

Epilepsi Hastalarında Karbamazepin ve Valproik Asit Kullanımının Serum İmmünoglobulinleri Üzerine Etkisi

The Effect of Valproic Acid and Carbamazepine At Serum Immunoglobulines in Epileptic Patients

Hicran BULUT, Yılmaz ÇETİNKAYA, Gülmisal FİLİZ, Kemal TUTKAVUL, Hülya TİRELİ

Epilepsi 2006;12(1):27-31

Amaç: Bu çalışmada karbamazepin ve valproik asit kullanan epileptik hastalarda, tedavinin serum immünoglobulinleri üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya, en az altı ay süreyle karbamazepin ya da valproik asit monoterapisi alan 60 epilepsi hastası (25 erkek, 35 kadın; ort. yaş 29.03 ± 12.7 ; dağılım 15-60) ile 30 kişiden oluşan (21 kadın, 9 erkek; ort. yaş 29.27 ± 9.5 ; dağılım 18-60) sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastaların ve kontrollerin serum IgG, IgA, IgM düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Karbamazepin ve valproik asit kullanan hasta gruplarıyla kontrol grubu arasında, serum IgA ve IgM ortalama değerleri açısından anlamlı farklılık görülmedi. Valproik asit kullanan grubun IgG ortalama değeri, karbamazepin kullanan gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Kullanılan antiepileptiklerin dozları ve kullanım süreleriyle serum IgA, IgM, IgG değerleri arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç: Karbamazepin kullanan hastalarda serum immünoglobulinlerinde belirgin değişiklik yoktu. Valproik asit kullanan hastalarda ise IgG düzeyinde yaşla birlikte artış gösteren yükseklik saptandı. İmmün sistemde antiepileptiklerin kullanımına bağlı oluşabilecek değişiklikler, tekrarlayıcı enfeksiyonlar, otoimmün ve neoplastik hastalıklar gibi patolojilerin oluşmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle karbamazepin ve valproik asit kullanan epilepsi hastalarında, serum immünoglobulinlerinin takibinin yapılması önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Karbamazepin, epilepsi/ilaç tedavisi/immünoloji; immünoglobulin; valproik asit.

Objectives: The aim of this study is to investigate the effects of antiepileptic drugs at serum immunoglobulins in epileptic patients who were using carbamazepine and valproic acid comparing.

Patients and Methods: Sixty epileptic patients (25 males, 35 females; mean age 29.03 ± 12.7 ; range 15 to 60 years) taking carbamazepine or valproic acid and control group existing of 30 people (21 females, 9 males; mean age 29.27 ± 9.5 ; range 18 to 60 years) were included at this study. The serum IgG, IgA and IgM levels of the patients and healthy normals were screened.

Results: The average levels of serum IgA and IgM of the patients taking carbamazepine or valproic acid monotherapy were not statistically different from the control group. Serum IgG levels of the patients who were taking valproic acid monotherapy were higher than the patients taking carbamazepine monotherapy and the control group. There was no correlation between the serum IgG, IgM and IgA levels and dosage and the duration of drug consumption.

Conclusion: There was no difference at the levels of immunoglobulins at the patients taking carbamazepine. IgG levels of the valproic acid users were higher and these levels had become evident as the patient got older. The interactions at immunoglobulins caused by antiepileptics might be the reason of recurrent infections, neoplasms and autoimmune diseases. We had concluded that the screening of immunoglobulin levels at patients using antiepileptic drugs such as carbamazepine or valproic acid during follow up were important.

Key Words: Carbamazepine; epilepsy/drug therapy/immunology; immunoglobulins; Valproic acid.

Dergiye geliş tarihi: 26.09.2005 Düzeltme isteği: 01.11.2005 Yayın için kabul tarihi: 15.11.2005

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği.

İletişim adresi: Dr. Yılmaz Çetinkaya, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği, 34717 Üsküdar, İstanbul.
Tel: 0216 - 414 45 02 / 1425 Faks: 0216 - 346 05 82 e-posta: yilmaz1614@yahoo.com

Antiepileptikler, uzun süreli ve bazı durumlarda ömür boyu kullanımı gerektiren ilaçlardır. Bu nedenle seçilecek tedavide, etkinliğin yanı sıra ilaçların yan etkileri önem taşımaktadır. Günümüzde kullanılan ve geliştirilmekte olan antiepileptik ilaçların merkezi sinir sistemi, kemik iliği, bağ dokusu, genitouriner ve gastrointestinal sistem fonksiyonları üzerine olan yan etkilerine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Antiepileptiklerin immün sistem üzerine olan yan etkileri de araştırılmış, farklı sonuçlara varılmıştır.^[1,2]

Bu ilaçların immün sistem üzerindeki etkileri uzun süredir bilinmektedir. Fenitoinin immün sistem üzerine baskılayıcı etkisi net olarak ortaya konmuştur, ancak karbamazepin ve valproik asitle yapılan çalışma sonuçları çelişkilidir. Antiepileptik kullanımına bağlı hipogammaglobulinemi gelişiminde; T ve B lenfositlerin sayısında düşme, B-lenfosit maturasyonunda azalma ya da bizzat immünoglobulin sentezinde defekt gibi nedenler öne sürülse de immün sistemdeki değişimlerin mekanizması net değildir.^[3-5]

Bu konudaki çalışmaların çelişkili sonuçları nedeniyle, bu çalışmada; karbamazepin ve valproik asit kullanan epileptik hastalarda tedavinin serum IgG, IgA ve IgM düzeylerine etkisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, en az altı ay süreyle karbamazepin ya da valproik asit monoterapisi alan 60 hasta (25 erkek, 35 kadın; ort. yaş 29.03±12.7; dağılım 15-60) alındı. Hastaların 30'u (15'i kadın, 15'i erkek) karbamazepin ve 30'u (20'si kadın, 10'u erkek) valproik asit monoterapisi alıyordu.

Kontrol grubunu ise herhangi bir hastalığı olmayan 30 sağlıklı kişi (21 kadın, 9 erkek; ort. yaş 29.27±9.5; dağılım 18-60) oluşturdu. Hastaların ve kontrol grubunun sistemik ve nörolojik bakıları, hemogram ve rutin biyokimya incelemeleri yapıldı.

Tüm gruplardan sabah açlıkta kan alınarak, serum IgG, IgA, IgM düzeylerine bakıldı. Serum immünoglobulinleri immüno türbidimetrik yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı.

BULGULAR

Grupların yaş ve cinsiyetlere göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Laboratuvarımızın normal değerleri IgG: 552-1631 mg/dl, IgM: 33-293 mg/dl ve IgA: 65-421 mg/dl idi (Tablo 1).

IgA ortalaması karbamazepin grubunda 184.5±83.2 mg/dl; valproat grubunda 178.0±64.4 mg/dl; kontrol grubunda ise 214.33±79.3 mg/dl bulundu. Bu değerlerle gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).

IgM ortalaması karbamazepin grubunda 136.6±75.8 mg/dl; valproat grubunda 124.1±56.4 mg/dl; kontrol grubunda ise 133.8±46.7 mg/dl idi, gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

IgG ortalaması ise karbamazepin grubunda 1200.2±267.2 mg/dl; valproat grubunda 1348.2±277.4 mg/dl ve kontrol grubunda 1230.1±179.1 mg/dl olarak saptandı. Valproik asit grubunun IgG değeri karbamazepin ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p\leq 0.05$) (Tablo 2).

Karbamazepin grubunda yaşla IgA, IgM ve IgG düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0.05$). Karbamazepin kullanım süresiyle IgA, IgM ve IgG düzeyleri arasında negatif yönde zayıf ilişki bulunmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Karbamazepin dozuyla IgA, IgM ve IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Valproik asit grubunda yaşla IgA ve IgM düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$), yaşla IgG düzeyi arasında ise pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$).

Valproik asit kullanım süresiyle IgA, IgM ve IgG düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).

Valproik asit dozuyla IgA, IgM ve IgG düzeyleri arasında ilişki yoktu ($p>0.05$).

Karbamazepin grubunda, cinsiyetlere göre IgA ve IgG düzeylerinde anlamlı farklılık görülmezken ($p>0.05$); IgM düzeyi kadınlarda er-

TABLO 1
IgA, IgM ve IgG düzeylerinin gruplara göre dağılımı

	Karbamazepin grubu (n=30)	Valproik asit grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	<i>p</i>
IgA (mg/dl)	184.5±83.2	178.0±64.4	214.3±79.3	<i>f</i> =1.944 <i>p</i> =0.149
IgM (mg/dl)	136.6±75.8	124.1±56.4	133.8±46.7	<i>f</i> =0.345 <i>p</i> =0.709
IgG (mg/dl)	1200.2±267.2	1348.2±277.4	1230.1±179.1	<i>f</i> =3.056 <i>p</i> =0.05*

*: *p*≤0.05 anlamlı; *f*: Oneway ANOVA test.

keklere göre anlamlı derecede yüksekti (*p*<0.01).

Valproik asit grubunda da IgM düzeyi kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (*p*<0.05).

Kontrol grubunda, cinsiyetlere göre IgA düzeylerinde anlamlı farklılık görülmezken (*p*>0.05); IgM ve IgG düzeyi kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksekti (*p*<0.05).

TARTIŞMA

Epilepsi ve immünite ilişkisine dikkat çeken araştırmalar, Walker tarafından 1969 yılında başlatıldıktan sonra, antiepileptik ilaçların immün sistem üzerine etkilerinin gösterilmesiyle yoğunluk kazanmıştır.^[6]

Literatürde pek çok çalışmada fenitoin,^[7-10] karbamazepin^[3,11-13] ve valproik asit^[14-16] gibi antiepileptik ilaçların humoral ve hücrel immünitide değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışma sonuçları birbirleriyle çelişkilidir.

Antiepileptik ilaç kullanımına bağlı olarak gelişebilen serum immünoglobulin düşüklüğü, alıta yatan genetik bir bozukluğa bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda yapılan çalışmalarda, bazı human lökosit antijen (HLA) tipleri ile ilaca bağlı immünoglobulin eksikliği arasında önemli ilişki saptanmıştır. Human lökosit antijen-A2 fenitoina bağlı IgA yetmezliği ile ilişkili bulunurken, karbamazepine bağlı immünoglobulin eksikliğinde HLA-A1B sorumlu tutulmuştur.^[17]

Antiepileptik ilaçların immün sistem üzerine olan etkilerinin fizyopatolojik mekanizması halen tam olarak açıklanamamıştır, fakat bu etkinin ilacın dozuna, serum konsantrasyonuna, kullanım süresine ya da diğer antiepileptiklerle birlikte kullanımına bağımlı olmadığı düşünülmektedir.^[5,18,19]

Yapılan çalışmalarda karbamazepinin serum IgG düzeyi üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Karbamazepin monoterapisi alan epileptik hastalarda IgG düzeyinin, sağlıklı kontrol gru-

TABLO 2

Karbamazepin grubunda yaş, ilaç kullanım süresi ve dozu ile IgA, IgM ve IgG düzeylerinin ilişkisi

		Yaş	İlaç kullanım süresi	İlaç dozu
IgA	<i>r</i>	0.186	-0.108	0.031
	<i>p</i>	0.324	0.570	0.870
IgM	<i>r</i>	-0.029	-0.119	-0.124
	<i>p</i>	0.879	0.530	0.513
IgG	<i>r</i>	-0.131	-0.160	-0.142
	<i>p</i>	0.490	0.399	0.455

TABLO 3

Valproik asit grubunda yaş, ilaç kullanım süresi ve dozu ile IgA, IgM ve IgG düzeylerinin ilişkisi

		Yaş	İlaç kullanım süresi	İlaç dozu
IgA	<i>r</i>	-0.041	-0.198	0.086
	<i>p</i>	0.829	0.294	0.651
IgM	<i>r</i>	-0.206	0.049	-0.112
	<i>p</i>	0.275	0.798	0.555
IgG	<i>r</i>	0.396	-0.310	0.253
	<i>p</i>	0.030*	0.095	0.178

bundan yüksek bulunduğu çalışmalar olduğu gibi, bizim çalışmamıza benzer şekilde, serum IgG düzeyi açısından sağlıklı kontrol grubuna göre belirli bir fark gözlenmeyen çalışmalar da vardır.^[3,13,15,20,21]

Ayrıca, karbamazepin kullanımına bağlı olarak IgG düzeylerinde düşüklük olabileceği belirtilmiş buna neden olarak da iki farklı fizyolojik mekanizma gösterilmiştir. Bunlardan biri, B hücre yokluğu^[5,22,23] diğeri ise CD8+ hücrelerin artmasıdır.^[24]

Karbamazepin kullanan hastalarda ne oranda ve ne sürede, semptomatik ya da asemptomatik immünoglobulin eksikliğinin meydana geldiği ve ilacın kesiminden sonra ne kadar zamanda serum immünoglobulinlerinin normal düzeye geldiği bilinmemektedir.^[25]

Gilhus ve ark.^[11] karbamazepin kullanan 30 epileptik hastada, tedaviye başlandıktan bir ay sonra serum IgA ve IgM düzeylerinde düşüklük saptamış, ancak 8-30 ay içinde immünoglobulinlerin tekrar normal düzeye geldiğini görmüşlerdir.

Çalışma sonuçlarını değerlendirirken çalışmamıza bazı sorunlar çıkabileceği bildirilmiştir. Seçilen çalışma gruplarında ırk, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerin yanı sıra, kan hastalıkları, karaciğer bozukluğu, akut ya da kronik enfeksiyonların varlığı gibi nedenlerin immünoglobulin düzeylerini etkileyebileceği gösterilmiştir.^[3]

Bu nedenle çalışma gruplarında yaş ve cinsiyet bakımından belirgin fark olmaması gerektiği vurgulanmıştır.^[3]

Çalışma grubumuzdaki hastalarda akut enfeksiyon öyküsü ve kliniği olmadığı gibi, kronik hastalık veya sık tekrarlayan enfeksiyon öyküsü de yoktu.

Hasta ve kontrol grupları arasında gerek yaş, gerekse cinsiyet açısından belirgin fark saptanmadı.

Callenbach ve ark.nın^[26] 282 yeni tanı konmuş epileptik çocuk hastayla yaptıkları çalışmada, karbamazepin ve valproik asit monoterapisine başlamadan önce ve tedaviden 9-18 ay sonra serum immünoglobulinleri incelenmiştir. Karbamazepin kullanan hastalarda IgA ve IgG4 düzeylerinde düşme görülürken, valproik asit kullanan hastalarda IgA'da azalmanın yanı sıra IgG1 düzeyinde artma saptanmıştır. Aynı

çalışmada karbamazepin ve valproik asit kullanan hastalar karşılaştırıldığında, IgM düzeyinin karbamazepin kullanan hastalarda düşük, IgG1 düzeyinin valproik asit kullananlarda yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Callenbach ve ark.nın^[26] çalışmasında, serum immünoglobulinlerindeki değişikliklerin, yeni tanı konmuş epilepsi ile mi, yoksa kullanılan antiepileptiklerle mi ilişkili olduğu kesin olarak tanımlanamamıştır. Ancak hastalarda valproik asit kesildikten sonra, yükselmiş olan IgG1'in seviyesinin düşmesi, valproik asitin serum IgG1 üzerinde epilepsiden bağımsız olarak artırıcı bir rol oynadığını düşündürmüştür.

Bizim çalışmamızda valproik asit kullanan hastalarda IgA ve IgM düzeyinde bir değişiklik olmadı, IgG düzeyinde ise yükseklik saptandı. Bu yükseklik, yaşla artış gösteriyordu. İmmün sistemde antikor yanıtının yaşın artmasıyla gerileme göstermesi beklenirken artmış olması, bu yüksekliğin valproik asitle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Valproik asit ve karbamazepinin serum immünoglobulinleri üzerindeki farklı etkisinin nedeni olarak; bu ilaçların B hücre matürasyonunda, B hücre sayısı ya da T hücreleri tarafından regüle edilen B hücreleri üzerinde farklı etki mekanizmalarına sahip olmaları gösterilmektedir.^[26]

Valproik asitin immün sistem üzerine etkisiyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında valproik asitin immünoglobulinleri düşürdüğü,^[27] bir kısmında ise immünoglobulinler üzerinde etkisi olmadığına dair sonuçlara varılmıştır.^[14,28]

Bizim çalışmamızda olduğu gibi, valproik asitin immünoglobulinler üzerinde baskılayıcı etkisinin olmadığı, hatta IgG seviyesinde yükselmeye neden olduğuna dair çalışmalar olmakla beraber, nedeni tam olarak açıklanamamıştır.^[26]

Literatür incelenmesinde ve bizim çalışmamızın bulgularında, karbamazepin ve valproik asit kullanımının immün sistemde bazı değişikliklere neden olabileceği görülmektedir. İmmün sistemde oluşabilecek bu değişiklikler antiepileptik kullanan hastalarda, tekrarlayıcı enfeksiyonlar, otoimmün ve neoplastik hastalıklar gibi patolojilerin gelişmesine neden olabilmektedir. Çalışmamızda karbamazepin kulla-

nımıyla serum immünoglobulinleri arasında ilişki saptanmamış olsa da, literatürdeki bazı çalışmalarda karbamazepin ile immünoglobulinler arasında olumlu ya da olumsuz bir ilişki olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle karbamazepin ve valproik asit kullanan epilepsi hastalarında, serum immünoglobulinlerinin takibinin yapılması önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Loscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2002; 50:3-16.
2. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. *Arch Neurol* 2000;57:1689-92.
3. Basaran N, Hincal F, Kansu E, Ciger A. Humoral and cellular immune parameters in untreated and phenytoin-or carbamazepine-treated epileptic patients. *Int J Immunopharmacol* 1994;16:1071-7.
4. Aarli JA. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev* 1993;15:41-9.
5. Spickett GP, Gompels MM. Hypogammaglobulinemia with absent B lymphocytes and agranulocytosis after carbamazepine treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:459-62.
6. İnce B. Epilepsi ve immünite. *Epilepsi* 1998;4:23-6.
7. Seager J, Jamison DL, Wilson J, Hayward AR, Soothill JF. IgA deficiency, epilepsy, and phenytoin treatment. *Lancet* 1975;2:632-5.
8. Aarli JA. Changes in serum immunoglobulin levels during phenytoin treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1976;54:423-30.
9. Gilhus NE, Lea T. IgG subclasses in epileptic patients treated with phenytoin. *J Neurol* 1981;226:53-61.
10. Gilhus NE, Lea T. IgG subclasses in epileptic patients treated with phenytoin. *J Neurol* 1989; 236:149-52.
11. Gilhus NE, Strandjord RE, Aarli JA. The effect of carbamazepine on serum immunoglobulin concentrations. *Acta Neurol Scand* 1982;66:172-9.
12. Gilhus NE, Lea T. Carbamazepine: effect on IgG subclasses in epileptic patients. *Epilepsia* 1988; 29:317-20.
13. Pacifici R, Paris L, Di Carlo S, Pichini S, Zuccaro P. Immunologic aspects of carbamazepine treatment in epileptic patients. *Epilepsia* 1991;32:122-7.
14. Garzon P, Gonzalez-Cornejo S, Roman-Maldonado S, Navarro-Ruiz A. Valproic acid and phenytoin effects on serum proteins and immunoglobulins of epileptic patients. *Gen Pharmacol* 1985;16:411-3.
15. Bostantjopoulou S, Hatzizisi O, Argyropoulou O, Andreadis S, Deligiannis K, Kantaropoulou M, et al. Immunological parameters in patients with epilepsy. *Funct Neurol* 1994;9:11-5.
16. Hemingway C, Leary M, Riordan G, Schlegal B, Walker K. The effect of carbamazepine and sodium valproate on the blood and serum values of children from a third-world environment. *J Child Neurol* 1999;14:751-3.
17. Castro AP, Redmershi MG, Pastorino AC, de Paz JA, Fomin AB, Jacob CM. Secondary hypogammaglobulinemia after use of carbamazepine: case report and review. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2001; 56:189-92.
18. Sorrell TC, Forbes IJ. Depression of immune competence by phenytoin and carbamazepine. Studies in vivo and in vitro. *Clin Exp Immunol* 1975;20:273-85.
19. Andersen P, Mosekilde L. Immunoglobulin levels and autoantibodies in epileptics on long-term anticonvulsant therapy. *Acta Med Scand* 1977;201:69-74.
20. Strandjord RE, Johannessen SI, Aarli JA. Serum of concentrations of immunoglobulins in patients with epilepsy treated with carbamazepine. *Acta Neurol Scand* 1980;61:260-3.
21. Marcoli M, Gatti G, Ippoliti G, Lombardi M, Crema A, Zocchi MT, et al. Effect of chronic anticonvulsant monotherapy on lymphocyte subpopulations in adult epileptic patients. *Hum Toxicol* 1985;4:147-57.
22. Voutsinas D, Foudoulaki L, Sofroniadou K, Galanakis N. Visceral leishmaniasis in a patient with acquired hypogammaglobulinemia. *Eur J Intern Med* 2001;12:127-9.
23. Garcia Rodriguez MC, de la Concha EG, Fontan G, Pascual-Salcedo D, Fernandez J, Ojeda JA, et al. Transient hypogammaglobulinemia in the adult. Functional assessment of T and B lymphocytes. *J Clin Lab Immunol* 1983;11:55-8.
24. van Ginneken EE, van der Meer JW, Netten PM. A man with a mysterious hypogammaglobulinaemia and skin rash. *Neth J Med* 1999;54:158-62.
25. Hayman G, Bansal A. Antibody deficiency associated with carbamazepine. *BMJ* 2002;325:1213.
26. Callenbach PM, Jol-Van Der Zijde CM, Geerts AT, Arts WF, Van Donselaar CA, Peters AC, et al. Immunoglobulins in children with epilepsy: the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Clin Exp Immunol* 2003;132:144-51.
27. Joubert PH, Aucamp AK, Potgieter GM, Verster F. Epilepsy and IgA deficiency--the effect of sodium valproate. *S Afr Med J* 1977;52:642-4.
28. Lenti C, Masserini C, Peruzzi C, Guareschi Cazzullo A. Effects of carbamazepine and valproate on immunological assessment in young epileptic patients. *Ital J Neurol Sci* 1991;12:87-91.