

## Karbamazepin ve Kalsiyum Metabolizması

### Carbamazepine and Calcium Metabolism

Özlem UYAR<sup>1</sup>, Münevver ÇELİK<sup>1</sup>, Gülay ÖZGEN<sup>1</sup>, Hulki FORTA<sup>1</sup>

*Epilepsi* 1997;3(1-3):32-34

Yazımızda, epileptik nöbetleri nedeniyle karbamazepin kullanmakta iken hipokalsemi saptanan üç olgu sunulmuştur. İki olgu yürüme güçlüğü yakınması ile başvurmuş; incelemelerde hafif miyojen tutulumun da eşlik ettiği raşitizm bulguları saptanmıştır. Hipokalsemiye neden olabilecek antiepileptik kullanımdan başka tüm etkenler dışlanmış ve hipokalseminin karbamazepin kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür. Karbamazepinin kalsiyum metabolizmasına etkisinin hangi mekanizma ile ortaya çıktığı ve ne oranda görüldüğü kesinleşmemiş olduğu için, bu ilacı kullanan olgularda kalsiyum metabolizma bozukluğunun araştırılması önem taşımaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Karbamazepin, hipokalsemi .

Uzun süreli antiepileptik tedavi altındaki hastalarda, özellikle fenobarbital ve difenilhidantoin kullananlarda hipokalsemi ve osteomalazi görüldüğü bildirilmiştir.<sup>1,2</sup> Osteomalazi ile birlikte miyopati gelişebilir.<sup>3</sup> Karbamazepinin ise başlıca bilinen yan etkileri diplopi, baş ağrısı, bulantı, sersemlik hissi, allerjik döküntü, sıvı retansiyonu ve lökopenidir.<sup>4</sup> Hipokalsemi, karbamazepinin klasik olarak bilinen bir yan etkisi değildir; ancak nadiren karbamazepinin yan etkisi olarak hipokalsemiyi belirten yayınlara rastlanmaktadır.<sup>5</sup>

Yazımızda, kliniğimizde 1995-1996 yıllarında yatırılarak izlenen, uzun süreli karbamazepin kullanımı olan ve hipokalsemi saptanan üç olgu sunulmuş, karbamazepinin kalsiyum metabolizması üzerine olası etkileri gözden geçirilmiştir.

### OLGULAR

**Olgu 1.** On üç yaşında bir kız çocuğu, ayaklarında altı aydır var olan güçsüzlük yakınması ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünden, dört yaşında jeneralize tonik-klonik nöbetler geçirmeye başladığı, yaklaşık iki yıldır karbamazepin (600 mgr/

We present three cases with epileptic seizures in which hypocalcemia was detected during their treatment with carbamazepine. Of these, two patients presented with difficulty in walking; examinations revealed rickets accompanied by mild myogenic involvement. All possible etiologic factors for hypocalcemia other than antiepileptic therapy were ruled out. Although the mechanism through which carbamazepine affects calcium metabolism is not clearly established, disturbances of this metabolism should be investigated in patients receiving carbamazepine therapy.

**Key Words:** Carbamazepine, hypocalcemia.

gün) tedavisi altında olduğu ve nöbet geçirmediği; altı aydır ilerleyen yürüme güçlüğü olduğu öğrenildi.

Nörolojik muayenesinde hastanın boyun fleksör kasları zayıftı; alt ekstremiteelerde proksimal kaslarda 4/5 düzeyinde kas gücü saptandı. Gowers işareti pozitif. Diğer nörolojik muayene bulguları normaldi.

Laboratuar tetkiklerinde ALP düzeyi yüksek (2387 U/L), total kalsiyum düzeyi düşük (3.94 mEq/L), iyonize kalsiyum düşük (1.53 mEq/L), paratiroid hormon yüksek (1.60 ngr/ml), 25-OH vitamin D düşük (14 ngr/ml) bulundu. Hastada hipokalsemi etyolojisini araştırma amacıyla yapılan böbrek fonksiyon testleri (kreatinin klerensi ve 24 saatte idrardaki kalsiyum atımı) tam kan sayımı ve kan biyokimyasal değerleri (kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, SGOT, SGPT, GGT, LDH, total protein, albumin, globulin, total bilirubin, direk bilirubin, indirek bilirubin, fosfor, kolesterol, trigliserit, HDL, VLDL-kolesterol, CK, PTZ, INR, APTT) normaldi.

Hastanın EEG tetkikinde her iki temporoparyetal bölgede yüksek amplitüdümlü düzensiz teta frekansında yavaş dalga faaliyeti saptandı. EMG tetkikinde ise deltoid ve rektus femoris kaslarında hafif miyojen tutulum gözlemlendi.

<sup>1</sup>Şişli Etfal Hastanesi Nöroloji Kliniği

Uzun kemik grafilerinde raşitizmle uyumlu radyolüsent bantlar görüldü. Kranyal MRI tetkiki normaldi.

Hastaya gözlenen nöbetleriyle epilepsi tanısı kondu; ancak epilepsi tipi belirlenemedi. Bunun yanı sıra kalsiyum düşüklüğü, alkalenfosfataz yüksekliği, paratiroid hormon yüksekliği, D vitamini düşüklüğü ve kemik grafilerinde radyolüsent bantlar görülmesi raşitizmle uyumluydu. Alt ekstremitelerde proksimal zaaf saptanması, EMG'de miyogen tutulum bulgularının elde edilmesi, miyopatinin raşitizme eşlik ettiğini göstermekteydi. Raşitizme neden olabilecek karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları, hipoparatiroidizm ve diyetle vitamin D eksikliği veya absorpsiyon bozukluğuna yol açabilecek nedenler ve güneş görmeme açısından yapılan araştırmalarda, antiepileptik kullanımı dışında anamnez özelliği ve laboratuvar bulgusu saptanmadı. Raşitizmin uzun süreli antiepileptik kullanımına bağlı olduğu düşünüldü.

Hasta kliniğimizde yattığı süre içinde ve ayakta takiplerinde karbamazepin kesilerek valproik asit tedavisine geçildi. Parenteral kalsiyum ve 300000 U vitamin D uygulandı. Bunu takiben hastaya 1000 mgr/gün oral kalsiyum ve üç günde bir 0.25 mgr oral vitamin D eklendi. Bu tedavi ile yürüme gücülüğü düzeldi. Kalsiyum ve ALP normal değerlere ulaştı. Ancak hastanın nöbetleri tekrarladığından tekrar karbamazepine geçildi. Karbamazepin ile jeneralize tonik-klonik nöbetler kontrol edildi. Yaklaşık altı aylık karbamazepin tedavisinden sonra hastanın iyonize kalsiyum düzeyi tekrar düşük bulundu (3.54 mgr/dl), ALP yükseldi (316 U/L), çömeldiği yerden kalkması güçleşti. Hastaya tekrar oral kalsiyum ve vitamin D tedavisi başlandı.

**Olgu 2.** On üç yaşında bir kız çocuğu, sağ kolunda kasılma, kendi eksenini etrafında dönme tarzında nöbet geçirme ve yürüme gücülüğü yakınması ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünden, dört yaşından beri bu şekilde nöbetler geçirdiği ve değişik antiepileptikler kullandığı; son bir yılda 600 mgr/gün karbamazepin tedavisinde olduğu; hastada dört aydır yürüme gücülüğü geliştiği ve ilerlediği öğrenildi.

Nörolojik muayenesinde boyun fleksör ve ekstensör kasları zayıf, kas gücü tüm ekstremitelerde 4/5 düzeyindeydi. Gowers işareti pozitif olan hastanın diğer nörolojik bulguları normaldi.

Laboratuvar tetkiklerinde ALP yüksek (1144 U/L), kalsiyum düşük (1.07 mEq/L), paratiroid hormon normal (0.34 ngr/dl) bulundu. Böbrek fonksiyon testleri normaldi. Hastanın rutin bakılan diğer kan biyokimyası ve tam kan sayımı normaldi. EMG tetkikinde hafif miyogen tutulum saptandı. EEG'de özellik yoktu. Kranyal MRI tetkiki normaldi.

Bu olgumuzda, epilepsi tanısının yanı sıra ilk olgumuzda olduğu gibi serum kalsiyum değerinin düşük, ALP değerinin yüksek, 25-OH vitamin D düzeyinin düşük oluşu ile raşitizm tanısı aldı. Yine bu hastada da klinik muayene ve EMG ile saptanan miyopati raşitizme eşlik ediyordu. Antiepileptik kullanımı dışında hipokalsemi nedeni olabilecek anamnez özelliği veya laboratuvar bulgusu saptanmadı.

Hastada karbamazepin tedavisi kesildi ve valproik asit tedavisine başlandı. Parenteral 300000 ünite vitamin D ve kalsiyum uygulandı. Oral kalsiyum 1000 mgr/gün ve vitamin D 0.25 mgr/3 günde bir tedavisine başlandı. Serum kalsiyum düzeyi normal değerlere yükseldi. Ancak nöbetleri kontrol altına alınamadı ve tekrar karbamazepin tedavisine geçildi.

**Olgu 3.** Elli beş yaşındaki erkek hasta sık nöbet geçirme şikayeti ile başvurdu. Hikayesinden 45 yıldır nöbet geçirdiği ve uzun yıllardır karbamazepin kullandığı (200 mgr/gün) öğrenildi.

Nörolojik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Bilgisayarlı beyin tomografisi normaldi. EEG tetkikinde her iki temporal bölgede hafif biyo-elektrik aksama saptandı.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde iyonize kalsiyum düşük, (1.24 mEq/L), paratiroid hormon normal (0.25 ngr/ml), 25-OH vitamin D düşük, (5 ngr/ml), ALP normal (144 U/L) SGOT yüksek (45 mgr/dl), SGPT yüksek (44 mgr/dl) bulundu. Diğer rutin laboratuvar tetkikleri normaldi.

Kliniğe başvurduğu sırada jeneralize tonik-klonik nöbetler gözlenen olgumuzda epilepsi etyolojisine yönelik incelemeler normal bulundu. Nöbetleri 10 yaşından beri sürmekte olan bu hastamızda, antiepileptik kullanımı dışında, laboratuvar tetkiklerinde gerek hipokalsemiyi gerekse karaciğer enzimlerindeki hafif yüksekliği açıklayabilecek dikkati çeken etyolojik bir neden saptanmadı.

## TARTIŞMA

Sunduğumuz üç olgunun ortak özelliği, eski epileptik hastalar oluşları ve en az bir yıldır yalnız karbamazepin kullanmakta iken laboratuvar tetkiklerinde hipokalsemi saptanmış olmasıdır.

Üçüncü olgumuzda nöbetler 10 yaşında başlamıştır ve 45 yıldır devam etmektedir. Birinci olgumuzda hastanın nöbetsiz döneminde hipokalsemi saptanmış, kalsiyum seviyesi normale döndükten sonra, hasta antiepileptik ilacının değiştirilmesine bağlı olarak nöbet geçirmeye devam etmiştir. İkinci olgumuzda, serum kalsiyum düzeyi tedavi ile normale ulaşmasına rağmen epileptik nöbetler kontrol altına alınamamıştır. Bu özellikler hastalarımızdaki

nöbetlerin hipokalsemiye bağlı olmadığını, hipokalsemi ve raşitizmin sekonder geliştiğini göstermektedir.

Uzun süreli antiepileptik kullanımının hipokalsemiye ve raşitizme yol açtığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>2,6,7</sup> Deneysel çalışmalarda antiepileptiklerin kemik metabolizmasını şu mekanizmalarla etkileyebildiği ileri sürülmüştür: 1-Vitamin D metabolizmasının ve metabolitlerinin artması ile sonuçlanan hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu; 2-Kalsiyumun bağırsaktan emilimi ve kemik metabolizması üzerine doğrudan etki; 3-Artmış bilier sekresyon.<sup>8</sup> Ancak kalsiyum metabolizma anormallikleri ile antiepileptik ilacın türü, günlük dozu ve tedavi süresi arasındaki ilişki henüz kesin olarak kanıtlanamamıştır.<sup>6,7,9</sup> Bazı çalışmalarda ise, tek bir etkenin değil, eski epileptik hastalardaki çok sayıda ilaç kullanımının hipokalsemi gelişiminde etkili olduğu ileri sürülmüştür.<sup>2,6,8</sup>

Üç olguda da hipokalsemi, uzun süreli karbamazepin tedavisi sırasında gelişmiştir. İki hastamız 1-2 yıldan beri 600 mg/gün, diğeri uzun yıllardır 200 mg/gün karbamazepin kullanmıştır. Difenilhidantoin ve fenobarbital kullananlarda önemli kemik metabolizma bozuklukları gösterilmiştir.<sup>9-11</sup> Oysa karbamazepinin kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisini araştıran yayınların sayısı sınırlıdır. Bogliun ve ark.'nın çalışmasında fenobarbital, fenitoin, karbamazepin ve pirimidonun kemik metabolizması üzerinde eşit derecede etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>8</sup> Karbamazepinin serum kalsiyumunu düşürdüğü, alkalin fosfatazi yükselttiği gösterilmiştir.<sup>12,13</sup> Hoikka ve ark.'nın çalışmasında karbamazepin kullananlarda serum D vitamini değerleri düşük bulunmuştur.<sup>13</sup> Böylece, bu ilacın kalsiyum metabolizmasını bozduğu, bu nedenle kemiklerde osteomalazik değişiklikler yapabileceği sonucuna varılmıştır. Karbamazepinin kemik dansitesine etkisi de araştırılmış, bir çalışmada kemik dansitesinde azalma bildirilmiş; ancak izleyen çalışmalarda bu bulgu doğrulanmamıştır.<sup>13,14</sup>

Sonuç olarak, uzun süreli antiepileptik kullanımı olan hastalarda hipokalsemi ortaya çıkabilmektedir. Epileptik hastalarda kalsiyum metabolizmasına ait bulgular dikkatle izlenmelidir. Üç olgumuzda da hipokalseminin karbamazepin tedavisi altındayken saptanması, bu ilacın kalsiyum me-

tabolizması üzerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Ancak karbamazepinin kalsiyum metabolizması üzerine etkisinin hangi mekanizma ile ortaya çıktığı ve diğer antiepileptiklere oranla ne ölçüde olduğu henüz araştırılması gereken bir konudur.

## KAYNAKLAR

1. Hahn TJ, Birge SJ, Scharp CR, Avioli LV. Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 1972;51:741-8.
2. Sotaniemi EA, Hakkarainen HK, Puranen JA, Lahti RO. Radiologic bone changes and hypocalcemia with anticonvulsant therapy in epilepsy. *Ann Intern Med* 1972;77:389-94.
3. Çelik M, Alaş A, Ünsal E, Forta H. Osteomalazi ve miyopati. *Klinik Gelişim* 1994;7:2931-3.
4. Trescher WH, Lesser RP. The epilepsies. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996:1625-54.
5. Brodie JM. Overview of established antiepileptic drugs. In: Duncan JS, Gill JQ, eds. *Lecture notes. For the 5th epilepsy teaching weekend. British Branch of the International League against Epilepsy*. Oxford: Keble College, 1995:181.
6. Hunter J, Maxwell JD, Stewart DA, et al. Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants. *Br Med J* 1971;4:202-4.
7. Richens A, Rowe DJ. Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Br Med J* 1970;4:73-6.
8. Bogliun G, Beghi E, Crespi V, et al. Anticonvulsant drugs and bone metabolism. *Acta Neurol Scand* 1986; 74:284-8.
9. Macallan DC, Maxwell JD, Eastwood JB. Osteomalacia should be sought and treated before withdrawal of anticonvulsant therapy in UK Asians. *Postgrad Med J* 1992;68:134-6.
10. Lifshitz F, Maclaren NK. Vitamin D-dependent rickets in institutionalized, mentally retarded children receiving long-term anticonvulsant therapy. I. A survey of 288 patients. *J Pediatr* 1973; 83:612-20.
11. Timperlake RW, Cook SD, Thomas KA, et al. Effects of anticonvulsant drug therapy on bone mineral density in a pediatric population. *J Pediatr Orthop* 1988;8:467-70.
12. O'Hare JA, Duggan B, O'Driscoll D, Callaghan N. Biochemical evidence for osteomalacia with carbamazepine therapy. *Acta Neurol Scand* 1980;62:282-6.
13. Hoikka V, Alhava EM, Karjalainen P, et al. Carbamazepine and bone mineral metabolism. *Acta Neurol Scand* 1984; 69:77-80.
14. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995;127:256-62.