

Karbamazepin ve Valproat Tedavisi Alan Çocuklarda İmmunolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi*

Ali BOZ¹, Serap KARASALİHOĞLU², Betül ACUNAŞ², Betül BİNER³, Ülfet.VATANSEVER⁴

ÖZET

Amaç: Antiepileptik ilaçlardan karbamazepin ve sodyum valproatın immun sisteme etkilerini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Anabilim Dalımız Nöroloji Polikliniğinden karbamazepin ve valproat tedavisi başlanan 64 olguda bu ilaçların immun sisteme etkilerini belirlemek için serum IgG, IgA, IgM, kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) düzeyleri saptandı. Günlük doz, kullanım süresi, kan ilaç düzeyi ile olan ilişkisi araştırıldı. Kontrol grubu olarak 25 non-epileptik hasta seçildi.

Bulgular: Valproat grubunda serum IgG, IgA, IgM düzeylerinde kontrol ve karbamazepin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Karbamazepin grubunda serum IgM düzeyleri, kontrol ve valproat grubuna göre anlamlı düşüktü ($p<0,05$). IgG ve IgA düzeylerinde ise farklılık yoktu. Valproat ve karbamazepin grubunda C4 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü ($p<0,05$). C3 düzeyleri arasında farklılık bulunamadı. Günlük doz, ilaç kan düzeyi ve kullanma süresiyle parametreler arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuç: Uzun dönem antikonvulsif ilaç kullanımı sırasında, bu ilaçların immünolojik sistem üzerine etkilerinin göz önünde bulundurulmasının uygun olacağı sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Karbamazepin, sodyum valproat, immünglobulinler, kompleman

SUMMARY

IMMUNOLOGIC PARAMETERS IN CHILDREN TREATED WITH CARBAMAZEPINE AND VALPROATE

Purpose: To evaluate the effect of carbamazepine and valproate on immune system.

Methods: Serum concentrations of immunoglobuline G (IgG), immunoglobuline M (IgM), immunoglobuline A (IgA), complement factor 3 (C3), complement factor 4 (C4) and their relation with daily dosage, duration of usage and serum levels of these drugs were determined in 64 epileptic patients who were followed up by the Neurology out-patient clinic. Control group consisted of 25 non-epileptic patients.

Results: There was no statistically significant difference between the valproate and the control groups in terms of serum IgG, IgM, IgA levels, whereas serum IgM levels were significantly lower in carbamazepine group when compared with the valproate and control groups ($p<0,05$). Serum C4 levels were significantly lower in both study groups when compared with the control group ($p<0,05$). No difference was noted among the groups with respect to C3 levels. Besides no correlation has been detected among serum concentrations of these parameters, duration of usage and serum levels of these drugs.

Conclusion: During long term usage of these anti-epileptic drugs, their effect on immunologic system must be taken into consideration.

Key words: Carbamazepine, sodium valproate, immunoglobuline, complement

GİRİŞ

Epilepsi tedavisinde son 30 yıldır büyük başarılar elde edilmiştir. Bunun nedeni elektrofizyolojik tanı yöntemlerinin kliniğe girmesi, epilepsinin çeşitli tiplerinin ayırt edilebilmeleri, konvülsiyonların patofizyolojilerinin daha iyi

bilinmesi, transmitter substansların keşfi ve buna dayanarak değişik etkili antikonvulsif ilaçların geliştirilmesidir (1).

Antiepileptik ilaçların 20.yüzyılın başlarında kullanıma girmesiyle birçok nöbet tipine karşı başarılı sonuçlar alınmıştır. Bununla birlikte

* XLI. Milli Pediatri Kongresi (27-30 Haziran 1997, Van)

1: Uz. Dr. , Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

2: Doç. Dr. , Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

3: Yrd. Doç. , Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

4: Araş. Gör. , Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

tüm ilaç tedavilerinde olduğu gibi burada da yan etki sorunu gündeme gelmiştir. Antiepileptik ilaçların kullanımına bağlı yan etkiler 1970'li yıllardan beri araştırılmaktadır (2,3). Oluşan yan etkiler; akut gelişen dozdan bağımsız idiosenkrazi reaksiyonları ve genellikle ilaç dozu ile ilişkili olan kronik yan etkiler olmak üzere iki grupta toplanır (4-7).

Antiepileptik ilaçların en sık yan etkisi santral sinir sistemi üzerinedir. Bunun dışında deri, endokrin sistem, iskelet sistemi, bağ dokusu, gastrointestinal sistem, hematolojik sistem ve immun sistem üzerine yan etkileri saptanmıştır.

Bu çalışmada antiepileptik ilaçlardan karbamazepin ve valproatın immun sisteme olan yan etkilerini serum IgG, IgA, IgM, C3, C4 düzeylerini ölçerek saptadık. Bu parametrelerin günlük doz, kullanım süresi ve ilaç kan düzeyi ile olan ilişkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Nöroloji Polikliniğinden epilepsi tanısı ile izlenen ve antiepileptik tedavi alan 64 olgu üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya en az altı ay süreyle antiepileptik ilaç alan hastalar alındı. Vakaların tümünde son bir ay içerisinde nöbet geçirmemiş olması şartı arandı. Ayrıca ilaçlarını düzenli kullanmayan, yeterli dozlarda almayan, birden fazla ilaçla tedavi gören ve ilaç kesilme döneminde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Olguların hiç birinde antiepileptik ilaç kullanımı dışında ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Kontrol grubunu, kronik bir hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, polikliniğimize sağlam çocuk muayenesine gelmiş

25 çocuk oluşturdu.

Valproat ve karbamazepinin immun sisteme olan etkilerini serum IgG, IgA, IgM, C3, C4 düzeyleri ile saptadık ve günlük doz, kullanım süresi, kan ilaç düzeyi ile ilişkisini araştırdık.

Immunglobulin ve kompleman düzeyleri radial immundifüzyon yöntemiyle Behring firmasının kitleri kullanılarak Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında çalışıldı.

Valproat ve karbamazepin kan düzeyleri Tıp Fakültesi Farmakoloji laboratuvarında TDX-FLX kitleri ile çalışan TDX Analyzer otoanalizöründe ölçüldü.

Parametrelerin ortalamaları ve bağıntıların anlamlılığı student t testi ile değerlendirildi. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

BULGULAR

Çalışma grubunu valproat tedavisi alan 33, karbamazepin tedavisi alan 31 olgu oluşturdu. Valproat alan 33 olgunun 15'i (%45.5) erkek, 18'i (%54.5) kız olup yaş ortalaması 65.04 ± 43.80 (6-192) ay idi. Karbamazepin alan 31 olgunun 14'ü (%45.2) erkek, 17'si (% 54.8) kız olup yaş ortalaması 79.08 ± 24.60 (36-144) ay idi (Tablo 1).

Kontrol grubunu 11'i (% 44) erkek, 14'ü (%56) kız toplam 25 sağlıklı çocuk oluşturdu. Yaş ortalaması 75.60 ± 27.60 (36-144) ay idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında valproat ve karbamazepin alan gruplarda yaş ve cins açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Valproat grubundaki hastaların serum IgA, IgG, IgM ortalamaları sırayla 1.33 ± 0.71 (0.36-2.74) gr/lt, 12.26 ± 1.91 (8.55-16.9) gr/lt, 1.88 ± 0.67 (0.77-3.25) gr/lt, serum ortalama C3 konsantrasyonu 0.77 ± 0.25 (0.45-1.30) gr/lt, ortalama C4 konsantrasyonu 0.28 ± 0.13 (0.11-0.75) gr/lt olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 1: Valproat, karbamazepin ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Karbamazepin	Valproat	Kontrol
Olgu sayısı	31	33 ¹	25
Cinsiyet			
Kız (%)	14 (45.2)	15 (45.5) ¹	11 (44)
Erkek (%)	17 (54.8)	18 (54.5)	14 (56)
Yaş (ay)*	79 ± 24.6	65 ± 43.8 ¹	75.6 ± 27.6

* Ort \pm SD

¹ $p > 0.05$; karbamazepin, valproat vs kontrol

Table II: Karbamazepin ve Valproat gruplarının serum immunglobulin ve kompleman düzeylerinin kontrol grubu ve birbirleri ile karşılaştırılması

	Karbamazepin n=33	Valproat n=31	Kontrol n=25
IgA (gr/lt)*	1.4 ± 0.5 (0.5 - 2.25)	1.3 ± 0.7 (0.4 - 2.7)	1.5 ± 0.8 (0.7 - 2.9)
IgG (gr/lt)*	11.6 ± 2.5 (6.8 - 16.3)	12.3 ± 1.9 (8.5 - 17)	12.4 ± 2.2 (11 - 14.2)
IgM (gr/lt)*	1 ± 0.45 ^{1,2} (0.2 - 2)	1.9 ± 0.7 (0.8 - 3.2)	2 ± 0.7 (0.9 - 2.6)
C ₃ (gr/lt)*	0.7 ± 0.3 (0.4 - 1.25)	0.8 ± 0.25 (0.45 - 1.3)	0.8 ± 0.2 (0.45 - 1.2)
C ₄ (gr/lt)*	0.4 ± 0.2 ³ (0.1 - 0.9)	0.3 ± 0.13 ³ (0.1 - 0.75)	0.5 ± 0.2 (0.3 - 1.25)

* Ort±SD (max - min)

1 p<0.05; karbamazepin vs kontrol

2 p<0.05; karbamazepin vs valproat

3 p<0.05; karbamazepin, valproat vs kontrol

Karbamazepin grubunda serum IgA, IgG, IgM ortalamaları sırayla 1.40±0.51 (0.52-2.25) gr/lt, 11.58±2.56 (6.8-16.30) gr/lt, 1.02±0.45 (0.19-2.05) gr/lt, ortalama serum C3 konsantrasyonu 0.73±0.27 (0.42-1.25) gr/lt, ortalama serum C4 konsantrasyonu 0.40±0.21 (0.12-0.86) gr/lt olarak bulundu (Tablo 2).

Kontrol grubunda serum IgA, IgG, IgM ortalamaları sırayla 1.54±0.77 (0.66-2.88) gr/lt, 12.44±2.18 (11.04-14.22) gr/lt, 2.08±0.66 (0.92-2.66) gr/lt, ortalama serum C3 konsantrasyonu 0.76±0.21 (0.45-1.20) gr/lt, ortalama serum C4 konsantrasyonu 0.49±0.17 (0.30-1.25) gr/lt olarak bulundu (Tablo 2).

Serum IgA ve IgG düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Serum IgM düzeyleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında karbamazepin grubunda anlamlı düşük bulundu (p<0.05).

C3 düzeyleri karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile her iki çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05).

C4 düzeyleri kontrol grubuna göre her iki çalışma grubunda da istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0.05).

Valproat kullanan hastaların aldıkları ilaç dozu ortalaması 17.45±4.27 (10-30) mg/kg/gün, kan valproat düzeyi ortalaması 67.45±13.00 (40-88)

mg/ml, ilacın ortalama kullanım süresi 14.52±5.88 (7-30) ay olarak saptandı.

Karbamazepin kullanan hastaların aldıkları ilaç dozu ortalaması 16.32±3.58 (10-25) mg/kg/gün, kan karbamazepin düzeyi ortalaması 6.37±1.19 (4-85) mgr/dl, ilacın ortalama kullanım süresi 16.32±6.84 (7-36) ay saptandı.

Çalışma grubundaki parametreler karşılaştırıldığında, aldıkları ilaç dozu, kan düzeyi ve kullanım süresi açısından anlamlılık saptanmadı.

TARTIŞMA

Epilepsi değişik nedenlerle nöronal hücrelerin anormal elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan epizodik serebral disfonksiyondur (8). Son 20 yılda konvülsiyonların kontrolünde büyük başarılar elde edilmiştir. Her yeni bulunan ilaçla birlikte yan etkileri sorunu gündeme gelmektedir. Antiepileptik ilaç tedavisi sırasında görülen yan etkiler üç grupta toplanabilir: 1- Antiepileptik ilaçlar yüksek dozlarda verildiğinde hemen bütün hastalarda oluşan yan etkiler; 2-Antiepileptik ilaçların tedavi dozunda oluşan yan etkileri; 3- İdyosenkrazik ve allerjik reaksiyonlar (1). Antiepileptik ilaçların santral sinir sistemi, deri, endokrin sistem, iskelet sistemi, bağ dokusu, gastrointestinal sistem, hematolojik sistem ve immün sistem üzerine yan etkileri saptanmıştır (3,5,7,9,10).

Antiepileptik ilaçlardan karbamazepin ve valproatın immün sisteme olan etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptığımız çalışmada karbamazepin alan 31 olgu incelendiğinde serum IgA ve IgG düzeylerinde değişiklik saptanmadı. Serum IgM düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu. Çalışmamızda valproat tedavisi alan 33 olgunun hiçbirinde serum immünglobulin düzeylerinde değişiklik bulunmadı.

Gilhus ve arkadaşları 5'i çocuk toplam 30 hastada karbamazepin tedavisinin birinci ayı sonunda serum IgA ve IgM düzeylerinin düştüğünü, ancak 4.cü aya gelindiğinde immünglobulin düzeylerinin tekrar tedavi başlangıç düzeylerine yükseldiğini göstermişlerdir. Tedavi süresince serum IgG düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır (11).

Tütüncüoğlu ve arkadaşları tarafından 1990 yılında yapılan bir çalışmada çocuk yaş grubunda 30 epileptik olgu tedavi altına alınmış, karbamazepin alan grupta IgM ve IgG düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır (12).

Pacifici ve arkadaşları, karbamazepinin immün sisteme olan etkisini araştırmak için yaşları 18 ile 40 arasında olan 39 epileptik hastaya karbamazepin tedavisi vermiş, ilacın serum IgG konsantrasyonunu etkilemediğini, doğal öldürücü hücrelerin aktivitesini, nötrofillerin fagositoz ve öldürme yeteneğini arttırdığını göstermiştir (13).

Başaran ve arkadaşları tarafından 1994 yılında yapılan bir çalışmada karbamazepin alan 22, fenitoin alan 30, tedavi verilmeyen 38 epileptik hasta ve sağlıklı 40 hasta hücrel ve humoral

immüniteleri açısından karşılaştırılmış, karbamazepin alan grupta IgM düzeyleri diğerlerine göre anlamlı düşük bulunmuştur (14).

Valproatın serum immünglobulin düzeylerine etkisini Garzon ve arkadaşları araştırmışlar, yaşları 1-75 arasında değişen 28 epileptik hastanın hiçbirinde IgA, IgG, IgM düzeylerinde değişiklik bulamamışlardır (15).

Bostantjopoulou ve arkadaşları karbamazepin kullanan olgularda IgG ve IgM düzeyinin arttığını, valproat kullanan hastalarda ise sadece IgM düzeyinin arttığını göstermişlerdir (16). Çalışmamızda C3 ve C4 düzeyleri tüm gruplarda tarandı. C3 düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. C4 ise valproat ve karbamazepin alan gruplarda, kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. Bostantjopoulou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada karbamazepin ve valproat kullanımına bağlı C4 düzeylerinde düşme gözlenmiştir (16). Başaran ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptığı bir çalışmada C3 düzeyleri, kontrol grubuna göre tedavi verilmeyen epileptiklerde ve karbamazepin tedavisi alan grupta yüksek saptanmış, C4 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (14). Günlük doz, ilaç kan düzeyi ve kullanma süresiyle parametreler arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda karbamazepin ve valproatın immün sisteme olan etkilerini araştırıldı. Uzun dönem antikonvulsif ilaç kullanımı sırasında, bu ilaçların immünolojik sistem üzerine etkilerinin göz önünde bulundurulmasının uygun olacağı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Apak S: Pediatrik Epileptoloji. İstanbul: Nobe! Tıp Kitabevi, 1986: 441-527.
2. Reynolds EH: Chronic Antiepileptic Toxicity. A review. *Epilepsia*. 1975;16:319-352.
3. Beghi E et al: Adverse reactions to antiepileptic drugs: A follow-up study of 355 patients with chronic antiepileptic drug treatment. *Epilepsia*. 1988; 29:787-793.
4. Pellock JM: Efficacy and adverse effects of antiepileptic drugs. *Pediatric Clinics of North America*. 1989;36:435-447.
5. Pellock JM: Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia(suppl)*. 1987;28:64-70.
6. Dam M: Side effects of drug treatment in epilepsy. In Silanpaa M, Johannessen SI, Blennow G, Dam M. *Paediatric Epilepsy*. Wrightson Biomedical Publishing Ltd. Petersfield. 1990:285-288.
7. Pellock JM: Antiepileptic drug therapy in the United States: A review of clinical studies and unmet needs. *Neurology (Suppl 2)*1995; 45:17-24.
8. Yalaz K: Çocukluk çağı nöbetlerine genel bakış. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1994;6:447-551.
9. Smith MC, Bleck TP: Convulsive disorders: Toxicity of anticonvulsants. *Clinical Neuropharmacology*. 1991;14(2):97-115.
10. Özkara C, Dreifuss FE, Apperson HC: Changes in red blood cells with valproate

- therapy. *Acta Neurol Scand.* 1993;88:210-212.
11. Gilhus NE, Stradjord RE, Aarli JA: The effect of carbamazepine on serum immunoglobulin concentrations. *Acta Neurol Scandinav.* 1982;66:172-179.
 12. Tütüncüoğlu S, Meral A, Özgür T: Antikonvülzan ilaçların serum immünglobulin düzeylerine etkisi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 1990;29(1):43-45.
 13. Pacifici R, Paris L, Di Carlo S, Pichini S, Zuccaro P: Immunologic aspect of carbamazepine treatment in epileptic patients. *Epilepsia.* 1991;32(1):122-127.
 14. Başaran N, Hıncal F, Kansu E, Ciger A: Humoral and cellular immune parameters in untreated and phenytoin-or carbamazepine-treated epileptic patients. *Int J and Immunopharmacol.* 1994; 16(12):1071-1078.
 15. Garzon P, Gonzales-Cornejo S, Roman-Maldonado S, Navarro-Ruiz A: Valproic acid and phenytoin effects on serum proteins and immunoglobulins of epileptic patients. *Gen Pharmac.* 1985;16(4):411-413.
 16. Bostantjopoulou S, Hatzizisi O, Argyropoulou O et. Al: Immunological parameters in patients with epilepsy. *Funct Neurol.* 1994;9(1):11-16.