

Antiepileptik tedavi alan çocuklarda serum hormon düzeyleri

Serum hormone levels of children receiving anticonvulsants

Yeşiltepe Mutlu G R¹ Vitrinel A² Ağzıkuru T¹ Cömert S¹
 Edağ G Ç¹ Akın Y¹

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi 1.Pediatri Kliniği, İSTANBUL

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

Özet

Amaç: antikonvulsanların serum tiroid hormonları, prolaktin, parathormon ve kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzeyleri üzerine olan etkisini araştırmak

Materyal - Metod: En az bir yıl süreyle antikonvulsan tedavi alan yetmiş üç epileptik hasta serum tiroid hormonları, prolaktin, parathormon ve kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzeyleri açısından değerlendirildi ve sağlıklı yirmi çocuktan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların kırk dördü (%60.3) erkek, yirmi dokuzu (%39.7) ise kız idi, ortalama yaş 6.98±3.34 yıl idi. Hastaların otuz sekizi (%52.1) valproik asit (VPA), yirmibeşi (%34.2) karbamazepin (KBZ), sekizi (%11) fenobarbital, ikisi ise (%2.7) vigabatrin almaktaydı. KBZ alan hastalardan birinde (%4) serum serbest T4 düzeyi yüksek iken, VPA alan hastaların ikisinde (%5.26) serbest T4 düzeyi düşük, TSH düzeyi yüksekti. KBZ alan hastaların üçünde (%12) ve VPA alan hastaların ikisinde (%5.3) serum parathormon düzeyi yüksek bulundu. VPA alan bir hastada (%2.63) ve KBZ alan dört hastada (%16) serum prolaktin düzeyi yüksekti. Hastaların hepsinde serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal sınırlardaydı.

Sonuç: Çalışma grubuyla kontrol grubu serum hormon düzeyleri ve kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Anahtar kelimeler: *konvulsiyon, antikonvulsan, hormon*

Summary

Aim: *To determine the effects of anticonvulsants on serum thyroid hormones, prolactin, parathyroid hormone, and calcium, phosphorus, alkaline phosphatase levels.*

Material - Methods: *Seventy three epileptic children receiving anticonvulsants for more than one year were evaluated for serum thyroid hormones, prolactin, parathyroid hormone bone metabolism and compared with control group.*

Results: *Forty four patients(60.3%)were boys;29 patients(39.7%)girls. Mean age was 6.98±3.34 years. Thirty eight patients(52.1%)were receiving valproic acid, twenty five patients(34.2%)were receiving carbamazepine, eight patients(11%)were receiving phenobarbital and two patients(2.7%)were receiving vigabatrin. Serum free T4 levels were below the normal range in one patient(4%)receiving carbamazepine. Serum free T4 levels were lower and TSH levels were elevated in 2(5.26%)VPA receiving patients. Serum parathyroid hormone levels were elevated in three(12%)carbamazepine receiving patients and two(5.3%)VPA receiving patients. Prolactine levels were above the normal range in one patient(2.63%) receiving VPA and four patients (16%)receiving carbamazepine. Serum calcium and phosphorus levels were normal in all control group.*

Conclusion: *There was no significant statistical difference in serum hormone levels and bone metabolism, between study group and control group*

Key words: *convulsion, anticonvulsants, hormone*

Yazışma adresi: Rahime Gül YEŞİLTEPE MUTLU, Dr. Lütfi Kırdar Kartal

Eğitim Araştırma Hastanesi 1.Pediatri Kliniği, İSTANBUL

Makalenin geliş tarihi : 20.02.2007; kabul tarihi : 19.04.2007

Giriş

Epilepsi genel popülasyonda %0.5 ile 1 sıklıkta görülen çocukluk çağıının önemli kronik hastalıklarından biridir(1). Tedavi alan epileptik hastalarda serum hormon düzeylerinde değişiklik olduğu daha önce bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hormonal düzensizlikler epileptik hastalığın kendisine bağlı olarak oluşabileceği gibi, antiepileptik ilaçların da endokrin disfonksiyona yol açtığı bildirilmiştir. Fenobarbital generalize tonik, klonik nöbetlerde, fenitoin primer ve sekonder generalize tonik, klonik, parsiyel nöbetlerde ve status epileptikuslarda, vigabatrin özellikle tuberosklerozlu çocuklarda, infantil spazmlarda, valproik asit (VPA) hem fokal hem jeneralize nöbetlerde tercih edilirken, karbamazepin (CBZ) fokal nöbetlerde ilk seçilen ilaç olmaktadır (2). Bu çalışmada en az 1 yıl süre ile antiepileptik ilaç alan hastalarda, bu ilaçların tiroid hormonları, prolaktin, paratiroid hormon, ve kemik metabolizması üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde konvulsiyon nedeniyle en az 1 yıl monoterapi olarak antiepileptik alan, herhangi bir endokrinolojik hastalığı bulunmayan 73 hasta çalışmaya dahil edildi. Epileptik sendromu bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin (International League Against Epilepsy: ILAE) epileptik nöbet sınıflamasına göre 18 hasta parsiyel, 55 hasta generalize epilepsi tanısı ile izlenmekteydi. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların serum tiroid hormon (serbest T3 ve serbest T4), tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin, paratiroid hormon (PTH), kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz düzeyleri incelendi. Hastaların serum hormon düzeyleri sabah aç olarak saat 0800-1000 arasında alındı. Serum hormon düzeylerinin tayini için Roche L170 cihazında immunokimyasal yöntem kullanıldı. Herhangi bir sistemik ve endokrinolojik hastalığı olmayan 20 sağlıklı çocuktan kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubundan serum hormon, kalsiyum, alkalin fosfataz ve fosfor düzeyi tayini için sabah aç olarak saat 0800-1000 arasında kan alındı. Fenobarbital, karbamazepin ve valproik asit kullanan hastalar kullandıkları ilaca göre gruplara ayrıldı ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Karşılaştırma için Vigabatrin alan hastaların sayısı az olduğundan istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. İstatistik analizler SPSS veri tabanında, Pearson testi kullanılarak yapıldı ve $P < 0.05$ anlamlılık sınırı kabul edildi.

Bulgular

Konvulsiyon nedeniyle incelenen hastaların %60.3'ü erkek, %39.7'si kız, yaş ortalaması 6.98 ± 3.34 yıl ve ilaç

kullanma süreleri 24.01 ± 11.96 ay idi. Kontrol grubunun %60'ı erkek, %40'ı kız ve yaş ortalaması 7.12 ± 3.40 yıl idi. Hastaların %52.1'si Valproik Asit (VPA), %34.2'si Karbamazepin (CBZ), %11'i Fenobarbital (PB) ve %2.7'si Vigabatrin (VB) kullanmaktaydı. Hastaların %75.3'ü jeneralize ve %24.7'si fokal konvulsiyon geçirmişti. Serum ilaç seviyeleri bakılabilen 54 hastanın 24'ünde (%32.9) serum ilaç seviyesi teröpatik aralıkta iken, 30'unun (%41.1) ilaç seviyesi teröpatik seviyenin altında bulundu. Fakat bu hastaların konvulziyonları kullanılan dozlarda kontrol altında idi. Karbamazepin kullanan hastaların 1 tanesinde (%4) ft4 düşüklüğü saptanırken serum ft3 ve TSH düzeylerinin etkilenmediği görüldü. Valproik asit alan hastaların ise 2'sinde (%5.26) hafif derecede ft4 düşüklüğü ile TSH yüksekliği saptandı. Fenobarbital tedavisi alan hastalardan 1 tanesinde ft4 düşüklüğü saptanırken diğer tiroid hormonları normal olarak bulundu. Hastaların hiçbirinde hipokalsemi ve hipofosfatemi saptanmadı. VPA kullanan hastaların 2'sinde (%5.3), Karbamazepin kullanan hastaların 3'ünde (%12) PTH yüksekliği saptandı. VPA alan hastaların 1'inde (%2.63) prolaktin yüksekliği saptanırken, karbamazepin alan hastaların 4'ünde (%16) prolaktin yüksekliği saptandı.

Tablo I. Hastaların özellikleri

Yaş (hasta grubu/ kontrol grubu)	6.98±3.34 yıl / 7.12±3.42 yıl
Erkek/Kız oranı (hasta grubu/ kontrol grubu)	1.52 / 1.5
İlaç kullanma süresi	24.01±11.96 ay
Konvulsiyon tipi fokal	%24.7
jeneralize	%75.3
Kullanılan ilaçlar Valproik asit	%52.1 (38)
Karbamazepin	%34.2 (25)
Fenobarbital	%11 (8)
Vigabatrin	%2.7 (2)

Tablo II. Grupların özellikleri

İlaçlar	Sayı	Yaş (yıl)	Tedavi süresi (ay)	Cinsiyet E/K
Valproik asit	38	6.74±2.96	23.62±9.91	22/16
Karbamazepin	25	8.67±3.35	27.54±15.51	17/8
Fenobarbital	8	3.85±1.97	16±3.46	4/4
Vigabatrin	2	3±1.41	21±4.24	1/1
Kontrol Grubu	20	7.65±3.73		12/8

Çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama serum hormon, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hastaların özellikleri ve grupların serum hormon düzeyleri ve tablo I, II ve III'de özetlenmiştir.

Tablo III. Grupların Serum Hormon Düzeyleri

	Valproik asid	Karbamazepin	Fenobarbital	Kontrol Grubu
fT ₃ (pmol/l)	6.39±0.95	6.14±0.82	6.28±1.51	5.81±1.11
fT ₄ (pmol/l)	15.25±4.03	14.18±3.02	16.28±3.44	15.1±1.59
TSH (mIU/l)	2.92±1.73	2.86±1.29	2.44±1.24	2.79±1.11
PRL (ng/ml)	12.11±6.10	15.81±12.81	14.52±16.53	14.05±9.44
PTH (pg/ml)	41.91±20.09	52.02±25.88	30.43±9.68	26.87±18.38
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	9.87±0.57	9.80±0.57	10.24±0.22	9.73±0.54
ALP (U/l)	571.57±178.01	721,75±182,34	599.25±147.39	382.05±106.26
P (mg/dl)	5.24±0.85	5.32±0.57	5.07±0.49	4.91±0.94

Tartışma

Epileptik hastalarda endokrin bozukluklar birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur. Yapılan pek çok çalışmada Karbamazepinin hepatik P450 enzim sistemini indükleyerek tiroid hormonlarının serum konsantrasyonunu azalttığı, ancak serum TSH düzeyinde değişikliğe yol açmadığı bulunmuştur(2,3,4,5). Çalışmamızda karbamazepin tedavisi alan hastalarda sırasıyla fT₃ fT₄ ve TSH ortalaması 6.14±0.82, 14.18±3.02 ve 2.86±1.29 idi. Karbamazepin alan hastaların 1 tanesinde fT₄ düşüklüğü saptanırken diğer tüm hastalarda tiroid hormon düzeyleri normal sınırlarda bulundu ve kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı. Valproik asidin serum tiroid hormonları düzeyi üzerindeki etkisi ise tartışmalı olup Verotti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VPA'in tiroid hormonlarının serum düzeyleri üzerine etkisi olmadığı, Ericsson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise VPA'in serum T₃ konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir(5,6). Çalışmamızda VPA tedavisi alan hastalarda fT₃ fT₄ ve TSH ortalaması sırasıyla 6.39±0.95, 15.25±4.03 ve 2.92±1.73 idi. VPA alan hastaların 2'sinde hafif derecede fT₄ düşüklüğü ile TSH yüksekliği saptandı, ancak kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı. fT₃ düzeyi ise valproik asit alan hastaların tümünde normal olarak bulundu. Fenobarbital tedavisinin ise tiroid fonksiyonları üzerine olan etkileri ile ilgili az sayıda çalışma olup, bunlardan Tanaka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fenobarbitalin ancak 6 yıldan uzun süre kullanıldığı durumlarda serum T₃ ve T₄ düzeylerini düşürdüğü, Ericsson ve ark çalışmasında da fenitoinin T₄ ve TSH düzeylerinde azalmaya yol açtığı saptanmıştır(6,7). Vigabatrinin ise tiroid fonksiyonları üzerine etkileri ise aydınlatılmış değildir. Fenobarbital tedavisi alan hastalardan 1 tanesinde fT₄ düşüklüğü saptanırken diğer tiroid hormonları normal olarak bulundu ve kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı. Vigabatrin alan 2 hastada ise tiroid hormonları normal sınırlar içerisindeydi. Uzun süre antiepileptik ilaç kullanımının kemik metabolizmasını da etkilediği bilinmektedir. Hipokalsemi, hipofosfatem, serum ALP ve

PTH düzeylerinde artış, bu değişikliklerin başında gelir. Bununla birlikte Akın ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı bir çalışmada kalsiyum değerleri normal sınırlarda tespit edilmiştir(8). Hipokalseminin patogenezinde fenobarbital, valproik asit ve fenitoinin intestinal kalsiyum emilimini azaltması, karbamazepinin ise hepatik mikrozomal enzim induksiyonu yapması ve böylece vitamin D katabolizmasını artırması sorumlu tutulmuştur(9). Çalışma grubundaki hastaların hiç birinde Ca⁺⁺ düşüklüğü saptanmadı. Antiepileptik ilaçların hipofosfatemiyeye yol açtığı belirtilmekle birlikte Caksen ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı çalışmada serum fosfor düzeyinin antiepileptik alımından etkilenmediği, yine Kafalı ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada antiepileptik tedavinin serum fosfor değerini etkilemediği saptanmıştır(10,11). Çalışmamızda ise hipofosfatemiyeyi saptanmadı. Voudris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karbamazepin ve fenobarbital alan hastalarda total ALP ve kemik ALP düzeyi yüksek bulunurken, VPA alan hastalarda yalnız kemik ALP düzeyi yüksek, total ALP düzeyi ise normal bulunmuştur(12). Erbayat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da karbamazepin tedavisinin ALP düzeyinde artışa yol açtığı saptanmıştır(13). Karbamazepinin hepatik enzim induksiyonu yaparak ALP düzeyini yükselttiği düşünülmektedir. Çalışmamızda serum ALP düzeyleri açısından çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Antiepileptik tedavi alan hastalarda kalsiyumun intestinal emiliminin bozulması sonucu sekonder hiperparatiroidi gelişebileceği bildirilmiş olsa da Caksen ve arkadaşlarının ve Tsuhukara ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada parathormon düzeyinde anlamlı artış saptanmamıştır (10,14).

Kumandaş ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada karbamazepin tedavisi alan hastaların serum ALP ve parathormon düzeyleri valproik asit alanlara ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda VPA kullanan hastaların 2'sinde (%5.3), Karbamazepin kullanan hastaların 3'ünde (%12) PTH yüksekliği saptanmasına rağmen kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. ($p>0.05$). Antiepileptik ilaçların bir diğer endokrinolojik yan etkisi ise seks steroidleri ve seksüel gelişim üzerine olan etkidir. Antiepileptik ilaçların hipotalamus–hipofiz fonksiyonunu doğrudan veya transmitter sistem aracılığıyla dolaylı olarak etkilediği ve bazal PRL düzeyinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (16), çalışmamızda ise VPA alan hastaların 1'inde (%2.63), karbamazepin alan hastaların 4'ünde (%16) prolaktin yüksekliği saptandı, ancak bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$)

Valproik asit grubu, karbamazepin grubu ve kontrol grubu, serum hormon düzeyleri, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), buna rağmen özellikle uzun süreli antiepileptik tedavisi alan hastaların tiroid hormonları, prolaktin, paratiroid hormon düzeylerinde ve kemik metabolizmasında değişim olabileceği göz önünde tutulmalı ve yakın takip altında tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Johnston MV. Seizures in childhood. In: Behrman RE; Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co 2004; 16:1993-2009
2. Menkes J.H. Sankar R. Paroxymal disorders. In: Menkes J.H. Sarnat H.B. Child Neurology. 6th edition. Lippincot Williams & Wilkins. 2000; 13:963-974
3. Isojarvi JIT, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. Arch Neurol 1989; 46:1175-8
4. Strandjord RE, Aanderud S, Myking OL et al. Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. Acta Neurol Scand 1981; 63:111-21
5. Verrotti A, Basciani F, Morresi S et al. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. Pediatr Neurol 2001; 25:43-46
6. Ericsson UB, Bjerre I, Forsgren M et al. Thyroglobulin and thyroid hormones in patients on long-term treatment with phenytoin, carbamazepine and valproic acid. Epilepsia 1985; 26:594-6
7. Tanaka K, Kodama S, Yokoyama S, Komatsu M, Konishi H, Momota K, Matsuo T. Thyroid function in children with long-term anticonvulsant treatment. Pediatr Neurosci. 1987; 13(2):90-4
8. Akın R, Okutan V, Sarıcı U et al. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. Pediatr Neurol 1998; 19:129-31
9. Altınbaşak Ş, Baytok V, Duman M, Artar Ö, Burgut HR, Kayrın L. Uzun süreli antiepileptik alan hastalarda kalsiyum-fosfor metabolizması ve kemik dansitesi. Epilepsi 1996; 2:139-45
10. Caksen H, Dülger H, Cesur Y, Odabaş D, Tuncer O, Atas B. No effect of long-term valproate therapy on thyroid and parathyroid functions in children. Int J Neurosci. 2002 Nov; 112(11):1371-4
11. Kafalı G. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. Clin Pediatr (Phila) 1999; 38:93-8
12. Voudris K, Moustaki M, Zeis PM, Dimou S, Vagiakou E, Tsagris B, Skardoutsou A. Alkaline phosphatase and its isoenzyme activity for the valuation of bone metabolism in children receiving anticonvulsant monotherapy. Seizure. 2002 Sep; 11 (6):377-80
13. Erbayat Altay E. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13:933-9
14. Tsuhukara H, Kimura K, Todoroki Y et al. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term antiepileptic drug therapy. Pediatr Int 2002; 44:247-53
15. Kumandas S, Koklu E, Gumus H, Koklu S, Kurtoglu S, Karakukcu M, Keskin M. Effect of carbamazepine and valproic acid on bone mineral density, IGF-I and IGFBP-3. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006 Apr; 19 (4):529-34.
16. Hamed A. El-Khayat, Hamed M. Shatla, Gihan K. H. Ali, Mohammad O. Abdulgani, Hoda Y. Tomoum, Hussein A. Attya. Physical and Hormonal Profile of Male Sexual Development in Epilepsy. Epilepsia. 2003 Mar; 44 (3): 447–452.

Bu çalışma 49. Milli Pediatri Kongre kitabında poster bildirisi olarak yayınlanmıştır.