

Antiepileptik tedavi alan çocuklarda serum hormon düzeyleri

Bülent Ünay¹, Süleyman Kalman¹, Muhittin Serdar², Rıdvan Akın³, Erdal Gökçay⁴

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ¹Pediyatri Yardımcı Doçenti, ²Biokimya Yardımcı Doçenti, ³Pediyatri Doçenti, ⁴Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Ünay B, Kalman S, Serdar M, Akın R, Gökçay E. (Department of Pediatrics, Gülhane Military Hospital, Ankara, Turkey). Hormone levels in children receiving antiepileptic treatment. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 182-186.

It has been demonstrated that epileptic patients receiving antiepileptics can show changes in serum hormone levels. We measured the levels of sex and thyroid hormones in 67 patients with epilepsy receiving valproic acid (VPA), carbamazepine (CBZ), and VPA+CBZ and in 25 healthy age-matched controls. In the patients receiving CBZ, levels of free thyroxine were significantly lower than in the control group, with sex hormone-binding globulin significantly higher. The endocrine effects of antiepileptic drugs should be considered when starting antiepileptic drug therapy and should be monitored closely.

Key words: antiepileptics, sex hormones, thyroid hormones.

ÖZET: Antiepileptik tedavi alan epileptik hastalarda serum hormon düzeylerinde değişiklik olduğu daha önce bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada valproik asit (VPA), karbamazepin (CBZ), VPA+CBZ tedavisi alan 67 hasta ile 25 sağlıklı çocukta serum cinsiyet ve tiroid hormon düzeyleri ölçüldü. CBZ ve CBZ+VPA alan hastalarda serbest tiroksin (sT₄) düzeyleri kontrol grubuna oranla düşük bulunurken (p < 0.01), seks hormon bağlayıcı globülin düzeyleri yüksek bulundu (p > 0.01). Bu nedenle antiepileptik ilaçların endokrin etkileri olabileceği tedavi başlanırken göz önüne alınmalı ve tedavi süresince hastalar yakından izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: antiepileptikler, cinsiyet hormonları, tiroid hormonları.

Epileptik hastalarda çeşitli hormon düzeylerinin benzer yaştaki popülasyona oranla yüksek bulunduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir¹⁻³. Epileptik hastalarda sıklıkla hormonal dengesizliklere ait yakınmalar görülebilmektedir^{4,5}. Reprodüktif endokrin bozukluklar ve cinsel disfonksiyon epileptik hastalarda normal popülasyona göre daha yüksek oranda görülmektedir⁶. Bu bozukluklar epileptik hastalığın kendisine bağlı olarak oluşabileceği gibi, antiepileptik ilaçların da reproduktif endokrin disfonksiyona yol açtığı bildirilmiştir^{7,8}.

Valproik asit (VPA) ve karbamazepin (CBZ) en çok kullanılan antiepileptiklerdir. VPA hem fokal hem jeneralize nöbetlerde tercih edilirken, CBZ fokal nöbetlerde ilk seçilen ilaç olmaktadır⁹. Yapılan çalışmalarda VPA tedavisinin erişkin kadınlarda hiperandrojenizm, obezite ve polikistik over sendromuna yol açtığı gösterilmişken¹⁰, adölesan kızlarda da androjen düzeylerini yükselttiği saptanmıştır¹¹. CBZ tedavisinin de erişkinlerde seks hormon bağlayıcı globülin

(SHBG) düzeyini yükselttiği ve çocuklarda da tiroid hormon düzeylerinde düşüşe yol açtığı gösterilmiştir^{12,13}.

Çalışmaların büyük çoğunluğu VPA ve CBZ tedavisi alan erişkinlerde yapılmış olup çocuklarda ve adolesanlarda yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır^{13,14}. Bu çalışmada VPA ve CBZ'nin epileptik çocuklarda serum hormon düzeylerine etkisi olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Epilepsi tanısı ile izlenen 67 hasta çalışma kapsamına alındı. Yaş ortalaması 5.5 (2-10 yaş) olan hasta grubundan 27 hasta VPA, 21 hasta CBZ ve 19 hasta da VPA+CBZ tedavisi alıyordu. Hasta grupları en az bir yıl süreyle aynı ilaçlarla tedavi alan hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubu olarak nörolojik rahatsızlığı olmayan benzer yaş ve cinste 25 çocuk alındı (Tablo I). Daha önce başka bir antiepileptik tedavi alan, endokrinolojik hastalığı olan beyin manyetik rezonans incelemesi ile intrakraniyal lezyon

Tablo I. Grupların Özellikleri

	Sayı	Yaş	Tedavi süresi (Yıl)	BMI (kg/m ²)	Cins E/K
VPA	27	6.2 ± 1.2	1.7 ± 0.6	16.6 ± 2.3	12/15
CBZ	21	5.7 ± 1.1	1.9 ± 0.8	15.6 ± 1.8	10/11
VPA+CBZ	19	5.1 ± 0.9	2.1 ± 0.9	16.3 ± 1.7	10/9
Kontrol	25	5.8 ± 1.2	—	15.4 ± 2.1	12/13

VPA: valproik asit, CBZ: karbamazepin, BMI: beden kitle indeksi.

saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların aileleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve izin alındı.

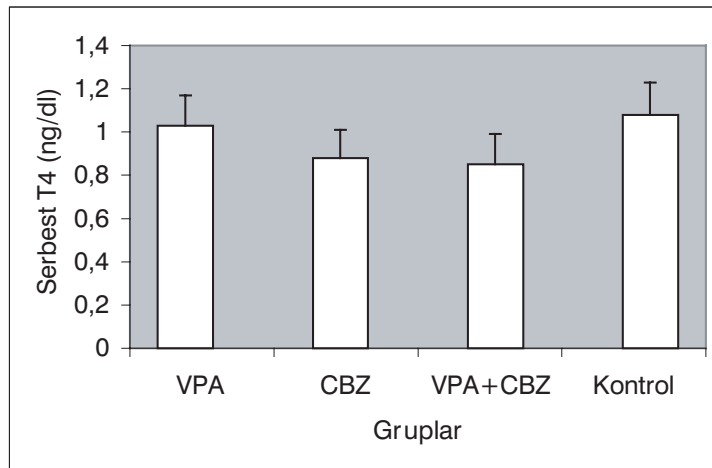
Uluslararası Epilepsi Sınıflamasına¹⁵ göre 36 hasta jeneralize epilepsi, 31 hasta parsiyel epilepsi tanısı ile izleniyordu. Serum düzeyi ortalaması CBZ için 7.2 ± 1.7 µg/ml, VPA için 67,3 ± 3,5 µg/ml bulundu. Hormon düzeyi ölçümleri için aç karnına sabah saat 8 ile 10 arasında venöz örnekler alındı. Tüm hastalarda ve kontrol grubunda serbest triiodotironin (sT₃), serbest tiroksin (sT₄), tiroid stimulan hormon (TSH), follikül stimulan hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), östradiol düzeyleri immünokemilüminesan ölçüm tekniği ADVIA Centaur (Bayer Corporation, Tarrytown, NY) cihazında, SHBG immünokemilüminesan teknik ile IMMULITE 1000'de (DPC-Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA), serbest testosteron ise radioimmünassay kiti (Diagnostic System Laboratories, Texas, USA) ile ölçüldü.

Tüm verilerin ortalama ve standart sapmaları alındı. İstatistiksel değerlendirmede tek yönlü varyans analizi (ANOVA), Post-hoc işlemlerde Tamhane yöntemi uygulandı.

Bulgular

Hasta gruplarının ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve tedavi süreleri benzer bulundu. Beden kitle indeksi ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı. Erkek ve kız cinsiyetler arasında da belirgin bir farklılık yoktu (Tablo I).

Serum T₃, TSH, FSH, LH, testosteron ve östradiol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Bütün testler için p>0.05). Serum sT₄ düzeyi ortalamaları CBZ grubunda VPA grubuna ve kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.01). Benzer olarak CBZ+VPA grubunun sT₄ düzeyi ortalamaları da hem VPA hem de kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşüktü (p<0.01). VPA ile kontrol grubu arasında ve CBZ ile VPA+CBZ grubu arasında sT₄ düzeyleri açısından önemli fark saptanmadı (p>0.05) (Şekil 1). Serum SHBG düzeyi ortalamaları CBZ grubunda VPA grubuna ve kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.01). CBZ+VPA grubunun SHBG düzeyleri de VPA grubu ve kontrol grubuna oranla yüksek saptanırken (p<0.01), VPA ile kontrol grubu arasında ve CBZ ile CBZ+VPA grubu arasında SHBG düzeyleri açısından önemli bir farklılık saptanmadı (Tablo II, Şekil 2).

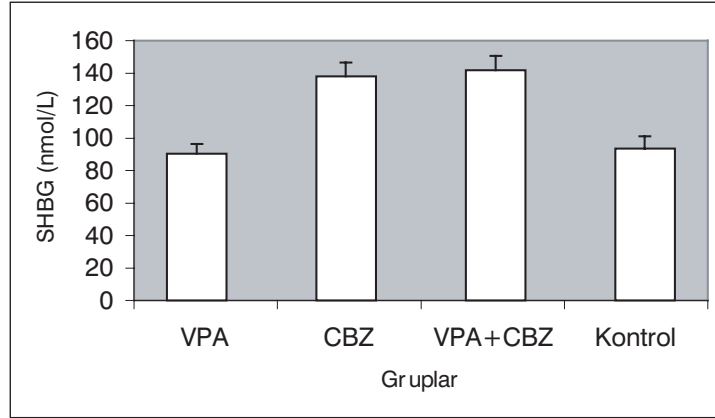


Şekil 1. Grupların sT4 düzeyleri.

Tablo II. Grupların Serum Hormon Düzeyleri

	VPA	CBZ	VPA+CBZ	Kontrol	P
Serbest T ₃ (pg/ml)	3.84 ± 0.35	3.67 ± 0.40	3.58 ± 0.51	3.77 ± 0.42	> 0.05
Serbest T ₄ (ng/dl)	1.03 ± 0.14	0.88 ± 0.13	0.85 ± 0.14	1.08 ± 0.15	*
TSH (iIU/ml)	2.93 ± 0.27	2.98 ± 0.33	3.07 ± 0.42	2.88 ± 0.37	> 0.05
FSH (mIU/ml)	2.12 ± 0.17	2.07 ± 0.21	2.21 ± 0.43	2.15 ± 0.23	> 0.05
LH (mIU/ml)	0.85 ± 0.13	0.91 ± 0.15	0.80 ± 0.17	0.94 ± 0.12	> 0.05
Serbest testosteron (pg/ml)	0.60 ± 0.17	0.52 ± 0.20	0.50 ± 0.13	0.48 ± 0.22	> 0.05
Estradiol (pg/ml)	9.33 ± 0.73	11.25 ± 1.02	11.35 ± 1.07	10.70 ± 0.95	> 0.05
SHBG (nmol/L)	90.51 ± 5.9	138.10 ± 8.3	141.78 ± 8.7	93.6 ± 7.5	*

*VPA ile CBZ: p<0.01, VPA ile VPA+CBZ: p< 0.01, VPA ile kontrol: p>0.05, CBZ ile kontrol: p<0.01, CBZ ile VPA+CBZ: p>0.05, VPA+CBZ ile kontrol: p<0.01.



Şekil 2. Grupların seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyleri.

Tartışma

Epileptik hastalarda endokrin bozukluklar birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur. Deneysel çalışmalar özellikle steroid hormonların santral sinir sistemindeki nöronlarla etkileşime girebildiklerini ve nöronal eksitabilite ve protein sentezini azalttığını göstermiştir^{4,5}. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda östrojenin epileptik etkisi olduğu gösterilmiş; parsiyel epilepsili kadınlarda yapılan çalışmada intravenöz verilen östrojenin EEG değişikliklerine yol açtığı belirlenmiştir³. Özellikle temporal epilepsili hastalarda hipotalamik-hipofizer aksın etkilenmesi sonucu endokrin bozuklukların ortaya çıkabileceği savunulurken, anti epileptik ilaçların da hormonal dengeyi bozabileceği ileri sürülmektedir⁸. Anti epileptikler hormon bağlayıcı protein düzeyini yükselterek serbest dolaşan hormon düzeyini düşürmekte ve hepatik mikrozomal enzim sistemini indükleyerek steroid hormonların metabolizmasını arttırmaktadır¹⁶.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında sT₃ ve TSH düzeyleri arasında belirgin bir farklılık gözlenmezken, sT₄ düzeyleri CBZ ve VPA+CBZ tedavisi alan gruplarda VPA grubu ve kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük bulundu. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş ve serum sT₃, TSH düzeyleri normal bulunurken sT₄ düzeyleri düşük saptanmıştır^{1,13,16}. Çocuklarda yapılan bir çalışmada CBZ ve VPA alan 37 hastada tiroid fonksiyonları incelenmiş ve VPA tedavisi alan hastalarda normal sT₄, sT₃, TSH değerleri elde edilirken, CBZ ve CBZ+VPA alan hastalarda sT₄ düzeylerinin düşük; sT₃, TSH düzeylerinin normal sınırlarda olduğu bildirilmiştir⁵. Eiris-Punal ve arkadaşları¹⁷ yaptıkları çalışmada ise hem CBZ hem de VPA tedavisi alan çocuk hastalarda sT₄ düzeylerinin düşük TSH düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlar ve bu hastalarda subklinik hipotiroidizm olabileceğini

belirtmişlerdir. Serum sT_4 düzeyinin CBZ alan hastalarda düşük bulunmasının ilacın karaciğerde tiroid hormon metabolizmasını hızlandırması ile ilişkili olduğu savunulmuştur. Diğer bir açıklamada ise T_3 düzeylerinin etkilenmediği belirtilerek T_4 'ün periferde T_3 'e dönüşümünde artış olması nedeniyle T_4 düzeylerinde düşme olduğu ileri sürülmüştür¹.

Cinsiyet hormonları açısından tedavi grupları ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. CBZ ve VPA+CBZ grubunda dikkati çeken bir bulgu SHBG düzeyinin VPA grubu ve kontrol grubuna oranla yüksek olmasıydı. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş; CBZ, fenitoin, fenobarbital ve primidonun SHBG düzeyini yükselttiği, VPA ve diazepamın ise SHBG düzeyine etkisi olmadığı ortaya konulmuştur^{1,18}. Cinsiyet hormonlarının yaklaşık %98'i SHBG ve albümine bağlanmakta ve SHBG düzeyindeki değişiklikler östradioldan çok testosteron ve progesteron düzeylerini etkilemektedir. Kronik antiepileptik tedavi sırasında bu hormonların düzeylerinin düşmesinin artmış globülin düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir¹⁸. Bilindiği gibi SHBG karaciğerde sentezlenmektedir; CBZ de karaciğer mikrozomal enzim sisteminin etkili bir uyarandır. Bu nedenle CBZ muhtemelen SHBG'nin doğrudan karaciğerde sentezini artırarak kandaki düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır. Bir grup araştırmacı da SHBG düzeylerinin cinsiyet hormonlarının metabolizmasındaki artışa sekonder olarak yükseldiğini savunmaktadır⁴. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak VPA ile SHBG düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı. VPA'nın karaciğer enzimleri üzerinde etkisi olmaması nedeniyle SHBG düzeyleri üzerinde etkili olmadığı savunulmakta, bu da CBZ'nin enzim indüksiyonu yolu ile SHBG yükselişine yol açtığı görüşünü desteklemektedir.

Erişkinlerde yapılan çeşitli çalışmalarda VPA, CBZ ve fenitoinin değişen oranlarda cinsiyet hormonlarının düzeylerini etkilediği saptanmıştır¹⁹. Çocuklarda bu konuda yapılmış çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Vainionpaa ve arkadaşları¹¹ 8-18 yaş arası 41 hastada yaptıkları çalışmada VPA alan prepubertal, pubertal ve postpubertal kızlarda serum testosteron düzeylerinin yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Ek olarak VPA alan postpubertal kızların kontrollere oranla daha obez olduğu saptanmış ve VPA'nın kızlarda hiperandrojenizm ve obeziteye yol açtığı, bu durumun da pubertal maturasyonu etkileyebileceği ileri sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda çocuk hasta gruplarında cinsiyet hormon düzeyleri ile antiepileptik tedavi arasında bir korelasyon kurulamadı. Bu bulgular gerek VPA gerekse CBZ monoterapileri ve politerapinin çocukluk yaş gruplarında seks hormonları üzerinde belirgin etkisinin olmadığı görüşünü desteklemektedir. Bizim hasta gruplarının genelde prepubertal hastalar olması, özellikle bu yaş grubunda hormonal etkilenme olmadığı savını güçlendirmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda VPA tedavisi alan çocuklarda tiroid ve cinsiyet hormon düzeyleri ile taşıyıcı protein düzeylerinde değişim olmazken, CBZ ve VPA+CBZ tedavisi alan çocuklarda ise serum T_4 düzeyleri düşük bulunurken SHBG düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu nedenle özellikle uzun süreli CBZ tedavisi alan hastalarda tiroid hormonları ve SHBG düzeylerinde değişim olabileceği göz önünde tutulmalı ve klinik bulgular varsa hastalar yakından izlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllyla VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. Arch Neurol 1990; 47:670-676.
2. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, et al. Effects of valproate, phenobarbital and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. Clin Neuropharmacol 1998; 21: 52-58.
3. Morrell MJ. Hormones and epilepsy through the lifetime. Epilepsia 1992; 33 (Suppl): S49-61.
4. Fenwick PB, Toone BK, Wheeler MJ, Nanje MN, Grant R, Brown D. Sexual behaviour in a centre for epilepsy. Acta Neurol Scand 1985; 71: 428-435.
5. Cramer JA, Jones EE. Reproductive function in epilepsy. Epilepsia 1991; 32 (Suppl): S19-26.
6. Webber MB, Hauser WA, Ottman R, Angeners JF. Fertility in persons with epilepsy: 1935-1974. Epilepsia 1986; 27: 746-752.
7. Penovich PE. The effects of epilepsy and its treatment on sexual and reproductive function. Epilepsia 2000; 41 (Suppl): S53-61.
8. Stoffel-Wagner B, Bauer J, Flugel D, et al. Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. Epilepsia 1998; 39: 1164-1173.
9. Aysun S. Epilepsi tedavisi. Katkı Pediatri Dergisi 1994; 15: 529-552.
10. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. Ann Neurol 1996; 39: 579-584.
11. Vainionpaa LK, Rattya J, Knip M, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. Ann Neurol 1999; 45: 444-450.

12. Isojarvi JI, Repo M, Pakarinen AJ, Lukkarinen O, Myllyla VV. Carbamazepine, phenytoin, sex hormones and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 676-681.
13. 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.
14. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, et al. Serum sex hormone levels in young male patients with epilepsy receiving carbamazepine and valproic acid and after their withdrawal. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 871-872.
15. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
16. Beastall GH, Cowan RA, Gray JM, Fogelman I. Hormone binding globulins and anticonvulsant therapy. *Scott Med J* 1985; 30: 101-105.
17. Eiris-Punal J, Del-Rio Garma M, Del-Rio Garma MC, et al. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia* 1999; 40: 1761-1766.
18. Ramsay RE, Slater JD. Effects of antiepileptic drugs on hormones. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl 6): S60-70.
19. Rattya J, Pakarinen AJ, Knip M, et al. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment. *Neurology* 2001; 57: 440-444.