

Uzun Süreli Karbamazepin Tedavisinin Serum Vitamin B12, Folik Asid ve Somatosensoriel Uyarılmış Potansiyeller Üzerine Etkisi

Dr.Ertuğrul Çetin
SB Manisa Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği

Dr.İbrahim Öztura
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Dr.Mustafa Başoğlu
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

İletişim:
Dr.İbrahim Öztura

Tlf: 0.232.4124062
E-posta:ibrahim.oztura@deu.edu.tr

Uzun Süreli Karbamazepin Tedavisinin Serum Vitamin B12, Folik Asid ve Somatosensoriel Uyarılmış Potansiyeller Üzerine Etkisi

ÖZET

Amaç: Uzun süreli karbamazepin(KBZ) kullanımının serum vitamin B12 ve folik asid düzeyleri üzerine etkilerini ve bu metabolik bulguların hastaların somatosensoriel uyarılmış potansiyel değerleri ile ilişkilerini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya en az 2 yıl süre ile karbamazepin monoterapisi alan, yaşları 14-55 arasında(12 erkek, 17 kadın) 29 epileptik hasta alındı. Kontrol grubu olarak, yaşları 17-48 arasında(9 erkek, 13 kadın) 22 kişi alındı. Hastaların ve kontrollerin, serum vitamin B12 ve folik asid seviyeleri ölçüldü, Median ve Tibialis Posterior sinir uyartımı ile somatosensoriel uyarılmış potansiyelleri(SUP) korteksten kayıtları.

Bulgular: Karbamazepin kullanan hastaların serum vitamin B12 düzeyleri, hastaların 17'sinde(%58.6) ve kontrol grubunun 6'sında(% 27) normal değerlerin

altındaydı, diğerlerinde ise normal sınırlar içindeydi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı($P<0.05$). Serum folik asid düzeyleri 1 hastada normal değerlerin (1,5 ng/ml) altında, kontrol grubunda ise tüm değerler normaldi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($P>0,05$). Hasta grubunun N20, P 38 ve N 45 latans değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir uzamaya sahip olduğu($P<0.01$), N20 ve P38 amplitüd değerlerinde ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü($P>0,05$). Serum vitamin B12 düzeyleri ile SUP latans uzamaları arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı($P>0.05$).

Sonuç: Uzun süreli KBZ monoterapisi alan hastalarda serum folik asid düzeyleri etkilenmezken, vitamin B12 düzeylerinin düştüğünü ve SUP latanslarının uzadığını saptadık. Ancak serum vitamin B12 düzeyi normal sınırların altında olan hastalar ile SUP latans uzaması gösteren hastaları karşılaştırdığımızda bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Anahtar Kelimeler: Karbamazepin, Folik asid, Vitamin B12, SUP

Cerebrovascular disease in childhood: Etiology

ABSTRACT

Objective: To investigate the relation of long term carbamazepin (CBZ) to the levels of serum vitamin B 12 and folic acid and to somatosensoriel evoked potentials (SEP).

Material and method: Twenty nine epileptic patients (12 males, 17 females) on CBZ treatment for at least 2 years and aged between 14-55 years were included into the study. Control group consisted of 22 healthy subjects (9 males, 13 females with the aged between 17-48 years. Serum vitamin B 12, folic acid levels were measured and SEP's were recorded from scalp.

Results: Patients on CBZ had lower serum vitamin B12 levels than control group($P<0.05$). Fifty-nine

percents of patients taking CBZ and 27 % of control group had low serum vitamin B 12 levels. Serum folic acid levels did not differ between the groups, as only one patient had low folic acid levels(1.5 ng/ml). Somatosensoriel evoked potentials (SEP) showed longer latencies in N20, P38 and N 45 peaks($P<0.01$) while amplitude values of N20 and P38 were not different between the groups($P>0.05$). Serum vitamin B12 levels and SEP latencies did not show a significant correlation($P>0.05$).

Conclusion: We found that serum vitamin B12 levels were lower and SEP latencies were longer in epileptic patients on long term CBZ monotherapy, while folic acid levels were not affected. However serum B12 levels and SEP latency measurements were not correlated.

Key Words: Carbamazepin, Folic acid, Vitamin B 12, Somatosensoriel evoked potentials(SEP)

GİRİŞ

Epileptik hastalarda, antiepileptiklerin yaygın ve kronik kullanımı ile uzun yıllardır elde edilmekte olan nöbet kontrolü beraberinde istenmeyen ilaç yan etkilerini ve ilaç reaksiyonlarını ortaya çıkarmaktadır. İlaçların yüksek plazma düzeyleri olası toksisiteyi göstermekle birlikte tedavi edici dozda hatta düşük serum düzeylerinde bile yan etkilerin ortaya çıkabileceği bilinmektedir (1-2).

Folat metabolizması uzun süreli antiepileptik kullanımı ile etkilenen sistemlerden birisidir. Antiepileptik tedavi alan hastalarda buna bağlı olarak vitamin B12 ve folik asid düzeylerinde düşme saptanmıştır. Bu konuda etkisi en iyi bilinen antiepileptik ilaç fenitoin olup karbamazepin (KBZ) tedavisi sırasında da folat metabolizmasındaki etkilenmeye ait bulgular bildirilmiştir (3-4).

Antiepileptik ilaçların, özellikle santral iletim zamanındaki gecikmenin etkili olduğu, uyarılmış potansiyel latanslarında uzamaya neden oldukları bilinmektedir (5-6).

Biz bu çalışmada; uzun süreli KBZ kullanımının serum vitamin B12 ve folik asid düzeyleri üzerine etkilerini ve bu metabolik bulguların hastaların somatosensoriel uyarılmış potansiyel latans değerleri ile ne oranda ilişkilerinin olduğunu araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Epilepsi polikliniğinde takip edilen ve en az 2 yıl süre ile karbamazepin tedavisi altında olan 29 hasta alınmıştır. Hastaların 12'si erkek 17'si kadın olup, yaşları 14-55 arasındaydı (ortalama yaş 27). Hastaların 18'i kompleks parsiyel nöbet, 11'i jeneralize tonik-klonik nöbet tanısı ile KBZ tedavi süreleri 2 yıl-15 yıl arasında (ortalama 5.8 yıl), tedavi dozları 400-800 mg/gün (ortalama 600mg/gün) arasındaydı.

Kontrol grubu olarak, polikliniğimizde gerilim tipi baş ağrısı tanısı konan, yaşları 17-48 arasında (ortalama 34), 9'u erkek, 13'ü kadın toplam 22 kişi alındı. Hastaların ve kontrol grubunun, sistemik ve nörolojik bakıları, hemogram ve rutin biyokimya incelemeleri yapıldı.

Serum vitamin B12 ve Folik Asid seviyelerine

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp A.D. Laboratuvarlarında, Packard Gama sayacında, Simultrac-SNB Radiassay Kitte RIA yöntemiyle bakıldı.

Somatosensoriel uyarılmış potansiyel kayıtlamaları ise kliniğimiz Elektrofizyoloji laboratuvarında, standart koşullarda, Medelec/TECA "Sapphire 4 ME" EMG cihazı kullanılarak yapıldı. SUP yanıtlarını elde etmek için üst ekstremitede median sinir bilek düzeyinde, alt ekstremitede posterior tibial sinir iç malleol düzeyinde, saniyede 2 frekanslı, 0.1 msn süreli kare dalgalar kullanılarak uyarıldı. Üst ekstremitede baş parmağın minimal fleksiyon hareketi, alt ekstremitede ayak parmaklarının minimal plantar fleksiyonunu sağlayacak şekilde kasılması, uyarım düzeyi olarak kabul edildi. Kayıtlama, vertekste saçlı deriden yüzeysel elektrodlar kullanılarak yapıldı. Negatif elektrod, sağ Median sinir için C3'ün 2 cm arkasına, sağ posterior tibial sinir için CZ'nin 2 cm arkasına, pozitif elektrod ise FZ noktasına yerleştirildi. Üst ekstremitede 50, alt ekstremitede ise 100 msn'lik analiz zamanı kullanılarak, en az 256 serebral yanıtın ortalaması alındı.

Elde edilen sonuçlar Ege Üniversitesi bilgisayar araştırma ve uygulama merkezinde istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi polikliniğinde takip edilen, en az iki yıldır KBZ monoterapisi almakta olan 29 epileptik hastada yapılan bu çalışmada; KBZ tedavisi altında olan epileptik hastaların serum vitamin B12 düzeyleri, 17 hastada normal değerlerin altında (%58.6), 12 hastada ise normal değerler içinde olduğu (% 41.4) , kontrol grubunda ise 6 kişide normal değerlerin altında (% 27), 16 kişide ise normal değerler içinde olduğu (% 63) gözlemlendi. Yapılan "Fisher's Exact Test" sonucunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu görüldü (P=0.0225). (Tablo 1)

Karbamazepin tedavisi altında olan epileptik hastaların serum folik asid düzeylerinin incelenmesinde; 1,5 ng/ml üstü değerler normal kabul edildiğinde sadece 1 hastada normal değerlerin altında olduğu, kontrol grubunda ise

	Vit.B12 serum düzeyi (pg/ml)	
	200-850	<200
KBZ grubu(n:29)	12	17
Kontrol grubu(n:22)	16	6

Tablo 1 : KBZ tedavisi alan epileptiklerin serum vitamin B12 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Folik Asid serum düzeyi (ng/ml)	
	N > 1.5	< 1.5
KBZ grubu(n:29)	28	1
Kontrol grubu(n:22)	22	-

Tablo 2 : KBZ tedavisi alan epileptiklerdeki serum Folik asid düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

tüm deneklerde normal sınırlarda olduğu görüldü. Yapılan "Fisher's Exact Test" sonucunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (P>0,05). (**Tablo 2**)

Karbamazepin tedavisi alan hastaların median sinir uyarımı ile elde edilen uyarılmış potansiyellerde; N20 dalgasının tepe latansları 17.50 msn ile 22.70 msn arasında (ortalama 19.50 ±1.26 msn), amplitüdüleri 1.1 mv ile 13.2 mv arasındaydı (ortalama 4.50±2.92 mv). Kontrol grubunda N20 dalgasının tepe latansları 17.00 msn ile 20.5 msn arasında(ortalama 18.59 ± 1.02 msn.), amplitüdüleri ise 1.1 mv ile 7.1 mv arasındaydı (ortalama 3.48 ± 1.71 mv). (**Tablo 3**)

Hasta grubunun N20 latans değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir uzamaya sahip olduğu (p=0.0084), ancak N20 amplitüd değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı görüldü.(P>0,05)

	N20 dalgası	
	latans (msn)	amp (mv)
KBZ grubu(n:29)	19.50 ± 1.26	4.50 ± 2.92
Kontrol grubu(n:22)	18.59 ± 1.02	3.84 ± 1.71

Karbamazepin tedavisi alan hastaların posterior tibial sinir uyarımı ile elde edilen uyarılmış potansiyellerde P 38 dalgasının tepe latansları 34.70 msn ile 54.50 msn arasında (ortalama 40.84 ± 4.78 msn), amplitüdüleri 0.8 mv ile 10 mv arasında (ortalama 3.58±1.85 mv), N 45 dalgasının tepe latansları 44.90 msn ile 66.20 msn arasındaydı(ortalama 50.67 ± 5.57 msn). Kontrol grubunda ise P 38 dalgasının tepe latansları 33.50 msn ile 43.80 msn arasında(ortalama 37.30 ± 2.52 msn), amplitüdüleri 1.0 mv ile 5.0 mv arasında (ortalama 2.96 ± 1.07mv.), N 45 dalgasının tepe latansları 41.2 msn ile 51.5 msn arasındaydı (ortalama 45.84 ± 2.59 msn.). (**Tablo 4**)

Hasta grubunda, kontrol grubuna göre; P38 latans değerlerinin istatistiksel düzeyde anlamlı bir uzama gösterdiği (P=0.0028), ancak P38 amplitüd değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı (P>0,05), N 45 latans değerlerinin de istatistiksel düzeyde anlamlı bir uzama gösterdiği saptandı (P=0.0005).

Karbamazepin tedavisi altında olan grupta; serum vitamin B12 değerleri düşük olan ve normal sınırlarda olan hastalardan elde edilen uyarılmış potansiyel yanıtlarının (N 20, P 38 ve N 45) latans değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi (P>0.05).

Yapılan çalışmada hasta ve kontrol grupları denekleri arasında anlamlı bir cinsiyet farkı saptanmadı (P>0.05).

TARTIŞMA

Antiepileptik tedavi yıllarca süren hatta hastaların önemli bir bölümünde yaşam boyu devam eden bir uygulamadır. Bu ilaçların etkin dozlarda ya da birlikte kullanımları önemli yan etkileri de birlikte getirmektedir. Bir çok kronik yan etki yıllar boyunca tanınamamakta ve bazı olası toksisite durumlarına net bir yaklaşım ortaya konamamaktadır. Antiepileptiklerin kullanımı

Tablo 3: KBZ tedavisi alan epileptiklerdeki üst SEP latans, amplitüd değerlerinin , kontrol grubundaki değerler ile karşılaştırılması.

latans(msn)	P 38 dalgası		N 45 dalgası
	amplitüd(mv)	latans(msn)	
KBZ grubu(n:29)	40.84 ± 4.78	3.58 ± 1.85	50.67 ± 5.57
Kontrol grubu(n:22)	37.30 ± 2.52	2.96 ± 1.07	45.84 ± 2.59

Tablo 4 : KBZ tedavisi alan epileptiklerdeki alt SEP latans, amplitüd değerlerinin , kontrol grubundaki değerler ile karşılaştırılması.

sırasında akut dönemde ortaya çıkan yan etkiler daha çok hipersensitivite reaksiyonları ya da dozla ilişkili iken kronik yan etkiler ise bir çok şekilde ortaya çıkabilmekte ve saptanması güç olabilmektedir (7-8).

Epileptik hastalarda bazı antiepileptiklerin uzun süreli kullanımı ile folik asid eksikliği olduğu uzun süredir bilinmektedir. Fenitoin ve fenobarbitalin bu konudaki etkileri bir çok çalışma ile net olarak gösterilmiştir (9-10-11-12-13).

1962 yılından beri klinik pratikte birkaç nöbet tipi dışında birinci sıra ilaç olarak oldukça yoğun olarak kullanılmakta olan KBZ tedavisi sırasında da folik asid eksikliği görüldüğüne dair az sayıda yayın vardır (10-14).

Çalışmamızda KBZ tedavisi altında olan 29 epileptik hastadan sadece 1'inde düşük serum folik asid seviyesi saptanmış olup, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir (P>0.05). Bu bulgunun, serum folik asid seviyesinin yakın zamanda alınmış diyetdeki folik asidi yansıttığı için anlamlı sonuç vermediği düşünüldü. Literatürde de eritrositer folik asid seviyesinin bu açıdan daha anlamlı olacağı ileri sürülmüştür (15).

Epileptik hastalarda, uzun süreli KBZ tedavisi sırasında serum vitamin B12 düzeyleri ile ilişkili olarak literatür sonuçlarında tam bir anlaşma mevcut değildir. Karbamazepin kullanan epileptiklerde serum vitamin B12 düzeyinin azaldığını (16), normal kaldığını (17-18) ve arttığını (14-19) saptayan çalışma sonuçları mevcuttur.

Çalışmamızda KBZ tedavisi altında olan 29 hastada yapılan analiz sonucunda, serum vitamin B 12 düzeyleri 17 hastada normal sınırların altında, 12 hastada ise normal sınırlar içinde saptandı. Bu sonuç kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık taşımaktaydı.

Elde ettiğimiz sonuçlar, Krause ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçları ile benzerlik göstermekteydi (16).

Antiepileptik ilaçların uzun süre ve yüksek dozda kullanıldığı epileptik hastalarda yapılan somatosensoriel, beyin sapı işitsel (BİUP) ve görsel (GUP) uyarılmış potansiyel çalışmalarında çeşitli latans ve amplitüd etkilenmelerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir (20). Valproik asid (VPA) ve KBZ monoterapi alan epileptiklerde yapılan BİUP ve SUP çalışmasında VPA ile uyarılmış potansiyellerde minimal etki saptanırken, KBZ kullanan hastalarda BİUP ve SUP incelemelerinde santral iletim zamanı uzaması tespit edilmiştir (5). Karbamazepin kullanan hastalarda yapılan SUP ve GUP çalışmasında SUP yanıt latanslarında anlamlı uzama saptanmıştır(6).

Çalışmamızda da üstte Median ve altta Tibialis Posterior uyartımı ile elde edilen SUP yanıt latanslarında anlamlı uzama saptandı, bu bulgu literatür ile uyumluydu. Literatürde vitamin B12 ve folik asid serum düzeyleri ile SUP latans ve amplitüdüleri arasında yapılmış olan bir korelasyona rastlayamadık, çalışmamızda serum vitamin B12 düzeylerinde düşme ile SUP latanslarında uzama saptanan hastalar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı bir ilişki saptayamadık (P>0.05).

Sonuç olarak uzun süreli KBZ monoterapi altındaki hastalarda serum folik asid düzeyleri etkilenmezken, vitamin B12 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğünü saptadık. Karbamazepin alan hasta grubunda SUP latanslarında da istatistiksel düzeyde anlamlı uzama mevcuttu. Ancak serum vitamin B12 düzeyi normal sınırların altında olan hastalar ile SUP latans uzaması gösteren hastaları karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

saptayamadık. Olasılıkla bu bağlantısızlığın; SUP latans uzamalarının serum vitamin B12 düzeyinden bağımsız olarak sinaptik iletimleri etkileyen olası diğer faktörlerden dolayı olduğunu düşündük.

KAYNAKLAR

- 1- Pellock JM, Morton LD. Treatment of epilepsy in the multiply handicapped. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2000;6:309-323.
- 2- Wyllie E, editor. The treatment of epilepsy: principles and practice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins;2001.
- 3- Pellock JM. Treatment considerations: traditional antiepileptic drugs. Epilepsy and Behavior 2002;3:18-23.
- 4- Ono H, Sakamoto A, Eguchi T, et al. Plasma total homocystein concentrations in epileptic patients taking antikonvulsants. Metabolism 1997;46:959-962.
- 5- Mervaala E, Keranen T, Tiihonen P et, al. The effects of carbamazepine and sodium valproate on SEPs and BAEPs. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1987;6:475-8.
- 6- Mervaala E, Partanen J, Nousianinen U, et al. Electrophysiologic effects of gamma-vinil GABA and carbamazepine. Epilepsia 1989;30(2):189-93.
- 7- Perucca E. Principles of Drug Treatment. In Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D, eds. The treatment of Epilepsy. London 1 Blacwell Science, 1996:152-68.
- 8- Shorvon S. The drug treatment of epilepsy. In Hopkins A, Shorvon S, Cascino G. Epilepsy 2nd Cambridge Chapman&Hall, 1995:171-85.
- 9- Parras TE. Folic acid and vitamin B12 in children underlong term anticonvulsant therapy. An Pediatr 1993;38(2):113-118.
- 10- Fine EJ, Soria E. The neurophysiologic profile of vitamin B12 deficiency. Muscle and Nevre 1990;13:158-164.
- 11- Davis RE, Reed PA. Serum Pridoxal, folate and vitamin B12 levels in institutionalized epileptic. Epilepsia 1975;16:463-468.
- 12- Nimmo GR, Ryan MJ. The clinical importance of subnormal folate levels in epileptic patients on anticonvulsant therapy. Scott Med 1987;32:171-172.
- 13- Karabiber H, Sonmezgoz E, Ozerol E, et al. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B12, and folic acid. Brain&development 2003;25:113-115.
- 14- Tamura T, Aiso K, Kelley E, et al. Homocysteine, folate, vitamin B12, vitamin B6 in patients receiving antiepileptic drug monotherapy. Epileps Research 2000;40:7-15.
- 15- Mattheus JH, Clark DM. Effect of therapy with vitamin B12 and folic acid on elderly patients with low concentration of serum vitamin B12 or erythrocyte folate but normal blood counts. Acta Heamotologica 1988;79:84-87.
- 16- Krause KH, Bonjour JP, Berlit P, et al. Effect of long-term treatment with antiepileptic drugs on the vitamin status. Drug Nutr Interact 1988;5:317-43.
- 17- Schwaninger M, Ringleb P, Winter P, et al. Elevated plasma concentrations of homocysteine antiepileptic drugs treatment. Epilepsia 1999;40:345-50.
- 18- Verotti A, Pascarella R, Trotta D, et al. Hyperhomocysteinemia in children treated with VPA and CBZ. Epilepsy Res 2000;41:253-57.
- 19- Dastur DK, Dave UP. Effect of prolonged anticonvulsant medication in epileptic patients. Epilepsia 1987;28:147-159.
- 20- Selçuki D, Çulcuoğlu A. KBZ, DFH ve VPA'in multimodal uyarılmış potansiyeller üzerine etkileri. Nöroloji 1995;1(22):81-85.

