

# Epilepsi Hastalarında Antiepileptik İlaçlar ve D Vitamini Eksikliği İlişkisi

## Association of Vitamin D Deficiency with Antiepileptic Drugs in Patients with Epilepsy



Dr. Oya ÖZTÜRK

ORCID iD Oya ÖZTÜRK,<sup>1</sup> ORCID iD Elif SÖYLEMEZ,<sup>2</sup> ORCID iD Sezin ALPAYDIN BASLO,<sup>1</sup>  
ORCID iD Duygu AKSOY,<sup>3</sup> ORCID iD Dilek ATAĞLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bakırköy Prof Dr Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

<sup>3</sup>Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Lefkoşa, KKTC

### Özet

**Amaç:** Uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımı kemik mineral dansitesinde azalma, osteoporoz ve kırık riski ile ilişkisi bulunmuştur. Kemik mineral metabolizması üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemekle beraber ana mekanizma, antiepileptiklerin neden olduğu D vitamini eksikliğine odaklanmış görünmektedir. Bu çalışmanın temel amacı karbamazepin, valproik asit, okskarbazepin, levetirasetam ve lamotrijin monoterapilerinin epilepsi hastalarının kemik sağlığı durumuna etkilerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya en az bir yıl boyunca monoterapi olarak karbamazepin (n=75), valproik asit (n=75), okskarbazepin (n=37), levetirasetam (n=54) veya lamotrijin (n=29) kullanan 270 epilepsi hastası ve 71 sağlıklı kontrol dahil edildi. Cinsiyet, yaş, günlük ilaç dozu, serum ilaç seviyesi ve hastalık süresi gibi hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Ek olarak, katılımcıların D vitamini, kalsiyum, iyonize kalsiyum ve total protein düzeyleri ileriye yönelik olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Kontrol grubunda D vitamini eksikliği %47.9 oranında saptanırken, epilepsi hastalarının tümüne bakıldığında %78.5 oranında bulundu. Karbamazepin, valproik asit, okskarbazepin ve levetirasetam gruplarının D vitamini düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük ve D vitamini eksiklik sıklıkları da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Valproik asit ve levetirasetam gruplarında ilaç kullanım süresi ile D vitamini düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı.

**Sonuç:** D vitamini eksikliği uzun süreli antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarında sıklıkla ve bu popülasyonda kırık riskinin artmasına kısmen katkıda bulunabilir. Çalışmamızın sonuçları, epilepsi hastalarının D vitamini seviyelerinin düzenli olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: D vitamini eksikliği; karbamazepin; lamotrijin; levetirasetam; okskarbazepin; valproik asit.

### Summary

**Objectives:** Long-term usage of antiepileptic drugs is associated with abnormal bone mineral metabolism, osteoporosis and an increased risk of fracture. The main mechanism seems to be focused on vitamin D deficiency that arises from antiepileptics. The primary objective of the present study was to investigate the effects of carbamazepine, valproic acid, oxcarbazepine, levetiracetam and lamotrigine monotherapies on the bone health status of the patients with epilepsy.

**Methods:** This study included 270 patients with epilepsy who underwent carbamazepine (n=75), valproic acid (n=75), oxcarbazepine (n=37), levetiracetam (n=54) or lamotrigine (n=29) monotherapy for at least one year and 71 healthy controls. The demographic and clinical features of the patients were noted. The vitamin D, calcium, ionized calcium and total protein levels of the participants were prospectively evaluated.

**Results:** Vitamin D deficiency was found as 47.9% in the control group and 78.5% in the patients with epilepsy. The vitamin D levels of the patients taking carbamazepine, valproic acid, oxcarbazepine and levetiracetam were significantly lower than those of the control group. In addition, vitamin D deficiency frequencies in these groups were significantly higher than the control group. A negative correlation was found between the duration of the drug use and vitamin D levels in the valproic acid and levetiracetam groups.

**Conclusion:** Vitamin D deficiency is common in patients with epilepsy who have long-term use of antiepileptic drugs and may contribute in part to the increased risk of fractures in this population. The findings obtained in this study suggest that the vitamin-D levels of patients with epilepsy should be regularly assessed.

Keywords: Vitamin D deficiency; carbamazepine; lamotrigine; levetiracetam; oxcarbazepine; valproic acid.

**Geliş (Submitted):** 10.06.2019

**Kabul (Accepted):** 05.08.2019

**İletişim (Correspondence):** Dr. Oya ÖZTÜRK

**e-posta (e-mail):** oyaztrk@yahoo.com



## Giriş

Epilepsi, sık gözlenen ve tüm yaş gruplarını etkileyen kronik nörolojik hastalıklardan birisidir. Hastaların çoğu uzun süreli antiepileptik tedaviye ihtiyaç duyar ve bu nedenle tedavinin potansiyel olarak olumsuz metabolik yan etkilerine maruz kalırlar. Özellikle de enzim indükleyenler başta olmak üzere antiepileptik ilaçların kemik mineral dansitesinde azalma, osteoporoz ve kırık riski ile ilişkisi bulunmuştur.<sup>[1-5]</sup> Antiepileptik ilaçların D vitamini metabolizması üzerindeki etkisinin buna katkıda bulunan bir faktör olabileceği düşünülmektedir.<sup>[6]</sup>

D vitamini kalsiyum ve kemik metabolizmasında önemli rol oynar. Bağırsakta kalsiyum ve fosfor emilimini artırır ve paratiroid hormonunun sekresyonunu inhibe eder.<sup>[7]</sup> Dolayısıyla D vitamini eksikliği, kemik mineralizasyonunun azalmasına, osteoporoz ve kemik kırıklarının artmasına neden olabilir.<sup>[8,9]</sup> Ayrıca, D vitamini eksikliğinin kanser, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, kronik yorgunluk, depresyon, diyabet, vasküler bozukluklar ve nörodejeneratif bozukluklar dahil olmak üzere birçok hastalıkta artmış risk ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[7,9,10]</sup>

Antiepileptik ilaçların kemik mineral metabolizması ve endokrin sistem üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemekle beraber ana mekanizma, antiepileptiklerin neden olduğu D vitamini eksikliğine odaklanmış görünmektedir.<sup>[11]</sup> Bu çalışmanın amacı karbamazepin (KMZ), valproik asit (VPA), okskarbazepin (OKZ), levetirasetam (LEV) veya lamotrijini (LMT) monoterapi olarak kullanan epilepsi hastalarında kemik metabolizmasında rol oynayan D vitamini, serum kalsiyum, iyonize kalsiyum ve total protein düzeylerini değerlendirmek ve D vitamini eksikliğinin kullanılan antiepileptik ilaç ile ilişkili olup olmadığını incelemektir. Antiepileptik ilaçların kemik sağlığı açısından yan etkileri varsa bunların saptanarak tedavi ve takipte alınması gereken önlemlerin belirlenmesi planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 01.08.2017 ve 31.02.2019 tarihleri arasında Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniği epilepsi polikliniğinden takip edilen, KMZ, OKZ, VPA, LEV veya LMT monoterapisini en az 1 yıldır kullanan 18–50 yaş aralığında 270 epilepsi hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 71 sağlıklı kişi olmak üzere 341 kişi dahil edildi.

Kemik metabolizmasını etkileyebilecek bir hastalığı olan, kemik dönüşümünü etkilediği bilinen ilaç kullanan, kalsiyum veya D vitamini takviyesi almış, osteoporoz için risk faktörleri (menopoz veya anormal menstrasyon) olan veya gebe olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmedi.

Epilepsi hastalarının hastalık süresi, ilaç kullanım süresi ve kullanılan ilaç dozu kaydedilerek serum ilaç seviyeleri ölçüldü. Epilepsi hastalarının ve kontrol grubunun serum kalsiyum, iyonize kalsiyum, total protein ve vitamin D (25(OH) D) düzeylerine bakıldı. Hasta ve kontrol grubunun serum incelemeleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı. 12 saat açlık sonrasında kan örneği alındı. Vitamin D değerleri Liquid Chromatography Tandem Mass Spectroscopy yöntemi ile ölçüldü. Vitamin D düzeyi; 20–150 ng/mL değerleri arası normal olup; 20–80 ng/mL arası optimal düzey; 10–20 ng/mL arası orta düzey eksiklik; 10 ng/mL den düşükse ciddi eksiklik; 150 ng/mL den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak değerlendirildi.<sup>[12]</sup> Kalsiyum, iyonize kalsiyum ve total protein optimal serum seviyeleri sırasıyla 8.4–10.2 mg/dl, 4.2–5.6 mg/dL ve 6.6–8.3 g/dL olarak kabul edildi.

Çalışma protokolü, S.B. Bakırköy Prof Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları E.A. Hastanesi etik kuruluna sunulmuş onay alındı.

## İstatistiksel analiz

Katılımcılardan elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences version 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak istatistiksel analize tabi tutulmuştur. Hastaların ve kontrol grubunun verileri için tanımlayıcı istatistiksel analizler, frekans, yüzde ve ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir. Niceliksel verilerin normal dağılım gösteren iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Oneway Anova Test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD test kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U Test, üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare testi, parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson korelasyon analizi ve Spearman's korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya monoterapi olarak 75'i KMZ, 37'si OKZ, 75'i VPA, 54'ü LEV ve 29'u LMT kullanan toplam 270 epilepsi hastası ve 71'i kontrol grubu olmak üzere toplam 341 olgu alınmıştır. KMZ, OKZ, VPA, LEV ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş açısından aralarında anlamlı farklılık yoktu. Bu dört grup kendi aralarında ve ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. LMT kullanan hastaların cinsiyet ve yaşlarının diğer gruplarla uyumlu bulunmaması nedeniyle kontrol grubundan, LMT grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu 40 kişilik ikinci bir kontrol grubu oluşturulmuştur.

Grupların demografik özellikleri, epilepsi gruplarının hastalık ve ilaç kullanım geçmişleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda D vitamini eksikliği %47.9 oranında saptanırken, epilepsi hastalarının tümüne bakıldığında %78.5 oranında bulunmuştur. KMZ, OKZ, VPA ve LEV gruplarının D vitamini düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük ve D vitamini eksiklik sıklıkları da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 2). Gruplar arasında serum kalsiyum, iyonize kalsiyum ve total protein düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 2).

LMT grubu ile uyumlu kontrol grubu arasında D vitamini ek-

**Tablo 1.** Kontrol ve epilepsi ilaç gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol Grubu (n=71)	KMZ Grubu (n=75)	VPA Grubu (n=75)	OKZ Grubu (n=37)	LEV Grubu (n=54)	LMT Grubu (n=29)
Yaş	34.3±1.2	33.3±1.1	32.4±0.9	35.9±1.5	32.0±1.3	27.9±1.2
Cinsiyet (kadın/erkek)	42/29	39/36	37/38	21/16	28/26	26/3
Hastalık süresi (yıl)		16.8±1.2	15.5±0.9	14.1±1.7	11.7±1.4	12.7±1.2
İlaç kullanım süresi (yıl)		14.0±1.1	13.0±0.9	8.9±0.5	5.8±0.6	6.5±0.7
İlaç dozu (mg)		694.7±34.5	850.0±48.3	979.2±83.6	1483.6±89.5	147.5±17.5
İlaç seviyesi (µg/dL)		7.2±0.3	61.2±3.0	16.9±1.7	14.3±1.8	3.3±0.3

KMZ: Karbamazepin; VPA: Valproik asit; OKZ: Okskarbazepin; LEV: Levetirasetam; LMT: Lamotrijin.

**Tablo 2.** Kontrol ve epilepsi ilaç gruplarının ortalama D vitamini, kalsiyum, iyonize kalsiyum ve total protein düzeyleri ile D vitamini eksiklik sıklıkları

	Kontrol Grubu (n=71)	KMZ Grubu (n=75)	VPA Grubu (n=75)	OKZ Grubu (n=37)	LEV Grubu (n=54)	p
D vitamini düzeyi (ng/mL)	20.9±1.1	3.2±1.4	13.5±1.1	12.6±7.9	13.3±1.6	0.000
D vitamini eksikliği (%)	47.9	78.7	82.7	70.3	83.3	0.000
Kalsiyum (mg/dL)	9.49±0.48	9.31±0.05	9.42±0.04	9.37±0.10	9.34±0.06	0.170
İyonize kalsiyum (mg/dL)	4.43±0.38	4.42±0.03	4.48±0.03	4.54±0.06	4.50±0.05	0.609
Total protein (g/dL)	7.37±0.05	7.28±0.05	7.35±0.04	7.18±0.07	7.32±0.08	0.239

KMZ: Karbamazepin; VPA: Valproik asit; OKZ: Okskarbazepin; LEV: Levetirasetam.

**Tablo 3.** Lamotrijin grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubunun ortalama D vitamini, kalsiyum, iyonize kalsiyum ve total protein düzeyleri ile vitamin D eksiklik sıklıkları

	Kontrol Grubu (n=40)	Lamotrijin Grubu (n=29)	p
Yaş	28.6±7.9	27.4±6.3	0.512
Cinsiyet (kadın/erkek)	30/10	26/3	0.124
Vitamin D düzeyi (ng/mL)	20.9±1.1	17.5±2.7	0.385
Vitamin D eksikliği (%)	%52.5	%68.4	0.195
Kalsiyum (mg/dL)	9.5±0.48	9.4±0.12	0.468
İyonize kalsiyum (mg/dL)	4.43±0.38	4.40±0.08	0.349
Total protein (mg/dL)	7.37±0.05	7.35±0.10	0.988

sıklık sıklığı, D vitamini, kalsiyum, iyonize kalsiyum ve total protein düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3).

Kontrol ve epilepsi ilaç grupları kendi içinde cinsiyete göre D vitamini düzeyleri ve D vitamini eksiklik sıklıkları açısından karşılaştırılmıştır. VPA ve OKZ gruplarında D vitamini düzeyleri kadın hastalarda erkeklere kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuş, D vitamini eksikliği sıklığı da kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4).

İlaç kullanım süresi ile D vitamini düzeyi arasında VPA ( $p=0.017$ ,  $r=-0.328$ ) ve LEV ( $p=0.033$ ,  $r=-0.371$ ) gruplarında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Diğer ilaç gruplarında ilaç kullanım süresi, günlük ilaç dozu, serum ilaç seviyesi ve

D vitamini düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 5).

## Tartışma

Epilepsili hastalarda osteoporoz riskinde artış mevcuttur<sup>[1,4,5]</sup> ve kırık riski de genel popülasyona göre 2–6 kat daha fazladır.<sup>[2,3]</sup> Bu riske katkıda bulunan faktörler; nöbetler, denge bozulması, hareketsizlik, düşük kemik mineral yoğunluğu, yetersiz kalsiyum alımı ve antiepileptik ilaç kullanımı gibi çok faktörlüdür.<sup>[1,13]</sup>

Antiepileptik ilaçların kemik metabolizmasını etkilemeleri ile ilgili birkaç teori öne sürülmüştür, ancak önerilen teorilerin hiçbiri tüm bulguları açıklayamamaktadır. Genel olarak,

**Tablo 4.** Kontrol ve hasta gruplarının kendi içinde erkek ve kadın olgularının ortalama D vitamini düzeyleri ve D vitamini eksikliği yüzdelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=71) K/E: 42/29	KMZ Grubu (n=75) K/E: 39/36	VPA Grubu (n=75) K/E: 37/38	OKZ Grubu (n=37) K/E: 21/16	LEV Grubu (n=54) K/E: 28/26	LMT Grubu (n=29) K/E: 26/3
Vitamin D düzeyi (ort)						
Erkek	21.02±9.49	13.11±9.60	16.88±9.50	15.53±7.00	14.30±6.40	10.50±0.42
Kadın	20.78±9.28	13.18±9.70	9.97±5.32	10.38±8.14	12.67±11.80	15.83±10.40
	p=0.916	p=0.981	p=0.001	p=0.047	p=0.592	p=0.490
Vitamin D eksikliği (%)						
Erkek	51.7	77.8	67.7	50.0	86.7	66.7
Kadın	45.2	78.6	100	85.7	80.9	66.7
	p=0.591	p=0.949	p=0.001	p=0.030	p=0.650	p=0.871

KMZ: Karbamazepin; VPA: Valproik asit; OKZ: Okskarbazepin; LEV: Levetirasetam; LMT: Lamotrijin; K: Kadın; E: Erkek.

**Tablo 5.** Epilepsi ilaç gruplarında ilaç kullanım süresi, ilaç dozu ve serum ilaç seviyeleri ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	KMZ	VPA	OKZ	LEV	LMT
Hastalık süresi ↔ D vitamini					
r	0.073	0.073	0.095	-0.088	-0.058
p	0.385	0.148	0.517	0.223	0.152
İlaç kullanım süresi ↔ D vitamini					
r	0.162	-0.328	0.317	-0.371	-0.152
p	0.661	0.017	0.215	0.033	0.527
İlaç dozu ↔ D vitamini					
r	-0.028	0.198	0.200	0.018	-0.195
p	0.852	0.126	0.411	0.918	0.410
Serum ilaç seviyesi ↔ D vitamini					
r	0.057	-0.075	-0.012	0.186	0.178
p	0.706	0.491	0.971	0.408	0.509

KMZ: Karbamazepin; VPA: Valproik asit; OKZ: Okskarbazepin; LEV: Levetirasetam; LMT: Lamotrijin.

enzim indüksiyonu yapan antiepileptik ilaçların, D vitamini üzerindeki etkileriyle artmış kemik dönüşümüne yol açtığına inanılmaktadır.<sup>[14,15]</sup> Çalışmamızda D vitamini eksikliği epilepsi hastalarında (%78.5) kontrol grubuna (%47.9) kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Benzer şekilde ortalama D vitamini seviyeleri de epilepsi grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca KMZ, VPA, OKZ ve LEV grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında D vitamini eksikliği anlamlı derecede yüksek bulundu.

Çalışmanın önemli bulgularından biri de D vitamini eksikliğin kontrol grubunda da yüksek oranda (%47.9) saptanmasıdır. Genel popülasyonda D vitamini eksikliği nispeten yaygındır<sup>[7,16]</sup> ve küresel bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. D vitamini eksikliğin başlıca nedeni, güneş ışığına yetersiz maruz kalma olabilir. D vitamini düzeyi yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerdedir. Çalışmamız tüm ayları kapsamıştır. Obezitenin de D vitamini eksikliğini tetiklediği düşünülmektedir.<sup>[10,17]</sup> Katılımcılar arasında morbid obez olmamakla birlikte çalışmada vücut kitle indeksini değerlendirmedik.

KMZ gibi sitokrom P450'yi indükleyen antiepileptik ilaçların kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri D vitamini metabolizmasından sorumlu olan enzimlerin aktivitesini değiştirerek 1.25 (OH)2D vitamini seviyesini düşürmelerine bağlanmıştır. Bunun sonucunda kalsiyum emiliminin azaldığı ve sekonder hiperparatiroidizm gelişerek, kemik kütlesi kaybının hızlandığı bildirilmiştir.<sup>[18,19]</sup> Çalışmamızda KMZ grubunda literatürle<sup>[20-22]</sup> uyumlu olarak %78.7 oranında D vitamini eksikliği mevcuttu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında D vitamini seviyeleri anlamlı olarak düşüktü. Bununla birlikte bazı çalışmalarda<sup>[23]</sup> KMZ monoterapisi alan hastalarda D vitamini düzeylerinin normal olmasına rağmen, yüksek düzeyde kemik formasyon belirteçleri (alkalin fosfataz, osteokalsin) bulunmuştur. Premenopozal dönemdeki KMZ kullanan epileptik kadınlarda serum kalsiyum ve östrojen seviyelerinin düşük olduğu bulunmuş ve bu hastalardaki kemik kaybının D vitamininden ziyade östrojenle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>[23-25]</sup> KMZ grubunda kadın hastaların tümü premenopozal dönemdeydi ve erkek hastalar ile karşılaştırıldığında aralarında D vitamini seviyeleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

OKZ zayıf bir hepatik enzim indükleyicisi olup, uzun süreli OKZ kullanan hastalarda azalmış kemik mineral yoğunluğu, vitamin D düzeylerinde ve paratiroid hormon, alkalin fos-

fotaz gibi kemik dönüşüm biyobelirteçlerinde değişiklikler bildirilmiştir.<sup>[26,27]</sup> OKZ monoterapisi almakta olan hastaların değerlendirildiği bazı çalışmalarda ise kemik mineral dansitesinde düşüş, serum alkalin fosfatazda artış saptanmakla birlikte D vitamini düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.<sup>[28-30]</sup> Çalışmamızda OKZ grubunda %70.3 hastada D vitamini eksikliği mevcuttu ve D vitamini düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü. Cinsiyete göre D vitamini eksikliği değerlendirildiğinde kadın hastalarda erkek hastalara kıyasla daha sık ve ortalama D vitamini düzeylerinin de daha düşük olduğu gözlemlendi.

KMZ ve OKZ gibi enzim indükleyen antiepileptikleri kullanan hastalarda D vitamini eksikliğinin yüksek oranda gözlenmesi bu hastalardaki kırık riskinin normal popülasyondan daha yüksek olmasını kısmen açıklayabilir. Ancak, bazı çalışmalar enzim indükleyici antiepileptiklerin D vitamini eksikliği gelişmeden de iskelet bütünlüğüne olumsuz bir etkisi olabileceğini göstermiştir.<sup>[31,32]</sup> Osteopenik etkinin D vitamini düzeyini düşürmekten ziyade başka bir mekanizmanın sonucu olup olamayacağı konusunda tartışmalar devam etmektedir.<sup>[22,25]</sup> Alternatif olarak önerilen olası mekanizmalar; kalsiyum emilimi, paratiroid hormona direnç, kalsitonin eksikliği ve kemik hücre fonksiyonları üzerinde doğrudan ilaç etkisidir.<sup>[31,32]</sup>

Son çalışmalar hepatik enzim indükleyen ve indüklemeyen antiepileptikler arasında D vitamini üzerindeki etkileri açısından fark bulmamıştır.<sup>[6]</sup> Hem enzim indükleyenlerde ve hem de indüklemeyen antiepileptiklerde benzer şekilde D vitamini eksikliği riski vardır.<sup>[33,34]</sup>

Uzun süreli VPA kullanımı kemik kaybı riskini artırabilir.<sup>[35]</sup> İn vitro çalışmalar ve epilepsi hastalarında yapılan çalışmalar VPA'nın kemik büyümesini doğrudan etkileyebileceğini göstermiştir.<sup>[25,36]</sup> VPA'nın osteoklast aktivitesini artırarak kemik formasyon ve rezorpsiyon dengesizliği yarattığı ve kemik kaybına yol açtığı düşünülmektedir.<sup>[31,37]</sup> Ayrıca VPA'nın östrojen seviyesini azaltarak testosteron/östrojen oranını değiştirdiği; bundan dolayı osteoporoz riskini arttırdığı ileri sürülmüştür.<sup>[38]</sup> Bazı çalışmalarda enzim indüksiyonu yapmayan antiepileptik ilaçlar ile D vitamini eksikliği arasında ilişki bulunmamakla beraber<sup>[39]</sup> VPA monoterapisi alan epileptik çocuklarda serum kalsiyum seviyesinde düşme ve D vitamini eksikliği bildirilmiştir.<sup>[20,40,41]</sup> Çalışmamızda VPA grubunda %82.7 oranında D vitamini eksikliği saptanmış olup D vitamini seviyeleri de kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak

düşük bulunmuştur. Ayrıca kadın epilepsi hastalarının erkek hastalara kıyasla vitamin D düzeyleri anlamlı olarak düşüktü ( $p=0.001$ ). Günlük ilaç dozu, serum ilaç seviyesi ile vitamin D düzeyi arasında ilişki bulunmazken ilaç kullanım süresi ile vitamin D düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $p=0.017$ ,  $r=-0.328$ ). VPA'nın kemik mineral metabolizmasını nasıl etkilediğine dair mekanizma tam olarak anlaşılabilmiş değildir, ancak farklı bir hepatik enzim inhibisyonunun aracılık ettiği düşünülebilir.<sup>[42]</sup>

Birkaç çalışma, yeni antiepileptiklerin kemik mineral yoğunluğu ve kemik döngüsü üzerindeki olumsuz etkilerini araştırmıştır. LEV'in D vitamini durumu ve iskelet bütünlüğü üzerindeki etkilerine dair klinik veriler azdır. Karaciğer tarafından metabolize edilmez ve sitokrom P450 enzim sisteminin veya diğer enzim sistemlerinin indüksiyonuna veya inhibisyonuna neden olmaz.<sup>[25]</sup> Sıçanlarda yapılan deneysel bir çalışmada LEV tedavisinin kemik matriksinde, kemik mineral yoğunluğunu etkilemeden mikroyapısal değişikliklere neden olabileceği gözlemlenmiştir.<sup>[43]</sup> Farklı araştırmalarda, sıçan modellerinde uzun vadeli LEV tedavisinin kemik mineral içeriğini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir.<sup>[44]</sup> LEV monoterapisi alan hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, kemik mineral yoğunluğu ve kemik oluşum belirteçlerinin (alkalin fosfataz, osteokalsin) seviyelerinde önemli bir azalma gösterilmiş,<sup>[45]</sup> serum kalsiyum ve D vitamini seviyelerinde ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır.<sup>[46-48]</sup> Çalışmamızda LEV grubunda %83.3 oranında D vitamini eksikliği mevcuttu ve D vitamini düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü. Durá-Travé ve ark.nın<sup>[40]</sup> çalışmasında benzer şekilde LEV ve VPA monoterapisi alan epileptik çocuklarda D vitamini eksikliği yüksek oranda bulunmuş, D vitamini ve kalsiyum düzeyleri de kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca LEV kullanım süresi ile D vitamini düzeyi arasında negatif korelasyon mevcuttu ( $p=0.033$ ,  $r=-0.371$ ). LEV'in kemik yapısını ve D vitamini düzeyini etkilemesiyle ilişkili altta yatan mekanizmalar hala belirsizdir.

Kemik kaybı,<sup>[49]</sup> çocuklarda büyümede bozulma, kemik mineral yoğunluğunda bozulma ve kemik döngüsü belirteçlerinde yükselme de dahil olmak üzere LMT'nin kemik üzerindeki olumsuz etkileri bazı çalışmalarda bildirilmiş<sup>[42]</sup> olmakla beraber diğer çalışmalarda<sup>[50,51]</sup> benzer bulgular saptanmamıştır. Genel olarak, LMT monoterapisinin kemik sağlığı üzerindeki etkisi tartışmalıdır ve altta yatan mekanizma hala bilinmemektedir.<sup>[52]</sup> Çalışmamızda, D vitamini eksikliği LMT grubunda (%68.4) kontrol grubuna kıyasla yüksek olmakla

birlikte anlamlı farklılık saptamadık. D vitamini düzeyleri açısından da kontrol ve LMT grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızla birlikte diğer çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, diğer antiepileptik ilaçlara kıyasla LMT kemik sağlığı üzerinde daha güvenli bir antiepileptik gibi görünmektedir.<sup>[4]</sup>

Mevcut bulgular, uzun süreli antiepileptik kullanımının kemik sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceğini göstermektedir. Bu etkilerinin altında yatan birçok mekanizma olduğu görülmektedir.<sup>[13]</sup> Sonuç olarak, epilepsi hastalarında D vitamini eksikliği yaygındır ve kısmen kırık riskine katkıda bulunabilir. Özellikle enzim indüksiyonu yapmayan antiepileptikler olmak üzere tüm antiepileptiklerin kemik sağlığı ve D vitamini üzerindeki etkilerine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son çalışmalar, antiepileptik kullanan hastalarda yıllık D vitamini düzeylerinin ölçülmesinin gerekli olduğunu ve bu popülasyonun profilaktik D vitamini tedavisinden fayda görebileceğini göstermiştir.<sup>[4]</sup> Epilepsili yetişkin hastalarda D vitamini desteğinin (4.000 IU/gün) kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir.<sup>[53]</sup> Bu popülasyonda, D vitamininin izlenmesi düzenli kontrollerin bir parçası olarak düşünülmelidir.

Vitamin D bir prohormondur ve aktif metaboliti birçok farklı dokuda bulunan intraselüler reseptör yoluyla fonksiyon gösterir.<sup>[9]</sup> Reseptörlerinin yaygın dağılımı D vitamininin birden çok fizyolojik etkilere sahip olduğunu destekler.<sup>[10]</sup> Hayvan ve insan çalışmaları, D vitamini eksikliğinin nöbetleri kötüleştirebileceğini düşündürmektedir.<sup>[54]</sup> Bunları doğrulamak için ilave araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuçlarımız, eski ve yeni jenerasyon antiepileptiklerle tedavi edilen epilepsili hastaların D vitamini seviyelerinin düzenli olarak değerlendirilmesinde klinik değer bulunduğunu ve bu hasta popülasyonunun D vitamini ve kalsiyum takviyesinden fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, peri- ve postmenopozal dönemlerdeki kadın hastaların yanı sıra yaşlı hastaların ve herhangi bir metabolik kemik bozukluğu olan hastaların da D vitamini ve kalsiyum seviyelerinin daha yakından değerlendirilmesi gerekebilir. Ek olarak, bu hastalara sağlıklı beslenme, fiziksel egzersiz yapma, doğru güneşlenme, sigara ve alkol gibi osteopeni risk faktörlerinden uzak durma konusunda bilinçli olmaları hatırlatılmalıdır.

**Etik Komite Onayı**

Etik kurul onayı alındı.

**Hakem Değerlendirmesi**

Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması**

Yoktur.

**Yazarlık Katkıları**

Konsept: O.Ö., E.S., D.A.; Dizayn: O.Ö., D.A.; Veri Toplama veya İşleme: E.S., O.Ö., D.A.K., S.A.B.; Analiz ve Yorumlama: O.Ö., D.A.; Literatür Arama: O.Ö.; Yazan: O.Ö.

**Kaynaklar**

- Dussault PM, Lazzari AA. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;24(6):395–401. [CrossRef]
- Shiek Ahmad B, Hill KD, O'Brien TJ, Gorelik A, Habib N, Wark JD. Falls and fractures in patients chronically treated with antiepileptic drugs. *Neurology* 2012;79(2):145–51. [CrossRef]
- Svalheim S, Røste LS, Nakken KO, Taubøll E. Bone health in adults with epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011;(191):89–95. [CrossRef]
- Miziak B, Chrościńska-Krawczyk M, Czuczwar SJ. An update on the problem of osteoporosis in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(8):679–89.
- Fahmy EM, Rashed LA, Ismail RS, Helmy H, Mekkawy DA. Evaluation of bone health among epileptic patients using biochemical markers and DEXA scan: an Egyptian study. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* 2018;54(1):10. [CrossRef]
- Teagarden DL, Meador KJ, Loring DW. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2014;108(8):1352–6. [CrossRef]
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):1080S–6S. [CrossRef]
- Chaudhuri JR, Mridula KR, Alladi S, Anamika A, Umamahesh M, Balaraju B, et al. Serum 25-hydroxyvitamin d deficiency in ischemic stroke and subtypes in Indian patients. *J Stroke* 2014;16(1):44–50. [CrossRef]
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1689S–96S.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33(3):456–92. [CrossRef]
- Menon B, Harinarayan CV. The effect of anti epileptic drug therapy on serum 25-hydroxyvitamin D and parameters of calcium and bone metabolism-a longitudinal study. *Seizure* 2010;19(3):153–8. [CrossRef]
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266–81. [CrossRef]
- Pack AM. Treatment of epilepsy to optimize bone health. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13(4):346–54. [CrossRef]
- Samaniego EA, Sheth RD. Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14(4):196–200. [CrossRef]
- Nissen-Meyer LS, Svalheim S, Taubøll E, Gjerstad L, Reinholdt FP, Jemtland R. How can antiepileptic drugs affect bone mass, structure and metabolism? Lessons from animal studies. *Seizure* 2008;17(2):187–91. [CrossRef]
- Lee SH, Yu J. Risk factors of vitamin D deficiency in children with epilepsy taking anticonvulsants at initial and during follow-up. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015;20(4):198–205. [CrossRef]
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):690–3. [CrossRef]
- Miziak B, Błaszczuk B, Chrościńska-Krawczyk M, Danilkiewicz G, Jagiełło-Wójtowicz E, Czuczwar SJ. The problem of osteoporosis in epileptic patients taking antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(7):935–46. [CrossRef]
- Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim Biophys Acta* 2011;1814(1):186–99. [CrossRef]
- Sreedharan M, Devadathan K, Mohammed Kunju PA, Sasidharan B, Pillai JP, Vasumathy Amma MA, et al. Vitamin D Deficiency in Ambulant Children on Carbamazepine or Sodium Valproate Monotherapy. *Indian Pediatr* 2018;55(4):307–10.
- 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. [CrossRef]
- Suljic EM, Mehicevic A, Mahmutbegovic N. Effect of Long-term Carbamazepine Therapy on Bone Health. *Med Arch* 2018;72(4):262–66. [CrossRef]
- Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia* 2002;43(12):1488–92. [CrossRef]
- Pack AM, Morrell MJ, McMahon DJ, Shane E. Normal vitamin D and low free estradiol levels in women on enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2011;21(4):453–8. [CrossRef]
- Fan HC, Lee HS, Chang KP, Lee YY, Lai HC, Hung PL, et al. The Impact of Anti-Epileptic Drugs on Growth and Bone Metabolism. *Int J Mol Sci* 2016;17(8):1242. [CrossRef]
- Mintzer S, Boppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 2006;47(3):510–5. [CrossRef]
- Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroğlu A, Hirfanoğlu TL, Camurdan O, Gülbahar O, et al. Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine. *Pediatr Neurol* 2008;39(4):266–71.
- Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(1):1–10. [CrossRef]
- Cetinkaya Y, Kurtulmuş YS, Tutkavul K, Tireli H. The effect of oxcarbazepine on bone metabolism. *Acta Neurol Scand* 2009;120(3):170–5. [CrossRef]
- Babacan O, Karaoglu A, Vurucu S, Yesilkaya E, Yesilyurt O, Cayci

- T, et al. May long term oxcarbazepine treatment be lead to secondary hyperparathyroidism? *J Clin Neurol* 2012;8(1):65–8.
31. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011;3(5):235–43. [\[CrossRef\]](#)
  32. Petty SJ, Milligan CJ, Todaro M, Richards KL, Kularathna PK, Pagel CN, et al. The antiepileptic medications carbamazepine and phenytoin inhibit native sodium currents in murine osteoblasts. *Epilepsia* 2016;57(9):1398–405. [\[CrossRef\]](#)
  33. Wu FJ, Sheu SY, Lin HC. Osteoporosis is associated with anti-epileptic drugs: a population-based study. *Epileptic Disord* 2014;16(3):333–42. [\[CrossRef\]](#)
  34. Chaudhuri JR, Mridula KR, Rathnakishore C, Balaraju B, Bandaru VS. Association of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in Pediatric Epileptic Patients. *Iran J Child Neurol* 2017;11(2):48–56.
  35. Albaghdadi O, Alhalabi MS, Alourfi Z, Youssef LA. Bone health and vitamin D status in young epilepsy patients on valproate monotherapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;146:52–6. [\[CrossRef\]](#)
  36. Lee HS, Wang SY, Salter DM, Wang CC, Chen SJ, Fan HC. The impact of the use of antiepileptic drugs on the growth of children. *BMC Pediatr* 2013;13:211. [\[CrossRef\]](#)
  37. 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. [\[CrossRef\]](#)
  38. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology* 2004;62(11):2051–7.
  39. Rauchenzauner M, Griesmacher A, Tatarczyk T, Haberlandt E, Strasak A, Zimmerhackl LB, et al. Chronic antiepileptic monotherapy, bone metabolism, and body composition in non-institutionalized children. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(3):283–8.
  40. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Malumbres-Chacón M, Moreno-González P, Aguilera-Albesa S, Yoldi-Petri ME. Vitamin D deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy. *Epilepsy Res* 2018;139:80–4.
  41. Xu Z, Jing X, Li G, Sun J, Guo H, Hu Y, et al. Valproate decreases vitamin D levels in pediatric patients with epilepsy. *Seizure* 2019;71:60–5. [\[CrossRef\]](#)
  42. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(9):1141–7. [\[CrossRef\]](#)
  43. Nissen-Meyer LS, Svalheim S, Taubøll E, Reppe S, Lekva T, Solberg LB, et al. Levetiracetam, phenytoin, and valproate act differently on rat bone mass, structure, and metabolism. *Epilepsia* 2007;48(10):1850–60. [\[CrossRef\]](#)
  44. Fekete S, Simko J, Gradosova I, Malakova J, Zivna H, Palicka V, Zivny P. The effect of levetiracetam on rat bone mass, structure and metabolism. *Epilepsy Res* 2013;107(1-2):56–60. [\[CrossRef\]](#)
  45. 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. [\[CrossRef\]](#)
  46. Koo DL, Joo EY, Kim D, Hong SB. Effects of levetiracetam as a monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2013;104(1-2):134–9. [\[CrossRef\]](#)
  47. Serin HM, Koç ZP, Temelli B, Esen İ. The bone mineral content alterations in pediatric patients medicated with levetiracetam, valproic acid, and carbamazepine. *Epilepsy Behav* 2015;51:221–4.
  48. Aksoy D, Güveli BT, Ak PD, Sarı H, Ataklı D, Arpacı B. Effects of Oxcarbazepine and Levetiracetam on Calcium, Ionized Calcium, and 25-OH Vitamin-D3 Levels in Patients with Epilepsy. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016;14(1):74–8. [\[CrossRef\]](#)
  49. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, Spain W. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002;59(5):781–6. [\[CrossRef\]](#)
  50. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008;17(2):181–6. [\[CrossRef\]](#)
  51. Sheth RD, Hermann BP. Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol* 2007;37(4):250–4.
  52. El-Haggar SM, Mostafa TM, Allah HMS, Akef GH. Levetiracetam and lamotrigine effects as mono- and polytherapy on bone mineral density in epileptic patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2018;76(7):452–8. [\[CrossRef\]](#)
  53. Mikati MA, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Rahi AC, Fuleihan Gel-H. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants: impact on bone. *Neurology* 2006;67(11):2005–14. [\[CrossRef\]](#)
  54. Holló A, Clemens Z, Lakatos P. Epilepsy and vitamin D. *Int J Neurosci* 2014;124(6):387–93. [\[CrossRef\]](#)