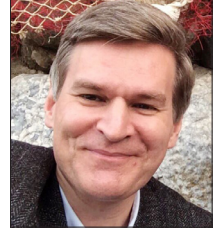


# Epilepsi ve Kemik Sağlığı

## Epilepsy and Bone Health

Kemal TUTKAVUL

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul



Dr. Kemal TUTKAVUL

### Özet

Epilepsi'nin ve tedavisinin kemik sağlığı ile ilişkili olabileceği yönünde veriler literatürde artmaktadır. İnsanın mevcut diğer hastalıkları, yaşam tarzı alışkanlıkları da kemik sağlığı ile ilişkili olabilir. Epilepsisi olan kişilerin tıbbi bakımı kemik sağlıklarını değerlendirmeyi içermeli ve gerekli ise koruyucu/edici tedbirler alınmalıdır.

Anahtar sözcükler: Epilepsi, fraktür; kemik sağlığı; osteomalazi; osteoporoz; raşitizm.

### Summary

Data about an association between epilepsy, its treatment, and bone health are increasing in the literature. Comorbidities and lifestyle habits may also be associated with bone health. The medical care of people with epilepsy should include an evaluation of bone health, and when necessary, protective/therapeutic measures should be taken.

Key words: Epilepsy; fracture; bone health; osteomalacia; osteoporosis; rickets.

Epilepsi kronik bir rahatsızlık olup, toplumdaki sıklığı %1 kadardır. Antiepileptik ilaç tedavisi halen tedavinin ana unsuru olmaya devam etmektedir.<sup>[1]</sup> Epilepsi'nin ve tedavisinin kemik sağlığı üzerine olan etkisi uzun zamandır bilinmekle birlikte, söz konusu etkinin doğurduğu klinik sonuçların kapsamı henüz yeni anlaşılıma başlanmıştır. Bu konuda osteomalazi ve osteoporoz kavramları ön plana çıkar. Osteomalazi kemiğin mineralizasyonunun seçici olarak azaldığı bir bozukluk olup en sık vitamin D eksikliği sonucunda ortaya çıkar.<sup>[2]</sup> Osteomalazisi olan kişiler özellikle alt ekstremitelerinde, ağır bir nesne kaldırmakla şiddetlenen kemik ağrılarından yakınır. Muayenelerinde tibia ön yüzüne basınç uygulayınca duyarlılık, antalgik yürüme paterni ve proksimal kaslarında zaaf saptanabilir.<sup>[2]</sup> Osteoporoz ise yaygın kemik kitlesi kaybını ifade etmekte olup kemiğin mikro-mimari yapısında zayıflama anlamına gelir ve kemik fraktürlerine yatkınlık ile seyreder.<sup>[3]</sup> Epilepsisi olan kişilerde osteoporoz için 1.7 ila 3.8 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmektedir.<sup>[4]</sup>

Kemik kalsiyum ve kollajen matriksten oluşur. Kalsiyum homeostazisini etkileyen bozukluklar kemik yapısını ve işlevini etkiler. İnsanda kalsiyum metabolizması karmaşık olup iki hormonal unsur tarafından düzenlenir: Vitamin D ve pa-

ratiroid hormon. Vitamin D diyetle ve güneş ışığına maruz kalma sonrasında cilt yolu ile edinilir. Vitamin D'nin başlıca diyet kaynakları tahıllar ile balık yağıdır. İnsan vücudunda vitamin öncülleri önce karaciğerde hidroksile edilerek 25-hidroksi-vitamin D3 oluşturulur(plazma ölçülebilen kısmı). 25-hidroksi-vitamin D3 böbrekte tekrar hidroksile edilir. Son ürün 1.25-dihidroksi-vitamin D3 olup vitaminin aktif formudur; bağırsaktan kalsiyum emilimine, kemikten kalsiyum serbestleştirilmesine aracılık eder; paratiroid bezlerinden paratiroid hormon salınımı üzerine negatif feed-back uygular. Paratiroid hormon ise kemikten kalsiyum serbestleştirilmesine aracılık eder.<sup>[3]</sup>

İnsanın yaşam süreci boyunca kemik mineral yoğunluğu dönemleri tanımlanmıştır (Şekil 1). Herhangi bir yaşta kemik mineral yoğunluğu, erken yaşlarda ulaşılmış olan tepe kemik kitlesinin ve kemik kaybı hızının bir işlevidir. Tepe kemik kitlesi öncelikli olarak genetik unsurlar tarafından, bunun ötesinde beslenme ve fizik egzersiz (yük bindiren egzersizler) gibi etmenler tarafınca belirlenir.<sup>[3]</sup>

Kemik kaybını hızlandıran birçok unsur<sup>[3,5]</sup> vardır (Şekil 2). Bunların varlığının sorgulanması ve saptanması halinde değiştirilmesi için çaba harcanması gerekir.

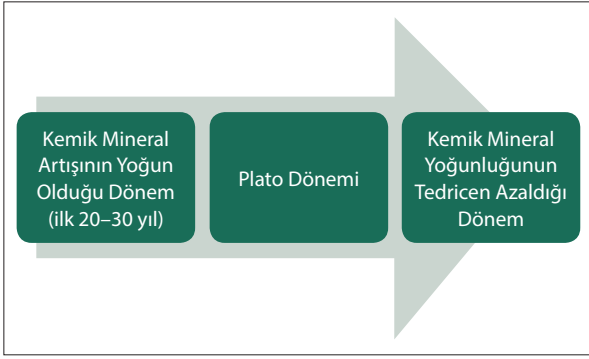
**Geliş (Submitted):** 16.12.2017

**Kabul (Accepted):** 05.02.2018

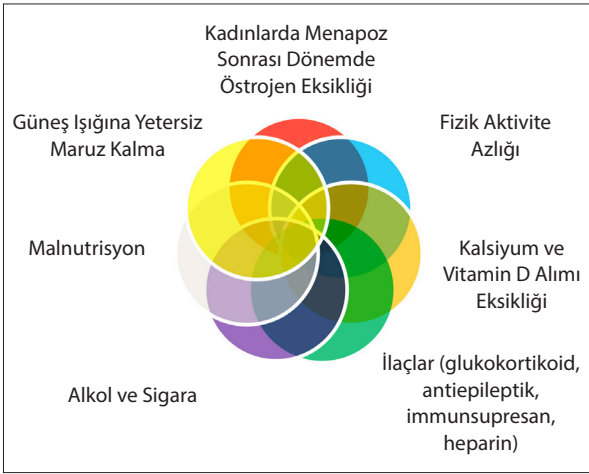
**İletişim (Correspondence):** Dr. Kemal TUTKAVUL

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





Şekil 1. Kemik mineral yoğunluğu dönemleri.



Şekil 2. Kemik kaybını hızlandıran etmenler.

Varılacak son nokta kemik kuvvetinin giderek azalması ve olası spontan fraktürlerdir. Spontan fraktürlerin en sık meydana geldiği yerler kalça, vertebra korpusları ile bileklerdir. Spontan fraktürler sonucunda mortalite artar; uzun süreli morbidite (kronik bel ağrısı ve immobilité sonucu) meydana gelir; sonunda büyük sosyal ve ekonomik yük oluşur.<sup>[3]</sup>

Epilepsi olan kişilerde fraktür riski 2-3 kat artmıştır.<sup>[6]</sup> Bu risk artışının nedenleri arasında düşmeye ve kemiklerin zorlanmaya maruz kalmasına yol açan nöbetler, antiepileptik ilaçların bizatihi kendisi (olasılıkla kemik mineral eksikliği oluşturabilmeleri, sedasyona yol açarak ya da toksik doza ulaştıklarında denge sorunu oluşturarak) sayılabilir.<sup>[7-10]</sup>

Literatürde enzim-indükleyen antiepileptik ilaçların (örn.: Fenitoin, fenobarbital ve primidon) kemik metabolizması üzerine yan etkilerinin varlığı konusunda tutarlı sonuçlara ulaşılmıştır. Bununla beraber karbamazepin ile zayıf enzim indükleyici etkisi olan okskarbazepin'in kemik metabolizmasında değişmeye neden olması iddiası hakkındaki deliller çelişkilidir.<sup>[11-16]</sup>

Valproik asit tedavisi de kemik mineral yoğunluğunda azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu etki vitamin D ile ilişkili mekanizmalardan bağımsızdır.<sup>[11,17]</sup>

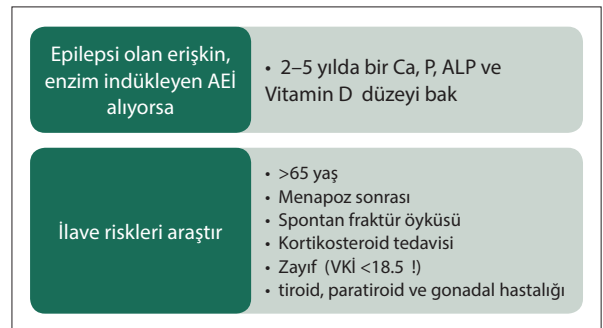
İnsanda yeni antiepileptik ilaç hakkındaki mevcut sınırlı klinik veriler lamotrijin, gabapentin ve levetirasetam kullanımının kemik sağlığı parametrelerinin herhangi biri ile ilişkili olmadığına işaret etmektedir.<sup>[18-20]</sup> Çocuklarda topiramate tedavisi hakkında kemik mineral yoğunluğunu olumsuz şekilde etkilenmiş olabileceğini gösteren sınırlı veriler bulunmaktadır.<sup>[21]</sup>

Ayrıca hastanın birden fazla sayıda antiepileptik ilaç kullanması, bir tane kullanmasına kıyasla fraktür riskini arttırıyor olabilir.<sup>[22]</sup>

Kemik sağlığı riski sadece erişkinler için olmayıp epilepsisi olan çocuklarda da gösterilmiştir: Çocuklarda kemik kitlesinin yetersiz oluşunun, hızlanmış kemik yıkımından ziyade kemik büyümesinin yetersiz oluşundan kaynaklandığına inanılmaktadır.<sup>[13,23,24]</sup> Çocukluk döneminde kemik büyümesindeki yetersizlik raşitizme ya da osteomalaziye veya basitçe boy atma ve gelişme sürecinde yetersizliğe yol açabilir. Bundan öte yaşamın erken yıllarında yetersiz kemik büyümesine bağlı olarak tepe kemik kitlesinin düşük kalması, yaşamın ileri aşamalarında osteoporoz oluşması riskinde artışa yol açar.

Epilepsisi olan kişilerde kemik sağlığı için tarama yapılması hakkında genel kabul görmüş kılavuzlar henüz olmasa da bu konuda Birleşik Krallık Ulusal Klinik Seçkinlik Enstitüsü önerileri<sup>[3]</sup> mevcuttur (Şekil 3). Bu önerilerden epilepsisi olan kişilerde kemik sağlığı taraması için yararlanılabilir.

Kemik sağlığını incelemek için en yaygın ve güvenilir tarama yöntemi dual-enerji X-ışını absorbtometri (DEXA) inceleme yöntemidir. DEXA incelemesi rutin olarak menopoz sonrası kadınlarda, prematür over yetersizliği olanlarda, hiper- ya da hipoparatiroidizm olanlarda, uzun süre (>3 ay) glukokortikoid tedavi almış olanlarda, vertebralarda osteoporozun



Şekil 3. Birleşik Krallık Ulusal Klinik Seçkinlik Enstitüsü önerileri (VKİ: Vücut kütle indeksi).

radyolojik kanıtı olanlarda, önceden spontan fraktür öyküsü olanlarda yapılır.<sup>[25]</sup> İki-beş yıldan uzun süredir epilepsisi olan, enzim indükleyen antiepileptik ilaç kullanmakta olan, semptomatik epilepsisi olan ve postmenapozal dönemde antiepileptik ilaç tedavisi başlanacak olan tüm bireylerle DEXA taraması yapılması önerilmektedir.<sup>[26,27]</sup>

Kemik kaybindan korunmak için kişinin düzenli olarak yük bindiren egzersizler (yürüyüş, jogging, basketbol, voleybol, tenis) yapması, uygun beslenmesi (tahıl, balık, peynir, yoğurt, süt, dondurma, yeşil yapraklı sebzeler içermeli), güneş ışığına yeterince maruz kalması, sigara içmekten ve aşırı alkol kullanmaktan kaçınması, denge egzersizleri yapması ve düşmeye karşı tedbir alması (çevre düzenlemesi, uygun ayakkabı, ihtiyaç halinde baston kullanılması) önerilir. Kalsiyum ve vitamin D'nin suplementer alımı için öneriler söz konusu maddelerin günlük diyetle alım miktarının hesaplanmasına dayanmalıdır. Alınması gereken miktar 1200 mg/gün kalsiyum ile 800 IU/gün Vitamin D dir.<sup>[3]</sup>

Konvansiyonel antiepileptik ilaç kullanmakta olan ve epilepsisi olan askerlerde yapılmış olan küçük bir çift-kör, plasebo kontrollü randomize çalışma, haftalık risedronate başlandıktan bir-iki yıl sonra lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunda düzelme ve vertebra fraktürlerinde azalma olduğunu ortaya koymuştur.<sup>[28]</sup> Söz konusu çalışma küçük sayıda hastada ve sadece erkeklerde yapılmıştır; bu sebepten epilepsisi olan tüm bireylere rutin olarak bifosfonat verilmesi önerilemez. Öte yandan, kemik mineral yoğunluğu osteoporotik düzeyde olan, önceden spontan fraktürü olan ya da osteoporoz riski altında olan kişilere bifosfonat verilmesi mutlaka düşünülmelidir. Bu durumlarda tedavi stratejisi Endokrinoloji konsültasyonu sonrasında belirlenir.

Kemik mineral yoğunluğu azalmış olan ve epilepsisi olan tüm kişilerde, kemik sağlığını olumsuz yönde etkilemeyen bir antiepileptik ilaç seçmek üzere hastanın almakta olduğu ilaçlar gözden geçirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34(3):453-68. [CrossRef]
2. Alison M Pack, MD Elizabeth Shane, MD. Antiepileptic drugs and bone disease. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/antiepileptic-drugs-and-bone-disease?search=Antiepileptic%20drug%20and%20bone%20disease.%20Web%20&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/antiepileptic-drugs-and-bone-disease?search=Antiepileptic%20drug%20and%20bone%20disease.%20Web%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Accessed Mar 14, 2018.
3. Singh G. Management of Medical Comorbidity Associated with Epilepsy. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr, editors. *The Treatment of Epilepsy*. 4th ed. Wiley Blackwell; 2016. p. 245-58.
4. Beerhorst K, van der Kruijs SJ, Verschuure P, Tan IY, Aldenkamp AP. Bone disease during chronic antiepileptic drug therapy: general versus specific risk factors. *J Neurol Sci* 2013;331(1-2):19-25. [CrossRef]
5. Carlson C, Anderson CT. Special Issues in Epilepsy: The Elderly, the Immunocompromised, and Bone Health. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(1 Epilepsy):246-61.
6. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005;112(5):277-86. [CrossRef]
7. Shen C, Chen F, Zhang Y, Guo Y, Ding M. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Bone* 2014;64:246-53. [CrossRef]
8. Vestergaard P, Tigarar S, Rejnmark L, Tigarar C, Dam M, Mosekilde L. Fracture risk is increased in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1999;99(5):269-75. [CrossRef]
9. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58(9):1348-53. [CrossRef]
10. Persson HB, Alberts KA, Farahmand BY, Tomson T. Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(7):768-72. [CrossRef]
11. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995;127(2):256-62. [CrossRef]
12. Akin R, Okutan V, Sarici U, Altunbas A, Gökçay E. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998;19(2):129-31. [CrossRef]
13. Sheth RD. Bone health in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 2:S30-5. [CrossRef]
14. Cetinkaya Y, Kurtulmuş YS, Tutkavul K, Tireli H. The effect of oxcarbazepine on bone metabolism. *Acta Neurol Scand* 2009;120(3):170-5. [CrossRef]
15. Koo DL, Hwang KJ, Han SW, Kim JY, Joo EY, Shin WC, et al. Effect of oxcarbazepine on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2014;108(3):442-7. [CrossRef]
16. Lin CM, Fan HC, Chao TY, Chu DM, Lai CC, Wang CC, et al. Potential effects of valproate and oxcarbazepine on growth velocity and bone metabolism in epileptic children- a medical center experience. *BMC Pediatr* 2016;16:61. [CrossRef]
17. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001;57(3):445-9. [CrossRef]
18. 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.
19. Leung A, Ramsay E. Effect of topiramate on bone resorption in adults. *Am Epilepsy Soc Abstr* 2006;2:150.
20. Ali Il, Herial NA, Horrigan T, Kellough L, Tietjen GE. Measurement of bone mineral density in patients on levetiracetam monotherapy. *Am Epilepsy Soc Abstr* 2006;3:211.
21. Zhang J, Wang KX, Wie, Y, Xu MH, Su JM, Bao YG. et al, Effect of topiramate and carbamazepine on bone metabolism in chil-

- dren with epilepsy. *Chin J Contemp Paediatr* 2010;12:96–8.
22. Carbone LD, Johnson KC, Robbins J, Larson JC, Curb JD, Watson K, et al. Antiepileptic drug use, falls, fractures, and BMD in postmenopausal women: findings from the women's health initiative (WHI). *J Bone Miner Res* 2010;25(4):873–81.
  23. Samaniego EA, Sheth RD. Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14(4):196–200. [\[CrossRef\]](#)
  24. Sheth RD, Binkley N, Hermann BP. Progressive bone deficit in epilepsy. *Neurology* 2008;70(3):170–6. [\[CrossRef\]](#)
  25. Watts NB. Understanding the Bone Mass Measurement Act. *J Clin Densitom* 1999;2(3):211–7. [\[CrossRef\]](#)
  26. Sheth RD, Harden CL. Screening for bone health in epilepsy. *Epilepsia* 2007;48 Suppl9:39–41. [\[CrossRef\]](#)
  27. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008;17(2):181–6. [\[CrossRef\]](#)
  28. Lazzari AA, Dussault PM, Thakore-James M, Gagnon D, Baker E, Davis SA, et al. Prevention of bone loss and vertebral fractures in patients with chronic epilepsy-antiepileptic drug and osteoporosis prevention trial. *Epilepsia* 2013;54(11):1997–2004.