonvulsant medications?: a double-blinded, crossover study. *Pediatrics* 1994;93(6 Pt 1):893-5.
- Kossak BD, Schmidt-Sommerfeld E, Schoeller DA, et al. Impaired fatty acid oxidation in children on valproic acid and the effect of L-carnitine. *Neurology* 1993;43:2362-8.