

# Uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisine bağlı osteomalazi

Vedat Yürekli\*, Selami Akkuş\*\*, Galip Akhan\*,  
M. Numan Tamer\*\*\*, Zafer Yönden\*\*\*\*

\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Isparta

\*\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Isparta

\*\*\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD, Isparta

\*\*\*\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya AD, Isparta

## Özet

Osteomalazi önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Bir çok immobil ve yaşlı hasta güneş ışığına seyrek olarak çıkmaları nedeniyle osteomalazi gelişmesi yönünden risk altındadırlar. Diyetle yetersiz alım, malabsorbsiyon, karaciğerde vitamin D'nin zayıf hidrosilasyonu ve yetersiz renal fonksiyonlar diğer faktörlerdir. Başka bir predispozan faktörse uzun süreli antikonvulzan kullanımıdır. 25-hidroksikolekalsiferol seviyelerinin ölçülmesi vitamin D eksikliğini saptamada en iyi belirleyicidir. Uzun süreli antiepileptik kullanımının kemik metabolizması üzerine etkisini araştırmak üzere osteomalazi semptom ve bulgusu olmayan 50 epileptik hasta ve 15 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak serum alkalin fosfataz düzeyleri yüksek ( $p=0,001$ ) ve serum 25(OH) D düzeyleri düşük ( $p=0,000$ ) bulundu. Bulgularımız yeterli diyet ve güneş ışığı alan ambulatuvar epileptik hastalarda klinik olarak belirti ve bulgu vermeyen kemik metabolizması bozukluğunun (osteomalazi) görülebileceğini göstermektedir. Sonuç olarak epileptik hastalar antikonvulzanlara bağlı osteomalazi yönünden taranmalı ve vitamin D ile proflaktik olarak tedavi edilmeleri de uygun olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Epilepsi, Antiepileptik ilaç, Osteomalazi, 25(OH) vitamin D.

## Abstract

### Osteomalacia Due to Long-term Treatment With Antiepileptic Drugs

Osteomalacia is a preventable and treatable disease. Many immobil and elderly patients are at risk of developing osteomalacia as they rarely go out in the sun. A poor diet, malabsorbsiyon, poor hydroxylation of vitamin D in the liver and poor renal function are other contributory factors. Another predisposing association is long term anticonvulsant therapy. The measurement of 25-hydroxycholecalciferol levels is considered to be the best indicator of the vitamin-D status. To investigate of chronic antiepileptic treatment on the bone metabolism 50 adult epileptics and 15 healthy controls were enrolled in the study. None of the patients had symptoms or signs suggestive of osteomalacia. Serum alkaline phosphatase levels were significantly increased ( $p=0,001$ ) and serum 25(OH) vitamin D levels were significantly decreased ( $p=0,000$ ) in the patients compared with controls. Our findings indicate that though the ambulatory epileptic patients with adequate diet and sunlight exposure clinically irrelevant impairment of bone metabolism (osteomalacia) might seen. It has been suggested that epileptic patients should be screened for anticonvulsant osteomalacia and possibly should receive prophylactic treatment with vitamin D.

**Key words:** Epilepsy, Antiepileptic drugs, Osteomalacia, 25(OH) vitamin D.

Bu Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi 522 nolu Araştırma Projesi ile desteklenmiştir.

## Giriş

Anormal kemik mineralizasyonunun en önemli nedeni vitamin D eksikliğidir. Vitamin D, biyolojik olarak aktif olan metabolitleri aracılığıyla hücre dışındaki kalsiyum ve fosforun mineralizasyon işlemini gerçekleştirebilecek seviyede tutulmasıyla

osteoblastların kemik matriksi oluşturmasına yardımcı olup bu matriksin normal biçimde mineralizasyonunu sağlar. D vitamini yetersizliği genellikle diyetle yetersiz alınmasından, ciltte yetersiz yapımından, diyetle alınan D vitamininin emiliminin uygun olmamasından ya da vitamin D'nin biyoaktif metabolitlerine eksik çevriminden kaynaklanabilir. Glukokortikoidler, L-tiroksin, etanol, tütün, antiepileptikler, nöroleptikler, antitübeküloz ilaçlar

**Yazışma Adresi:** Dr. Vedat Yürekli  
SDÜ Tıp Fakültesi  
Nöroloji A.D.  
Tel: 0246 2112525  
Fax: 0246 2370240  
Mail: vyurekli@hotmail.com

ve kemoterapötikler gibi bazı ilaçlar da D vitamini eksikliğine sekonder kemik metabolizma bozukluğuna yol açabilirler (1). D vitamini eksikliği çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalaziye neden olmaktadır. Antiepileptik ilaçlar (AEİ) karaciğerdeki ilaç metabolize eden enzimleri etkileyip hızlandırarak vitamin D'nin hepatik metabolizmasını değiştirir (2,3). AEİ kullanan hastalarda dolaşımdaki 25-hidroksi D seviyeleri düşerken ilginç olarak 1,25 dihidroksi D düzeylerinde düşmez. Uzun süreli AEİ kullanımı beraberinde yetersiz güneş ışığından yetersiz yararlanma veya beslenme bozukluğu gibi hazırlayıcı etkenler olmadığı sürece, klinik olarak belirgin bir osteomalazi tablosuna yol açmazlar (4). Bununla birlikte subklinik osteomalazi tanısı oldukça zor bir tablodur ve çok sayıda hastalık ile karışarak gereksiz tanı maliyeti ve yetersiz tedavi sonuçlarına neden olmaktadır (5,6).

Bu çalışmanın amacı, uzun süreli AEİ kullanan hastalarda subklinik osteomalazi tablosunu ortaya çıkarmak ve riskli hasta gruplarında profilaktik tedaviyi önermektir.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniği'nde düzenli takip edilen ve 6 aydan uzun süre antiepileptik ilaç kullanan 21 erkek, 29 kadın 50 erişkin hasta alındı. Çalışmaya alınma kriterleri; hastaların normal günlük aktivitelerini yapabiliyor olması, normal diyet alması, karaciğer, böbrek ve primer metabolik hastalığı olmaması, kalsiyum metabolizmasını etkileyen başka ilaç almaması ve birden fazla AEİ kullanmaması idi.

Hastaların serum ilaç seviyeleri, hasta ve kontrol grubunun serum 25(OH) vitamin D, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri rutin biokimyasal yöntemlerle ölçüldü.

İstatistiksel analiz SPSS 10,0 programında nonparametrik testler (Mann Whitney U) kullanılarak yapıldı.  $P < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

26 hasta karbamazepin, 8 hasta valproik asit, 10 hasta fenitoin, 5 hasta lamotrigin ve 1 hasta okskarbamazepin kullanmaktaydı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $28.8 \pm 16.5$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $27.2 \pm 16.9$  idi. İstatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum 25(OH) vitamin D, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri hasta grubu ile kontrol grubu

karşılaştırıldığında, 25(OH) vitamin D düzeyleri anlamlı olarak hasta grubunda düşük ( $p < 0,001$ ) ve alkalen fosfataz düzeyleri yüksek ( $p < 0,01$ ) olarak bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve 25-hidroksi vitamin D düzeyleri

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=15)	P değeri
Kalsiyum	9,21±0,6	9,2±0,4	0,417
Fosfor	3,36±0,64	3,45±0,45	0,981
Alkalen fosfataz	155,6±95,2	94,0±9,9	0,001
25 hidroksi vitamin D	37,1±48,6	75,9±44,4	0,000

Karbamazepin alan 26 hastanın 25(OH) vitamin D düzeyleri ortalama  $41.21 \pm 46.3$ , diğer antiepileptikleri (valproik asit, fenitoin, lamotrigin ve okskarbamazepin) alan 24 hastanın 25(OH) vitamin D düzeyleri ise  $32.52 \pm 51.9$  olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ( $p > 0.01$ ) Yine karbamazepin kullanan hastaların serum alkalen fosfataz düzeyleri  $145.2 \pm 70.3$ , diğer antiepileptikleri kullanan hastaların serum alkalen fosfataz düzeyleri  $166.83 \pm 116.98$  saptandı. Bu iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0.01$ ) Karbamazepin alan grupta serum kalsiyum ve fosfor değerleri sırayla  $9.21 \pm 0.55$  ve  $3.36 \pm 0.64$ , diğer antiepileptikleri kullanan grupta sırayla  $9.42 \pm 0.55$  ve  $3.45 \pm 0.45$  olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ( $p > 0.01$ )

Tablo 2. Karbamazepin ve diğer antiepileptik ilaçlar arasında serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

	Karbamazepin n (n=26)	Diğer antiepileptikler (Valproik asit, Fenitoin, Lomotrigine) (n=24)
Kalsiyum	9,21±0,6	9,42±0,55
Fosfor	3,36±0,64	3,45±0,45
Alkalen fosfataz	145,2±70,3	166,83±116,98
25(OH) vitamin D	41,2±46,3	32,52±51,9

### Tartışma

Çocuklarda ve gençlerde uzun süreli AEİ kullanımına bağlı kemik rahatsızlıkları ilk olarak 1970 yılında Dent ve ark (7) tarafından bildirilmiştir. Bu rahatsızlıklar osteopeni/osteoporoz, osteomalazi ve kemik fraktürleri olarak belirtilmiştir ve uzun süreli AEİ alan hastalarda osteomalazi sıklığı % 10-30 olarak bildirilmiştir (4).

AEİ kullanımına bağlı kemik hastalıklarının nedeni, bir çok teori öne sürülmesine karşın tam olarak açıklanamamıştır (4, 8). Kemik metabolizmasında

belirgin değişiklik yapan en önemli AEİ'lar fenitoin veya fenobarbital olarak bildirilmiştir (1,8). Gough ve ark. (9) daha çok politerapi uygulanan hastalarda vitamin D ve kalsiyum metabolizmasının bozulduğunu, monoterapi uygulanan hastalardan da fenobarbital kullananlarda vitamin D ve kalsiyum metabolizmasının bozulduğunu; sodyum valproatın ise hipokalsemi ve 25(OH) vitamin D düzeylerinde değişiklik yapmadığını ileri sürmüşlerdir. Hoikka ve ark. (10) karbamazepinin vitamin D metabolizmasını bozduğunu bildirmişlerdir. Bogliun ve ark. (12) ise klinik olarak osteomalazi semptomları olmayan kronik AEİ kullanan 52 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada serum fosfat seviyelerinin düştüğünü, alkalen fosfat düzeylerinin ise arttığını belirlemişlerdir. Biz çalışmamızda antikonvulzan ilaç alanlarda kontrol grubuna göre oldukça anlamlı olarak 25(OH) vitamin D düzeylerini düşük, alkalen fosfataz düzeylerini ise yüksek olarak bulduk. Bununla birlikte ilaçlar arası karşılaştırmada bu düzeyler arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da lomotrigin ve fenitoin alan hastalarda 25(OH) vitamin D diğerlerine göre daha düşük, alkalen fosfataz düzeyleri ise daha yüksek bulundu. Hasta sayısının karbamazepin dışında yeterli sayıda olmaması nedeniyle lomotrigin ile ilgili sonuç yetersizdir. Tomita ve ark. (11) fenitoin ve sodyum valproatın karaciğer mikrozomlarında ve mitokondrilerinde vitamin D 25-monooksijenaz aktivitesini inhibe ettiklerini fakat böbrek mitokondrilerinde 25-OH-D 1 $\alpha$ -monooksijenazı inhibe etmediklerini saptamışlardır. Bunun sonucu olarak plazma 25(OH) vitamin D konsantrasyonlarının uzun süreli antikonvulzan kullanımına bağlı düştüğünü, buna karşın 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D konsantrasyonunun düşmediğini bildirmişlerdir. Bu duruma bağlı olarak rikets veya osteomalazi tablosunun 25(OH) vitamin D konsantrasyonları belirgin olarak düşüp yetersiz hale gelinceye kadar ortaya çıkmadığı vurgulanmıştır. Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların da klinik olarak osteomalazi veya rikets yönünde aktif şikayetleri yoktu ve serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Fakat 25(OH) vitamin D konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu nedenle serum kalsiyum ve fosfor ölçümlerinin tek başına bakılmasının faydası olmadığı, alkalen fosfataz düzeylerinin ise diğer hastalıklarda da yükselebileceği göz önüne alındığında antiepileptik kullanan hastalarda özellikle serum vitamin D düzeyinin belli aralıklarla

ölçülmesi mantıklı gözükmektedir. Vücuttaki vitamin D depolarının gösterilmesinde 25(OH) vitamin D düzeyi ölçümünün en iyi indikatör olduğu bildirilmiştir (13). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada serum 25(OH) vitamin D düzeyi ölçümünün yılda bir kez yapılmasının D vitamini eksikliğinin moniterizasyonu için uygun bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir (14). Yapılan çalışmalarda güneş ışığından yeterince yararlanan yörelerde yaşayan epileptik hastalarda AEİ'lara bağlı osteomalazi tablosunun daha az sıklıkla geliştiği gösterilmiştir (15,16). Bununla birlikte yeterli güneş ışığı alan ülkelerde dahi toplumların yemek ve giyinme alışkanlıklarına bağlı olarak osteomalazi sıklığı değişiklik göstermektedir. Ülkemizde sadece yetersiz güneş ışığı alımına bağlı osteomalazi vakaları bildirilmektedir (17). Bu nedenle epileptik hastaların profilaktik olarak D vitamini (kalsitriol) kullanılması öneren yayınlar da vardır (18,19). Yeni yayınlanmış bir derlemede nörologların sadece üçte birinin AEİ ilaç alan hastalardaki kemik hastalığını rutin olarak değerlendirdiklerini ve ancak %10'unun profilaktik D vitamini ve kalsiyum tedavisi verdiklerini bildirilmiştir (20).

Bu çalışmada AEİ kullanımına bağlı kemik metabolizması bozukluğu ve osteomalazi görülme riski yüksek olduğu için ,klinik tablo tam olarak yerleşmeden bu hastalarda aralıklı olarak serum D vitamini düzeylerinin bakılmasının ve gerektiğinde profilaktik D vitamini verilmesinin yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

#### Kaynaklar

1. Tanniradorn P, Epstein S. Drug-induced bone loss. *Osteoporos Int* 2000; 11: 637-59
2. Keck E, Gollinick B, Reinhardt D, Karch D, Peerenboom H, Krüskemper HL. Calcium metabolism and vitamin D metabolite levels in children receiving anticonvulsant drugs. *Eur J Pediatr* 1982;139:52-5
3. Jubitz W, Hauslerr M, McCain T, Tolman K. Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients receiving anticonvulsant drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:617-21
4. Ecevit Ç, Aydoğan A, Kavaklı T, Altınöz S. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2004;31: 279-82
5. Akkuş S., Tamer M.N. ve Yorgancıgil H. A case of osteomalacia mimicking ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 2001; 20, 239-42
6. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28: 287-304
7. Dent CE, Richens A, Rowe DJ, Stamp TC.

- Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Br Med J* 1970;4: 69-72
8. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behavior* 2004: S24-S29
  9. Gough H, Goggin T, Bissessar A, Baker M, Crowley M, Callaghan N. A comparative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs, UV exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in out-patients with epilepsy. *Q J Med.* 1986; 59 (230): 569-77
  10. Hoikka V, Alhava EM, Karjalainen P, Keranen T, Savolainen KE, Riekkinen P, Korhonen R. Carbamazepine and bone mineral metabolism. *Acta Neurol Scand.* 1984;70(2):77-80
  11. Bogliun G, Beghi E, Crespi V, Delodovici L, d'Amico P. Anticonvulsant drugs and bone metabolism. *Acta Neurol Scand.* 1986;74(4): 284-8
  12. Tomita S, Ohnishi J, Nakano M, Ichikawa Y. The effects of anticonvulsant drugs on vitamin D<sub>3</sub>-activating cytochrome P-450-linked monooxygenase systems. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991;39(4A): 479-85
  13. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med.* 1989;320(15):980-91
  14. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79: 362-71
  15. Weisman Y, Andriola M, Reiter E, Gruskin A, Root A. Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in Florida children: effect of anticonvulsant drugs. *South Med J.* 1979;2(4):401-8
  16. Williams C, Netzloff M, Folkerts L, Vargas A, Garnica A, Frias J. Vitamin D metabolism and anticonvulsant therapy: effect of sunshine on incidence of osteomalacia. *South Med J.* 1984;77(7):836-42
  17. Gullu S, Erdoğan MF, Uysal AR, Baskal N, Kamel N, Erdogan G. A potential risk for osteomalacia due to sociocultural lifestyle in Turkish Women. *Endocr J* 1998; 45:675-8
  18. Hunt PA, Wu-Chen ML, Handal NJ, Chang CT, Gomez M, Howell TR, Hartenberg MA, Chan JC. Bone disease induced by anticonvulsant therapy and treatment with calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>). *Am J Dis Child.* 1986 Jul;140(7):715-8
  19. Christiansen C, Rodbro P, Lund M. Incidence of anticonvulsant osteomalacia and effect of vitamin D: controlled therapeutic trial. *Br Med J.* 1973 Dec 22;4(5894):695-701
  20. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behavior* 2004; 5: S24-S29.