

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN SERUM İMMUNGLOBULİNLER VE KOMPLEMAN (C₃, C₄) DEĞERLERİ ÜZLERİNE ETKİLERİ

Dr. İbrahim İYİĞÜN (x)
Dr. Mehmet YAVUZ (xx)
Dr. Orhan DENİZ (x)
Dr. Ömer PARLAK (x)
Dr. M. Ramazan YİĞİTOĞLU (xxx)

ÖZET :

Bu çalışma antiepileptik ilaçların tek kullanımları ya da kombine tedavi şeklindeki kullanımlarında serum immunglobulin ve kompleman düzeylerine olan etkilerini karşılaştırmak amacıyla en az 3 ay müddetle antiepileptik tedavi gören 73 epilepsili (53 erkek, 20 kadın) hasta ile tedavi görmeyen 32 (kontrol) hasta (25 erkek, 7 kadın) üzerinde yapıldı.

Eldedilen sonuçlara göre:

1- Fenitoin serum IgA ve IgG düzeylerinde anlamlı şekilde düşmeye yol açmaktadır ($p<0.001$, $p<0.05$, sırasıyla).

2- Karbamazepin serum IgA ve IgM düzeylerinde anlamlı şekilde düşmeye yol açmaktadır ($p<0.01$, $p<0.05$) sırasıyla).

3- Valproat serum IgA düzeyinde anlamlı şekilde düşmeye yol açmaktadır ($p<0.001$).

4- Kombine tedavi ile serum IgA ve IgE düzeyleri anlamlı şekilde düşmüştür ($p<0.001$, $p<0.05$ sırasıyla).

5- Serum Kompleman düzeyleri -minimal değışiklere rağmen- hiç bir antiepileptikten anlamlı derecede etkilenmemiştir.

Sonuç olarak, antiepileptik verilecek hastalarda immün direncin gözönünde bulundurulması, özellikle infeksiyonlara yatkın insanlarda dikkatli verilmesi, epilepsisi olan ve antiepileptik kullananların enfeksiyon tablosu veya allerjik reaksiyonlarla başvurdıklarında serum immunglobulin ölçümlerinin yararlı olacağı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Antiepileptik, Immunglobulin, Kompleman.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Öğretim üyesi, Y. Doç. Dr.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uz.Dr.

(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi, Doç. Dr.

GİRİŞ

Valproik asid (VPA), karbamazepin (KBZ) ve fenitoin (FHT) jeneralize konvulsif epilepsileri kontrol etmek için yaygın olarak kullanılan ve çeşitli yan etkilere sahip olan ilaçlardır. (1,4) Uzun süreli tedaviler esnasında akut pankreatit ve hepatit, gastrointestinal bozukluklar, dişeti hipertrofisi ve ateş, döküntü, lenfadenopati gibi hipersensitivite reaksiyonları ortaya çıktığı belirtilmiştir (1,3,5-8).

Yukarıda sayılan ilaçlarla yapılan çeşitli araştırmalara rağmen, literatürde bu ilaçların tek kullanımları ile kombine halde kullanımlarının insan hücrel ve humoral bağışıklık sistemlerine etkilerini karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Bu nedenle, çalışmamızda tek veya kombine antiepileptik ilaç tedavisi gören epilepsili hastaların serum immunoglobulin ve kompleman düzeylerindeki değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalına başvuran 73 epilepsili hasta (53 erkek, 20 kadın; ortalama yaş 18,6 yıl, alt-üst yaşlar: 6-45) alındı. Hastaların 30'u 16 yaşın altında; 35'i 16-35 yaşlar arasındaki genç erişkinler ve geri kalan 8 hasta 35 yaşın üstünde idi. Yirmi üç hasta fenitoinle (19 erkek, 4 kadın, ortalama yaş 23,5 yıl, alt-üst yaşlar: 17-36 yıl); 20 hasta karbamazepinle (12 erkek, 8 kadın; ortalama yaş 19,6 yıl, alt-üst yaşlar: 14-42 yıl) ve 20 Valproatla (13 erkek, 7 kadın; ortalama yaş 11,9 yıl; alt-üst yaşlar: 7-16 yıl) tedavi görüyordu. Geri kalan 10 hasta (6 erkek, 4 kadın; ortalama yaş 22,2 yıl, alt-üst yaşlar: 18-45 yıl) ise kombine tedavi görüyordu. 44'ü karbamazepin+barbiseklon, 3'ü fenitoin+karbamazepin, 2'si fenitoin+barbiseklon ve 1'i karbamazepin+fenitoin+barbiseklon. Çalışmaya alınan hastaların tümü en azından 3 aydır düzenli olarak ilaçlarını alan hastalardı.

Diğer yandan çalışmamıza tedavi görmemiş olan epilepsili 32 hasta (25 erkek, 7 kadın; ortalama yaş 24,5 yıl, alt-üst yaşlar: 18-51 yıl) kontrol grubu olarak alındı.

Çalışma gruplarının ortalama tedavi süreleri şu şekilde idi. Fenitoin grubu : 34 ± 36 ay, karbamazepin grubu: 35 ± 37 ay, Valproat grubu: 10.2 ± 8.4 ay ve kombine tedavi gören grup: 68 ± 38 ay.

Çalışma esnasında akut üst solunum yolu infeksiyonu geçiren veya allerjik riniti olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastalardan 37'si, kontrollerden 19'u günde 5-20 adet sigara içiyordu.

Serum IgG, IgA, IgM, C₃ ve C₄ düzeyleri immunoturbidimetrik yöntemlerle (Tinaquant Kit, Boehringer Mannheim Co. Germany), IgE düzeyi ise enzim immunuassay yöntemiyle ölçüldü (IgE ELISA kit, Medix Biotech Inc, Foster City, USA).

İstatistiksel değerlendirme için student's t-testi kullanıldı.

BULGULAR

Hasta ve kontrollerden elde edilen ortalama serum immunglobulin ve kompleman düzeyleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarında elde edilen serum Immunglobulin (Ig) ve kompleman (C₃, C₄) düzeyleri.

	Hastalar				
	Kontrol (n=32)	FHT (n=23)	KBZ (n=20)	VPA (n=20)	KOMB (n=10)
IgG (mg/dl)	1310±344	1058±398 ^b	1150±365 ^a	1216±389 ^a	1337±520 ^d
IgA (mg/dl)	288±141	11±76 ^d	163±127 ^c	152±80 ^d	121±98 ^d
IgM (mg/dl)	217±145	204±131 ^a	144±118 ^b	185±133 ^a	160±119 ^a
IgE (U/L)	66±34	73±41 ^a	46±21 ^a	32±21 ^a	29±15 ^b
C3 (mg/dl)	131±93	97±75 ^a	157±96 ^a	114±71 ^a	164±73 ^a
C4 (mg/dl)	78±45	77±56 ^a	94±56 ^a	65±48 ^a	82±40 ^a

FHT: Fenitoin grubu, KBZ: Karbamazepin grubu, VPA: Valproat grubu,

KOMB: Kombine Tedavi grubu.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında: a: p>0,05, b: p<0,05, c: p<0,01, d: p<0,001.

Tablo 1'de görüldüğü gibi, tek çeşit ilaçla tedavi edilen gruplarda kontrollerle göre serum IgG düzeyi düşük bulunurken, kombine tedavi gören grupta daha yüksek bulundu. Bununla birlikte kontrol grubuna göre yalnızca fenitoinle tedavi gören grup az anlamlı derecede düşük serum IgG düzeyine sahipti (p<0,05).

Serum IgA düzeyindeki değişiklikler ise her dört hasta grubunda da anlamlı idi. Karbamazepinle tedavi edilen grupta serum IgA düzeyi anlamlı derecede; gruplarda ise çok anlamlı derecede düşük bulundu.

Serum IgM yönünden, her dört hasta grubunda düşük sonuçlar elde edildi. Fakat kontrollere göre sadece karbamazepin kullanan hastalarda az anlamlı derecede düşük IgM değeri elde edilmişti ($p<0,05$). Diğer gruplardaki düşük serum IgM düzeyleri kontrollere göre anlamsız bulundu.

Fenitoin serum IgE düzeyinde hafif bir artışa yol açarken, diğer tedavi şekilleri düşüşe yol açmıştı. IgE yönünden kombine tedavi gören grup dışındaki gruplarda gözlenen değişiklikler anlamsızdı. Kombine tedavi gören grupta düşük IgE düzeyi kontrol grubunun IgE düzeyine göre istatistiksel yönden az anlamlıydı ($p<0,05$).

Fenitoin ve Valproat serum kompleman düzeylerinde hafif düşüslere; karbamazepin ve kombine tedavi şekilleri ise hafif artışlara yol açmıştı. Bununla birlikte serum C₃ ve C₄ düzeylerinde gözlenen tüm değişiklikler anlamsızdı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

İlk defa 1971'de Sorrel ve arkadaşları antikonvülzan tedavi gören hastalarda IgA düzeylerinin düştüğünü iddia ettiler (9). Daha sonra bazı araştırmacılar da antiepileptiklerin özellikle IgA düzeylerini deprese ettiğini ve diğer immunglobulinleri de kısmen etkilediğini belirtmişlerdir (1-10). Önceki çalışmalarda tek tip antiepileptik ilaç alan hastalarda antiepileptiklerin bağışıklık sistemine etkileri incelenmiş olmasına rağmen, bu ilaçların tek veya kombine kullanımlarında gözlenecek olan serum immunglobulin ve kompleman düzeylerindeki değişiklikler karşılaştırılmamıştır.

Bu çalışmada gerek fenitoin, karbamazepin ve valproat monoterapilerinin ve gerekse kombine antiepileptik tedavinin belirgin bir şekilde serum IgA düzeyini düşürdüğü teyid edildi. İlaçlara bağlı olarak gelişen (sekonder) IgA yetersizliği durumlarında özellikle respiratuar ve sindirim sisteminin korunması aksamaktadır. Bazı IgA yetersizliği olan şahısların sekresyonlarında kompansasyon mekanizması sonucu IgM'nin önemli derecede sadece karbamazepin tedavisi gören hastalarda baskılandığını, diğer tedavi şekillerinde ise bu baskılanmanın önemsiz olduğu görüldü. Hatta IgA düzeyi çok düşük olan bir kaç olgumuzda IgM düzeylerinin normalin üst sınırında (veya biraz daha fazla) olduğu gözlemlendi. Bu durum kompansatuar mekanizmalar nedeniyle olabilir (10-12).

Fenitoinle tedavi edilen epileptik hastalardaki en çarpıcı immunolojik bozukluk IgA eksikliğidir. Aarli'ye göre ilacın başlanmasından eksiklik durumu ortaya çıkıncaya kadarki ortalama zaman 3-4 aydır. Yine Aarli'ye göre IgA eksikliği bu antiepileptik ilacın toksik etkisine bağlı olmadığı gibi, fenitoinin tedavi süresi ve serum fenitoin düzeyi ile de ilişkili değildir (10). Çalışmamıza alınan epilepsili hasta gruplarından fenitoinle tedavi edilen grupta en fazla IgA düşüklüğünün tespit edilmesi bu araştırmacıların sonuçları ile uyumludur. Ayrıca fenitoinle tedavi gören grupta serum IgG düzeylerinde de baskılanma olduğunu tesbit ettik. Aarli fenitoinin immunosupresif etki olarak ön planda IgA depresyonu yapmasına rağmen ,

serum IgG ve IgM düzeylerinde de orta dereceli bir baskılanma yaptığını bildirmektedir.(19).

Başaran ve arkadaşları 20 olguluk çalışmalarında fenitoinin serum IgA ve IgG düzeylerinde düşmeye, buna karşın IgM düzeyinde hafif artışa yol açtığını bulmuşlardır (3). Bizim çalışmamızda da bu grup hastalarda, kontrollere göre düşük olmasına rağmen, en yüksek serum IgM düzeyleri ve en düşük IgA düzeyleri tesbit edildi.

Bu çalışmamızda serum IgE düzeyinde en belirgin düşüşü kombine tedavi gören hastalarda bulduk. Bununla birlikte gerek karbamazepin, gerekse valproat ile tedavi gören gruplarda serum IgE düzeylerinde bir düşme eğilimi vardı. Oysa fenitoin alan hastalarda serum IgE düzeyinde hafifçe artış tesbit edildi. Önceki yayınlarda, antiepileptik alan bazı hastalarda immun bozuklukların ortaya çıktığı bildirilmiştir (5,8,13). Bardana ve arkadaşları hem idiyopatik hem de sekonder epilepsi de fenitoin tedavisinin serum IgE düzeyinde düşüşe sebep olduğunu bildirmişlerdir (14). Ancak bu konuda literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Örneğin Walker'e göre fenitoin serum IgE düzeylerinde düşüklüğe yol açmaktadır (13).

Çalışmamızda fenitoin ve karbamazepin alan hastalarda serum kompleman düzeylerinde düşmeye doğru, tedavi gören diğer iki hasta grubunda ise artmaya doğru bir eğilim görüldü. Fakat bu değişiklikler anlamsız derecedeydi. Bu konuda pek az araştırma yapılmıştır. Başaran ve arkadaşları fenitoin kullanan hastalarda yaptıkları çalışmada ilacın serum komplemanlarına etki etmediğini bildirmişlerdir (3).

Sonuç olarak, çeşitli antiepileptik ilaçların ve kombine tedavi şeklinin serum immunglobulin ve kompleman düzeylerine etkilerini araştırdığımız bu çalışmada, serum IgA ve IgG düzeylerine en baskılayıcı etkiye sahip olan ilacın fenitoin olduğu, serum IgE düzeylerine ise en baskılayıcı etki gösteren tedavi şeklinin kombine tedavi şekli olduğu, fenitoinin ise, serum IgE düzeyini arttırmaya eğilimli etkisinin olduğunu gözledik. Bu nedenle özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları, sindirim sistemi bozuklukları ve hipersensitivite reaksiyonları gibi yan etkileri nedeniyle antiepileptik tedaviler esnasında serum immunglobulin ölçümlerinin yararlı olacağı kanısındayız.

SUMMARY

THE EFFECTS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS SERUM IMMUNOGLOBULIN AND COMPLEMENT LEVELS

In order to investigate the effects of antiepileptic drugs, as a monotherapy or combined therapy, on serum immunoglobulin (IgG, IgA, IgM, IgE) and complement (C3, C4) levels, the present study was made on 73 patients (53 males, 20 females) with epilepsy, receiving antiepileptic drug for at least 3 months, and 32 untreated epileptics as controls (25 males, 7 females).

Our results are as follows:

1- Phenytoin was significantly depressed serum IgA and IgG levels ($p < 0.05$, respectively).

2- Carbamazepine was significantly depressed serum IgA and IgM levels ($p < 0.01$, $p < 0.05$, respectively).

3- Valproate decreased serum IgA level ($p < 0.001$).

4- Serum IgA and IgE levels were significantly decreased by combined antiepileptic therapy ($p < 0.001$, $p < 0.05$, respectively).

5- In spite of minimal changes, serum complement levels were not significantly affected by any antiepileptic drug.

As a result, in patients indicated antiepileptic therapy and especially leaned to infections and hypersensitivity reactions, serum immunoglobulin determination may be useful.

KAYNAKLAR

1- Garzon P, Salvador GC, Hernandez G, et al. Effects of antiepileptic drugs on concentration of serum proteins and immunoglobulins of epileptic patients. *Gen Pharmac* 17 (1) pp: 49-55, 1986.

2- Eadie MJ. Anticonvulsant drugs. An update. *Drugs* 27, pp: 28-363, 1984.

3- Başaran N, Kansu E, Hincal F. Serum Immunoglobulins, Complement levels and Lymphocyte subpopulations in phenytoin-treated epileptic patients. *Immunopharmac and immunotoxicol* 11 (2,3), pp: 335-346, 1989.

4- Seager J, Jamison DL, Wilson J, et al. IgA deficiency, epilepsy and phenytoin treatment. *Lancet* 2, pp: 632, 1975.

5- Scott AK. Management of epilepsy, *Br Med J. Clin Res* 288, pp: 986-987, 1984.

6- Garzon P, Navarro-Ruiz A, Lopez-Ortega G, et al. Phenytoin effects on liver cellularity and function of adults rats. *Gen Pharmac*. 13, pp: 209-213, 1982.

7- Gastaut H, Noel P. A case of fetal toxic hepatitis. Recommendations. *Epilepsia* 22, pp: 711-713, 1981.

8- Modeer T, Tomson G, Falk O, et al. Phenytoin and IgA concentrations in plasma and saliva in epileptic children. *Acta paediatr Scand* 70, pp: 373-378, 1981.

9- Sorrel TC, Forbes IJ, Burness FR et al. Depression of immunological function in patients treated with phenytoin sodium (sodium diphenylhydantoin). *Lancet* 2: pp: 1233-1235, 1971.

10- Aarli JA: Immunoglobulins in epilepsy. *Spring Sem Immunopat* 8, pp: 5-27; 1985.

11- Rubinstein I, Baum GI, Hissy K. et al. Does prolonged use of diphenylhydantoin predispose to pulmonary sarcoidosis. *Eur Neurol* 25, pp: 281-284, 1986.

12- Bassanini M, Bacz M, Sotelo J: Immunoglobulins in epilepsy. *J Neurol Sci* 56, pp: 275, 1982.

13- Walker AE. Allergic phenomena as basic mechanisms in epilepsy. In: Jasper HH, Ward AA, and Pape A (Eds). *Basic Mechanisms of the epilepsies*, Churchill, London; 1969, p. 812.

14. Bardana Ej, Gabourel JD, Davies GH, et al. Effects of phenytoin on man's immunity. *Am J of Med* 74 pp: 289-296, 1983.