



# Duygudurum Düzenleyicilerin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

Meliha Zengin<sup>1</sup>, Lut Tamam<sup>2</sup>, Gonca Karakuş<sup>3</sup>

## ÖZET:

Duygudurum düzenleyicilerin kemik metabolizması üzerine etkileri

Duygudurum bozuklukları genel toplumda yaygın görülen ve kronik seyirli bir hastalıktır. Duygudurum bozukluklarının akut dönem ve koruyucu sağaltımında lityum ve bazı antiepileptik ilaçlar (valproik asit, karbamazepin ve lamotrijin) duygudurum düzenleyici olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Hastalığın kronik seyri ve bu ilaçların uzun süreli kullanımı sonucu hastalarda pek çok yan etki gözlenebilmektedir. Bu değişik yan etkilerin bazıları çok sık görülmediği için ya da üzerinde yeterince durulmadığı için gözden kaçabilmektedir. Bu sık gözden kaçan yan etkilerden biri de duygudurum düzenleyicilere bağlı kemik metabolizması ile ilgili yan etkilerdir. Literatürde duygudurum düzenleyicilerin kemik metabolizması üzerine etkilerini araştıran çalışma sayısı nispeten azdır. Bu ilaçların bir kısmı antiepileptik (valproik asit, karbamazepin, lamotrijin) olarak da kullanıldığından konuyla ilgili yapılan çalışmalarda da çoğunlukla daha çok epilepsi hastaları ve pediatrik yaş grubuna odaklanılmıştır. Bu ilaçların erişkin kemik metabolizması üzerine etkileri ve bu etkilerin mekanizmaları henüz tam anlaşılmış değildir. Dolayısıyla böyle bir tabloyla karşılaşıldığında ne yapılması gerektiğiyle ilgili kesin bir algoritma oluşturulmamıştır. Her hasta için yarar ve zarar oranı göz önünde bulundurularak hastalar sık aralıklarla izlenmelidir. Bu yazıda duygudurum düzenleyici ilaç kullanımı ile kemik metabolizması arasındaki ilişki, bu ilaçlara bağlı sekonder osteoporozun gelişim mekanizması, bu yan etkilerden korunma yolları ve sağaltım yöntemleri tartışılarak, gözden geçirilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Duygudurum düzenleyicileri, valproat, kemik metabolizması, karbamazepin, lamotrijin, lityum

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:305-311**

## ABSTRACT:

Influence of mood stabilizers on bone metabolism

Mood disorders are common and chronic disorders in general population. During acute episodes and chronic treatment of mood disorders, lithium and several antiepileptic drugs (i.e. valproic acid, carbamazepine and lamotrigine) are used as mood stabilizers. Many different adverse effects could be observed during the chronic course of these disorders due to long term drug treatment. Because of their rare prevalence and insufficient evaluation, some of these adverse effects could be missed by the physician. One of such adverse effects is the influence of mood stabilizers on bone metabolism. There is relatively scarce number of research about the influence of mood stabilizers on bone metabolism in literature. Since some of these drugs are also antiepileptic drugs (valproic acid, carbamazepine, lamotrigine), the studies conducted on this issue mainly involved epileptic patients in pediatric age group. The influence and the mechanism of action of these drugs on adult bone metabolism has not been yet clarified. Thus there is not any exact treatment algorithm that could be used among such patients. For all patients, risk and benefit ration of the drugs should be estimated and drugs should be used accordingly. In this paper, the relationship between mood stabilizer drug use and bone metabolism, the mechanism associated with the development of secondary osteoporosis, prevention of such adverse effects and treatment procedures have been discussed and reviewed briefly.

**Key words:** mood stabilizers, valproate, bone metabolism, carbamazepine, lamotrigine, lithium

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:305-311**

<sup>1</sup>Dr., <sup>2</sup>Doç. Dr., <sup>3</sup>Yrd. Doç. Dr., Çukurova Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri AD, Adana-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Lut Tamam, Çukurova Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri AD, Adana-Türkiye

Telefon / Phone: +90-322-338-6060/3204

Elektronik posta adresi / E-mail address: ltamam@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 3 Mart 2009 / March 3, 2009

**Bağıntı beyanı:**  
M.Z., L.T., G.K.: yok.

**Declaration of interest:**  
M.Z., L.T., G.K.: none.

## GİRİŞ

Duygudurum bozuklukları genel toplumda yaygın görülen ve kronik seyirli bir hastalıktır (örneğin tek uçlu depresyon için yaşam boyu ve yıllık yaygınlığı sırasıyla %4.9 - %2.7, bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı ortalama %1) (1). Duygudurum bozukluklarının akut dönem ve koruyucu sağaltımında lityum ve bazı antiepileptik ilaçlar (valproik asit, karbamazepin ve lamotrijin) duygudurum düzenleyici olarak sıklıkla kullanılır (1). Hastalığın kronik seyri ve bu ilaçların uzun süreli kullanımı sonucu hastalarda pek çok istenmeyen yan etki gözlenmektedir.

Bu değişik yan etkilerin bazıları çok sık görülmediği

için ya da üzerinde yeterince durulmadığı için gözden kaçabilmektedir. Bu sık gözden kaçan yan etkilerden biri de duygudurum düzenleyicilere bağlı kemik metabolizması ile ilgili yan etkilerdir. Literatürde duygudurum düzenleyicilerin kemik metabolizması üzerine etkilerini araştıran çalışma sayısı nispeten azdır. Bu ilaçların bir kısmı antiepileptik (valproik asit, karbamazepin, lamotrijin) olarak da kullanıldığından konuyla ilgili yapılan çalışmalarda da çoğunlukla daha çok epilepsi hastaları ve pediatrik yaş grubuna odaklanılmıştır (2,3,4).

Bu yazıda duygudurum düzenleyici ilaç kullanımı ile kemik metabolizması arasındaki ilişki, bu ilaçlara bağlı sekonder osteoporozun gelişim mekanizmasının ortaya

konması, ve ilaca bağlı osteoporoz tanısı, korunma yolları ve sağaltım yöntemlerinin değerlendirilerek tartışılması amaçlanmıştır.

## Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler

Kemik metabolizması üzerinde etkili başlıca faktörler kalsiyum, fosfat, D vitamini, paratiroid hormon (PTH) ve gün ışığıdır. Kalsiyum ve fosfat kemik oluşumunda rol alırken D vitamini, PTH ve gün ışığı ara basamaklarda rol alır. Vitamin D, kalsiyumun gastrointestinal emiliminde ve kemik dokusunun oluşumunda rol alır. Başlıca D vitamini kaynakları diyet (vitamin D2) ve gün ışığıdır (Vitamin D3). Vitamin D, karaciğerde 25-hidroksivitamin D (1,25[OH]D)'ye sonra da böbrekte de en aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksivitamin D(1,25[OH]2D)'ye dönüşür. Vitamin D karaciğer ve böbrekte metabolize edilir, başlangıçta aktif metabolitlerine sonra da inaktif metaboliti olan kalsitriol asite dönüşür. PTH, paratiroid bezinden salgılır ve serum kalsiyumunu düzenler. Serum kalsiyumu düştüğünde, PTH kan kalsiyumunu yükseltmek için kemik yıkımını veya rezorpsiyonunu artırır.

Kemik rezorpsiyonu ve kemik formasyonu markerları kanda ve idrarda ölçülebilir. Kemik rezorpsiyon markerları kemik yıkımını ve osteoklast (kemik yıkımından sorumlu hücreler) aktivitesini gösterirken, kemik formasyon markerları osteoblast (kemik yapımından sorumlu hücreler) aktivitesinin göstergesidir. Bazı kemik hastalıklarında, örneğin osteoporozda kemik rezorpsiyonu formasyondan daha fazladır (2).

Kemik formasyon markerları alkalen fosfataz, prokolajen ve osteokalsindir. En sık kullanılanı alkalen fosfatazdır. Kemik ve karaciğer, serum total alkalen fosfataz kaynaklarının başında yer alır. Osteokalsin ve prokolajen tip 1 molekülleri osteoblast hücrelerden salgılır. Osteokalsin, küçük nonkollajenöz bir proteindir, kemik dokusu ve dentine spesifiktir. Kemik rezorpsiyonu için kullanılan markerlardan tip 1 kollajenin çapraz bağlı karboksi-terminal telopeptidi (yarıklanmayla oluşur) serumda, hidroksiprolin ise idrarda ölçülebilir.

## İlaçlara Bağlı Kemik Metabolizması Bozuklukları

Antikonvülzan ilaçların kullanımıyla ilişkili metabolik

kemik hastalıkları; bir uçta kemik döngüsünün hızlandığı, kemik mineral yoğunluğunun normal sınırlarda olduğu asemptomatik seyirli bir durum ile diğer uçta PTH konsantrasyon yüksekliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kırık riskinin arttığı bir yelpazede yer alan heterojen bir grup bozukluktur (5,6).

İlaçlar kemik metabolizmasını 3 ana yolla etki edebilir: 1) osteoklast aktivitesinin artması ve kemik döngüsünün indüklenmesi; 2) osteoblastik yeni kemik oluşumunun baskılanması; 3) normal osteoid mineralizasyonunun baskılanması. Bunların yanı sıra antikonvülzan ilaçların kullanımıyla kemik metabolizmasında bazı biyokimyasal anormallikler de ortaya çıkar: Hipokalsemi, hipofosfatemi biyolojik olarak aktif vitamin D metabolitlerinin serum seviyesinde azalma ve hiperparatiroidizm. Ayrıca kemik döngüsü de hızlanır (2).

Hipokalsemi sıklığı antiepileptik ilaç kullanan hastalarda son derece farklı (%3-30) bulunmuştur (7). Araştırmaların bir kısmında bu grup hastalarda 25(OH)D ve 1,25(OH)2D düzeylerinde azalma olduğu bildirilirken (7,8,9), bir kısmında vitamin D düzeylerinin normal olduğu bildirilmiştir (10,11). Antiepileptik ilaç kullanan bayan ve erkeklerde PTH düzeyi açısından kontrollerle karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar da son derece ilginçtir. Çalışmaların bir kısmında ilaç kullananlarda paratiroid hormon düzeyinde yükselme olduğu saptanırken (5,12), bir kısmı değişiklik olmadığını göstermiştir (10,11). Aslında klinik açıdan PTH'nın tek bir ölçümde yüksek çıkmasının çok fazla bir önemi yoktur, çünkü PTH'nın sabah pik yaptığı bir sirkadyen ritmi mevcuttur (13). Ancak PTH sirkadyen ritmindeki uzun süreli değişikliklerin kemik rezorpsiyonunu hızlandırması ve osteoporozda katkıda bulunması klinik açıdan daha önemli olabilir (13).

Antiepileptik alanlarda rastlanabilecek bir başka biyokimyasal anormallik ise idrar ve serumdan bakılan kemik rezorpsiyon ve formasyon markerlarındaki artıştır (10,14). Bazı antiepileptikleri kullananlarda alkalen fosfataz düzeyi artar (7,10). Alkalen fosfataz izoenzimlerinin ölçüldüğü araştırmalarda total alkalen fosfatazdaki artışın çoğunlukla kemik kırıklarına bağlı olduğunu göstermiştir (8,9). Bazı antiepileptikler diğer kemik formasyon markerları olan osteokalsin ve tip I prokolajenin C-terminal uzantı peptidi düzeyini artırır (10,14).

Kemik rezorpsiyonun serumdaki markeri olan tip I kollajenin çaprazbağlı karboksi-terminal telopeptidi ile

idrardaki markeri olan hidroksiprolin uzun süre antiepileptik ilaç alan epilepsi hastalarında artar (10).

### Kemik Mineral Anormallikleri

Antiepileptikler başta olmak üzere çok sayıda ilaç kemik metabolizmasını üzere etkileyerek çeşitli kemik hastalıklarına yol açar. Klinikte bu bozukluklar karşımıza erişkin hasta grubunda osteomalazi ve osteoporoz tablosuyla çıkarken, çocuklarda raşitik kemik anormallikleri şeklinde çıkmaktadır (6,15). Osteoporoz kemik kitlesinde azalma, kemik dokusunun mikromimarisinde bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık riskinin arttığı bir hastalıktır (16). 20-30 yaş aralığında pik düzeye ulaşan kemik mineral yoğunluğu 30 yaşlardan itibaren azalmaya başlar. Buna bağlı olarak kadınlarda menapozda daha sık görülür (2). Kalça, bilek veya klinik açıdan tanı konan osteoporozla ilgili vertebral kırığın yaşam boyu oluşma riski beyaz ırkta kadınlar için %40, erkekler için %13 civarındadır (17).

Osteoporoz için başlıca risk faktörleri arasında beyaz veya sarı ırktan olma, ailede osteoporoz veya kırık öyküsü, yaşlanma, önceki hastalıklar, sedanter yaşam tarzı, düşük kalsiyum alımı, hipogonadizm, iskelet yapısının küçük olması, yetersiz ya da aşırı egzersiz, vitamin D eksikliği, sigara kullanımı, yoğun alkol tüketimi, polidipsi, hiperkortizolizm ve yetersiz güneş ışığı maruziyeti sayılabilir (2,18,19). Duygudurum düzenleyiciler başta olmak üzere pek çok ilaç, kemik metabolizmasıyla ilgili etkileri nedeniyle bu risk faktörleri içerisinde yer alabilir.

Genel olarak bakıldığında osteoporoz 2 türdür: 1) primer osteoporoz (postmenapozal ve yaşla ilişkili osteoporoz); 2) sekonder osteoporoz (belirli ilaçlara veya hastalıklara bağlı). Osteomalazi ise kemik yapısında yumuşamanın olduğu histolojik olarak, osteoid veya mineralize olmamış kemik dokusunun miktar olarak arttığı bir durumdur (20). Serum kalsiyum, fosfat ve aktif vitamin D düzeyleri de düşüktür. Ülkemizde yapılan çalışmalardan birinde uzun süreli antiepileptik kullanımı olan ancak osteomalazi semptom ve bulgusu olmayan 50 hastada kontrollerle kıyaslandığında serum alkalin fosfat ve serum 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular yeterli diyet ve güneş ışığı alan ambulatuvar epileptik hastalarda bile klinik olarak belirti vermeyen kemik metabolizması bozukluğunun (osteomalazi) görülebileceğini göstermiş ve bu konunun önemini vurgulamıştır (3).

### Duygudurum Düzenleyici İlaçlar

#### Lityum

Lityum karbonat bipolar bozukluk tedavisi ve profilaksisinde çok yaygın kullanımı olan bir ilaçtır. Özellikle osteoporoz ve osteomalazi gibi risk faktörleri varsa lityum gibi ilaçlar kullanılırken çok dikkatli olunmalıdır. Çünkü kronik lityum kullanımının hiperparatiroidi, hiperkalsemi ve üriner kalsiyum atılımında artışa yol açtığına dair yapılmış çok sayıda yayın vardır (21,22,23). Lityum tedavisi gören hastalarda hiperparatiroidizm sıklığının %40'a kadar yükseldiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (24). Lityum ile tedavi gören 98 hastaya yapılmış bir çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında her iki önkolda yaşa göre uyarlanmış osteopeni insidansı %16 olarak saptanmış ve bu klinik tabloya hiperkalsemi (%12) ve hipermağnezeminin (%30) de eşlik ettiği belirlenmiştir (25).

Genellikle lityum kullanan hastaların %10'unda yıllar içerisinde iyonize kalsiyum ve PTH seviyesinde artış gözlenir, (23) ancak 6 ay sonra bile yükselmeler gözlenebilir (22). Lityum kullanımına bağlı hiperparatiroidizmin gelişim mekanizmasıyla ilgili çeşitli varsayımlar ortaya atılmıştır. Bunlardan biri; lityumun paratiroid bezine ekstraselüler kalsiyumun girişini ve inozitol fosfat metabolizmasını inhibe ederek, düşük intraselüler kalsiyum düzeyine yanıt olarak PTH düzeyini artırmasıdır (26). İnsanlarda kalsiyum ve sitrat infüzyon testleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, kronik lityum kullananlarda kontrollere göre daha az PTH baskılanması olduğu saptanmıştır (27). PTH'daki artışın gelişim mekanizmasıyla ilgili diğer bir varsayım ise üriner kalsiyum atılımında azalma ilgili olduğudur (33,34). Yine lityumun PTH'ya özgü bir etkiyle intestinal ve renal tübül kalsiyum absorpsiyonunu sağlıklı erkek deneklerde artırdığı bildirilmektedir (28).

Lityumun kemik metabolizmasına nasıl etki ettiği ile ilgili yapılan çalışmalarda pek çok farklı sonuç elde edilmiştir. Daha önce bahsedilen verilerin tersine; Mak ve arkadaşları, artmış idrar kalsiyum atılımına odaklanmış ve lityum tedavisinin kemik rezorpsiyonunu arttırmadığını aksine azalttığını saptamışlardır (22).

Lityum kullanan hastalar ve kontrol grubunun alındığı, hastaların yaş, cinsiyet ve vücut kitle indexlerinin eşlendiği benzer özelliklere sahip 2 kesitsel çalışmada, gruplar arasında lomber vertebra, femur boynu, kalça ve total vücudun kemik mineral yoğunluğu açısından fark bulunamamıştır (22). Lityumun kemik dokusu üzerine

yan etkilerini bu denli masum bulan çalışmaların tam tersine, kemikte birikmesinden dolayı şiddetli osteomalazi ve osteoporoz varlığında kullanımının riskli olabileceği ifade eden yayımlar da mevcuttur (29). Lityum kullanan hastalardaki PTH ve kalsiyum yüksekliği geri dönüşlüdür. Sağaltımın sonlandırılmasıyla serum kalsiyum ve PTH düzeylerinin normale döndüğü pek çok çalışma ile gösterilmiştir (30). Ancak lityumun kemik metabolizması üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılması için dual energy x-ray absorptiometry (DXA) tekniği kullanarak yapılmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Karbamazepin**

Karbamazepin sitokrom P450 enzim sistemini indükleyen, duygudurum bozukluklarının akut ve koruyucu tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir antiepileptiktir. Kemik mineral yoğunluğunda azalma, kemik grafisinde raşitik görünüm, osteomalazi, hipokalsemi, serum alkalen fosfat ve parathormon düzeylerinde artış gibi kemik metabolizması üzerinde bazı yan etkilere sahiptir (31).

Karbamazepin pek çok farklı mekanizma ile kemik metabolizmasını bozar. Bunlardan birincisi D vitamininin yıkımının artması sonucunda eksikliğine yol açmasıdır (7). Hoikka ve arkadaşları, karbamazepinin vitamin D metabolizmasını bozduğunu bildirmişlerdir (32). Sitokrom P450 enzimlerinin indüklenmesi sonucunda 1,25(OH)2D ve 25(OH)D katabolizması hızlanır ve biyolojik inaktif metabolitlerine dönüşür (33). Sonuçta serum fosfat düzeyi ve intestinal kalsiyum absorpsiyonu düşer, sekonder hiperparatiroidizm ortaya çıkar (34). Artan PTH nedeniyle kemikten kalsiyum serbestleşir ve kemik mineralizasyonu bozulur. İkinci mekanizmada ise karbamazepinin kalsiyumun barsaktan emilimini etkileyerek, hipokalsemiye ve hiperparatiroidiye neden olmasıdır (7). Özellikle hiperparatiroidi yoluyla kemik metabolizması bozulur (10). Bir diğer olası mekanizma ise karbamazepinin kalsitonin eksikliğine (35) yol açarak kemik metabolizmasını etkilemesidir. Kalsitonin eksikliği sonucunda kemik yapım ve yıkım döngüsü hızlanır.

Bunların dışında karbamazepin kullanımı sonucunda bazı biyokimyasal anormallikler de tespit edilir. Kalsiyum, fosfat ve 25-OHD seviyelerinde azalma, alkalen fosfat, osteokalsin ve idrar hidroksiprolin seviyelerinde yükselme bunlardan bazılarıdır.

Karbamazepinin kemik metabolizması üzerine önemli etkilere yol açmadığını gösteren çalışmaların (36) yanı sıra

ra ciddi yan etkilere yol açtığını bildiren çalışmalar da vardır. Karbamazepin kullanan hastalarda volumetrik kemik mineral yoğunluğunda kısmen azalma ve kemik çevriminde artış bunlardan bazılarıdır (10). Tjellesen ve arkadaşları (37,38,39) karbamazepin kullanan ayaktan 30 epilepsi hastasını dahil ettikleri bir çalışmada, kalsiyum konsantrasyonunda azalma ve total alkalen fosfat düzeyinde yükselme olduğunu, 25(OH)D konsantrasyonunda ise değişme olmadığını saptamışlardır. Bu sonuçların tam tersine karbamazepin kullanan hastalarda 10 haftanın sonunda kemik formasyonu ve rezorpsiyonu markerlarında belirgin yükselmenin saptanmadığı bildirilmiştir (2). Yine karbamazepin kullanan erişkin hastalarda kemik mineral yoğunluğu DXA yöntemiyle değerlendirildiğinde önemli derecede azalma olmadığı gösterilmiştir (10).

Karbamazepin ile ilgili çelişkili sonuçların olması altında bu ilacın kemik metabolizması üzerine etkisinin henüz yeterince aydınlatılmadığını göstermektedir.

### **Valproik Asit**

Valproik asit, hepatik sitokrom P450 enzimini indüklemeyen ve çok nadir osteoporozla yola açar. Buna rağmen kronik olarak valproik asit kullanan çocuklarda osteoporoz geliştiğini bildiren pek çok yayın vardır (40,41). Valproik asit renal kalsiyum ve fosfat kaçağı yoluyla osteoporozla yola açar, "Fanconi sendromu" denen bu durum geri dönüşlüdür (42). Yine vitamin D eksikliği durumlarında bazı antiepileptiklerin (valproik asit ve lamotrijin) osteopenik değişikliklere ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açtığını ileri sürülmüştür (42).

Kemik metabolizması indekslerinin değerlendirildiği erken dönem çalışmalarında valproat alan hastalarda belirgin bir bozukluk bildirilmemiştir (7,8,9). Ancak Boluk ve arkadaşları epilepsi tanılı 50 kadın ve erkek hastayla çalışmış. Çalışmaya ortalama 7.7 yıldır valproik asit kullanan hastalar alınmış. 6 ay sonunda kontrollerle karşılaştırıldığında uzun dönem valproik asit kullanımının kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açtığını göstermişlerdir. Yine serum PTH, alkalen fosfat ve fosfat seviyelerinin valproat kullananlarda daha yüksek olmasına rağmen normal referans aralığında kaldığını ve kemik mineral yoğunluğundaki değişikliklerle ilişkisiz olduğunu saptamışlardır (42).

### **Lamotrijin**

Lamotrijin yeni kullanıma giren bir antiepileptik oldu-



ğu için kemik metabolizması üzerine etkisiyle ilgili çalışma sayısı son derece azdır.

Lamotrijin ve diğer yeni antiepileptiklerin kemik metabolizması üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada belirgin bir anormallik saptanmamıştır (43). Epileptik çocuklarda lamotrijinin yalnız veya valproik asit ile kombine kullanımını arasında fark olmaksızın kemik yoğunluğu ve kemik formasyonunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (44).

## Tanı ve Takip

Duygudurum düzenleyici kullanan hastalarda kemik metabolizması bozukluklarının takip ve tedavilerinin nasıl olacağına dair ortak bir kılavuz mevcut değildir. Böyle bir kılavuz oluşturulması altta yatan nedenlerin, risk faktörlerinin, hastalığın seyrinin anlaşılmasını bağlıdır.

Hasta eğitimi; kemik mineral dansitesini etkileyen yaşam tarzı ile ilgili faktörler (sigara ve alkol kullanımının azaltılması, uygun bir diyet, egzersiz ve dikkatli bir güneş ışığı maruziyeti) kadar önemlidir (45). Ayrıca antiepileptik ilaç kullananlarda kemik yoğunluğunda değişiklik ve kırık riski normal popülasyona göre çok daha genç yaşlarda ortaya çıkar (45).

Heller ve Sakhaee (46) uzun süre antiepileptik ilaç kullanması planlanan hastaların başlangıç kemik dansitometresi, serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinin ölçülmesini önermiştir. Eğer biyokimyasal incelemelerde ve kemik mineral yoğunluğunda bir anormallik saptanırsa, 25-OHD ve PTH seviyeleri gibi kemik döngüsü markerlarına bakılması ve bir uzman görüşüne başvurulmasını önermiştir. Bazı araştırmacılar ise serum 25-OHD düzeyinin periyodik olarak bakılmasının klinik takipte kullanılabileceğini önermiştir (45). Genç erişkinlerde kemik mineral yoğunluğu ölçümünün ne sıklıkta yapılması gerektiğine dair açık veriler olmamakla birlikte tedavi başlangıcında ve sonrasında 2 yıl arayla ölçüm yapılması uygun görülmüştür (45).

Osteoporoz tanısı çoğunlukla kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi ile konur. Çünkü osteoporoz tanısı koyacak spesifik bir biyokimyasal değer yoktur. Bazı durumlarda biyokimyasal değerler normal sınırlarda iken hastalığın tek göstergesi azalmış kemik yoğunluğudur (47). Ancak DXA cihazı ile yapılan ölçümde T skoru -2.5'un altında ise osteoporoz, -1.0 ve -2.5 arasında ise osteopeni tanısı konur. T skoru hastanın kemik mineral yoğunluğunu cinsiyet ve etnik yapıya göre pik kemik yoğunluğu ile karşılaştırır. Osteomalazinin en önemli biyokimyasal bul-

guları; belirgin hipokalsemi, PTH düzeyinde anlamlı derecede yükselme, alkalin fosfataz seviyesinin artması ve 25-OHD düzeyinde azalmadır. Antiepileptik ilaçlara bağlı osteoporoz ve osteomalazi ayrımının yapılabilmesi için kemik biyopsisi gerekmektedir.

## Tedavi

Literatürde antiepileptiklerle ilgili kemik hastalıklarında kalsiyum ve D vitamini desteği, bifosfanatlar, hormon replasman tedavisi, selektif östrojen modülatörleri ve kalsitonin gibi çeşitli tedavi yöntemlerinin etkin olduğu bildirilmiştir (2).

Bu tür ilaçların kullanımının kemik metabolizmasını ne kadar etkileyeceği bilinmediğinden bazı araştırmacılar profilaktik D vitamini ve kalsiyum kullanımını önermektedir (2,46). Düşük kemik yoğunluğu açısından riski olan, diyetle yeterli kalsiyum ve D vitamini alamayacak olan psikiyatrik bozukluğu olan hastalara erişkinlerde 1500 mg elementel kalsiyum ve 400-800 IU vitamin D desteği önerilir (31).

Osteoporoz tedavisi: Vitamin D 2000-4000 IU/gün dozunda verildiğinde biyokimyasal anormalliklerde ve kemik mineral yoğunluğunda düzelmeyi sağlar. Alternatif olarak düşük dozlarda 25-OHD verilmesi de hastalığın tedavisinde düşünülebilir (48).

Osteomalazi tedavisi: Osteoporozla göre osteomalazi tedavisinde çok daha yüksek dozlarda D vitamini kullanılmalıdır. 3-4 hafta boyunca 5000-15000 IU/gün vitamin D verilmelidir. Serum 25-OHD düzeyi 30 ng/ml'nin üzerine çıkarılmalıdır. Bu tedaviye yanıt olarak 1-3 hafta içerisinde serum kalsiyum ve fosfor değerleri normaleşir (49) ancak serum alkalin fosfataz ve kemik formasyon/rezorbsiyon markerları aylar boyunca yüksek kalabilir. Kemik mineral yoğunluğu 6 - 12 ay içerisinde normale döner (47).

## SONUÇ

Bu ilaçların kemik metabolizması üzerine etkileri hala tam olarak bilinmemektedir. Dolayısıyla böyle bir tabloyla karşılaşıldığında ne yapılması gerektiğiyle ilgili kesin bir algoritma oluşturulmamıştır. Her hasta için yarar ve zarar oranı göz önünde bulundurularak etkin oldukları en düşük dozda kullanılmalı ve mümkünse hastalar sık aralıklarla izlenmelidir. Sık kullanılan bu grup ilaçların etki mekanizmalarını daha yakından tanımak için çok daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Kaynaklar:**

1. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Lippincott WW, 2007, USA.
2. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 24-29.
3. Yürekli V, Akkuş S, Akhan G, Tamer MN, Yönden Z. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2005; 12: 34-37.
4. Öner N, Kaya M, Karasalihoğlu S, Karaca H, Çeltik C, Tütüncüler F. *J. Pediatr. Child Health.* 2004; 40: 470-473.
5. Bouillon R, Reynaert J, Claes JH, Lissens W, De Moor P. The effect of anticonvulsant therapy on serum levels of 25-hydroxy-vitamin D, calcium, and parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975; 41: 1130-1135.
6. Hahn TJ, Halstead LR. Anticonvulsant drug-induced osteomalasia: alterations in mineral metabolism and response to vitamin D3 administration. *Calcif Tissue Int* 1979; 27: 13-18.
7. 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; 230:569-577.
8. Skillen AW, Piederes AM. Serum gamma glutamyl transferase and alkaline phosphatase activities in epileptics receiving anticonvulsant therapy. *Clin Chim Acta* 1976; 72: 245-251.
9. Okesina AB, Donaldson D, Lascelles PT. Isoenzymes of alkaline phosphatase in epileptic patients receiving carbamazepine monotherapy. *J Clin Pathol* 1991; 44: 480-482.
10. Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, et al. Bone mineral density measured by dual-energy- x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on anti-epileptic drugs. *J bone Miner Res* 1994;9:631-637.
11. 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; 58:1348-1353.
12. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1003-1009.
13. El Hajj Fuleihan G., Klerman EB, Brown EN, Choe Y, Brown EM, Czeisler CA. The parathyroid hormone circadian rhythm is truly endogenous: a general clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 281-286.
14. Verroti A, Greco R, Morges G, Chiarelli F. Increased bone turnover in epileptic patients treated with carbamazepine. *Ann Neurol* 2000; 47: 385-388.
15. Ashworth B, Horn DB. Evidence of osteomalacia in an out patient group of adult epileptics. *Epilepsia* 1977; 18: 37-43.
16. Consensus development conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90:107-110.
17. Chrischilles EA, Shireman T, Wallace R. Costs and health effects of osteoporotic fractures. *Bone* 1994; 15: 377-386.
18. Tannirandorn P, Epstein S. Drug-induced bone loss. *Osteoporos Int* 2000; 11:637-659.
19. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1607-1618.
20. Dent CE, Richens A, Rowe DFJ, Stamp TC. Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Br Med J* 1970; 4: 69-72.
21. Plenge P, Rafaelsen O. Lithium effects on calcium, magnesium and phosphate in man: effects on balance, bone mineral content, fecal and urinary excretion. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 66: 361-373.
22. Mak T, Shek C, Chow C, et al. Effects of lithium therapy on bone mineral metabolism: a two-year prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3857-3859.
23. Christiansen C, Baastrup PC, Lindgreen P, Transbol I. Endocrine effects of lithium. II. Primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrin* 1978; 88: 528-534.
24. Stancer HC, Forbath N. Hyperparathyroidism hypothyroidism and impaired renal function after 10 to 20 years of lithium treatment. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1042-1045.
25. Christiansen C, Baastrup PC, Transbol I. Osteopenia and dysregulation of devalend cations in lithium-treated patients. *Neuropsychobiology* 1975;1:344-354.
26. McHenry CR, Stenger DB, Racke F. Investigation of calcium induced hidrolisis of phosphoinositides in normal and lithium treated paratyroid cells. *Am J Surg* 1995;170: 484-487.
27. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, Fuleihan GE. Alterations in paratyroid dynamics in lithium treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2844-2848.
28. Lazarus JH, Davies CJ, Woodhead JS, Walker DA, Owen GM. Effect of Lithium on the metabolic response to paratyroid hormone. *Miner Electrolite Metab* 1987;13: 63-66.
29. Leutgeb U; Lithium and its effects on the endocrine system, bones and peripheral nerves-a current review. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1995; 63: 149-161.
30. Franks RD, Dubovsky SL, Lifshitz M, et al. Long-term lithium carbonate therapy causes hyperparathyroidism. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1074-1077.
31. Samaniego EA, Sheth RD. Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. *Semin Pediatr Neurol.* 2007; 14:196-200.
32. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007;18: 129-142.
33. Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. *N Engl J Med* 1972; 287: 900-904.
34. Hahn TJ. Bone complications of anticonvulsants. *Drugs* 1976; 12: 201-211.
35. Ramsa yRD, Slater JD: Effects of antiepileptic drugs on hormones. *Epilepsia* 1991; 32(Ek 6): 60-67.

36. Akin R, Okutan V, Sarici U, Altunbas A, Gokcay E. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 129-131.
37. Tjellesen L, Christiansen C. Serum vitamin D metabolites in epileptic patients treated with 2 different anti-convulsants. *Acta Neurol Scand* 1982; 66: 335-341.
38. Tjellesen L, Nilas L, Christiansen C. Does carbamazepine cause disturbances in calcium metabolism in epileptic patients? *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 13-19.
39. Tjellesen L, Gotfredsen A, Christiansen C. Effect of vitamin D2 and D3 on bone-mineral content in carbamazepine-treated epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1983; 68:424-428.
40. Kroger H, Kotaniemi A, Vaino P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992; 17: 75-85.
41. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995; 127: 256-262.
42. Boluk A, Guzelipek M, Savlı H, Temel I, Ozışık HI, Kaygusuz A. *Pharmalogical Research* 2004; 50: 93-97.
43. Stephen LJ, McLennan AR, Harrison JH, et al. Bone density and epileptic drugs: a case controlled study. *Seizure* 1999; 8: 339-342.
44. 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; 42:1141-1147.
45. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007;18: 129-142.
46. Heller HJ, Sakhac K. Anticonvulsant-induced bone disease: a plea for monitoring and treatment. *Arch Neurol* 2001;58:1352-1353.
47. Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy & Behavior* 2004;5:41-47.
48. Stamp TCB, Round JM, Haddad JG. Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. *Br Med J* 1972;4: 9-12.
49. Kruse K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr* 1995; 126: 736-737.