

Antiepileptik İlaç Kullanan Hastalarda Kemik Mineral Yoğunlukları

Bone Mineral Density in Patients Receiving Anticonvulsant Drugs

Kadir Yıldırım*, Kazım Şenel*, Mahir Uğur*, Akın Erdal*, Saliha Karatay*

ÖZET

Çalışmamızın amacı antikonvülzan ilaç kullanımının kemik mineral yoğunlukları üzerine olabilecek muhtemel etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla antikonvülzan ilaç kullanan 22 epilepsi hastasından oluşan olgu grubu ve aynı sayıda sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Hasta grubunun yaş ortalaması 28.9 ± 8.9 yıl, kontrol grubunda ise 30.5 ± 6.9 yıl olarak saptandı. Olgu grubunda antikonvülzan ilaç kullanım süresi ortalama 6.45 ± 4.2 yıl olarak belirlendi. Çalışmanın başlangıcında her iki grupta ESH, hemogram, idrar deoksipridinolin, rutin biyokimya ve hormonal tetkikler istendi. Tüm vakaların lomber spine ve sol kalçalarına ait kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri Hologic 2000 DEXA cihazı ile yapıldı. Hasta grubunun idrar deoksipridinolin düzeylerindeki artış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Diğer laboratuvar parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına ait KMY değerlerinin karşılaştırılmasında, hastaların lomber bölgelerinde $p < 0.01$, sol kalçalarında ise $p < 0.001$ düzeylerinde anlamlı bir azalma saptandı.

Elde ettiğimiz veriler antikonvülzan ilaç kullanımının kemik rezorpsiyonunu artırdığını ve kortikal kemiği trabeküler kemiğe oranla daha fazla etkilediğini gösterdi.

Anahtar Sözcükler: Antikonvülzan ilaçlar, Kemik mineral yoğunluğu

SUMMARY

The study was carried out to determine possible effects of anticonvulsant drugs on bone mineral density. Twenty two patients with epilepsy who have been receiving anticonvulsant drugs and also 22 healthy controls were included in the study. The average age was 28.9 ± 8.9 years in the patients group and 30.5 ± 6.9 years in the control group. The average drug receiving time was 6.45 ± 4.2 years. At baseline ESR, hemogram, urine deoxypyridinoline (DPD), routine biochemical and hormonal values were determined in both groups. Lumbar spine and left femur bone mineral density (BMD) values were determined with Hologic 2000 DEXA. In the statistical analysis, urine DPD levels in the patient group were significantly higher than control group ($p < 0.001$). There wasn't any statistically difference in the other blood parameters between two groups ($p > 0.05$). Lumbar spine and left femur BMD values were significantly decreased in patients group (respectively $p < 0.01$, $p < 0.001$).

We determined that in the patients using anticonvulsant drugs there was an increase in bone resorption and this effect was more evident in cortical bone than trabecular bone.

Key Words: Anticonvulsant drugs, Bone mineral density

(*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

GİRİŞ

Osteoporoz (OP); kemik kütlesinde azalma, kemik kırılabilirliğinde artış ve kırığa yatkınlık ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Etiyopatogenezi tam olarak tanımlanamamış olsa da birçok faktörün patogenezi rol oynadığı bilinmektedir (1). Kemik dokular sürekli olarak yapım-yıkım olaylarının ardı ardına devam etmesiyle yenilenen canlı dokulardır. İskelet sisteminin gelişme döneminde normal remodeling prosesinde oluşan yeni kemik miktarı rezorbe olan kemik miktarından fazladır (2, 3). Bunun sonucu olarak her iki cinsten de kemik kitlesi, yaşamın II ve III. dekatlarında maksimum yoğunluğa ulaşır. IV.dekattan itibaren kemik remodelingi yıkım lehine hız kazanmaktadır. 60 yaş üzeri kadınların % 25'inde erkeklerin % 10'unda farklı oranlarda kemik kitle kaybı izlenebilmektedir.

Ancak osteoporoz çeşitli hastalıkların veya bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların (glukokortikoidler, metotreksat, siklosporin A, yüksek doz heparin, diüretikler ve antikonvülzanlar vs) bir komplikasyonu olarak erken yaşlarda da karşımıza çıkabilir (4). Genç kadın ve erkeklerde daha sık karşılaştığımız sekonder osteoporoz özellikle erkeklerde % 64 sıklığına ulaşabilmektedir. Literatürde epilepsi hastalarının tedavisinde kullanılan antikonvülzanlara (difenilhidantoin, fenobarbital, karbamazepine, phenytoin) bağlı olmuş osteoporoz varlığını bildiren çok sayıda makale vardır (5, 6). Özellikle kortikal kemikte kitle kaybına neden olan antikonvülzan ilaçların uzun süreli, yüksek dozda ve kombinasyonlar şeklinde kullanıldıkları zaman mevcut kayıp hızı daha progresif bir şekilde devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı antiepileptik ilaç kullanan epileptik hastalardaki kemik mineral yoğunluklarını (KMY) incelemek ve bu ilaç grubu ile kemik kitle kaybı arasındaki olası ilişkiyi irdelemektir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında epilepsi tanısı konmuş ve takipleri düzenli olarak yapılan 22 hasta dahil edildi. Aynı sayıda sağlıklı kontrol grubu oluşturul-

du. Çalışmanın başlangıcında tüm hastaların detaylı anamnezleri alınarak yaş, boy, kilo, hastalık süreleri, kullandıkları antiepileptik ilaçlar ve kullanım süreleri kaydedildi. Hastaların en az 1 yıldır antikonvülzan ilaç kullanıyor olmalarına dikkat edildi. Başlangıçta hastalar primer osteoporoz ve antikonvülzanlar dışında olabilecek diğer sekonder osteoporoz nedenleri açısından değerlendirildi. Kemik metabolizmasını etkileyerek kemiklerde kitle kaybına neden olabilecek ikinci bir hastalığı (hipogonadizm, hipertroidi, hiperparatroidi, multipl myelom, diabetes mellitus vs) olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca hastalar antiepileptik ilaçların dışında osteoporozu yol açtığı bilinen ilaçların kullanımı açısından da sorgulandı. Uzun süreli bu grup ilaç (glukokortikoidler, metotreksat, diüretikler vs) kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların hiçbiri sigara, alkol, alüminyum ve magnezyum içeren anti asit kullanmıyorlardı. Sekonder osteoporozu yol açabilecek diğer nedenleri ekarte etmek amacıyla çalışmanın başlangıcında ESH, hemogram, rutin biyokimya (ALP, SGOT, SGPT, GGT, Ca, P, BUN, glukoz, albümin, direkt ve total bilirubin vs), serum kortizol idrar deoksipridinolin (DPD), tiroid ve parathormonları istendi. Tüm vakaların lomber spine (L1-L4) ve sol kalçalarına (TOTAL) ait kemik mineral yoğunlukları (KMY) antero-posterior olarak Hologic 2000 DEXA cihazı ile ölçüldü. Ölçümlerde her 2 bölgenin KMY(gr/cm²) değerleri saptandı. Antiepileptik ilaç kullanan hastaların KMY'leri sağlıklı kontrol grubunun KMY'leri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS 10.0 for Windows programı kullanılarak yapıldı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait KMY değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. P<0.05 anlamlılık değeri olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya epilepsi hastası olan ve bu nedenle antiepileptik ilaç kullanan 10'u kadın 12'si erkek toplam 22 hasta dahil edildi. Kadın hastalarımızın hiçbiri menopoz dönemine girmemişti. Çalışmaya katılan hastaların tümü değişen dozlarda karba-

mazepin kullanmaktaydı. Ancak bu hastalar daha önceden farklı etkin madde içerikli antikonvülzan ilaçlar kullanmışlardı. Hasta grubunun yaş ortalaması 28.9 ± 8.9 (17-47) yıl, kontrol grubunun ise 30.5 ± 6.9 (21-44) yıl olarak saptandı. Olgu grubundaki hastaların antiepileptik ilaç kullanım süresi 1-15 yıl (ortalama 6.45 ± 4.2) arasında değişmekteydi. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Her iki gruba ait demografik veriler Tablo 1’de sunulmuştur. Grupların laboratuvar parametrelerine (ESH, hemogram, ALP, Ca, P, SGOT, SGPT, GGT, BUN, glukoz, albümin, direkt ve total bilirubin, tiroid hormonları, PTH) ait sonuçların istatistiksel analizinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık elde edilemezken ($p>0.05$), sadece idrar DPD düzeyleri arasında istatistiksel bir anlamlılık saptandı ($p<0.001$). Hasta grubunda lomber spine ve sol kalça KMY değerleri sırasıyla 0.88 ± 0.1 (gr/cm²) ve 0.78 ± 0.2 (gr/cm²), kontrol grubunda ise bu bölgelere ait KMY değerleri 0.97 ± 0.2 (gr/cm²) ve 0.92 ± 0.2 (gr/cm²) idi. Grupların karşılaştırılmasında, hasta grubunun lomber bölge KMY değerlerinde ($p<0.01$), sol kalça KMY değerlerinde ($p<0.001$) anlamlı azalmalar

saptandı. Gruplara ait KMY değerleri ve bazı laboratuvar sonuçları Tablo 2’de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Antikonvülzan ilaç (özellikle fenobarbital, fenitoin, valproik asit, karbamazepin) kullanımının kemiklerde kitle kaybından sorumlu olabileceği uzun zamandan beri söylenmektedir. Bu ilaç grubunun sitokrom P450 enzim sistemine etki ederek D vitamini metabolizmasını hızlandırdığı ve buna bağlı olarak serumda düşük vitamin D seviyelerinin geliştiği bildirilmiştir (7, 8, 9). Oluşan düşük serum D vitamini düzeylerinin, kaslarda yorgunluk, kemiklerde kitle kaybı ve mineralizasyon yetersizliği gibi sonuçlarla kliniğe yansıdığı düşünülmektedir (9). Antikonvülzan ilaç kullanan hastalarda osteoporozla eşlik eden osteomalazi tablosu göz ardı edilmemelidir (10,11). Ancak elde ettiğimiz verilere göre gruplara ait ALP, Ca, P düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Bununla birlikte antikonvülzan kullanan hastaların idrar DPD düzeylerinde gözlemlendiğimiz anlamlı farklılık kemik remodelinginin rezorpsiyon yönünde arttığı izlenimini veriyordu (4). Düşük serum vitamin D seviyelerinin serum Ca değerlerinde

Tablo 1: Çalışmaya alınan vakaların demografik özellikleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
Hasta Sayısı	22	22	P>0.05
Kadın/Erkek(K/E)	12/10	10/12	P>0.05
Yaş (yıl)	28.9 ± 8.9	30.5 ± 6.9	P>0.05
Kilo (kg)	67.6 ± 15.9	67.3 ± 3.7	P>0.05
Boy (cm)	161.5 ± 9.2	160.5 ± 7.5	P>0.05
VKİ (kg/m ²)	25.4 ± 3.9	23.9 ± 3.7	P>0.05
Hastalık Süresi (yıl)	8.6 ± 5.4	--	
İlaç Kullanım Süresi (yıl)	6.4 ± 4.2	--	

Tablo 2: Çalışmaya alınan vakalara ait KMY değerleri ve bazı laboratuvar sonuçları

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
ALP (U / L)	97.5 ± 47.2	76.0 ± 29.3	P>0.05
Ca (mg/dl)	9.15 ± 0.45	9.28 ± 0.36	P>0.05
P (mg/dl)	3.71 ± 0.70	3.60 ± 0.64	P>0.05
İdrar DPD (nMDPD/mMC)	9.98 ± 5.0	5.81 ± 2.0	P<0.001
Lomber KMY (gr/cm ²)	0.88 ± 0.1	0.97 ± 0.2	P<0.01
Sol Femur KMY (gr/cm ²)	0.78 ± 0.2	0.92 ± 0.2	P<0.001

azalmaya neden olduğu ve bunun sonucu olarak sekonder hiperparatroidizm geliştiği düşünül-
mekte ve artmış serum PTH' unun özellikle korti-
kal kemiğin fazlaca etkilenmesinden sorumlu ol-
duğu bildirilmektedir (12). Çalışmamızda istatis-
tiksel olarak anlamlılık göstermese de hastaların
serum Ca düzeyleri kontrol grubuna göre azal-
mıştı. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre
hasta grubun KMY ölçümleri kontrol grubuna gö-
re lomber bölgede sol kalçaya oranla daha anl-
amlı bir azalma gösterdi. Bir başka deyişle korti-
kal kemik oranının fazla olduğu kalça bölgesi tra-
beküler kemiğin yaygın olduğu lomber spine gö-
re daha düşük KMY ölçümlerine sahipti. Farhat G
ve ark'ları yaptıkları çalışmada antikonvülzan te-
davisinin kortikal kemikçe zengin bölgeleri daha
çok etkilediğini ve hem hastalık süresinin hem de
birden çok ilaç kullanımının kemik yoğunluğunda-
ki azalma ile doğru orantılı olduğunu bildirmişler-
dir (13). Bizim hastalarımızın tümü monoterapi alı-
yordu ve antiepileptik kullanım süresi ile kemik kit-
le kaybı arasında bir korelasyonda saptamadık.
Feldkamp ve ark'ları ise kontrol grubu ile karşıla-
ştırıldığında, hasta grubun lomber bölgesinde ista-
tistiksel olarak anlamlı ($p < 0.0004$), kalça bölge-
sinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir
azalma saptamışlardır (14).

Çalışmamız antikonvülzan ilaç tedavisinin osteo-
poroz riskini de beraberinde getirdiğini, özellikle
kortikal kemikte daha belirgin olmak üzere trabek-
küler kemik yoğunluğunda da azalmaya neden ol-
duğunu göstermiştir. Bu yüzden antikonvülzanla-
rın kullanımı durumunda profilaktik osteoporoz te-
davisine de mutlaka başlanması gerektiğini düşü-
nüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Lone EN, Genant HK. Osteoporosis and bone mineral
assessment. In: McCarty DJ (eds). *Arthritis and Allied*

Conditions. Philadelphia, Lea and Febiger, 1993:133-
149.

2. Heaney RP. Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27(2): 255-265.
3. Rosen CJ. Pathophysiology of osteoporosis. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 2000; 14(2): 181-193.
4. Wolinsky FM. Drug-induced metabolic disease. *Endocrinol-Metab Clin North Am* 1995; 24(2): 395-420.
5. Sato Y, Kondo I, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001; 57(3): 445-449.
6. Pack AM, Morrell MJ. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: Epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15(8): 633-642.
7. Hahn TJ, Birge SJ, et al. Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 1972; 51: 741-748.
8. Tomita S, Ohnishi JI et al. The effects of anticonvulsant drugs on vitamin D3-activating cytochrome P-450 linked monooxygenase systems. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39: 479-485.
9. Glerup H, Mikkelsen K, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 419-424.
10. Nilsson OS, Lindholm TS, et al. Fracture incidence and bone disease in epileptics receiving anticonvulsant long-term drug treatment *Archives of Orthopaedic and Traumatic Surgery* 1986; 105(3): 146-149.
11. Collins N, Maher J, et al. Prospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiepileptic drug-induced osteomalacia. *Q J Med* 1991;78:113-122.
12. Genant HK. Radiology of osteoporosis. In: Favus MJ, (ed). *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism*. New York, Raven Press. 1993; 229-240.
13. Farhat G, Yamout B, et al. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58(9) 14: 1348-1353.
14. Feldkamp J, Becker A, et al. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density-evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2000; 108(1): 37-44.