

Major Antiepileptik ilaçların Tiroid Hormonları, Testosteron, Gonadotropinler ve Prolaktin Üzerine Olan Yan Etkileri

CONTINUOUS USE OF MAJOR ANTIEPILEPTIC DRUGS CAUSED SIDE EFFECTS ON THE HORMONES; THYROID, TESTOSTERONE, GONADOTROPINS AND PROLACTIN

Dr. Ayşegül ÖGMEGÜL, Dr. Galip AKHAN, Dr. Süleyman TÜRK, Dr. Mehmet GÜRBİLEK

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji, İç Hastalıkları, Biyokimya Anabilim Dalları. KONYA

ÖZET

Bu çalışmada, en az bir yıldır majör antiepileptik ilaç kullanan 42 epileptik hastada tiroid hormonları, testosteron, gonadotropin ve prolaktin değerleri ölçülerek ortaya çıkan değişiklikler araştırıldı. Sonuçta majör antiepileptiklerin özellikle serbest T4 ve total testosteron değerlerinde azalma yaptığı belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Majör antiepileptik ilaç, Serbest Ti, Testosteron

T Klin Araştırma 1991,9:281-285

Son yıllarda giderek artan bir şekilde antiepileptik ilaç tedavisine bağlı endokrin sistem değişiklikleri bildirilmektedir (4,10).

Janka ve arkadaşları, Difenilhidanloin (DFH) kullanan çocukların glukoz tolerans testinde patolojik eğriler olabileceğini göstermişti (2). Yine DFH tedavisinin karaciğer enzim yapısını bozduğu ve kortizol metabolizmasını hızlandırdığı bilinmektedir (4,12).

DFH ve Fenobarbital (FB) tedavisi, serum testosteron seviyesinde hafif bir yükselme yapmaktadır (2,14). Östrojen ve androjenlerin FB ve DFH etkisi altında hızla metabolize olduklarını gösteren fare deneyleri yapılmıştır (2). Fakat epileptiklerde sıklıkla ortaya çıkan empotans, yalnızca bu mekaniz-

Gelu, Tarihi: 8.4.1990

Kabul Tarihi: 27.10.1990

Yazışma Adresi: Dr. Ayşegül ÖGMEGÜL
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji
ABD. KONYA

SUMMARY

In this work, 42 epileptic patients who were using major antiepileptic drugs more than a year, were chosen for the changes in their thyroid, testosterone, gonadotrophins, and prolactin hormone levels. Continuous use of antiepileptic drugs had a specific and statistically significant reduction in their free T4 and total testosterone levels.

Key Words: Antiepileptic drug, Free T₄, Total testosterone

Turk J Resc Med Sci 1991,9:281-285

mayla açıklanamaz. Ayrıca oral kontraseptif kullanan epileptik kadınlarda, antiepileptiklerin serumdaki kontraseptif seviyesini düşürdüğü ve istenmeyen gebeliklere yol açtığı bildirilmiştir (5,7).

DFH ve Pirimidon (PRM), tiroksin katabolizmasını etkilemektedir. Bu etkileme sonunda, hormonal bir dengesizlik söz konusu olmadan T₃, T₄ ve proteine bağlı iyot seviyelerinde değişiklik olmaktadır (3,9,10).

Ayrıca, Karbamazepin (KARB) anidürlik etkili olduğu, DFH'nin insülin salgılanmasını inhibe ederek hiperglisemi yapabildiği gösterilmiştir (2,7).

Çalışmamızda yaygın olarak kullanılan majör antiepileptik ilaçların ve ilaç kombinasyonlarının, tiroid, teslis hormonları ile gonadotropinler ve prolaktin üzerine olan etkilerini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniği tarafından düzenli olarak izlenen 42

Tablo 1. Epileptik Hastaların Hastalık Süreleri ve Nöbet Tipleri Gösterilmiştir.

Süre (Yıl)	Grand mal		Basit parsiyel		Kompleks parsiyel		Absans		Atonik		Temporal		Karışık	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
1-3	5	11	1	0.2	1	0.2	2	0.4			2	0.4	2	0.4
3-5	9	21	1	0.2	2	0.4	2	0.4			1	0.2	1	0.2
5-10	6	14					1	0.2			2	0.4	1	0.2
10-f	a	0.4							1	0.2				
	22	52	2	0.4	3	0.6	5	11	1	0.2	5	11	4	0.8

3 grand mal tipi nöbet geçiren hastada, 2 kompleks parsiyel nöbetlide, 2 karışık tip nöbetli hastada (toplam 7, %16) nöbet kontrolü yeterli değildi

epileptik hasta (27 erkek, 15 kadın) çalışmamızın hasta grubunda yer aldı. Hastalar seçilirken en az bir yıldır düzenli antiepileptik ilaç kullanmalarına dikkat edildi. Hastaların ilaçları, Major antiepileptikler olarak kabul edilen DFH, Karbamazepin (KARB), FB, PRM, Etosüksimit (ESM) ve bunların en fazla ikili kombinasyonlarından oluşuyordu.

Tablo 1'de hastaların hastalık süreleri, nöbet tipleri ve nöbet kontrollerinin yeterli olup olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 2'de kullanılan antiepileptik ilaçlar, ilaç kombinasyonları ve tedavi dozları bulunmaktadır.

Seçilen hastalarda herediter epilepsi anamnezi yoktu. Ayrıca hepsinin bir iç hastalıkları uzmanı tarafından yapılan sistematik muayeneleri normal bulunmuştu.

Hastaların RIA yöntemi uygulanarak yapılan hormon analizleriyle Total T₃, total T₄, serbest T₃, serbest T₄, TSH, total testosteron, FSH, LH ve prolaktin seviyeleri ölçüldü. Ölçüm sırasında, kadın hastaların menstruel siklusun hangi gününde olduğu kaydedildi (İki siklus arasında kan alındı).

Sonuçların patolojik çıktığı hastalar, bir kere daha klinik olarak muayene edildi.

Elde edilen sonuçları karşılaştırmak amacıyla epilepsi hikayesi olmayan, EEG'lerinde patolojik potansiyel belirlenmeyen rastgele seçilmiş 37 kişilik bir kontrol grubu kuruldu. 20 erkek, 17 kadından oluşan bu kişilerin de sistematik muayenelerinden sonra kan hormon analizleri yapıldı. Çalışma grubunda olduğu gibi total T₃, total T₄, serbest T₃, serbest T₄, TSH, total testosteron, FSH, LH ve prolaktin seviyeleri ölçüldü.

Tablo 2. Hastalarda Kullanılan Aniepileptik İlaç ve İlaç Kombinasyonları, Kullanılan Dozlar ve Ölçülebilen Plazma Seviyeleri İzleniyor

Kullanılan İlaç	Hasta Sayısı	Kullanılan Doz mg/kg	Plazma Seviyesi
DFH	9	5-7	7-21 mg/l
KARB	9	15-20	2-6 mg/l
PRM	3	10-20	ölçülemedi
ESM	2	10-15	ölçülemedi
DFH + KARB	8	5-7 + 15	ölçülemedi
DFH+PRM	7	5-7 + 10-15	ölçülemedi
KARB + KZP	4	15 + 0.05	ölçülemedi
DFH:	Difenilhidantoin,	KARB:	Karbamazepin
PRM	Pirimidon,	KZP:	Klonazepam,
ESM	Etosüksirnid		

Tablo 3. İncelenen Hormonlar, Normal Değerler, Hasta ve Kontrol Grubu Sonuçları

İncelenen Hormonlar	Normal Değerler	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Total T ₃	ng/dl	75-185	Normal
Total T ₄	(ig/dl)	4.5-12	Normal
Serbest T ₃	pg/ml	1.44.1	Normal
Serbest T ₄	ng/dl	1.8-2	4 29 kişi
TSH	ml.U/ml	0.2-3.8	Normal
Prolaktin	ng/ml	0.0-15	1 2 kişi
T.Testosteron	ng/dl	360-990	1 5 kişi
T.Testosteron (kadın)		7-87	1 4 kişi
FSH (kadın)	mIU/ml	6-15	Normal
FSH (erkek)		ND-20	Normal
LH (kadın)	mIU/ml	50-150	Normal
LH (erkek)		25 4	Normal

Tablo 3'te her iki gruba ait hormon sonuçları bulunmaktadır.

Tablo 4. Patolojik Sonuçların Cins, Nöbet Tipi ve Kullanılan Anlicpileptiklere Göre Dağılımı

Patolojik Sonuçlar	Hasta Sayısı	Değerler	Nöbet Tipi	Tedavi Tipi
Serbest T ₄ ↓	29 hasta	0.766-1.4	17 Grandmal	DFH 7
	16 erkek		1 B.parsiy.	KARB 6
	13 kadın		1 K.parsiy.	DFH + KARB 7
			4 Absans	DFH + PRM 7
			3 Temporal	ESM 2
Prolaktin ↑	2 kadın	33-35	2 Grandmal	KARB 2
	T.Testosteron ↓	5 erkek	250-307	2 Grandmal
T.Testosteron ↑	4 kadın	110-136	1 Temporal	DFH + KARB 2
			2 K.Parsiy.	
			2 Grandmal	DFH 3
			1 Absans	KARB 1
			1 B.parsiy.	

SONUÇLAR

Hastalarımızın yaşları 18-60 arasında değişmekteydi, polikliniğimize ortalama 2 yıldır izleniyorlardı.

1-40 yıllık epilepsi hikayesi olan hastaların 22'sinde grand mal tipi, 2'sinde basit parsiyel (adversif), 3'ünde kompleks parsiyel, 4'ünde absans, 1'inde atipik absans, 1'inde atonik, 5'inde temporal, 4'ünde de belli bir gruba oturtulamayan atipik nöbet belirlenmişti.

Nöbetlerin tedavisinde en sık kullanılan ilaç DFH olup, bunu KARB ve PRM izliyordu. En sık kullanılan kombinasyonlar ise DFH KARB, DFH PRM, KARB KZP'di (Tablo 2).

Hastaların hiçbirinde, herhangi bir sistemik şikayet ve bulgu kaydedilmedi. Yalnız 4 erkek hasta empotans tanımladı.

42 hastanın 29'unda (%69), serbest T₄ değerleri belirgin ölçüde düşük bulundu. Diğer tiroid hormonları normal sınırlardaydı (Tablo 3 ve Tablo 4).

Kontrol grubundaki kişilerin tiroid hormon değerlerinde herhangi bir patoloji yoktu.

2 kadın hastada (%0.4) kan prolaktin seviyeleri yüksekti. Kontrol grubunun prolaktin değerleri normal bulundu.

FSH ve LH seviyelerinde, her iki grupta da patolojik değerler yoktu.

Total testosteron seviyeleri 5 erkek hastada (%11) düşük, 4 kadın hastada (% 0.9) yüksekti. 5 erkek hastanın 2'sinde empotans şikayeti kaydedilmişti. Diğer 3 erkek hasta ise herhangi bir seksüel aktivite bozukluğu tanımlamadı. 4 kadın hastada ise

Tablo 5. Uygulanan Tedavi Tipiyle, Belirlenen Patolojik Sonuçların Karşılaştırılması Gösterilmiştir

Tedavi Tipi	Belirlenen Patolojik Sonuçlar	
	Serbest T ₄ i	T.Testosteron i
TEK İLAÇ		
23 hasta	17 hasta %73	4 hasta %17
KOMBİNE		
19 hasta	12 hasta %63	5 hasta %26

hafif kılınma artışı dışında klinik bulgu yoktu (Tablo 4).

Kontrol grubundaki iki erkekte, total testosteron düzeylerinin hafif düşük olduğu fark edildi. Bu kişiler empotans şikayetleri olmadığını belirttiler.

Çalışmamızda, ilaç kullanma süresiyle, hormonal düzeylerde değişiklik arasında bir bağlantı belirlenmemiştir. Ayrıca tek veya kombine kullanım arasında, yan etki açısından önemli bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 5).

TARTIŞMA

Uzun süreli antiepileptik tedavi sırasında ortaya çıkabilen yan etkiler, diğer yan etkilere göre daha az dikkat çekicidir. Görünürde hastalar asemptomatik olduğu için, empotans dışında ancak araştırmalarla ortaya konulabilmektedir (9,10).

Sürekli DFH alan hastalarda, tiroid hormonlarıyla ilgili değişiklikler uzun zamandır bilinmektedir (2,3,9,11). DFH'in etki mekanizması konusun-

da farklı görüşler vardır. Bir grup araştırmacı proteine bağlı iyot konsantrasyonunda ve T4, serbest T4, T3 ve daha az derecede TSH seviyelerinde düşme olduğunu bildirmiştir (7). Diğer bir grup araştırmacı ise DFH'in, Tiroksin bağlayan globulin'e (TBG) T4 gibi bağlanabildiğini ve TBG'in T4 bağlama kapasitesinin düştüğünü vurgulamaktadır (1,3,12). Ancak ortak olan nokta, farklı hormon değerlerine karşın kişinin ötiroidik olmasıdır (1,3,9,15). Çünkü, DFH'in etkisi daha çok proteine bağlı tiroid hormonları üzerindedir. Serbest hormonlar TBG düzeyindeki dalgalanmalardan etkilenmemektedir. Serbest T3 ve T₄, tiroid hormonlarının aktif şekilleri olup kişinin hipo veya hipertiroidik olması bu serbest fraksiyonlarla ilgilidir. Bununla birlikte antiepileptik tedavi sonucu, serbest T₄ değerlerinde de azalma olabileceği bildirilmiştir (3,9,11). Bizde, yaptığımız çalışmada serbest T4 seviyelerini, kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda anlamlı derecede düşük bulduk (Sonuçlar ve istatistiksel değerlendirmeler Tablo 4 ve Tablo 5'te gösterilmiştir). Bu durum DFH'in bilinen etkisiyle paradoks oluşturmaktadır. DFH'in Tt'ün TBG'e bağlanma kapasitesini artırıcı etkisi olduğunu savunular da vardır (6). Bu görüşe göre serbest T4'de, kişinin ötiroidik olmasını etkilemeyecek şekilde hafif azalma olabilmektedir. Diğer bir teori ise şu şekildedir. T3'ün büyük kısmı periferde T4'den oluşmaktadır. Antiepileptik tedavi sırasında aktif tiroid hormonu kabul edilen T3 seviyesini korumak amacıyla T₄'den T₃'e dönüş hızlanmaktadır. Sonuçta T₄ seviyesinde azalma ortaya çıkmaktadır.

Tiroid hormonlarındaki değişiklikler DFH'a özel değildir. Aynı zamanda uzun süreli KARB, PRM ve Sodyum Valproat (VPA) tedavisi sırasında da görülebilir (3,9,10). Hastalarımızda da belirlenen serbest T4 seviyesi düşüklüğü belli bir ilaca spesifik değildi.

Hipofizden prolaktin salgılanması, hipotalamusun inhibisyonu altındadır (15). Diğer nedenlerin yanı sıra, fenoliazinler, butirofenon grubu, metoklopramid, metil dopa, reserpin, östrojenler ve antiepileptikler de prolaktin artımına yol açmaktadır. Sonuçta, kadında reversibl amenore ve galaktore, erkekte ise yine reversibl libido ve potans azalması olmaktadır.

Antiepileptiklerin prolaktin salgılanmasına ne şekilde etki ettiği belli değildir. Hiperprolaktinemi

belirlediğimiz 2 kadın hasta KARB kullanıyordu. Bu hastaların düzensiz adet görme şikayetleri vardı.

En önemli androjen hormon olan testosteron, İctislerden salgılanmakta ve kanda seks hormonlarını bağlayan globulin (SHBG) diye isimlendirilen bir proteine bağlı olarak dolaşmaktadır (1,14,15). Fizyolojik olarak etkili olan hormon, proteine bağlı olmayan serbest testosterondur. Seksüel hormonlarla ilgili bir incelemede FSH, LH ve testosteronun birlikte ölçülerek değerlendirilmesi esastır (1,14). Antiepileptik kullanan erkeklerde, serbest testosteronun ilaç etkisi altında bir globuline bağlanarak bloke olduğu ve testosteronun ilaç etkisi altında bir globuline bağlanarak bloke olduğu ve testosteron seviyelerinin düştüğü sanılmaktadır (2,14). Empotansın nöro-endokrin açıklaması genellikle bu teoriye dayanmaktadır (2,14).

4 kadın hastada FSH, LH değerleri normal sınırlardaydı ve menstrüel bir düzensizlik lanımlanmamıştı. Bu hastaların kan prolaktin düzeyleride normaldi.

Bilindiği gibi, kadınlarda androjenlerin ana kaynağı sürrenal bezlerdir. Az miktarda testosteron overlerde yapılmaktadır. Kadınlarda ilaçlara bağlı testosteron yüksekliğinin SHBG miktarındaki azalma sonucu, serbest testosteronun kanda artmasıyla ilgili olduğu sanılmaktadır (10,14).

Testosteronun yüksek bulunduğu kadın hastalarda, hirsutismus denemeyecek kadar hafif ekstremite kılınması vardı.

Testosteronun düşük bulunduğu 5 erkek hastanın 2'si empolans tanımladı. Bulunan serbest testosteron değerleri normalin alt sınırına oldukça yakındı. Hem kadın, hem erkek hastalardan, total testosteron düzeyinde patoloji gösterenler DFH, KARB ve DFH + KARB kullanıyorlardı. Bununla birlikte, vaka sayısı fazla olmadığı için yalnızca bu iki antiepileptiği sorumlu tutmak doğru olmayacaktır.

Çalışmamızın sonucuna göre, rutin uygulamada en sık kullanılan majör antiepileptik tedavi sonucu, özellikle serbest T4 ve testosteronda, anlamlı bir klinik bulgu olmadan azalma olmaktadır. Olay, kronik bir entoksikasyon olarak ele

alınabilir. Bu sessiz yan etki, zamanla daha ağır hormonal dengesizliklere yol açabilir. Bu yüzden, antiepileptik kullanan hastaların, kullandığı ilaç tipi ne olursa olsun, periyodik olarak hormon analizlerinin yapılması gerektiği kanısındayız. Ayrıca geniş popülasyonlara uygulanan hipotiroidi taramaları sırasında, antiepileptik ilaç kullanıp kullanmadığının mutlaka sorulması ve T3, T4 yanında TSH düzeylerinin de ölçülmesinin daha sağlıklı sonuçlar vereceği ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alp H, Molvalılar S: Tiroid ve hastalıkları: Alp H, Molvalılar S Endokrin hastalıklar, bölüm 5, İstanbul, Bayrak matbaacılık, 1987, sayfa 55-9.
2. Belgen E, Apak S: Antikonvulsif tedavide yan etkiler: Apak S Pediatrik epileptoloji, İstanbul, bölüm 7, 1986, sayfa 499-523.
3. Bentsen KD, Gram I, Veje A: Serum thyroid hormones and blood folic acid during monotherapy with Carbamazepin or Valproate-A controlled study. Acta Neurol Scand 674:235-238,1983.
4. Gallagher BB, Baumel IP, Mattsa RII, Woodbury SG. Pyrimidone, diphenylhydantoin and phenobarbital. Aspects of acute and chronic toxicity. Neurology 1973, 23:145-9.
5. Glazko AJ: Antiepileptic drugs. Biotransformation, metabolism and serum half-life. Epilpsia 1975, 16. 367-9.
6. Gündüz M: Tiroid bezi ve hastalıkları: Gündüz M Eizyopatoloji cilt 1.İzmir, Ege Üniv.matbaası, 1977, sayfa 93-118.
7. Keranen T and Sivcnus J: Side effects of carbamazepine, valproate and clonazepam during long term treatment of epilepsy. Acta Neurol Scand (suppl) 1983,97:69-74.
8. Laplane D, Carydakis C: Ixs effects secondaires des traitements antiepileptiques. Etudes de 197 cas. Revue Neurol 1985,141:447-55.
9. Larsen PR, Atkinson AI, Wellman UN and Goldsmith T: The effect of diphenylhydantoin on throxine metabolism in man. J Clin Invest 1970,49:1266-79.
10. Luhdorf K: Endocrin function and antiepileptic treatment. Acta Neurol Scand 1983. 67:15-20.
11. Meinardi II, Stoel EMK: Side effects antiepileptic drugs: Vinkcn PJ and Bruyn GW Handbook of clinical Neurology.
12. Porter RI, Pitlick PI: Antiepileptic drugs: Katzung BG Basic and clinical pharmacology. California, Lange Medical Publishing, third edition, ch 22, 1987, pp 262-276.
13. Theodore WII: Barbiturates reduces human cerebral glucose metabolism. Neurology 1986, 36:60-7.
14. Toonc BK, Wheeler M, Nanjee M, Eenwick P and Grant R: Sex hormones, sexual activity and plasma anticonvulsant levels in male epileptic. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1983, 46(9):443-7.
15. Urgancıoğlu İ. Uatemi II: Tiroid hastalıkları: Urgancıoğlu İ, Uatemi II. Kapıcıoğlu T, Seyahi V. Endokrinoloji, İstanbul, Deri ah Yayınları. I. baskı, 1982, sayfa 56-82.