

Uzun süreli karbamazepin, fenobarbital ve valproik asid kullanımının tiroid ve paratiroid fonksiyonları üzerine etkisi

Ercan Uğur (*), Cihan Meral (*), Ferhan Karademir (*), Selami Süleymanoğlu (*), Seçil Aydınöz (*), İsmail Göçmen (*)

Özet

Karbamazepin, fenobarbital ve valproik asid birçok epilepsi tipinde antiepileptik ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu antiepileptik ilaçlar iyi tolere edilmelerine rağmen endokrin sistem üzerine bazı yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada karbamazepin, fenobarbital ve valproik asidin tiroid ve paratiroid fonksiyonları üzerine olan etkilerini epilepsi tanısı ile izlenen ve antiepileptik tedavi alan yaşları 5 ay ile 14 yıl arasında değişen 58'i kız, 62'si erkek toplam 120 olguda araştırdık. Olguların tam kan, serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, serbest triiyodotironin, serbest tiroksin, tiroid stimulan hormon, parathormon ve ilaç kan seviyeleri ölçüldü. Valproik asid dışında karbamazepin ve fenobarbitalin serbest tiroksin düzeylerini önemli oranda düşürdüğü saptandı. Serbest triiyodotironin ve tiroid stimulan hormon düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık yoktu. Fenobarbital ve karbamazepin kullanan olgularda parathormon seviyelerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükselik saptandı. Serum kalsiyum ve fosfor parametreleri açısından önemli bir farklılık saptanmadı. Sonuç olarak uzun süreli karbamazepin ve fenobarbital kullanan hastaların tiroid ve paratiroid fonksiyonlarının düzenli takibini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Fenobarbital, karbamazepin, paratiroid, tiroid, valproik asid

Summary

The effects of long-term carbamazepine, phenobarbital and valproic acid therapy on thyroid and parathyroid functions

*GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi

Bu çalışma Antalya'da 08-12 Kasım 2006'da yapılan 50. Milli Pediatri Kongresinde sunulmuştur

Ayrı basım isteği: Dr. Cihan Meral, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi, Tıbbiye Cad. Üsküdar-34668, İstanbul
E-mail: drcihanm@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 13.12.2006
Kabul tarihi: 02.08.2007

Carbamazepine, phenobarbital and valproic acid are used as antiepileptic drugs in many types of epilepsy. Although these antiepileptic drugs are well tolerated, it is known that they have some side effects on endocrine system. In this study, we investigated the effects of carbamazepin, phenobarbital and valproic acid treatment on thyroid and parathyroid functions of 120 cases (58 female and 62 male with ages ranging between 5 months to 14 years) followed-up with the diagnosis of epilepsy, and compared these effects with those of a control group. Complete blood count, serum levels of calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, free triiodothyronine, free thyroxine, thyroid stimulating hormone, parathyroid hormone and serum drug concentrations were measured in all cases. Carbamazepin and phenobarbital except for valproic acid significantly decreased free thyroxine levels. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone levels did not differ significantly between the study and control groups. Parathormone levels significantly increased in the groups of phenobarbital and carbamazepine when compared to the control group. No significant differences were observed among the groups regarding serum calcium and phosphorus levels. We conclude that thyroid and parathyroid functions of patients using carbamazepine and phenobarbital for a long time should be regularly monitored.
Key words: Phenobarbital, carbamazepine, parathyroid, thyroid, valproic acid

Giriş

Epilepsi çocukluk çağıının önemli kronik hastalıklarındanır. Tedavisi en az iki yıl sürmekte, nöbetlerin devam ettiği olgularda bu süre daha da uzamaktadır. Bu amaçla verilen antiepileptik ilaçlar (AEİ) osteopati, dermatolojik ve sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları, hematolojik komplikasyonlar, immünolojik bozukluklar, psikişik etkiler gibi bilinen yan etkilerinin yanı sıra sinir sistemi, endokrinolojik sistem ve gastrointestinal sistem üzerine de yan etkiler yapabilmektedir (1).

AEİ'nin endokrinolojik sistem üzerine olan yan etkilerinin başında subklinik ve klinik hipotiroidi gelmektedir. Klinik olarak hipotiroidi gelişen olgu sayısı sınırlı kalmaktadır (2). Subklinik hipotiroidinin klinik önemi henüz tartışmalı olmasına rağmen, erken tanı ve tedavinin önemli olduğu da belirtilmektedir (3). AEİ'nin bazı çalışmalarda parathormon (PTH) yüksekliğine neden olduğu, ancak bu artışın kemik metabolizmasını etkilemediği bildirilmektedir (4,5). Bu çalışmada çocukluk çağı epilepsi tedavisinde en sık kullanılan AEİ'dan fenobarbital, valproik asid ve karbamazepinin tiroid ve paratiroid fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Araştırma Mayıs 2002 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi polikliniğinde epilepsi tanısı ile izlenen ve antiepileptik tedavi alan yaşları 5 ay ile 14 yıl arasında değişen 58'i kız, 62'si erkek toplam 120 olgu üzerinde yapıldı. Çalışmaya öykü, fizik muayene ve EEG bulgularına göre epilepsi tanısı konan, monoterapi olarak valproik asid, karbamazepin veya fenobarbital'den birisini en az altı ay süreyle kullanmakta olan olgular dahil edildi. Antiepileptik dışında ilaç kullanan veya birden fazla AEİ alan, altta yatan sistemik bir hastalığı bulunan, mental veya fiziksel engeli olan, beslenme bozukluğu bulunan olgular çalışma dışında bırakıldı. Epilepsi sınıflandırılması, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) sınıflandırmasına göre yapıldı (6).

Çalışma grubu olarak fenobarbital alan 21, karbamazepin alan 38 ve valproik asid alan 61 olgu (toplam 120 olgu) ayrı ayrı araştırıldı. Bu olgulardan en az altı ay ilaç kullandıktan sonra kan örneği alındı. Kontrol grubu olarak, kronik bir hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı açısından olgu grubu ile benzerlik gösteren 23'ü erkek, 27'si kız toplam 50 sağlıklı çocuk alındı. GATA Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışma ve kontrol grubunu oluşturan olguların ailelerinden inceleme için izin alındı.

Olguların tam kan sayımı, serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfat (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), serbest triyodotironin (sT₃), serbest tiroksin (sT₄), tiroid stimulan hormon (TSH), PTH ve ilaç kan seviyeleri ölçüldü.

Bulguların istatistiksel analizleri için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows" 11.0 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistik (ortalama, standart sapma) kullanıldı. Elde edilen değerler kesiksiz (sürekli) ve grup sayımız ikiden fazla olduğu için, gruplardaki

olgu sayısı hepsinde 30'un üzerinde olmadığı için ve gruplardaki veriler normal dağılıma uymadığı için önemlilik testi Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren parametreler Mann-Whitney U testine Bonferroni düzeltmesi uygulanarak karşılaştırıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma grupları ile kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0.84 ve p=0.80). Fenobarbital, karbamazepin, valproik asid kullanan olgular ile kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

Değişkenler	Fenobarbital	Karbamazepin	Valproik asid	Kontrol grubu
Kullanım süresi (ay)*	17.1±7.9	24.1±15.5	24.7±21.6	-
İlaç düzeyi (µg/ml)*	21.5±3.5	6.2±1.3	72.5±37.9	-
Yaş (ay)*	25.6±11.2	115±28.7	788±37.9	74.7±46.6
Cinsiyet**				
Erkek	12 (57.1)	18 (47.4)	32 (52.5)	23 (46)
Kız	9 (42.9)	20 (52.6)	29 (47.5)	27 (54)

* : Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

** : Değerler n (%) olarak verilmiştir

Fenobarbital alan 21 epileptik olgu ile karbamazepin alan 38 olgu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum sT₃, TSH, Ca, P, ALP değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak fenobarbital ve karbamazepin gruplarında serum sT₄ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük, serum PTH değerleri anlamlı derecede daha yüksek saptandı (sT₄ için p=0.001, PTH için p=0.0001) (Tablo II).

Valproik asid tedavisi alan 61 olgu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum sT₃, sT₄, TSH, Ca, P, ALP ve PTH değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo II).

Tartışma

AEİ'nin endokrinolojik sistem üzerine uzun dönem yan etkilerinin gösterilmesiyle bu konuda yapılan araştırmalar güncellik kazanmıştır, ancak bu yan etkilerin patofizyolojisi yeterince açıklığa kavuşmamıştır (7-14).

Fenobarbital ve karbamazepin tiroid fonksiyonları üzerine etkilerini karaciğer mikrozomal enzim sistemini indükleyerek gerçekleştirmektedir (13,15). Bu konu-

Tablo II. Çalışma ve kontrol grupları ile ilgili veriler

Değişkenler	Fenobarbital	p değeri*	Karbamazepin	p değeri*	Valproik asid	p değeri*	Kontrol grubu
ST ₃ (pmol/ml)	4.89±1.21	0.537	4.93±0.89	0.755	5.29±1.20	0.401	5.042±1.35
ST ₄ (ng/dl)	0.95±0.17	0.001**	0.86±0.16	0.0001**	1.11±0.31	0.170	1.15±0.22
TSH (IU/ml)	3.25±1.27	0.446	2.78±1.55	0.215	3.05±1.491	0.967	2.99±1.11
PTH (pg/ml)	56.1±26.72	0.0001**	62.16±29.45	0.0001**	49.61±33.16	0.079	35.38±12.25
Ca (mg/dl)	9.681±0.59	0.980	9.57±0.45	0.340	9.62±0.49	0.842	9.65±0.43
P (mg/dl)	4.51±0.78	0.254	4.55±0.59	0.217	4.69±0.62	0.735	4.77±0.72
ALP (U/L)	324.6±76.77	0.071	317.4±68.6	0.068	283±77.42	0.744	286.3±66.44

* : Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasına ait istatistiksel anlamlılık (p değeri)

** : Çalışma gruplarının kontrol grubundan istatistiksel olarak farklılıkları (p<0.05)

da yapılan çalışmalarda T₃'ün genelde normal olduğu (çok az çalışmada düşük olduğu), T₄ ile sT₄'ün düşük, TSH'nin normal olduğu gösterilmiştir (7,8,11,16,17). Bu çalışmalarda sT₄ düzeyi düşmesine rağmen sT₃ seviyesinin normal kalışı, T₄'ün T₃'e dönüşümü ile açıklanabilir. Bu dönüşüm T₄ düzeyini daha da azaltırken, T₃ seviyesini normal sınırlarda tutabilmektedir. Vücutta tiroid fonksiyonlarından sorumlu başlıca hormon T₃'dür. Tiroksin düşük olmasına rağmen T₃ düzeylerinin normal oluşu, olgularda tiroid fonksiyonlarını idame ettirmeye yetebilmektedir. Çalışmamızda fenobarbital ve karbamazepin kullanan olguların sT₄ seviyeleri kontrol grubuna göre düşük saptanırken (p=0.001), sT₃ ve TSH seviyeleri normal saptandı (p=0.537, p=0.446).

Valproik asid ile ilgili ilk çalışmalarda, tiroid hormon seviyelerini düşürdüğü bildirilmektesyken, sonraki yıllarda tiroid hormon seviyelerine olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir (15,17,18). Bunun yanısıra valproik asidin tiroid hormon seviyelerini artırdığını gösteren çalışmalar da vardır (8,19). Bizim çalışmamızda valproik asidin sT₄, sT₃ ve TSH seviyelerini etkilemediğini saptadık.

Antiepileptik alan olgularda kemik mineral yoğunluğunda azalmayla birlikte 25 hidroksi kolekalsiferol düşüklüğü ve bunun sonucunda hipokalsemi geliştiği bildirilmektedir (20). Çalışmamızda antiepileptik alan olgularla kontrol grubunun serum total kalsiyum değerleri normal sınırlar içerisinde bulunurken, çalışma grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı. Ancak fenobarbital alan olguların %4.2'sinde, karbamazepin alan olguların %5.2'sinde, valproik asid alan olguların %6.5'inde düşük kalsiyum değerleri saptandı. Bu hipokalsemi değerleri literatürde bildirilen %19-30 oranından oldukça düşüktür (20-22). Aradaki bu farkı farklı iklim bölgelerinde yaşama veya güneşe maruz kalma oranlarının farklı olmasıyla açıklayabiliriz.

Çalışmamızda antiepileptik ilaç kullanan grupların serum fosfor ortalaması normal sınırlar içerisinde bulunmuş olup, fenobarbital alan olguların %14.5'inde,

karbamazepin alan olguların %2.6'sında, valproik asid alan olguların %4.9'unda düşük fosfor değerleri saptandı. Bu bulgular daha önceden antiepileptiklerin fosfor değerlerini değiştirmediğini veya minimal bir azalmaya neden olduğunu bildiren yayınlarla uyum içerisindedir (23).

Uzun süreli AEİ kullanan hastalarda ALP yüksekliği sık rastlanan bir bulgu olmasına karşın, kemik mineral yoğunluğunun etkilenmediği durumlarda da yüksek bulunmaktadır. Literatürde %24-70 arasında değişen oranlarda ALP yüksekliği bildirilmiştir. Çalışmamızda fenobarbital alan olguların %14.2'sinde, karbamazepin alan olguların %10.5'inde, valproik asid alan olguların %4.9'unda ALP yüksekliği saptandı. Bu yükseklik enzim indüklenme özelliği daha belirgin olan fenobarbital ve karbamazepin kullanan olgularda valproik asid kullanan olgulara göre daha belirgindi. Çalışmamızdaki ALP yüksekliği daha önceki çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, yükseklik oranımız nispeten daha düşüktür.

Uzun süreli AEİ kullanan hastalarda düşük kemik mineral yoğunluğuna karşın PTH ve vitamin D düzeyleri normal olarak saptanabilir. PTH seviyelerindeki artış kemik metabolizmasının bozulduğunu gösteren bir bulgu olmayabilir (24). Çalışmamızda fenobarbital alan olguların %14.2'sinde, karbamazepin alan olguların %15.7'sinde, valproik asid alan olguların %9.9'unda PTH yüksek olarak saptandı. Literatürde bildirilen bazı çalışmalarda da PTH yüksek bulunmuştur (4,5). Weinstein ve ark.nın çalışmalarında da hiperparatiroidiye rağmen kalsiyum seviyeleri normal/düşük kalmaya devam etmiştir (22). Bu bulgu antiepileptiklerin PTH etkisine direnç oluşturabileceği olasılığını akla getirmiştir (22, 25). Ancak karbamazepin kullanan hastalarda vitamin D desteğine rağmen kemik metabolizması göstergelerinin yüksek kaldığı ve yapılan çalışmalarda kemik mineral yoğunluğu ölçümleriyle vitamin D seviyelerinin ilişkili olmadığı gösterilmiştir (26,27).

Sonuç olarak karbamazepin ve fenobarbital tedavisi uygulanan hastalarda hipotiroidi gelişirken, valproik asid tedavisi uygulanan hastalarda tiroid hormonları

daha az etkilenmektedir. Bu nedenle karbamazepin ve fenobarbital tedavisi uygulanan epilepsili hastalarda tiroid hormonlarının takibinin uygun olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Haslam RH. Nonfebrile seizures. *Pediatr Rev* 1997; 18: 39-49.
2. Aanderud S, Strandjord RE. Hypothyroidism induced by anti-epileptic therapy. *Acta Neurol Scand* 1980; 61: 330-332.
3. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, et al. Spectrum of sub-clinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992; 92: 631-642.
4. Bouillon R, Reynaert J, Claes JH, Lissens W, De Moor P. The effect of anticonvulsant therapy on serum levels of 25-hydroxy-vitamin D, calcium, and parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 1130-1135.
5. Kruse K, Bartels H, Ziegler R, Dreller E, Kracht U. Parathyroid function and serum calcitonin in children receiving anticonvulsant drugs. *Eur J Pediatr* 1980; 133: 151-156.
6. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
7. Bentsen KD, Gram L, Veje A. Serum thyroid hormones and blood folic acid during monotherapy with carbamazepine or valproate. A controlled study. *Acta Neurol Scand* 1983; 67: 235-241.
8. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Thyroid function with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992; 33: 142-148.
9. Isojarvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rattya J, Myllyla VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 930-934.
10. Liewendahl K, Majuri H, Helenius T. Thyroid function tests in patients on long-term treatment with various anticonvulsant drugs. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978; 8: 185-191.
11. Strandjord RE, Aanderud S, Myking OL, Johannessen SI. Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1981; 63: 111-121.
12. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G, Chiarelli F. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 43-46.
13. Yuksel A, Kartal A, Cenani A, Yalcin E. Serum thyroid hormones and pituitary response to thyrotropin-releasing hormone in epileptic children receiving anti-epileptic medication. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35: 108-112.
14. Zhu SQ, Liu XM, Ruan XZ, Cai Z. Changes of thyroid hormone levels in epileptic patients. *J Tongji Med Univ* 1994; 14: 119-123.
15. Haidukewych D, Rodin EA. Chronic antiepileptic drug therapy: classification by medication regimen and incidence of decreases in serum thyroxine and free thyroxine index. *Ther Drug Monit* 1987; 9: 392-398.
16. Caksen H, Dulger H, Cesur Y, Atas B, Tuncer O, Odabas D. Evaluation of thyroid and parathyroid functions in children receiving long-term carbamazepine therapy. *Int J Neurosci* 2003; 113: 1213-1217.
17. Larkin JG, Macphee GJ, Beastall GH, Brodie MJ. Thyroid hormone concentrations in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 213-216.
18. Porter RJ. Antiepileptic drugs: historical perspective, current therapy, and clinical investigations. *Prog Clin Biol Res* 1990; 361: 1-29.
19. Ericsson UB, Bjerre I, Forsgren M, Ivarsson SA. Thyroglobulin and thyroid hormones in patients on long-term treatment with phenytoin, carbamazepine, and valproic acid. *Epilepsia* 1985; 26: 594-596.
20. Hahn TJ, Scharp CR, Halstead LR, Haddad JG, Karl DM, Avioli LV. Parathyroid hormone status and renal responsiveness in familial hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 926-937.
21. Schmitt BP, Nordlund DJ, Rodgers LA. Prevalence of hypocalcemia and elevated serum alkaline phosphatase in patients receiving chronic anticonvulsant therapy. *J Fam Pract* 1984; 18: 873-877.
22. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1003-1009.
23. Reynolds EH. Chronic antiepileptic toxicity: a review. *Epilepsia* 1975; 16: 319-352.
24. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, et al. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term antiepileptic drug therapy. *Pediatr Int* 2002; 44: 247-253.
25. Hoikka V, Savolainen K, Alhava EM, Sivenius J, Karjalainen P, Repo A. Osteomalacia in institutionalized epileptic patients on long-term anticonvulsant therapy. *Acta Neurol Scand* 1981; 64: 122-131.
26. Tjellesen L, Gotfredsen A, Christiansen C. Effect of vitamin D2 and D3 on bone-mineral content in carbamazepine-treated epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 424-428.
27. Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, et al. Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 631-637.