Karbamazepin veya Fenobarbital Kullanan Hastalarda Subklinik Hipotiroidi

**SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN PATIENTS USING PHENOBARBITAL OR CARBAMASEPINE**

Günseli BOZDOĞAN*,ULKü TIRÂŞ**, Zeynep ŞIKLAR***, M.Örhan ÇAMURDAN****, Yıldız DALLAR***

* Uz.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatri Allerji İmmunoloji BD,
** Uz.Dr., S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Klinikleri,
*** Doç.Dr., S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Klinikleri,
**** Uz.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatri Endokrinoloji BD, ANKARA

---

**Amaç:** Komplike febril konvulsiyon veya epilepsi nedeniyle fenobarbital ile tedavi edilen (21 hasta), karbamazepin ile tedavi edilen (8 hasta) ve kontrol grubundaki hastalarda subklinik hipotiroidi sıkılığı ve tirotropin releasing hormon (TRH) uyari testi yapımının gerekliğini araştırmak amacını ele, TRH uyari testi yapıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya serum tiroid hormon ve basal tiroid stimulating hormon (TSH) düzeyleri normal olan hastalar dahil edildi. TRH uyari testinde basal TSH düzeyi için kan alınırken sonra intravenöz TRH sonrası 20, 40 ve 60. dakikalarda TSH düzeyi ölçüldü. Tüm ölçümle rde TSH düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmakla beraber fark anlamlı değildi (p>0.05). Pik serum TSH düzeyi 21 mIU/ml ve üzeri olan hastalar subklinik hipotiroidi olarak değerlendirildiğiinde, subklinik hipotiroidi oranı hasta grubunda %17.2 ve kontrol grubunda %11.1 olarak tespit edildi (p>0.05). Hasta grubunda fazla olması rağmen, farklı istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Sonuç:** Karbamazepin ve fenobarbital kullanılan hastalarda subklinik hipotiroidi görülme sıkılığının normal popülasyon ile aynı olduğunu, subklinik hipotiroidi açısından TRH uyari testi ile monitorizasyonu gerek olmadığını, tiroid fonksiyon testleri ile izlemeyi yeterli olduğunu söylemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Subklinik hipotiroidi, Fenobarbital, Karbamazepin

**Summary**

**Objective:** In order to find out the incidence of subclinical hypothyroidism and the usefulness of thyrotropin releasing hormone (TRH) stimulus test in patients of either complicated febrile convulsion or epilepsy, those treated with phenobarbital (21 patients) and carbamasepine (8 patients) were tested by the stimulus test together with the control group.

**Material and Methods:** Patients who had normal serum thyroid hormone and basal serum thyroid stimulating hormone levels were included in the study. The stimulus test was performed with TRH after the basal blood was uptaken from the patients, and serum TSH levels were measured at the 20, 40, and 60th minutes. TSH levels were higher in all measurements at the patient group, the difference was not significant. (p>0.05). As patients with peak serum TSH levels of 21 mIU/ml were considered to have subclinical hypothyroidism, subclinical hypothyroidism incidence was 17.2% at the patient group and 11.1% at the control group. Although it was higher at the patient group, the difference was not statistically significant (p>0.05).

**Conclusion:** It is concluded that subclinical hypothyroidism incidence is the same in patients using phenobarbital or carbamasepine compared with normal population, and thus monitoring with the TRH stimulation test is not necessary at this patients.

**Key Words:** Subclinical hypothyroidism, Phenobarbital, Carbamasepine

---

Subklinik hipotiroidi, hipotiroidinin hafif şiddetetti formudur. Normal serum tiroksin (T₄) ve trijodotironin (T₃) ile birlikte yüksek TSH düzeyi veya intravenöz TRH uygulaması abartılı TSH cevabı ile tanımlanır ve hipotiroidide ait belirgin semptomların yokluğu ile karakterizedir (1). Subklinik hipotiroidi hastalarda hipotiroidi klinik olarak belirgin bir hal almadan yıllarca asemptomatik olarak devam edebilir (1). Ancak subklinik hipotiroidinin bu benen doğasına rağmen, laboratuar olarak orta derecede tiroid hormon eksikliği gösteren vakalarda
Günseli BOZDOĞAN ve Ark.

KARBAMAZEPİN VEYA FENOVARBITAL KULLANAN HASTALARDA SUBKLİNİK HIPOTİROİDİ

her yıl %5 oranında belirgin hipotiroiidi gelişmektedir (2).

Uzun süre antikonvülzlan ilaç kullanımının kan tiroid hormon düzeylerini etkilediği iyi bilinmektedir (3-6). Antikonvülzlan ilaç kullanım hastalarda serum total T₄, serbest T₄ ve T₃ düzeylerindeki azalma rağmen yoğun serum TSH düzeyi normal olup, hastaların klinik olarak ötiroid olduğunu, az bir kısmında da TSH anormalliklerinin varlığı gösterilmiştir (4-9). Bu nedenle antikonvülzlan kullanılan hastalarda tiroid fonksiyonlarının uzun dönem takip edilmesi önemlilik edilmektedir (4,5,10).

Bu çalışmaların amacı, komplike febril konvülzsiyon veya epilepsi nedeniyle fenobarbital ya da karbamazepin kullanlan hastalarda subklinik hipotiroiidi gelişme riskini belirlemek ve antiepileptik kullanılan hastalarda subklinik hipotiroiidi tanımlamasında TRH uyari testinin gerekliğini ve kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada Çocuk Nöroloji Polikliniği’nde epilepsi veya komplike febril konvülzsiyon nedeniyle antiepileptik kullanılmakta olan 389 hastadan çalışma kriterlerine uygun 29’unda subklinik hipotiroiidi görülebilir olduğu araştırıldı. Hastalar çalışma paylaşım dahil edilirken; Antiepileptik olarak fenobarbital veya karbamazepin’den sadece birini kullanıyor olması, serum serbest T₃, T₄ ve bazal TSH değerinin normal sınırlarda olması [Normal referans aralığı olarak serbest T₃ için 1.8-6.0 pg/ml, serbest T₄ için 0.8-2.3 ng/dl, TSH için 0.3-5.5 mIU/ml alındı (11)], özellikle karaciğer ve böbrek hastalığı olmak üzere sistemik hastalık tanesi alamamış olması ve epilepsi-komplike febril konvülzsiyon dışında mental motor retardasyon, serebral palsi gibi e kır rologik sorunu olmaması kriterler olmasına göre adlandırıldır.

Hastaların 21’i 5 mg/kg/gün dozunda fenobarbital (Grup 1), 8’i 20 mg/kg/gün dozunda karbamazepin (Grup 2) kullanıyorum. Fenobarbital kullanılanların 10’u erkek (%47.6), 11’i kız (%52.4), karbamazepin kullanılanların 4’ü erkek (%50.0), 4’ü kız (%50.0) olmak üzere toplam hastaların 17’i si erkek (%44.7), 21’i kız (%55.3) idi. Hastaların yaşları 1.7-16.0 (ortalama 6.1 ± 3.6) yıl, fenobarbital grubunda 1.7-9.0 (ortalama 4.6 ± 2.1) yıl, karbamazepin grubunda 5.0-16.0 (ortalama 10.1 ± 3.8) yıl arasında değişmiştir. İlaç kullanma süreleri tüm hastalar, grup 1 ve grup 2 için sırasıyla: 3-113 (29.1 ± 22.8) ay, 3-66 (24.6 ± 18.1) ay, 16-113 (41.0 ± 30.4) aydı.

Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyetleri hasta grubu ile uyuşumu, boy kışaliği düşünülen pediatrik endokrinoloji polikliniğine başvuran, herhangi bir sistemik hastalığı bulunan, sağlıklı, tiroid fonksiyon testleri normal olan oğulardan oluşmaktadır. TRH uyari testini kabul eden 9 çocuk çalışmaya alındı. Kontroll grubundaki çocukların yaşları 0.7-13.0 (7.5 ± 4.4) yıl arasında olup, 3’ü erkek (%33.3) 6’ sı kız (%66.7).

Hasta grupları ve kontrol grubundaki çocuklarda sistemik fizik muayene yapıldı, boy ve ağırlık şartları, kan şeker, kan ile, SGOT, SGPT ve alkalen fosfataz değerlerini ölçülü. Hastalarda serum karbamazepin ve fenobarbital düzeyleri ölçüldü.

Serum T₃, T₄ ve TSH düzeyleri Kemilümine-sans immunoassay yöntemiyle karbamazepin ve fenobarbital düzeyleri homojen enzim immunoassay yöntemiyle ölçüldü.

Subklinik hipotiroiidi tanı konurken TRH uyari testinde abartılı TSH cevabı olması kriteri esaslandı. TRH uyari testinde bazal TSH düzeyi için kan alındıktan sonra iv olarak 5-7 μg/kg TRH verilerek 20, 40, 60. dakikalarda kan örneklerinde TSH düzeyi bakıldı. Pik TSH düzeyi 21 mIU/ml’ nin üzerinde olan değerler abartılı TSH yanıtı kabul edildi subklinik hipotiroiidi tanısı kondu (12). TRH uyari testi yapılır hiçbir vakada teste bağlı yar etki gözlenmişden.

İstatistiksel analizlerde SPSS istatistik programında Kruskal-Wallis ve Ki-Kare testleri kullanılması.

Sonuçlar

Fenobarbital (grup 1) ve karbamazepin (grup 2) kullanılan hastalarla kontrol grupları yaş ve cinsi-yet dağılımı açısından istatistiksel olarak benzer özellikliler gösteriyordu (p>0.05). Serum T₃ ve T₄
düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında normal sınırlarda ve istatistiksel olarak benzer idi (p>0.05). Grup 1 ve Grup 2 hastalar arasında ilaç kullanma süreleri açısından istatistiksel olarak fark yoktu (p>0.05).

Bazal ve TRH uyari testinde elde edilen ortalamalar TSH değerleri Tablo 1’de verilmiştir. Tüm değerler için hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi (p>0.05).

Hasta ve kontrol gruplarında TRH uyari testine TSH cevabı en yüksek değerine 20. dakikada ulaştı. Hasta gruplarının ortalaması kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte bu farklı istatistiksel olarak anlam mı deildi (p>0.05).

Yırımcınca dakikadaki ölçülen TSH değerleri esas alındığında 29 hastanın beşinde (%17.2) subklinik hipotiroidi gözlenenken, kontrol grubundaki dokuz vakana birinde saptanmıştır (%11.1). Hasta grubunda subklinik hipotiroidi sıcak kontrol grubunun yaklaşık 1.5 katı olması rağmen fark istatistiksel olarak anlamı deildi (p>0.05). Hastalar gruplara ayrılarak incelemelidir ise fenobarbital kullanan 21 hastanın içinde (%14.3), karbamazepin kullanan sekiz hastanın ikisinde (%25) subklinik hipotiroidi saptandi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, karbamazepin kullananlarda sıcaklık kontrol grubunun iki katından daha yüksek olması rağmen bu farklı istatistiksel olarak anlamı deildi (p>0.05) (Şekil 1). Subklinik hipotiroidi tespit edilenlerde ilaç kullanma süresi: 3-36 ay, ortalaması: 18.00 ± 16.84 ay; tespit edilmişlerde bu süre 5-113 ay, ortalaması: 31.42 ± 23.49 ay olarak bulundu.

Tartışma
Endokrin sistem ile epilepsi ve antiepileptik ilaçlar arasındaki ilişi oldukça karmaşıktır (13-16). Endokrin sistem karmasışığı, bu sistemle ortaya çıkacak sonuçların değerlendirilmesinde zorluklar, çocuklug çağ gibi hormonal dinamiklerin hentuz tamamlanmadığı bir hasta popülasyonu üzerinde neden sonuç ilişkisini ortaya koyabilmenin her zaman mümkün olması, ve bunlarla birlikte etik faktörler neticesinde, çocuk çağında antiepileptik ilaç kullanımının tiroid fonksiyonları üzerindeki etkileri konusundaki bilgiler yetersiz kalmaktadır (8,9).

**Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında TSH değerleri (mIU/ml)**

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Grup 1</th>
<th>Grup 2</th>
<th>Kontrol Grubu</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Bazal TSH</td>
<td>2.1 ± 0.9</td>
<td>1.9 ± 1.5</td>
<td>1.6 ± 1.3</td>
</tr>
<tr>
<td>20.dk TSH</td>
<td>14.6 ± 7.5</td>
<td>15.2 ± 6.5</td>
<td>11.0 ± 7.5</td>
</tr>
<tr>
<td>40.dk TSH</td>
<td>12.8 ± 8.2</td>
<td>13.4 ± 5.8</td>
<td>9.8 ± 7.3</td>
</tr>
<tr>
<td>60.dk TSH</td>
<td>10.0 ± 6.9</td>
<td>9.9 ± 4.5</td>
<td>8.0 ± 5.5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarında subklinik hipotiroidi sıcaklık.**

Bu çalışmada 21’i fenobarbital, 8’i karbamazepin kullanan toplam 29 hasta subklinik hipotiroidi görülme sıcakliğının kontrol grubundan farklı olmadığı görüldü. Elde edilen bu verinin geçerliliğini ve antiepileptik kullanılan tüm hastalara uygulanabilirliğinin ortaya konabilmesi için, bu sonucu doğuran faktörlerin irdelenmesi gereklidır:

Epilepsinin ilaclarından bağımsız olarak tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisi dikkate alınması gereken en önemli noktalarдан biri olarak görülmektedir (4). Karbamazepin ve fenobarbital kullanan hastalarda serum tiroid hormon düzeylerinin azalığı ancak TSH düzeyinin değişmediğini gösteren pek çok çalışma vardır (7-10,17-19). Larkin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, uzun süreli antikonvüzlan kullanılan bir grup hastayi, tedavisiz epileptik hastalarla ve sağlıklı bireylerle karşılaştırımlar ve yukarıdaki sözü edilen etkinin
epilepsinin kendi etkisi olmayıp, karbamazepine bağlı olduğunu göstermiştir (20). Yüksek ve arkadaşlarının çalışmalarında da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (19,21).


Antiepileptik kullanımın tiroid fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu otorlar tarafından ortak görü şolara benimsenmiştir ve yapılan çalı-


2) Hasta grubunda subklinik hipotiroidi görülme sıklığı kontrol grubunun 2 katı olduğu halde bu fark istatistiksel olarak anlamlı değişildi. Bu durum hasta sayısının az olmasıyla bağlantılı.

Hastaların ilaçları düzenli kullanmayın olabiliyordu. Ancak, bu yüzden gözlemlediği düşündürebilir. Ancak bu bütün hastalarda serum karbamazepin ve fenobarbital düzeylerini terapotik sınırlarda olması bu görüşü çürütmektedir.

Epilepsi, antiepileptik ilaçlar ve tiroid hormonlar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Karbamazepin ve fenobarbital karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak, tiroid hormon klirensini artırmak yoluya serum düzeylerini azaltmaktadır (17,24). Karbamazepin hipofizer düzeyde TSH'ı baskılar (22). Buna rağmen yapılan birçok çalışmada antikonvülsan kullanılan hastalarda serum tiroid hormonları azaldığı halde serum TSH'nın normal olarak saptanmış (6-10). Bunun nedeni TRH salınının kompenzatuar olarak artarak baskılanmış TSH'ın normal düzeylerde tutması olabilir. Böyle karışık bir ortamda sadece TSH cevabına bakarak tanı koymak yanılışı olabilir. Üstelik TSH'nın baskılandığı kabul edilirse; normal TRH dozu (5-7 µg /kg) ile yapılan uyardı testinde negatif sonuç alımyor ve dozu artırırmak gerekir olabilir.

Çalışmamızda TRH'nın pik TSH cevabı bütün gruplarda 20. dakikada idi ve TRH'nın TSH cevabı TSH'nin bütün noktalardında (20-40 ve 60. dakikalarda) grup I ve grup II'de grup III'e göre hafifçe daha yüksektiler. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değişildi. Bu bulgu daha önce yapılan çoğu çalışıma ile uyumlu idi (8,19,21).

Bu çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda, fenobarbital ve karbamazepin kullanılan hastalarda subklinik hipotiroidi görülme insidansının normal popülasyonu göre farklı olmadığı; bu hastalardaki tiroid fonksiyon testleri ile izlenmesinin yeterli olduğu, subklinik hipotiroidi açısından TRH uyardı testi ile monitorizasyonuna gerek olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

**KAYNAKLAR**


Geliş Tarihi: 21.03.2003

Yazıma Adresi: Dr.Ülkü TIRAŞ
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Şef Yrd.
Cebeci, ANKARA