

## Antiepileptik İlaçların Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi

İsmail Apak\*, Yusuf Tamam\*, Muazzez Sevim\*, Banu Tamam\*

### ÖZET

*Çalışmamızı; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran , epilepsi tanısıyla izlenen ve en az 1 yıldır antiepileptik ilaç kullanan 40 hasta oluşturdu. 40 kişilik hasta grubunun 20'si kadın (%50), 20'si erkekti (%50). Hastalar kullandıkları ilaçlara göre 3 gruba ayırdı. Valproat alan 14 hastanın yaşları 15-44 (ortalama: 27,7) yaş arasında olup, İlaç kullanım süreleri 1-4 (ort 2,67) yıl idi. Difenilhidantoin alan 11 hastanın yaşları 18-41 (ortalama : 28,7) yıl idi. Karbamazepin alan 15 hastanın yaşları 16-43 (ortalama 28,5) yaş arasında olup, ilaç kullanım süreleri 1-3 (ortalama 2,6) yıl idi. Bu çalışma epileptik hastalarda kullanılan antiepileptik ilaçların, tiroid hormon düzeylerine etkisini araştırmak amacıyla yapıldı. T4, FT4, T3, FT3, TSH düzeyleri araştırıldı ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi. Valproat alan hasta grubunda; T4 düzeyinde anlamlı azalma bulundu. FT4,T3,FT3,TSH düzeylerinde değişiklik saptanmadı. Difenilhidantoin alan hasta grubunda; T4, FT4 düzeylerinde anlamlı azalma bulundu, T3,FT3, TSH düzeylerinde değişiklik saptanmadı. Karbamazepin alan hasta grubunda; T3, FT3, TSH düzeylerinde değişiklik saptanmadı .T4 , FT4 düzeylerinde anlamlı azalma bulundu. T4 düzeyindeki en fazla düşüşün sırasıyla karbamazepin, valproat, difenilhidantoinde olduğu saptandı. FT4 düzeyindeki en fazla düşüşün difenilhidantoin alan grupta, en az etkilenmenin ise valproat tedavisi alan grupta olduğu saptandı. Bu çalışmanın sonuçları antiepileptik ilaçların tiroid işlevlerini çeşitli düzeylerde etkilediğini, bu nedenlerle bu hastalarda mutlaka düzenli olarak tiroid işlevlerinin değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir.*

*Anahtar Sözcükler: Antiepileptik İlaçlar, Epilepsi, Tiroid Hormonları*

### The Influence of Antiepileptic Drugs on Thyroid Hormon Levels

#### SUMMARY

*Fourty epileptic patients who were followed at Neurology Department of Diyarbakır Dicle University Medical School and taking antiepileptic drugs for at least a year, were included in the study. Twenty of patients (50%) were male and 20 (50%) were female. Patients were divided into 3 groups according to drugs they were treated with. The age range of 14 patients using valproate were between 15 and 44 years (mean 27.7) and they were taking the medication for 1 to 4 years (mean 2.67 years). Ages of 11 patients taking phenytoin were between 18 and 41 years (mean 28.7). Fifteen patients taking carbamazepine were between 16 and 43 years of age (mean 28.5) and duration of their therapy were 1 to 3 years (mean 2.6). The aim of this study was to search the effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone levels in epileptic patients. Levels of T4, FT4, T3, FT3 and TSH were analyzed and following results were obtained. In group of patients receiving valproate, T4 levels decreased significantly. No change has been detected at FT4, T3,FT3 and TSH levels. T4 and FT4 levels decreased significantly at the patients using phenytoin. No change has been observed at T3, FT3 and TSH levels. There were no significant changes at T3, FT3 and TSH levels in the group of patients taking carbamazepine, however T4 and FT4 levels decreased significantly. The decrease at T4 levels were greater at carbamazepine, valproat and phenytoin, respectively. The most prominent decrease of FT4 levels were at the group taking phenytoin while the group treated with valproate were effected the least. The results of this study has shown that antiepileptic drugs affect thyroid functions, and patients using these drugs should be regularly followed up for any possible thyroid dysfunction.*

*Key Words: Antiepileptic Drugs, Epilepsy, Thyroid Hormones*

## **GİRİŞ**

"Epilepsi" değişik nedenlerle beyinde nöronal hücrelerin anormal elektriksel boşalımıyla ortaya çıkan, epizodik serebral disfonksiyondur (1). Epilepsi bir hastalık değil, bir semptomdur (2). Yapılan yoğun araştırmalar, epilepsideki birçok bilinmeyen noktayı aydınlatmış ve epilepsinin etyolojisine ve tedavisine yönelik çok sayıda araştırma yapılmış ya da yapılmaktadır.

Epilepsi ya da epileptik nöbetler sinir yolları üzerinden hipotalamo-hipofizer eksenini etkileyerek hormon düzeylerinde değişikliklere yol açabilir ve bu yolla endokrin sistemi etkileyebilirler. Jeneralize tonik-klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerden sonra başta prolaktin olmak üzere seks hormon düzeylerinde artış ya da azalma şeklinde değişiklikler çeşitli çalışmalarda sıkça bildirilmiştir (3, 4). Ancak, epilepsiye bağlı olarak ortaya çıkan endokrin değişikliklerin tam olarak nedenini ortaya koymak güçtür. Çünkü bu hastalığın tedavisinde kullanılan valproat, difenilhidantoin ve karbamazepin gibi antiepileptik ilaçların hormonal işlevler üzerindeki farmakolojik etkileri ortaya konmuş bir gerçektir (5). Antiepileptik ilaçlar, hormonların metabolizmaları ve fonksiyonlarını değiştirerek kan düzeylerini etkileyebilirler. Ayrıca, bu ilaçların hipotalamo-hipofizer aksını etkileyen epileptik nöbetleri önlediği veya nöbetlerin sıklığını azalttığı dikkate alınırsa dolaylı olarak hormonların kandaki miktarlarını değiştirebileceği akla gelmektedir. Bu düşünceden hareket edilerek başlatılmış olan araştırmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasında tam bir uyum sağlanamamıştır. Antiepileptik ilaçların büyük bir kısmının seks hormonlarının katabolizma ve sentezini etkilediği kabul edilen bir noktadır. Ayrıca antiepileptik ilaçlar pitüiter işlevlerin nörotransmitterler aracılığıyla da bu hormonları etkilemektedirler (6). Literatürden edindiğimiz mevcut bilgilere göre; bu konunun nedenini tek bir açıdan kesin, net bir biçimde tanımlamak şu aşamada zordur.

Hipofiz hormonları ve gonadotropinler dışında antiepileptik ilaçların tiroid işlevleri üzerinde de belirgin bazı etkilere sahiptir (7). Bu etkinin büyük bir kısmının hepatik

enzimlerin indüklenmesine bağlı olarak metabolizmanın artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizma dışında hipotalamik etkileşiminde tiroid hormonlarının etkilenmesinde rol oynadığı sanılmaktadır. Özellikle difenilhidantoinin serum proteine bağlı iyot düzeyini düşürdüğünün, daha sonra karbamazepin tedavisinin, epileptik hastalarda tiroid hormon dengesini değiştirdiğine dair çalışmaların rapor edilmesiyle beraber (8-10) bu konuda bir çok araştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda uzun süreli antiepileptik tedavide tiroid hormonlarının dengesinin değişebileceği, hipotiroidizm gelişebileceğinden söz edilip, uzun süreli antiepileptik tedavi süresince tiroid fonksiyonlarının incelenmesi vurgulanmıştır. Bu çalışmada uzun dönemde antiepileptik ilaçların tiroid fonksiyonlarına etkisini araştırmak amacıyla, en az bir yıldır düzenli antiepileptik ilaç kullanan epileptik hastalarda ilaçların tiroid hormonları üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

### **Çalışma grupları**

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı polikliniğine epilepsi tanısıyla başvuran ve düzenli tedaviye alınmış yaşları 15-44 arasında değişen 20 kadın ve 20 erkek olmak üzere toplam 40 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar en az 1 yıldır monoterapi olarak antiepileptik ilaç tedavisini düzenli olarak alıyorlardı ve çalışmaya dahil edildikleri sırada antiepileptik ilaçların kan düzeyleri terapötik aralıktaydı. Çalışma öncesi son 1 ayda olguların hiçbiri epileptik atak geçirmemişti. Hiçbir hasta antiepileptik dışında düzenli olarak başka bir ilaç kullanmıyordu. Kombine antiepileptik ilaç kullanan, düzenli ilaç kullanmayan, çalışmadan önceki 3 ayda hormon, benzodiazepin ya da antidepresan kullanan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların epilepsi dışında belirli bir hastalıkları yoktu. Bunun yanı sıra kadın hastalarda gebelik, emzirme ya da kontraseptif kullanımı anamnezi yoktu. Hastaların nöbet tipi uluslararası epilepsi ile savaş örgütü (İLAE) önerisine göre sınıflandırıldı. Hasta grubu epilepsi takip kartına göre değerlendirildi.



Rutin tetkikleri (EEG, Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT), tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeler, antiepileptik ilaç kan düzeyi) gözden geçirildi.

Özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulandı. Ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapıldı. Anamnezde hastanın nöbetlerinin seyri, ilaç dozları, ilaçlarını düzenli kullanıp, kullanmadığı, hipotiroidi ya da hipertiroidi semptomlarının olup, olmadığı sorgulandı. Buna göre 40 hasta içerisinde nöbetlerinin seyri açısından 30 hastanın nöbetleri kontrol altına alınmıştı. Nöbetleri kontrol altında olmayanlar, bir yılda 1-4 arasında değişen sayıda nöbetler tanımladılar. Çalışmada kontrol grubu olarak Nöroloji polikliniğine değişik yakınmalarla başvuran böbrek, karaciğer endokrin hastalığı olmayan tiroid ve karaciğer fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmayan 9'u erkek, 11'i kadın 20 hasta alınmıştır. Kontrol grubunun yaş dağılımı 16-46 yıl (ort: 29,1 yıl) idi.

#### İncelemeler

Hastalar polikliniğe başvurduktan sonra tiroid hormonları için her hastadan 5' er cc kan alındı. Santrifüj edildikten sonra serumu ayrıldı. 2 saat içinde tüm hormonlara bakılmak üzere laboratuara gönderildi. Tiroid hormonlarına Boehringer Mannheim firmasının ES-300 Makroeliza cihazı ile Enzim immünassay metoduyla bakıldı. Bu metod için her bir test başına 170 mit serum kullanıldı. Bu tekniğe göre normal tiroid hormon düzeyleri serbest T3: 3,50 - 6,10 pg/ml; serbest T4 (fT4) :0,80-2,00 ng/dl; T3: 0,8-1,80 ng/ml; T4: 4,50-11,70 ug/dl; TSH : 0,23-4,00 uU/ml idi.

#### İstatistik

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 6.0 kullanılarak yapıldı. Hastalar kullandıkları ilaç türüne göre, cinsiyetlere göre gruplandırılarak karşılaştırmalar yapıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında student t testi ya da non-parametrik karşıtı Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çoklu grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (Analysis of variance) testiyle yapılmıştır.

#### BULGULAR

Hastalar kullandıkları ilaçlara göre valproat, difenilhidantoin, ve karbamazepin olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hasta grubu genel

olarak değerlendirildiğinde; 40 hastanın 20'si kadın, 20'si erkekti. Yaş dağılımı 15 ila 44 yıl arasındaydı. 40 hastanın 25'inde jeneralize nöbet (tonik, klonik, tonik-klonik) 9'unda sekonder jeneralize nöbet, 6'sında parsiyel nöbet (3'ü basit parsiyel, 3'ü kompleks parsiyel) vardı. Özgeçmiş bakıldığında; 9 hastada febril konvülsiyon, 3 hastada S.S.S enfeksiyonu, 6 hastada değişik şiddette kafa travması saptandı. Soygeçmiş değerlendirildiğinde 8 hastada aile öyküsü mevcut idi. 3 hastada BBT patolojik idi (2 infarkt, 1 malazik alan) 12 hastanın EEG'si patolojik idi (6 fokal patolojik bulgu, 6 yaygın bozukluk). Nörolojik muayenede, 2 hastada sol sekel hemiparezi, 1 hastada işitme azlığı saptandı. 3 hastada hafif ALP yüksekliği dışında, rutin tam kan ve biyokimya değerleri normal sınırlardaydı.

Alınan ilaca göre hastaların gruplandırması ve klinik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Valproat alan 14 kişilik grubun 9'u kadın, 5'i erkekti. Yaş dağılımı 15-44 (ortalama: 27,7 yıl) yaş, ilaç kullanım süresi 1 - 4 yıl (ort: 2,67) idi. Özgeçmiş bakıldığında 3 hastada febril konvülsiyon, 1 hastada S.S.S enfeksiyonu, 2 hastada değişik şiddette kafa travması anamnezi tanımlandı. Nörolojik muayenede 1 hastada sol sekel hemiparezi, 1'inde işitme azlığı mevcut idi. 3 hastanın EEG'sinde fokal bulgu, 2'sinde yaygın bozukluk vardı. 1 hastanın BBT'sinde lakuner infarkt vardı. Tam kan ve biyokimya tetkiklerinde 1 hastada ALP yüksekliği dışında patoloji saptanmadı.

Difenilhidantoin alan 11 kişilik grubun 6'sı kadın, 5'i erkekti. Yaş dağılımı 18-41 (ort: 28,7) yaş, ilaç kullanım süresi 1-5 yıl (ort: 2,54) idi. Özgeçmişlerine bakıldığında 3 hastada febril konvülsiyon, 3 hastada değişik şiddette kafa travması anamnezi tanımlandı. Nörolojik muayene tüm hastalarda normaldi. 1 hastanın EEG'sinde fokal bulgu, 2 hastada yaygın bozukluk vardı. 1 hastanın BBT'sinde frontoparyetal bölgede kortekse yakın malazik alan mevcut idi. Tam kan ve biyokimya tetkiklerinde değerler normaldi.

Karbamazepin alan 15 kişilik grubun 5'i kadın, 10'u erkekti. Yaş dağılımı 16-43 (ort:28-5) yaş ilaç kullanım süresi 1-3 yıl (ort:2,6) idi. Özgeçmiş bakıldığında 3 hastada febril konvülsiyon, 2 hastada S.S.S enfeksiyonu, 1 hastada kafa travması anamnezi tanımlandı.

Nörolojik muayenede 1 hastada solda sekel hemiparezi mevcut idi. 11 hastanın EEG'sinde patolojik bulgu yoktu. 2 hastada fokal patolojik bulgu, 2'sinde de yaygın bozukluk vardı. 1 hastanın BBT'sinde sağ paryetal bölgede infarkt saptandı. 2 hastada hafif ALP yüksekliği dışında tam kan ve biyokimya değerleri normal sınırlardaydı.

**Tablo 1.** Hastaların Klinik Ve Laboratuar Özellikleri

Cinsiyet N(%)	VPA (N=14)	DPH N=11	CBZ (N:15)
Kadın	9 (64)	6 (54.5)	5 (33.3)
Erkek	5 (35)	5 (45.5)	10 (66.6)
<b>Nöbet Tipi</b>			
Jeneralize	9 (64)	7 (63.6)	9 (60)
Basit Parsiyel	2 (14)	0 (0)	1 (6.7)
Kompleks Parsiyel	1 (7)	0 (0)	2 (13.3)
Sekonder Jeneralize	2 (14)	4 (36.4)	3 (20)
<b>İlaç Kullanma Süresi</b>			
1-2 Yıl	6 (42.8)	6 (54.5)	6 (40)
3-4 Yıl	5 (35)	3 (27.2)	9 (60)
4 Yıl üstü	3 (21.4)	2 (18.1)	0 (0)
<b>Özgeçmiş</b>			
Febril Konvülsiyon	3 (21.4)	3 (27.3)	3 (20)
S.S.S. Enfeksiyon	1 (7)	0 (0)	2 (13.3)
Kafa Travması Anamnezi	2 (14)	3 (27.3)	1 (6.7)
Özellik Yok	8 (57)	5 (45.4)	9 (60)
<b>Soygeçmiş</b>			
Epilepsi Anamnezi	5 (35)	0 (0)	3 (20)
Özellik Yok	9 (64)	11(100)	12 (80)
<b>Nörolojik Muayene</b>			
Normal	12(85.7)	11(100)	14 (93.3)
Bulgu Var	2 (14.3)	0 (0)	1 (6.7)
<b>EEG Bulgusu</b>			
Fokal	3 (21.4)	1 (9)	2 (13.3)
Jeneralize	2 (14)	2 (18.1)	2 (13.3)
Normal	9 (64)	8 (72.7)	11 (73.3)
<b>BBT Bulgusu</b>			
Bulgu Var	1 (7)	1 (9)	1 (6.7)
Normal	13 (93)	10 (91)	14 (93.3)

**VPA: Valproat; CBZ: Karbamazepin; DPH:**

**Difenilhidantoin**

### Tiroid hormon değerleri:

Hasta grubunun ve kontrol grubunun tiroid hormon değerleri Tablo 2 'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Antiepileptik İlaç Alan Hastalar İle Kontrol Grubunun Tiroid Hormon Düzeyleri Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Kontrol (n=20)	VPA (n=14)	DPH (n=11)	CBZ (n=15)	P(I-II)	P(I-III)	P(I-IV)
FT3	4.82±1.05 (2.3- 6.4)	4.8±0.37 (4.27-5.76)	5.04±0.76 (3.3-6.06)	4.95±0.5 (3.93-5.85)	>0.05	>0.05	>0.05
fT4	1.25±0.55 (0.6-2.57)	1.12±0.29 (0.81-1.98)	1.0±0.17 (0.81-1.26)	1.04±0.23 (0.59-1.36)	>0.05	<0.001	<0.001
T3	1.1±0.2 (0.75-1.5)	1.20±0.24 (0.9-1.58)	1.20±0.39 (0.83-1.55)	1.27±1.12 (0.68-2.64)	>0.05	>0.05	>0.05
T4	8.05±1.45 (6.26-12.03)	6.64±1.15 (4.7-10)	7.23±1.8 (4.75-10.9)	5.83±1.70 (4.4-8.63)	<0.001	<0.001	<0.001
TSH	1.29±1.03 (0.22-4.59)	1.11±0.56 (0.21-2.58)	1.36±0.96 (0.47-4.03)	1.43±1.0 (0.4-4.66)	>0.05	>0.05	>0.05

VPA: Valproik asit, DPH: difenilhidantoin, CBZ:karbamazepin

Yirmi kişilik kontrol grubunda saptanan FT3, FT4, T3, T4, TSH değerlerinin kullanılan laboratuar yöntemi ve sonuçlarıyla değerlendirildiğinde normal sınırlar içerisinde bulunduğu gözlenmiştir. .

Valproik asit (VPA) alan 14 kişilik hasta grubunda; FT3, FT4, T3, T4, TSH serum kan değerleri normal sınırlar içerisindeydi. T4 dışında ki diğer tiroid işlev değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermezken ( $p>0.05$ ), T4 değeri normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, T4'deki serum kan düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0,001$ ).

Difenilhidantoin (DPH) alan 11 kişilik hasta grubunda; bulunan ortalama FT3 değeri normal sınırlar içerisinde olup, kontrol grubu ile arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sadece bir hastanın fT3 değeri bildirilen normal değerlerin altındaydı. FT4 değerleri normal sınırlar arasında olmasına rağmen, kontrol grubu ile kıyaslandığında FT4 değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p>0,001$ ). Benzer biçimde ortalama T4 değeri normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı ( $p>0,001$ ). Saptanan T3 ve TSH değerleri normal sınırlar içerisinde olup, kontrol grubu ile arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sadece 1 hastada TSH değeri normalin üstündeydi.

Karbamazepin (CBZ) alan 15 kişilik hasta grubunda; FT3, T3, TSH değerleri normal sınırlar içerisinde olup, kontrol grubu ile arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). 1 hastada T3 değeri normalin üstünde 3 hastada normalin altında idi. 2 hastada FT4 değeri normalin altındaydı. Bulunan ortalama FT4 değeri kontrol grubu ile kıyaslandığında bu azalma anlamlı bulundu ( $p>0,001$ ). Benzer biçimde 1 hastada T4 değeri normalin altında idi. Ortalama değer normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı azalma bulundu ( $p>0,001$ ).

### TARTIŞMA

Endokrin sistem ile epilepsi ve antiepileptik ilaçlar arasındaki ilişkiler oldukça karışıktır (11). Epilepsi hormon dengesini etkileyebilir ve hormonların nöbet aktivitesi üzerine etkileri olabilir (12,13). Bununda ötesinde antiepileptik ilaçlar dolaşan hormon konsantrasyonlarını değiştirerek hipotalamo-hipofizer aksta fonksiyon değişikliklerine neden olurlar (3,6). Epilepsili hastalarda serum tiroid hormon düzeyindeki değişikliklerin esas olarak, antiepileptik ilaçlara bağlı olabileceği düşünülmüştür (14,15). Oppenheimer ve arkadaşlarının difenilhidantoinle tedavi edilen epileptik hastalarda serum tiroid hormon değişikliklerinin, difenilhidantoinin proteine bağlı iyot seviyesini azaltması nedeniyle, ortaya çıktığını belirttikleri ilk yayınların ardından, 1970' lerden itibaren karbamazepin tedavisinin epileptik hastalarda tiroid hormon dengesini değiştirdiği anlaşılmıştır (8,9,10). Ardından tiroid hormonları ile antiepileptik ilaçlar arasındaki ilişki geniş olarak araştırılmıştır (4,7,10,16,17,18,19). Bu çalışmaların çoğu (15,19) retrospektif çalışmalardır ve çoğunun sonucunda tiroid hormon düzeylerindeki değişikliklere rağmen, hastaların klinik olarak ötiroid olduğu vurgulanmıştır. Bir çalışmada uzun süreli CBZ ve CBZ+DPH olan 2 hastada klinik ve laboratuvar hipotiroidinin ortaya çıktığı rapor edilmiştir (20). Bunun yanısıra Fischel ve Knöpfle antiepileptik alan kişilerde gözlenebilecek; motivasyonda azalma, güçsüzlük, yorgunluk, konstipasyon gibi bulguların hipotiroidinin ilk bulguları şeklinde yorumlanması gerektiğini vurgulamışlardır (4).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda; valproatın serum tiroid hormon düzeylerine etkisi tam açıklanamamıştır (4,8,19,21). Tiroid hormonlarına etkisi değişkendir, hormonları azaltabilir (19), değiştirmeyebilir (8,22) veya artırabilir (20). Isojarvinin bir çalışmasında VPA monoterapisindeki erkek hastalarda istatistiksel anlamı olmayan yüksek TSH düzeyi rapor edilmiştir (21). Fakat diğer çalışmalarda TSH düzeyleri çoğunlukla normaldir (4,8,19). VPA'nın tiroid hormonları üzerindeki etkisinin ilacın, karaciğerde mikrozomal enzimleri indükleme etkisinden çok enzimatik inhibitör etkisinden dolayı olabileceği VPA'ya bağlı tiroid hormonlarının arttığı bir çalışmada rapor edilmiştir (22). Ayrıca bir diğer çalışmada VPA tedavisinin TSH seviyesini artırabileceği bunun nedeninin de VPA'nın GABAmimerjik özelliğinden kaynaklandığı vurgulanmıştır (23), çünkü GABA somatostatin salınımının inhibitörüdür, ve somatostatin TSH sekresyonunu inhibe eder.

Valproat aynı zamanda yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanarak, T4'ün bağlandığı yerden ayrılmasına neden olur (12). 14 kişilik VPA monoterapisi olan grubumuzda FT3, FT4, T3 düzeylerinin ortalamalarının normal sınırlar içerisinde olduğu, kontrol grubu ile arasında anlamlı fark bulunmadığı gözlemlendi. Bu sonuçlar VPA monoterapisinin tiroid hormonlarını değiştirmedığı sonucuna varan literatürle (8,22) uyumluydu. T4 düzeyi ortalaması normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, kontrol grubunun ortalama T4 düzeyi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. T4 düzeyi için bu sonuç Bentsen ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu bulundu (19). Bentsen ve ark.'nın bu çalışmasında VPA monoterapisinden sonraki 1 ay içerisinde T4 düzeyindeki düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. T3 düzeyindeki düşme ise 3 aydan sonra gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (19).

VPA tedavisi alan hastalarımızda ortalama TSH değeri kontrol grubuna göre hafif düşük, fakat normal sınırlardaydı. Bir hastada TSH değeri normal değerlerin altındaydı. Her iki grup



arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuç VPA monoterapisinin TSH düzeyini değiştirmedeği şeklinde rapor edilen literatürle uyumlu bulundu (4,8,17,19,21,22,24). DPH-tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların bir kısmının sonucunda; DPH tedavisinin T4 ve FT4 düzeylerini azalttığı, fakat TSH düzeyini değiştirmedeği rapor edilmiştir (8,10,18). Hansen ve arkadaşları DPH tedavisiyle, yüksek bazal ve uyarılmış TSH düzeyleri rapor etmişlerdir (25). Isojarvinin bir çalışmasında ise azalmış serum T4 ve FT4 düzeyleri, değişmemiş serum T3 konsantrasyonu, fakat istatistik anlamı olmayan TSH artması bildirilmiştir (21). DPH'nin tiroid hormonları üzerindeki etki mekanizması için değişik görüşler vurgulanmakla beraber, genel olarak DPH'nin karaciğerdeki tiroid hormonlarını katabolize eden mikrozomal enzim sisteminin güçlü indükleyicisi olduğu, tiroid hormonlarının hepatik plazma klerensini hızlandırarak, serum tiroid hormonlarını azalttığı görüşü ağırlık kazanmıştır (22,26). Ayrıca DPH'nin TBG ile T4'ün bağlanmasını azaltarak, proteine bağlı iyot seviyesini düşürdüğü (22), tiroid kökenli T4 ve T3 yapımını azaltabileceği (26), periferik T4'ün T3'e dönüşümünü artırdığı da (27,28) çalışmaların sonucunda rapor edilmiştir. DPH monoterapisi alan 11 hastanın ortalama T4 ve FT4 değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. Bu sonuç literatürle uyumluydu (4,8,10,16, 21, 28).

Yapılan çalışmalarda DPH verilen hastalarda serum T3 ve FT3 değerleri normal (4,24) ya da düşük (10,28) bulunmuştur. Serum T3 seviyelerindeki düşüşün derecesi T4'den azdır. Bizim hastalarımızda T3 ve FT3 düzeyleri normal sınırlarda olup, kontrol grubuyla arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuç literatürle uyumluydu (10,21,28). DPH alan hastalarımızda da T3 düzeylerinde önemli bir düşüş gözlenmedi. Bunun nedeni olarak çevresel T4'ün T3'e dönüşümünün artmış olması kabul edilebilir (27,28). T4'ün çevresel dönüşümünün artması sonucunda serum bağlama kapasitesi azalır dolayısıyla FT3 değerleri genellikle normal gözlenir. Bunun sonucunda T4 değerinin azalmasına rağmen klinik hipotroidizm ortaya çıkmaz ve hastalar düşük

T4 seviyelerinde bile ötiroidi olurlar.

Normal olarak; latent hipotiroidili hastalarda serum tiroid hormonlarındaki azalma feedback mekanizmayı aktive eder, bunun sonucunda TSH artarak, tiroid hormonları normal seviyeye gelir. DPH ve CBZ alan hastalarda; TSH seviyesi tiroid hormonlarının azalmasına rağmen artmaz. Bunun açıklaması şöyledir; Serum T3 seviyeleri doku düzeyindeki tiroid hormon etkilerini yeterli kılar. Bu da hipotalamik-hipofizer seviyede negatif feedback sistemin aktivasyonunu engeller. Zira TRH'ya TSH cevaplan normaldir. DPH ve CBZ'nin hipotalamik TRH sekresyonuna inhibitor etkisi daha mümkün görünmektedir ve bu durum da böyle hastalarda hafif hipotiroidi saptanabilir. Azalmış tiroid hormon düzeylerinin sonucunda tiroid hormon agonist aktivitesi hipofiz bezini tümüyle etkilemezse klinik tablo ötiroidi ile karşımıza çıkar. Bu durumda ise T4'ün periferik kullanımı, veya T4'e olan duyarlılık artar (16,21). DPH alan hastalarımızda ort. TSH değeri normal sınırlar içerisinde idi. 1 hastada TSH değeri normalin üstünde idi. Ortalama TSH değeri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuç literatürle (4,10,16,17,22). uyumlu olup, Normal T3 ve FT3 değerlerinin negatif feedback mekanizmayı inhibe ederek, düşük T4 ve FT4 değerlerine rağmen normal TSH değerini sürdürdüğü fikrini desteklemektedir.

CBZ ile ilgili çalışmaların sonucunda bu ilacında DPH gibi serum tiroid hormon düzeylerini azaltıcı etkileri rapor edilmiştir (4,15,16,19,21,24,26,28). CBZ'nin tiroid hormonları üzerindeki etki mekanizması birçok şekildedir. CBZ, DPH gibi karaciğerdeki tiroid hormonlarını katabolize eden mikrozomal enzim sistemini indükler (22). Bunun sonucunda T4'ün, T3'e dönüşümü artar (15). CBZ; hepatik plazma klerensini hızlandırarak, tiroid hormon seviyelerini azaltır (29). Ayrıca CBZ'nin tiroid bezindeki iyot uptake'i ve hormon sentezi üzerine doğrudan inhibitor etkilerinin olabileceğide rapor edilmiştir (30). CBZ'le ilgili çalışmaların çoğunluğu retrospektif olup, bir kısmı prospektif yapılmış çalışmalardır (15, 19). Yapılan 2 çalışmada yeni tanı konulmuş epilepsi hastalarına CBZ tedavisi başlanmış ve tedavinin en erken 1 ila 2 ayından sonra T4 ve



FT4 değerlerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. 2 çalışmada da bu sonuç 1 yıldan uzun süredir CBZ alan hastaların sonuçlarıyla benzerlik göstermiştir. Bu prospektif ve diğer retrospektif çalışmaların çoğunda tiroid hormonlarındaki düşmeye rağmen, hastaların kliniği ötiroid olarak kalmış ve ortalama TSH konsantrasyonlarında belirgin yükselme gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da her 3 hasta grubumuzda ortalama T4 seviyelerindeki anlamlı azalmaya rağmen klinik hipotiroidi tablosu gözlenmedi. Bu sonuç literatürle uyumlu bulundu (4,15,16,19,24,24,26).

Bunun yanı sıra, Aanderud ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada uzun süre CBZ ve CBZ-DPH alan 2 hastada klinik ve laboratuvar olarak hipotiroidi bulguları saptadılar. İlaçların kesilmesinden sonra klinik ötiroid oldu ve tiroid fonksiyon testleri normale döndü. Bu çalışmanın sonucunda tiroid patolojisi bilinen hastalara CBZ ya da CBZ+DPH verilmemesinin gerektiği antiepileptik tedavinin sadece tiroid hormonlarını değiştirmeyip, klinik olarak manifest hipotiroidizmde ortaya çıkarabileceği rapor edildi (20). CBZ alan hastaların tümünde ortalama T4 ve FT4 düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da ortalama T4 ve FT4 düzeylerinde anlamlı azalma saptanmış ve bu literatürle uyumlu bulunmuştur (4,10,15,16,19,21,24,28,30). CBZ alan hastalarda T3 ve FT3 düzeyleri çalışmaların bir kısmında değişmemiş (15,18,19,21) bir kısmında ise düşük bulunmuştur (9,13,16,23). Bu düşüşün oranı T4 ve FT4'den daha az olarak belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda ortalama T3 ve FT3 düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı değişiklik bulunmadı. Bu sonuç literatürle uyumluydu (15,18,19,21). CBZ alan hastalarda; Tiroid hormonlarının azalmasına rağmen TSH çoğunlukla normal bulunmuştur (4,10,15,16,18,19,28). Bizim çalışmamızda ortalama TSH düzeyleri normal sınırlarda olup, kontrol grubu ile arasında anlamlı değişiklik saptanmadı. Bu sonuç literatürle uyumlu olup (17-19) T4 ve FT4 düzeylerindeki azalmanın, karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonuna sekonder olduğu ve normal T3 düzeylerinin TSH artışını engellediği fikrini desteklemektedir (16). Bunun yanı sıra TSH düzeyininin

değişmemesinin, CBZ'in; hipotalamus veya ön hipofiz fonksiyonu üzerinde TRH - TSH aksını bloke eden bir etkisine de bağlı olabileceği düşünülebilir (4).

Bu çalışmamızın ve yapılan çalışmaların sonucunda; hastalarda kliniğin ötiroid olarak seyretmesine karşın, literatürde antiepileptik tedaviyle 2 hastada klinik ve laboratuvar hipotiroidizmin rapor edilmiş olması, bunun yanısıra çalışmamızda ve literatürde antiepileptik ilaçlarla tiroid hormon düzeyindeki değişikliklerin ortaya çıktığının gösterilmesi, antiepileptik tedaviye başlarken ve başladıktan sonra tiroid fonksiyonlarının bilinmesi gerektiğini, hastalarda yorgunluk, güçsüzlük, motivasyonda azalma, konstipasyon gibi bulguların hipotiroidinin ilk semptomları gibi değerlendirilmesinin ve hipotiroidi durumlarında DPH ve CBZ dışında ilaç seçilmesinin gerektiğini düşündürmüştür. Bu yönde yapılacak geniş örneklem gruplu çalışmalar bu konudaki bilgi dağarcığımızın daha da genişlemesine yardımcı olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Özalp İ. Tunçbilek E., Tuncer M. Konvülsiyon, Katkı Pediatri Dergisi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk sağlığı Enstitüsü yayını 1994; 15: 529-551
2. Oğul E. Temel ve klinik Nöroloji Oğul E (ed) Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa-1996;171-188
3. Dana-Heari J, Oxley J, Richens. A. Pituitary Responsiveness to gonadotrophin-releasing and thyrotrophin-releasing hormones in epileptic patients receiving carbamazepin or phenytoin. Clin Endocrinol. 1984;20: 163-168
4. Fichsel H, Knopfle Q. Effect of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children Epilepsia 1978,19.323-335
5. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: Interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme inducing antiepileptic drugs. Epilepsia; 2004; 45: 764-768
6. Isojarvi JIT, Myllyla V.V. Pakarinen A.J. Effects of Carbamazepine on pituitary responsiveness to Luteinizing hormone releasing

hormone, thyrotropin releasing hormone in epileptic patients. *Epilepsia* 1989;30:50-56.

7. Kirişimi E, Karasalihođlu S, Boz A. Thyroid functions in children under long-term administration of antiepileptic drugs. *Eastern Journal of Medicine* 1999;4; 23-26.

8. Liewendahl K, Majuri H, Helenius T. Thyroid function tests in patients on long-term treatment with various anticonvulsant drugs. *Clin Endocrinol* 1978;8: 185-191.

9. Oppenheimer JH, Fisher LV, Nelson KM, Jailer JW. Depression of the serum protein - bound iodine level by diphenylhydantoin *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:252-262.

10. Rootwelt K, Ganes T, Johannessen S.I. Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbital on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scand J Clin Lab Invest.* 1978; 38:731-736.

11. Timiras PS, Hill HF. Antiepileptic drugs hormone and epilepsy. *Antiepileptic drugs: Mechanisms of Action* 1980: 655-666

12. Mattson BH, Cramer JA. Epilepsy sex hormones, and antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 1985;26: 40-51

13. Sundaram MBM, Hill A, Lowry N. Thyroxine-Induced petit mal status epilepticus. *Neurology.* 1985; 35 :1792- 1793

14. Isojarvi JIT, Pakarinen A.J. Myllyla V.V. Effects of carbamazepine therapy on serum, sex hormone levels in male patients with epilepsy *Epilepsia* 1988;29:781-786

15. Isojarvi JIT, Pakarinen A.J. Myllyla V.V. Thyroid function in epileptic patients treated with Carbamazepine. *Arch Neurol* 1989;46:1175-1178

16. Isojarvi JIT, Pakarinen AJ, Myllyla V.V. Thyroid function with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1991; 33: 142-148

17. Isorajvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, et al. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 930-934.

18. Strandjord RE, Aanderud S, Mykins OL et al. Influence of CBZ on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1981; 63 :111-121.

19. 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

20. Aanderud S, Strandjord RE. Hypothyroidism induced by antiepileptic therapy. *Acta Neurol Scand* 1980;61:330-333

21. Isojarvi J.I.T, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllyla V.V. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1990;47:670-676

22. Larkin JG, Macphee GJ, Beastall GH, Brodie MJ. Thyroid hormone concentrations in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36: 213-216

23. Lüscher N, Schmidt D. Increase of human plasma GABA by sodium valproate. *Epilepsia* 1980;21:611-615

24. Verma NP, Haidukewych D. Differential but infrequent alterations of hepatic enzyme levels and thyroid hormone levels by anticonvulsant drugs. *Arch Neurol* 1994;51:381-384

25. Hansen JM, Skovsted L, Lauridsen UB, Kirkegaard C, Nielsen KS. The effect of diphenylhydantoin on thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:785-789

26. Smith PJ, Surks MI. Multiple effects of 5,5 diphenylhydantoin on the thyroid hormone system. *Endocrinol* 1984; 5: 514-524.

27. Liewendahl K, Majuri H. Thyroxine, triiodothyronine and thyrotropin in serum during long term diphenylhydantoin therapy. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36:141-144

28. Hegedus L, Hansen JM, Luhdorff K et al. Increased frequency of goitre in epileptic patient on long term phenytoin or carbamazepine treatment. *Clin Endocrinol* 1985;23: 423-429.

29. Connell JMC, Rapeport WG, Gordon S, Brodie MJ. Changes in circulating thyroid hormones during short-term hepatic enzyme induction with Carbamazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26: 453-456.

30. Yeo PPB, Bates D, Howe JG et al. Anticonvulsants and thyroid function. *Br Med J* 1978; 1:1581 – 1583

#### **Yazışma Adresi**

Yusuf TAMAM

Dicle Üniv. Tıp Fak. Nöroloji A. D.

E-mail: yusuta@yahoo.com

