

Lamotrijinin Kemik Metabolizmasına Etkileri

The Effects of Lamotrigine on Bone Metabolism

Duygu AKSOY,¹ Betül TEKİN GÜVELİ,² Dilek ATAĞLI,² Hüseyin SARI,² Baki ARPACI²

¹Dr. Burhan Nalbantoğlu Lefkoşa Devlet Hastanesi, Lefkoşa, KKTC;

²Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Epilepsi hastalığı nedeni ile lamotrijin (LTG) monoterapisi almakta olan hastalarda, LTG'nin kemik mineral metabolizmasına olan yan etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniği'nden idiopatik jeneralize epilepsi tanısı ile takip edilen, LTG monoterapisi alan, 18 kadın hasta ile 20 sağlıklı kadın alındı. Çalışmaya alınan hastaların klinik ve demografik özellikleri kaydedildi. Daha sonra serum kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D düzeylerine bakıldı.

Bulgular: Epilepsi hastalarının yaş ortalaması 27.00±10.27, kontrol grubunun yaş ortalaması 28.95±4.21 idi. Hastalık süresi ortalama 7.8±9.5 yıl (1-42), LTG kullanım süresi 6.61±2.9 yıl (2-11) olarak bulunmuştur. Ortalama LTG dozu 123.6±55.8 mg/gün (50-225) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında kalsiyum ve iyonize kalsiyum ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken (p>0.05) vitamin D düzeylerinin kontrol grubundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.03). Lamotrijin kullanım süresi ve dozu ile kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

Sonuç: Lamotrijin monoterapisi alan hastalarımızda kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeyleri normal seviyede bulunmuştur. Ancak vitamin D düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olması dikkat çekicidir. Bu nedenle, LTG kullanan hastalarda kalsiyum ve vitamin D düzeyleri yakından takip edilmeli, yanı sıra düzenli beslenme ve egzersiz ile güneşten daha fazla faydalanmaları önerilmelidir.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; kemik metabolizması; lamotrijin; tedavi.

Summary

Objectives: The objective of this study was to examine the side effects of lamotrijin (LTG) monotherapy on bone mineral density in epilepsy patients taking LTG.

Methods: 18 female idiopathic generalised epilepsy patients, who take LTG and have been monitored in Bakirkoy Neurological and Psychiatric Disease Teaching and Research Hospital Epilepsy Polyclinic and 20 healthy women were admitted. Clinical and demographical properties of the patients were reviewed. Afterwards, serum calcium, ionized calcium and vitamin D levels of the two groups were evaluated.

Results: The mean age of the epilepsy patients and the control group were 27.00±10.27 and 28.95±4.21 respectively. The mean disease period was 7.8±9.5 years (1-42), LTG treatment period was evaluated as 6.61±2.9 years (2-11). The mean dosage of LTG was 123.6±55.8 mg/day (50-225). While no significant differences were observed in calcium and ionized calcium levels between patient and the control group (p>0.05), vitamin D levels were lower in the patient group which was statistically significant (p=0.03). The duration of LTG use or daily LTG dosage had no correlation with the calcium, ionized calcium and vitamin D levels (p>0.05).

Conclusion: Serum calcium and ionized calcium levels were found normal in patients receiving LTG monotherapy. However, vitamin D concentrations were lower in patients than in control subjects. We suggest that calcium and vitamin D levels in patients receiving LTG should be monitored closely. In addition, regular diet, physical exercise and exposing their bare skin to sunlight should be recommended.

Key words: Epilepsy; bone metabolism; lamotrigine; treatment.

Geliş (Submitted): 18.12.2014

Kabul (Accepted): 03.01.2015

İletişim (Correspondence): Dr. Betül TEKİN GÜVELİ

e-posta (e-mail): betultekin2013@gmail.com



Giriş

Epilepsi, toplumda her 1000 kişiden 4-10 kişide görülen nöbetlerle karakterize, santral sinir sisteminin en sık gözlenen kronik hastalıklarından birisidir.^[1] Epilepsi tedavisinde antiepileptik ilaçların (AEİ), uzun süreli kullanımı gerekli olduğundan ilaçların etkinliği kadar yan etkileri de önem kazanmaktadır.^[2] Özellikle fenitoin (PHT), fenobarbital (PB), primidon (PRM), valproik asit (VPA) ve karbamazepin (CBZ) gibi eski kuşak AEİ'lerin kemik metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin olduğu 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir.^[3,4] Uzun dönem AEİ tedavisi alan kişilerde kemik mineral dansitesinde azalma, osteoporoz, osteomalazi ve kırıklar için artmış risk bulunmaktadır.^[5-7] Yeni kuşak AEİ'lerin kemik metabolizması üzerine etkileri konusunda henüz yeterli bilgi birikimi mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı, epilepsi hastalığı nedeni ile lamotrijin (LTG) monoterapisi almakta olan hastalarda, LTG'nin kemik mineral metabolizmasına olan yan etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniği'nden idiopatik jeneralize epilepsi (İJE) tanısı ile takip edilen, en az altı ay süreyle düzenli LTG monoterapisi alan, 18-46 yaş arası 18 kadın hasta ile 20 sağlıklı kadın alındı. Sistemik hastalığı olan veya düzenli ilaç kullanan hastalarla menopoza döneminde/oral kontraseptif kullanan/gebe kadınlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, epilepsi tipi, nöbet tipi, nöbet kontrolü, hastalık ve tedavi süresi, günlük ilaç dozu bilgileri kaydedildi. Daha sonra serum kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D düzeylerine bakıldı.

İstatistiksel incelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup karşılaştırmalarında Student t-Test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson Korelasyon Analizi ve Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Bulgular

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi Polikliniği'nde izlenen ve LTG tedavisi alan İJE tanılı 18 kadın hasta ile kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kadın olmak üzere toplam 38 kadın çalışmaya alınmıştır. Epilepsi hastalarının yaşları 18 ile 46 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 27.00 ± 10.27 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 28.95 ± 4.21 idi ve yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Lamotrijin kullanan hastalarımızın hastalık süreleri ortalama 7.8 ± 9.5 yıl (1-42), ilaç kullanım süreleri 6.61 ± 2.9 yıl (2-11) olarak bulunmuştur. İlaç dozu ortalama 123.6 ± 55.8 mg/gün (50-225) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında kalsiyum ve iyonize kalsiyum ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p > 0.05$) vitamin D düzeylerinin kontrol grubundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.03$) (Tablo 1).

Lamotrijin kullanan hastalar değerlendirildiğinde, yaş ile

Tablo 1. İyonize kalsiyum ve vitamin D ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler

	İlaçlar		p
	Lamotrijin (n=18)	Kontrol grubu (n=20)	
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaş (yıl)	27.00 ± 10.27	28.95 ± 4.21	^a 0.440
Kalsiyum	9.09 ± 0.54	9.27 ± 0.26	^a 0.202
İyonize kalsiyum	4.36 ± 0.28	4.42 ± 0.19	^a 0.523
Vitamin D (Medyan)	7.52 ± 7.08 (5.3)	10.28 ± 5.49 (8.9)	^b 0.030*

a: Student t-Test; b: Mann-Whitney U-Test; *: $p < 0.05$

kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeyleri arasında negatif yönlü (yaş artıkça azalan) ilişki görülmekte olup, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa yakın bulunmuştur ($p>0.05$). Yaş ile vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

İlaç kullanım süresi ile kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Günlük alınan toplam ilaç dozu ile kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tartışma

Epilepsi hastalarının hem nöbet sırasında, hem de ilaçlara bağlı gelişen ataksi, baş dönmesi gibi yan etkiler yüzünden düşme olasılıkları yüksektir, bu nedenle kırık riski genel popülasyondan iki-altı kez daha fazladır.^[7] Ayrıca azalan fiziksel aktivite ve AEI'lerin uzun süreli kullanımları sonucunda %50'den fazla oranlarda, subklinik ya da klinik, kemik mineral metabolizması bozukluklarının geliştiği bildirilmiştir.^[8] Bu risk enzim indükleyen ilaçları kullanan hastalarda, enzim indüklemeyen ilaçları kullananlardan daha fazladır. Kemik dokusunda kayıp yavaş geliştiğinden ve ilk dönemlerde semptomsuz olduğundan, henüz kırıklar oluşmadan tanınması, önlenmesi ve gerektiğinde tedavi edilmesi önem taşımaktadır.

Antiepileptik ilaçların kemik mineral metabolizması üzerine etkileri multifaktöryel olup henüz her yönü ile açıklanamamıştır. Fenitoin, PB ve CBZ gibi hepatik CYP450 enzim sistemini indükleyen ilaçların D vitamini ve onun aktif metabolitlerinin karaciğerde yıkımını artırdığı, bunun sonucunda kalsiyumun emiliminin azaldığı, kemik hücreleri üzerine direkt etki yaparak kemik turnover'ini artırdığı ileri sürülmektedir.^[9] Diğer bir şekilde de osteokalsitonin sentezinde önemli bir kofaktör olan K vitamini ile etkileşerek osteoporozu neden olabilirler. Bunlarla birlikte, AEI'ler östrojen seviyesini düşürerek de osteoporozu artırmaktadırlar.^[10]

Lamotrijin voltaja bağımlı Na⁺ kanalları üzerinden etki eder ve hem jeneralize hem de parsiyel epilepsisi olan hastalarda kullanılmaktadır.^[11,12] En sık yan etkileri, baş dönmesi, ataksi, görme bozukluğu, çift görme, bulantı, kusma ve olguların %6-10'unda deri döküntüleri şeklindedir.^[11] Kemik metabolizması üzerine belirgin bir yan etkisi yoktur. Pack ve ark., LTG kullanan epilepsi hastası kadınlarda kalsiyum düzeyinin VPA, CBZ ve PHT alanlara göre daha az etkilen-

diği ve D vitamini açısından fark olmadığını bildirmiştir.^[13] Beniczky ve ark., AEI alan monoterapi ve ya politerapi hastalarında en çok levetirasetam (LEV) ile kemik dansitesinin etkilendiği, LTG, VPA, topiramet (TPX), CBZ ve okskarbazepin (OXC) ile mono ve politerapi arasında fark olmadığını bildirmişlerdir.^[14]

Son yıllarda, polikistik over sendromuna yol açmaması ve teratojenite açısından daha güvenilir olması nedeniyle, özellikle doğurganlık çağındaki kadın hastalarda çok tercih edilmesi nedeniyle bu ilacın kemik metabolizmasını etkileyip etkilemediğini araştırmayı amaçladık.

Bizim çalışmamızda dikkat çeken noktalardan birisi de hastalarımızın D vitamini değerlerinin 'ciddi yetersizlik' sınırlarında, kontrol grubumuzun ise 'orta düzey eksiklik' olarak saptanmış olmasıdır. D vitamini düzeyini etkileyen en önemli çevresel faktör mevsimdir. D vitamini düzeyi yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerdedir. Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol grubunun kan örneklerinin kış mevsimi sonunda alınmış olması D vitamini düzeylerindeki düşüklüğü açıklayabilir. Hasta ve kontrol grubumuzun kan örneklerinin aynı dönemde alınmış olması nedeniyle sonuçlarımızın mevsimlerden etkilenmediğini düşünüyoruz.

D vitamini düzeyini etkileyen faktörlerden birisi de giyim tarzıdır. Giysiler, UV ışınları ile cilt arasında önemli bir bariyer teşkil etmektedir. Özellikle Arap ülkelerinde yapılan yayınlarda, güneşin bol olmasına karşın, geleneksel giysilerin güneşten yeterince yararlanmayı engelleyerek vitamin D eksikliğine neden olduğu bildirilmektedir.^[15] Bizim çalışmamızda vitamin D düzeyinin genel olarak düşük olmasına nispeten kapalı giyim tarzının da katkısı olabilir.

Çalışmamızda LTG kullanan hastalarımızda kalsiyum ve iyonize kalsiyum açısından kontrol grubu ile fark bulunmazken D vitamini düzeyleri LTG kullanan grupta daha düşük bulunmuştur.

Literatürde, LTG monoterapisi kullanan hastalar ile ilgili çalışmaların bir çoğunda kırık riskinin artmadığı görülmüş, osteopeni veya kemik metabolizasyonunda değişiklik saptanmamıştır.^[10,13,16-19] Sheth ve Hermann çocuklarda, Pack ve ark.'nın premenapozal dönemdeki kadın hastalarda yaptıkları çalışmalarda LTG kullanan hastaların kemik mineral dansitesinin etkilenmediği saptanmıştır.^[13,20]

Lamotrijin kullanan hastalarımızın aldığı günlük toplam doz, ilaç kullanım süresi ile kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D ilişkisine baktığımızda da herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Sonuç olarak, yayınların çoğu LTG tedavisinin osteopenik etkisi olmadığı ve kemik metabolizmasını ciddi bir şekilde etkilemediği yönündedir. Bizim çalışmamızda da LTG monoterapisi alan hastalarımızda kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeyleri normal seviyede bulunmuştur. Ancak biz vitamin D düzeyleri kontrol grubundan daha düşük olarak bulduk. Bu da bize bir sonraki aşamada kalsiyumun emiliminin etkileneceğini, vücutta kalsiyum dengesinin bozulacağını ve kemik sağlığının etkileneceğini düşündürmüştür. Bu nedenle, LTG kullanan hastalarda kalsiyum ve vitamin D düzeylerinin daha yakından takip edilmesini öneriyoruz. Bunun yanında, hastalarımıza düzenli beslenmeleri, düzenli olarak yürümeleri, güneşten faydalanmalarını, sigara ve alkol gibi diğer risk faktörlerinden uzak durmaları anlatılmalıdır.

Kaynaklar

1. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996;71(6):576-86.
2. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Epilepsy and other seizure disorder. In: Adams RD, editor. In: Principles of neurology. Seventh ed, New York: McGraw-Hill; 2001. p. 331-65.
3. Pack AM. Bone disease in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4(4):329-34.
4. Sheth RD. Bone health in epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(12):1453-4.
5. Mattson RH, Gidal BE. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 2:36-40.
6. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 2:24-9.
7. Sovereign PC, Webb DJ, Weil JG, Van Staa TP, Egberts AC. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology* 2006;66(9):1318-24.
8. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007;18(2):129-42.
9. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2006;35(3):177-81.
10. Svalheim S, Røste LS, Nakken KO, Taubøll E. Bone health in adults with epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011;(191):89-95.
11. Friedman P. Agents affecting mineral ion homeostasis and bone mineral turnover. In: Handman JG, Limbard LE, editor. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw Hill; 2001. p. 521-47.
12. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47(7):1094-120.
13. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Doñe S, et al. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 2005;57(2):252-7.
14. Beniczky SA, Viken J, Jensen LT, Andersen NB. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. *Seizure* 2012;21(6):471-2.
15. Dawodu A, Kochiyil J, Altaye N. Pilot study of sunlight exposure and vitamin D status in Arab women of childbearing age. *East Mediterr Health J* 2011;17(7):570-4.
16. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011;3(5):235-43.
17. Kim SH, Lee JW, Choi KG, Chung HW, Lee HW. A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Behav* 2007;10(2):291-5.
18. Verrotti A, Agostinelli S, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. A 12-month longitudinal study of calcium metabolism and bone turnover during valproate monotherapy. *Eur J Neurol* 2010;17(2):232-7.
19. Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 2:41-7.
20. Sheth RD, Hermann BP. Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol* 2007;37(4):250-4.