

ANTİEPİLEPTİK TEDAVİ ALAN HASTALARDA SERUM İMMÜNGLOBÜLİN DÜZEYLERİ

Serum immunoglobulin levels on the patients subject to antiepileptic treatment

Nebahat Taşdemir¹, Sabri Batur², Temel Tombul³, Mehmet Güler Sönmez³,
Ahmet Yaramış⁴, Kenan Haspolat⁵

Özet: Epilepsili hastaların hümorale ve hücresele immün sistemlerinde yetersizlik olduğu bilinmektedir. Ayrıca, antiepileptik tedavinin epilepsili hastalarda serum immünglobülin düzeyini düşürdüğü görüşü mevcuttur. Çalışmamızdaki amacımız antiepileptik tedavinin, kronik antiepileptik tedavi alan hastalarda serum Ig düzeylerine etkisini araştırmak, immün sistem bozukluğuna neden olup olmadığına açıklık getirmektir. Kliniğimizde epilepsi nedeniyle takip ve tedavi edilen yaşları 1.5 ve 49 yıl arasında (Ort:18.97) olan, 43 hastanın serum immünglobülin düzeyleri immün difüzyon yöntemiyle çalışıldı. Hastaların 25'i karbamazepin, 9'u valproik asit, 6'sı fenitoin, 8'i fenobarbital ve türevlerini kullanmaktaydı. Yirmi-altı hastada (%60) IgA ve IgM düzeyleri düşük bulundu. Bu olguların 12'sinde IgA (%46), 10'unda IgM (%38.5), 4'ünde IgA ve IgM düşüktü (%15.4). Hastalarda Ig düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (IgA için $p < 0.001$, IgM için $p < 0.01$). Olgular yaş, cins, nöbet tipi ve kullandıkları antiepileptik ilaç cinsine göre analiz edildi. Bu parametrelerle Ig düzeylerinin ilişkisi literatürle karşılaştırılarak tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Antiepileptik tedavi, Immünglobülinler

Yapılan çalışmalar, epilepsi ile immün bozukluk arasında temelde genetik bir ilişkinin varlığını ortaya koymuştur. Selektif Ig G₂ eksikliği olan olgularda immünglobülin tedavisinin nöbetleri

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi 21180 DİYARBAKIR
Nöroloji.Y.Doç.Dr.¹, Araş.Gör.Dr.³, İğ Hastalıkları,
Y.Doç.Dr.², Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Araş.Gör.Dr.⁴,
Prof.Dr.⁵.

Geliş tarihi: 27 Ocak 1996

Summary: It is known that, there exists insufficiency in humoral and cellular immune systems of epileptic patients. Furthermore there is an opinion that antiepileptic treatment decreases the serum immunoglobulin level in the epileptic patients. Our aim was to study the effect of anticonvulsive therapy in the patients subject to chronic antiepileptic treatment, on Ig levels of patients serum, and also to find out if it has caused immune system dysfunction. The serum immunoglobulin levels of 43 patients in ages between 1.5 and 49 years old (average: 18.97 years) have been studied by use of immunodiffusion method. Twentyfive patients were taking carbamazepin, 9 patients valproic acid, 6 patients phenytoin, 8 patients phenobarbital and its derivatives respectively. It was found out that IgA and IgM levels in 26 patients were low. IgA levels of 12 cases (46 %) IgM levels of 10 cases (38.5 %), and IgA levels of 4 cases (15.4 %) were low in 26 patients. It was found out that Ig levels of patients were considerably low when compared to control group ($p < 0.001$ for IgA, $p < 0.01$ for IgM). The cases were analysed in terms of age, sex, epilepsy type and the drug type used. The relation between these parameters and Ig levels were discussed in comparison with literature.

Key Words: Epilepsia, Antiepileptic treatment, Immunoglobulins

kontrol altına alması, epilepsinin immünojenik temeline işaret etmektedir(1, 2). Keza sistemik lupus eritematozus (SLE)'lu hastaların yaklaşık %10'unda epileptik nöbetlerin geliştiği bilinmektedir.

Öte yandan antiepileptik tedavi alınımında bazı immünojenik bozukluklar gözlenir. Fenitoin (DPH) alan epileptik hastaların %5'inde IgA eksikliği (IgA<0,05), %15 vakada ise normalin altında

serum IgA konsantrasyonu (IgA<0,60) olduğu doğrulanmıştır(3-6). IgM'nin fenitoin alan hastalarda hafifçe azaldığı, IgG'nin normal olduğu bildirilmiştir(7).

Böyle vakalarda IgA düşüklüğünü izah için, fenitoinin neden olduğu anti-IgA antikorlarının varlığı ileri sürülmüşse de bu noktada tatmin edici sonuçlar alınamamıştır(8.). Fenitoin, IgA düşüklüğünün yanısıra IgG subgruplarını da etkilemektedir. IgA eksikliği olan grupta, fenitoin IgG₃ ve IgG₄ konsantrasyonlarını da düşürmektedir(7,9,10). Bu durum klinik açıdan oldukça önemlidir. Bu tip vakalarda antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastaların, IgG subgruplarını araştırarak immünglobülin tedavisine başlanmalıdır.(10).

Karbamazepin (CZ), IgG₂ konsantrasyonunda düşmeye neden olmaktadır. Ancak bu düşmeyi IgG₂ eksikliği düzeyine vardırmadığı, diğer IgG subgruplarını etkilemediği, total IgG, IgA ve IgM düzeylerini değiştirmedeği bilinmektedir(11,12). CZ kullananlarda erken dönemde IgA ve IgM düzeylerinde düşme olduğu, ancak 6 ayı aşan kullanımlarda Ig değerlerinin normale döndüğü bildirilmiştir(13). Bazı yazarlar da bu durumu yalnız IgM düzeylerinde gözlemişlerdir(14).

MATERYAL METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları Polikliniklerine başvuran toplam 43 epilepsili hastada serum IgA, IgM, IgG, düzeyleri, immüdiffüzyon metoduyla çalışıldı. İşlem için kallostad immüdiffüzyon kiti kullanıldı (Kallostad; laboratories in corporated, 1000 lake Hazeltine Drive Chaska, MN 55318 USA). En az 6 ay süreyle antiepileptik tedavi alan hastalar seçildi. Hastaların nöbetsiz dönemlerinde alınan venöz kan serumları kullanıldı. Ayrıca 17 sağlıklı kişi de kontrol grubu olarak çalışıldı.

IgA düzeyleri için referans değerleri 1,5-5 yaş arasında 14-159 mg/dL, 6-10 yaş arası 33-236 mg/dL, adölesan ve erişkinler için 151-233 mg/dl, olarak kabul edildi. IgM düzeyleri için 2-8 yaşları arasında 43-207 mg/dL, 9-10 yaş arası 52-242

mg/dL, adölesan ve erişkinlerde 56-352 mg/dL değerleri normal kabul edildi. IgG düzeyleri için 1-5 yaş arası 345-1236, 6-10 yaş arası 608-1572 ve adölesan ile erişkinlerde 639-1349 mg/dL değerleri normal olarak alındı(16).

Kırküç hastanın 25'i CZ, 9'u valproik asit(VA), 6'sı DFH, 8'i fenobarbital(PB) ve türevlerini kullanmaktaydı.

Olgular yaş, cinsiyet, konvülsiyon tipi ve kullandıkları antiepileptik tedavi cinsine göre analiz edildi. İstatistiki değerlendirmede student - t testi kullanıldı.

BULGULAR

Serum immünglobülinleri (Ig) çalışılan 43 epileptik hastanın %81'i erkek (n=35), %19'u kadın(n=8)dı. Hastaların yaşları 1.5 ile 49 yıl arasında değişmekteydi (Yaş ortalaması ve SD ;18.97 ± 11.28 yıl).

Olguların Ig düzeylerinin normal ve düşük oluşuna yaş gruplarındaki referans değerleri esas alınarak karar verildi. On yaşın altında sadece 3 hastamız bulunuyordu. Bunların Ig düzeyleri normal sınırlardaydı.

Olguların %60'ında (n=26) serum immünglobülinleri IgA ve/veya IgM düşük bulundu. Onyediy hasta normaldi(%40), hastaların %27.8'inde (n=12) IgA, %23.2'sinde (n=10) IgM, %9.3'ünde (n=4) ise IgA ve IgM birlikte düşüktü. IgG düzeyleri vakalarımızın tümünde normaldi.

CZ kullananların 17'sinde (%72), VA kullananların 5'inde (%62,5), DFH alanların 1'inde (%20), PB alanların 3'ünde (%37,5) Ig eksikliği saptandı(Tablo I).

Antiepileptik alan hastaların (n=43) ve kontrol grubunun (n=17) IgA düzeyleri ortalaması sırasıyla 148.7 ± 70.2 mg/dl 196.4 ± 39.3 mg/dl olarak bulundu(t: 3.39, p<0.001). IgM ortalamaları ise sırasıyla 105.5 ± 39.2 mg/dl ve 131.9 ± 17.7 mg/dl olarak ölçüldü(t: 3.24, p<0.01). IgG düzeyleri hasta grupta 922,3 ± 133,3 mg/dL, kontrol grubunda 903,2±98,2 mg/dL olarak ölçüldü

($t=0.61$, $p>0.05$) (Tablo II).

Antiepileptik kullanan hasta grubunda IgA ve IgM düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü.

Nöbet tiplerine göre analiz yapıldığında; 30 hastanın grand-mal, 3'ünün petit mal, 1'inin miyoklonik, 5'inin psikomotor ve 4'ünün fokalmotor tipte nöbet geçirdiği tespit edildi.

Grand mal nöbet geçiren 30 hastanın 20'sinde Ig düşüklüğü saptandı.

Petit mal nöbet geçiren 3 olgunun hiçbirinde Ig eksikliği gözlenmedi. Psikomotor nöbet geçiren 5 olgunun 2'sinde, fokalmotor nöbeti olan 4 olgunun 2'sinde ve miyoklonik nöbeti olan bir olguda Ig eksikliği tespit edildi. Grand mal tipi konvülsiyonu olan olguların büyük çoğunluğunda Ig eksikliğinin saptanması dikkat çekti (Tablo III).

Tablo I. Antiepileptik ilaç - Ig eksikliği ilişkisi

İmmün Globulin		CZ (n=25)		VA (n=8)		FB (n=8)		DFH (n=5)	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
D Ü Ş Ü K	A	10	40.0	4	50.0	1	12	1	20.0
	M	7	28.0	1	12.5	2	25.0	0	0.0
	Toplam	17	68.0	5	62.5	3	37.5	1	20.0
Normal		8	32.0	3	37.5	5	62.5	4	80.0

Tablo II. Hasta ve kontrol gruplarında Ig ortalamaları

Ig	Hasta	Kontrol	P
IgA (mg/dl)	148.7±70.2	196.4±39.3	$p<0.001$
IgM (mg/dl)	105.5±39.2	131.9±17.7	$p<0.01$
IgG (mg/dl)	922.3±133.3	903.2±98.2	$p>0.05$

Tablo III. Nöbet tiplerine göre Ig düzeyleri

Nöbet Tipi	Ig Düzeyi				Toplam	
	Sayı	Normal %	Sayı	Düşük %	Sayı	%
Grand Mal	10	33.3	20	66.7	30	100.0
Petit Mal	3	100.0	0	0.0	3	100.0
Miyoklonik	0	0.0	1	100.0	1	100.0
Psikomotor	3	60.0	2	40.0	5	100.0
Fokal Motor	2	50.0	2	50.0	4	100.0
Toplam	18	41.9	25	58.1	43	100.0

TARTIŞMA

İlk kez Sorrell ve arkadaşları (17) antikonvülzan tedavi alan hastalarda, bu tedavinin sonucu olarak ortaya çıkan selektif IgA yetersizliğinden söz etti. Bu gözlem diğer araştırmacılar tarafından da doğrulandı. Pechadre(18), tedaviye yanıt alınamayan epilepsili hastalarda immünglobülin enjeksiyonu ile tedaviye yanıt alınacağını tespit etti.

Biz çalışmamızı tedavi öncesinde hastalarımıza immünolojik tetkik uygulayamadığımızdan epilepsinin immünolojik yönü üzerine yönlendirmediğimiz. Bu konuyla ilgili ileri bir araştırma planladık.

Gerçek epilepside ve gerekse antiepileptik tedavi alınımında IgG alt gruplarının etkilendiğini literatür taramamızdan bilmekle beraber, teknik yetersizlikler nedeniyle bu konuyu da inceleyemedik.

Antiepileptik tedavi alan hastaların IgA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.001$). IgM düzeyleri de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.01$). Literatürde antiepileptik tedavi öncesi ve sonrası serum Ig düzeyi ile kontrol grubu ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olmadığını bildirmiştir(19). Bu açıdan bizim sonuçlarımız oldukça dikkat çekicidir.

CZ tedavisi gören hasta grubunda; Pacificci ve arkadaşları(12) IgG, IgA ve IgM düzeylerinde değişiklik olmadığını tespit etti. Gilhus(13), IgM ve IgA'nın serum düzeylerini düşürdüğünü belirledi. Strandjord(20) ise, IgG ve IgA'nın arttığını, IgM'nin değişmediğini ifade etti. Biz ise, CZ tedavisi alan epilepsili hastalarımızın %40'ında IgA düşüklüğü, %28'inde IgM düşüklüğü tespit ettik. Sonuçlarımız Gilhus'un (13) çalışmasıyla uyumluydu.

Fenitoin tedavisi gören hastalar üzerinde yapılan araştırmalar oldukça tutarlıdır. IgA ve IgM de düşme, IgG'nin ise normal olduğu bildirilmektedir(3,7). Ancak, IgA'nın daha çok etkilendiği vurgulanmaktadır(17). Başaran ve Kansu'ya (21) ait bir çalışmada, fenitoin tedavisi gören hastaların IgG ve IgA düzeylerinin etkilenmediği, IgM de ise artış olduğu vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda fenitoin alan 5 vakamızın 1'inde IgA eksikliği mevcut iken, IgM ve IgG normal bulundu. Bu durum vaka sayımızın az olmasına rağmen literatür ile uyumluydu(3, 7,17). Ancak Başaran'ın(21) serisiyle çalışmaktaydı. Fenobarbital alan 8 vakamızın 1'inde IgA, 2'sinde IgM düzeyi düşüktü. IgG ise normaldi. Bir çalışmada erişkin epileptiklerde PB serum Ig düzeylerini değiştirmedeği tespit edilmiştir(15).

Valproik asit alan 8 vakamızın 2'sinde IgA, 1'inde

IgM düşüklüğü söz konusuydu. IgG ise bu vakalarda normaldi. Literatürde bunu karşılaştıracak bir veriye rastlamadık. Her ne kadar IgA eksikliği dikkat çekici olsa dahi, kesin yorum için daha geniş serilere ihtiyacımız vardır. Sonuç olarak; özellikle karbamazepin başta olmak

üzere antikonvülzan ilaçlar. serum IgA ve IgM düzeylerinde düşmeye yol açmaktadır. Bu nedenle sık enfeksiyon geçiren epileptik olguların serum Ig düzeylerinin değerlendirilmesi ve antikonvülzan tedavinin yeniden gözden geçirilmesinin yararlı olacağı kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Aarli JA. *Immunological aspects of epilepsy. Brain Dev* 1993; 15: 41-9.
2. Çetinkaya F, Uysal S. *Çocukluk döneminde Refrakter epilepsiler ve tedavi yaklaşımları. İlaç ve Tedavi Dergisi* 1993; 6: 303-304.
3. Aarli JA, Tender O. *Effect of antiepileptic drugs on serum and salivary IgA. Scand J Immunol* 1975; 4: 391-396.
4. Bardana EJ Jr, Gabourel JD, Davies GH, Craig S. *Effects of phenytoin on man's immunity: Evaluation of changes in serum immunoglobulins, complement and antinuclear antibody. Am J Med* 1983; 289-296.
5. Fontana A, Sauter R, Grob PJ, Joller H. *IgA deficiency epilepsy, and hydantoin medication. Lancet* 1976; 11: 228-231.
6. Ruff ME, Pincus LG, Sampson HA. *Phenytoin induced IgA depression. Am J Dis Child* 1987; 141: 858 - 861.
7. Gilhus NE, Lea T. *IgG subclasses in epileptic patients treated with phenytoin. J Neurol* 1989;236: 149 - 52.
8. Gilhus, NE, Hammarstrom L. *Anti-IgA antibodies in epileptic patients with a low serum IgA concentration. Int J Immuno pharmacol* 1991;13: 185 - 8.
9. Ischizaka A, Nakanrsh-M. *Phenytoin-induced, IgG2 and IgG4 deficiencies in a patient with epilepsy. Acta Paediat* 1992; 81:646-8.
10. GrossT, Shalev RS, Kazir E, Engelhard D, Amir N. *Intravenous high dose gamma globulins for interactable childhood epilepsy. Acta Neurol Scand* 1993; 88: 204 - 9.
11. Gilhus NE, Lea T. *Carbamazepine : Effect on IgG subclasses in epileptic patients. Epilepsia* 1988; 29: 317 - 320.
12. Pacifici R, Paris L. *Immunologic aspects of carbamazepine treatment in epileptic patients. Epilepsia* 1991; 32: 122 - 7.
13. Gilhus NE, Strandjord RE, Aarli JA. *The effect of carbamazepine on serum immunoglobuline concentrations. Acta Neurol Scand* 1982 ; 66: 172 - 9.
14. Dashora UK, Pangariya A, Sharma BM. *Immunoglobulin abnormalities in epileptics on long term anticonvulsant therapy. Acta Med Scand* 1977; 201: 69 - 74.
15. Shakir R, A Behan P O, Dick H, Lambie DG. *Metabolism of immunoglobulin A, Lymphocyte function and histocompatibility in patients on anticonvulsants. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41 : 307 - 311.
16. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson NE, Vaughan VC. *Nelson Textbook of Pediatrics (14 th ed), WB Saunders, Philadelphia* 1992, pp 1113-1114.
17. Sorrell TC, Forbes IJ. *Depression of immune competence by phenytoin and carbamazepine, studies in vivo and in vitro. Clin Exp Immun* 1975; 20 : 273-285.
18. Pechadre JC, Sauvezie B, Osier C, Gibert J. *Traitment des Encephalopathies Épileptiques de l'enfant par les gammaglobulines. Rev EEG Neurophysiol* 1977; 7 : 443 - 447.
19. Tütüncüoğlu S, Meral A, Özgür T. *Antikonvülzan ilaçların serum immunoglobülin düzeylerine etkisi. Ege Tıp Dergisi* 1990 ; 29: 43 - 45.
20. Strandjord RE, Johannessen SI, Aarli JA. *Serum concentrations of immunoglobulins in patients with epilepsy treated with carbamazepine. Acta Neurol Scand* 1980; 61 : 2603.
21. Başaran N, Kansu E, Hıncal F. *Serum Immunoglobulins, complement levels and lymphocyte sub populations in phenytoin treated epileptic patients. Immunopharmacol, Immunotoxicol* 1989; 11: 335 - 46.