

Bipolar Bozuklukta Karbamazepin Kullanımına Bağlı Gelişen Osteopeni: Bir Olgu Sunumu

Dr. İbrahim Eren¹, Dr. İkbâl Çivi¹

ÖZET:

BİPOLAR BOZUKLUKTA KARBAMAZEPİN KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN OSTEOPENİ: BİR OLGU SUNUMU

Karbamazepin duygudurum bozukluklarının tedavisinde etkin olan antikonvülzan bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda karbamazepinin kemik metabolizmasında değişiklikler yaptığı bildirilmektedir. Kırık riskinin artması kemik metabolizması bozukluklarının en ağır klinik sonucudur. Karbamazepine bağlı kemik metabolizması bozukluğunun mekanizması net olarak açıklanamamakla beraber değişik mekanizmalar önerilmektedir. Bu yazıda bipolar I bozukluğu olan ve karbamazepin kullanımından sonra osteopeni gelişen bir kadın hasta sunulmaktadır. Karbamazepin kullanan hastalar özellikle osteoporoz risk faktörleri de varsa dikkatli değerlendirilmelidir. Bu hastalarda belli aralıklarla kemik metabolizması göstergeleri kontrol edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: bipolar bozukluk, karbamazepin, osteopeni, kemik mineral yoğunluğu

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:151-154

ABSTRACT:

CARBAMAZEPINE INDUCED OSTEOPENIA IN BIPOLAR DISORDER: A CASE REPORT

Carbamazepine is an effective anticonvulsant drug in treatment of mood disorders. Alterations in bone metabolism have been reported with carbamazepine. The most severe clinical consequence of bone metabolism disorder is increased risk of fractures. Mechanisms of carbamazepine-associated bone disease are not clearly elucidated; hence, several mechanisms have been proposed for the bone effects of carbamazepine therapy. Here, we report a female patient with bipolar disorder who had developed osteopenia after treatment of carbamazepine. Patients who are using carbamazepine should be evaluated carefully, if there are other risk factors for osteoporosis. In these patients, bone metabolism markers should be assessed at certain intervals in these patients.

Key Words: bipolar disorder, carbamazepine, osteopenia, bone mineral density

Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:151-154

GİRİŞ

Karbamazepin duygudurum bozukluklarının akut ve koruyucu tedavisinde etkinliği gösterilmiş antikonvülzan bir ilaçtır. Genelde iyi tolere edilmekle birlikte kemik iliği süpresyonu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, ataksi, deri döküntüsü karbamazepinin en sık görülen yan etkileridir (1). Epileptik hastalarda yapılan çalışmalarda karbamazepinin kemik metabolizması bozukluklarına yol açtığı bildirilmektedir (2-4). Karbamazepine bağlı en sık görülen kemik metabolizması anormallikleri azalmış kemik mineral yoğunluğu, kemik grafisinde raşitik görünüm, osteomalazinin histolojik bulguları, hipokalsemi, serum alkalin fosfataz ve parathormon konsantrasyonlarında artıştır (5-8).

Rieger-Wettengl ve ark. karbamazepin kullanan hastalarda volumetrik kemik mineral yoğunluğunda hafif derecede azalma ve histomorfometrik olarak kemik çeviriminde artış bulguları olduğunu bildirmişlerdir (9). Diğer bir çalışmada karbamazepin alan kadın hastaların kemik mineral yoğunluğunda azalma bildirilmiştir (10). Verroti ve ark. karbamazepin alan erkek has-

talarda tedavi öncesi ve tedaviden bir yıl sonra yaptıkları değerlendirmelerde ve tedaviden sonra kemik çevirimini gösteren kemik yıkım ve yapım göstergelerinin yükselmiş olduğunu bulmuşlardır (11). Karbamazepin kullanan hastalarda, osteopeni ve osteoporoz, kırıklara yatkınlık oluşturması nedeniyle klinik önem taşımaktadır. Karbamazepinin kemik metabolizması bozukluklarına yol açtığını gösteren bu çalışmaların aksine karbamazepinin kemik metabolizması üzerinde önemli etkilere yol açmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (12,13). Bu yazıda bipolar bozukluğu olan ve karbamazepine bağlı osteopeni gelişen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

N.K., 34 yaşında kadın hasta. Yüksek okul mezunu ve bir kurumda memur olarak çalışmaktaydı. 2 yıl önce eşi ile eşinin kumar sorunu nedeniyle boşanmıştı. Halen, babası ve 10 yaşındaki erkek çocuğu ile birlikte yaşıyor. İlk hastalığı 1986 yılında psikotik özellik gösteren manik dönemle başlamıştı. Hastanede 40 gün yatırılarak, antipsikotik ilaçlarla tedavi edilmişti.

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Çünür 32100, Isparta, Türkiye.

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. İbrahim EREN, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Çünür 32100, Isparta, Türkiye.
Tel: +90 (246) 211 2403 / +90 (532) 486 7588 Fax: +90 (246) 237 1762
E-mail: drieren@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 28.05.2002

Hastaneden çıktıktan 1 ay sonra ilaçları kesilmişti. 1995 yılına kadar ilaçsız iyilik dönemi tanınılıyordu. 1995 yılında 20 gün süren manik dönem gelişmiş ve tedavisiz kendiliğinden düzelmisti. Manik dönemden hemen sonra depresif dönem gelişmiş, bu dönemde 20 mg/gün fluoksetin başlanmış, tedavinin ikinci ayından sonra tamamen düzelmiş ancak kendi isteği ile 1 yıl süreyle fluoksetin 20 mg/gün kullanmıştı. 1998 yılında kontrol amacıyla gittiği psikiyatri uzmanı lityum başlamıştı. Bulantı, kusma, halsizlik gibi yakınmalar ortaya çıkması üzerine lityum kesilip, karbamazepin 400 mg/gün başlanmış ve 600 mg/gün'e çıkılmıştı. Karbamazepini düzenli olarak günlük 600 mg kullanmış, karbamazepin kan seviyesi 6-8 µg/mL arasında seyretmişti. 2000 yılı Ocak ayında depresif bir dönem geçirmiş, bu dönemde karbamazepin tedavisine ek olarak sitolapram 20 mg/gün eklenmiş, 5 aylık antidepresan tedavisinden sonra sitolapram kesilip, karbamazepin tedavisine devam edilmişti. İki yıldan beri iyilik dönemi içerisinde olan hasta Mart 2001 tarihinden itibaren kliniğimiz duygudurum bozuklukları biriminde, günlük 600 mg karbamazepin tedavisi ile izlenmekteydi. Hastanın Haziran 2002'de karbamazepin kan seviyesi 7.83 µg/mL olarak bulundu. Annesinde geçirilmiş depresif bozukluk öyküsü mevcuttu. Günde 10 adet sigara içmekte olan hastanın başka bir madde kullanımı öyküsü, fiziksel bir hastalığı mevcut değildi ve karbamazepin dışında ilaç kullanmıyordu. Hasta birimimizde izlenirken bel ağrısı yakınması nedeniyle yapılan araştırma esnasında L2-L4 vertebraların kemik mineral yoğunluğu 0.92 g/cm² olarak bulundu ve nükleer tıp uzmanı tarafından osteopeni olarak değerlendirildi. Bu dönemden önce hastanın bir yakınması bulunmuyordu. Osteopeni tablosunu araştırma amacıyla hasta, fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğine sevk edildi. Burada yapılan rutin biyokimya, hemogram, osteokalsin, idrar deoksipiridinolin, idrar ve serum kalsiyumu (Ca⁺⁺), paratiroid hormon (PTH), serbest T₃, serbest T₄, TSH, folliküler dönem estradiol, progesteron ve FSH (follikül stimüle edici hormon) seviyeleri normal olarak bulundu. Yapılan testlerin toplu sonuçları Tablo 1'de toplu olarak görülmektedir. Has-

tanın kemik metabolizmasını bozacak bir hastalığı, endokrin bir bozukluğunun ve karbamazepinden başka kullandığı bir ilacın bulunmaması ve menstrüel döngüsünün normal olması ve yapılan biyokimyasal, endokrinolojik testlerin normal bulunmasından dolayı osteopeninin karbamazepine bağlı olduğu sonucuna varıldı. Hastaya kalsitonin, D vitamini ve Ca⁺⁺ tedavisi ile 6 ay sonra kemik yoğunluğu ölçümü önerildi.

TARTIŞMA

Kemik mineral yoğunluğu genetik, hormonal, ve çevresel faktörler tarafından etkilenir. Sigara kullanımı, bedensel yetersizlik, yetersiz kalsiyum alımı ve bazı ilaçların kullanımı kemik mineral dansitesini olumsuz etkileyen çevresel faktörler arasında sayılabilir (14). Bipolar bozuklukların tedavisinde kullanılan karbamazepinin kemik mineralizasyonunu bozduğu bildirilmektedir (2-4). Mineralizasyon bozukluğu osteoporoza neden olur ve kırıklara yatkınlık sağlar (15).

Bu olguda osteopeninin karbamazepin kullanımına bağlı olduğunu göstermek amacıyla, ilacın kesimi ardından hastanın kemik yoğunluğunun takip edilmesi planlandı. Hastanın tedaviye verdiği yanıtın iyi olması, hastanın tedaviden memnun olması ve kestiğimizde yerine koymak zorunda olduğumuz lityum ve sodyum valproat gibi ilaçların da kemik metabolizmasını bozmaları nedeniyle karbamazepin kesilmedi. Osteopeninin karbamazepine bağlı olduğu sonucuna, osteopeni yapan diğer nedenlerin, öykü fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile dışlanmasıyla varıldı. Literatürde karbamazepinin kemik metabolizmasını bozduğunun gösterilmesi, osteopeninin karbamazepine bağlı olabileceğini destekler niteliktedir. Tek bir olgunun teknik ve istatistiksel açılarından bakıldığında, rastlantısal olması da olasıdır. Ancak bu risk bütün olgu sunumları için bir handikap olarak karşımıza çıkmaktadır. Biz bu birlikteliğin genç, başka hastalığı olmayan, başka ilaç kullanmayan, endokrin ve biyokimyasal tetkikleri normal olan bir hastada rastlantısal olmadığını, osteopeninin karbamazepine bağlı geliştiğini düşünmekteyiz.

Tablo 1. Olgunun biyokimyasal, hematolojik ve endokrinolojik incelemelerinin toplu sonuçları.

Kan		Endokrin Testler	
Ca ⁺⁺	.7 mg/dL	sT3	2.73 pg/ml
Kreatinin	0.5 mg/dL	sT4	0.86 pg/ml
ALP	63U/L	TSH	1.096 mIU/ml
PO ₄	3.5 mg/dL	PTH	25.6 pg/ml
		Estradiol	84.63 pg/ml
		Progesteron	1.14 ng/ml
		FSH	8.42 mIU/ml
İdrar		Tam Kan Sayımı	
Ca ⁺⁺	3.1 mg/dL	Hb	13.4 g/dL
Deoksipiridinolin	7.84 nmol/mmol kreatinin	BK	5470/ mm ³
Kreatinin	39.3 mg/dL	KK	4.010.000/mm ³
Osteokalsin	9.9 ng/mL	Htc	38.5 (%)

Karbamazepinin kemik metabolizması bozukluğuna hangi mekanizma ile yol açtığı tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, birçok mekanizmanın rolü olduğu düşünülmektedir. Bunlardan birincisi karbamazepine bağlı D vitamini eksikliğidir. D vitamini kemik gelişimi ve metabolizması için gereklidir (19). D vitamini eksikliği, karbamazepinin CYP 450 enzim sisteminin indüksiyonu sonucunda, D vitamininin yıkımının artması ve D vitamininin hidroksilasyonunun azalmasına bağlıdır (16-18). D vitamininin aktif metaboliti olan ve göstergesi olarak kabul edilen serum 25-hidroksi vitamin D (25-OHD) seviyesinin karbamazepin alan hastalarda azaldığı bildirilmiştir (17,20-22). Azalan D vitamini aktivitesi hipokalsemiye ve dolaşımdaki PTH seviyesinin artmasına neden olmaktadır. Artan PTH kemikten kalsiyum serbestleşmesine yol açmakta ve bu olay da kemik mineralizasyon bozukluğu ile sonuçlanmaktadır.

Karbamazepin kullanan hastalarda kalsiyum, fosfat ve 25-OHD seviyelerinde azalma, alkalin fosfataz, osteokalsin seviyeleri gibi kemik yapım ve idrar hidroksiprolin seviyesi gibi kemik yıkım göstergelerinde yükselme bildirilmiştir (17,23-25).

Karbamazepin kalsiyumun barsaklardan emilimini etkileyerek, kemik hücrelerini direk olarak da etkileyebilir. Azalmış kalsiyum emilimi hipokalsemi ve PTH hipersekresyonuna neden olur (17). Hiperparatiroidizm, karbamazepinin kemik metabolizması bozukluğu yapmasında olası mekanizmalardan biridir (10). Hiperparatiroidi, kemik yıkımını aktive eder ve bunun sonucunda kemik yapımı da uyarılır. Bununla birlikte son yapılan bir çalışmada karbamazepin alan hastalarda D vitamini ve PTH seviyelerinin normal olmasına rağmen, kemik yapım ve yıkım göstergelerinde yükselme olduğu bildirilmiştir (11). Bizim hastamızda da yaptığımız testler normal sınırlar içindeydi. Bununla birlikte bir olgu ile yorum yapmak yanıltıcı olacaktır.

Karbamazepine bağlı kemik bozukluğunu açıklayan son mekanizma kalsitonin eksikliğidir. Kalsitonin tiroid bezinde üretilir ve osteoklastların aracılık ettiği kemik yıkımını inhibe eder. Karbamazepinin kalsitonin

eksikliği yapması *invivo* ve *invitro* olarak gösterilmiştir (26). Kalsitonin eksikliği kemik yapım ve yıkım döngüsünü hızlandırır.

Uzun zamandır karbamazepin ve diğer antiepileptiklerin kemik hastalıklarına yol açmasında D vitamininin sitokram enzim sistemine bağlı yıkımı en olası mekanizma olarak düşünülmüştür. Bununla birlikte özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu kuramla çelişen bulgular da elde edilmiştir. Bu noktada tek bir mekanizma açık olarak ortaya konamamakta ve karbamazepine bağlı kemik hastalıklarına çoğul mekanizmaların neden olabileceği düşünülmektedir.

Antiepileptiklere bağlı kemik hastalıklarına özellikle hastanede yatan, postmenapozal kadın, yaşlı erkek ve çocuk hastaların daha duyarlı oldukları bilinmektedir. Bununla birlikte bizim sunduğumuz hastada osteopeni gelişmesi, genç hastalarda da karbamazepinin kemik metabolizmasını bozabileceğini göstermektedir. Karbamazepin diğer antiepileptiklerle birlikte kullanıldığında, tek başına kullanıldığından daha fazla mineralizasyon bozukluğuna neden olmaktadır (17,23).

Kemikte oluşan mineralizasyon bozukluğu D vitamini ve kalsiyumla tedavi edilmektedir. Bu nedenle erken dönemde farkedilerek D vitamini ve kalsiyum desteği yapılırsa, mineralizasyon bozukluğu gelişmesi önlenir. Bu sebeple sık izlem, osteopeni gelişmesini önceden farketmeye ve koruyucu önlem alınmasını olanaklı kılar. Karbamazepin alan hastalarda kemik yoğunluğu, kan 25-OHD, idrar ve kan kalsiyum seviyeleri; yaş, cinsiyet ve diğer osteoporoz risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak sıklığı belli aralıklarla izlenmelidir. Mümkünse, karbamazepin; risk faktörü olan hastalarda kemik metabolizmasını bozan diğer ilaçlarla birlikte kullanılmamaya özen gösterilmiştir.

Bu olgu sunumu naturalistik bir çalışma olduğu için, eksik yönleri olmakla birlikte, paylaşılmasının yararı olacaktır. Amacımız sık kullandığımız bu ilacın, iyi bilinmeyen bir etkisine dikkatlerin çekilmesidir. Ancak daha fazla örneklem üzerinde yapılacak kontrollü ve çift-kör araştırmalarla bu konu aydınlatılabilir kanısındayız.

Kaynaklar:

1. Pellock J.M. Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia* 1987;28(Suppl. 3):64-70.
2. Hoikka V, Alhava EM, Karjalainen P. Carbamazepine and bone mineral metabolism. *Acta Neurol Scand* 1984;69:77-80.
3. O'Hare JA, Duggan B, O'Driscoll D, Callaghan N. Biochemical evidence for osteomalacia with carbamazepine therapy. *Acta Neurol Scand* 1980;62:282-286.
4. Tjellesen L, Nilas L, Christiansen C. Does carbamazepine cause disturbances in calcium metabolism in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1983;68:13-19.
5. Kafali G, Erselcan T, Tanzer F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children ages 6 and 12 years. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38:93-98.
6. Crosley CJ, Chre C, Berman PH. Rickets associated with long-term anticonvulsant therapy in a pediatric outpatient population. *Pediatrics* 1975;56:52-57.
7. Keck E, Gollnick B, Reinhardt D, Karch D, Peerenboom H, Kruskemper HL. Calcium metabolism and vitamin D metabolite levels in children receiving anticonvulsant drugs. *Eur J Pediatr* 1982;139:52-55.
8. Christiansen C, Rodbro P, Tjellesen L. Pathophysiology behind anticonvulsant osteomalacia. *Acta Neurol Scand* 1983;94:21-28.
9. Rieger-Wettengl G, Tuttlewski B, Stabrey A, Rauch F, Herkenrath P, Schauseil-Zipf U, Schoenau E. Analysis of the musculoskeletal system in children and adolescents receiving anticonvulsant monotherapy with valproic acid or carbamazepine. *Pediatrics* 2001;108:E107.

10. Välimäki M J, Tiihonen M, Laitinen K, Tähtelä R, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C, Mäkelä P, Tunninen R. 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. Verrotti A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in epileptic patients treated with carbamazepine. *Ann Neurol* 2000;47:385-388.
12. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney SRN, Hobbs GR, Riggs JE, Bodensteiner JB. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995;127:256-262.
13. 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.
14. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-1686.
15. Pack AM, Morrell MJ. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15:633-642.
16. Tomita S, Ohnishi J-I, Nakano M, Ichikawa Y. The effects of anticonvulsant drugs on vitamin D3-activating cytochrome P-450-linked monooxygenase systems. *J Steroid Biochem Molec Biol*. 1991;39:479-485.
17. 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 outpatients with epilepsy. *Q J Med* 1986;230:569-577.
18. Perucca E. Clinical implications of hepatic microsomal enzyme induction by anti-epileptic drugs. *Pharmacol Ther* 1987;33:130-144.
19. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *AJP-Renal Physiol* 1999;277:157-175.
20. Hoikka V, Alhava E M, Karjalainen P, Keränen T, Savolainen K E, Riekkinen P, Korhonen R. Carbamazepine and bone mineral metabolism. *Acta Neurol Scand* 1984;69:77-80.
21. Stamp TCB, Round JM, Haddad JG. Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. *BMJ* 1972;4:9-12.
22. Tjellesen L, Nilas L, Christiansen C. Does carbamazepine cause disturbances in calcium metabolism in epileptic patients? *Acta Neurol Scand* 1983;68:13-19.
23. Bouillon R, Reynaert J, Claes J H, Lissens W, De Moor, P The effect of anticonvulsant therapy on serum levels of 25-hydroxyvitamin D, calcium, and parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:1130-1135.
24. O'Hare JA, Duggan B, O'Driscoll D, Callaghan N. Biochemical evidence for osteomalacia with carbamazepine therapy. *Acta Neurol Scand* 1980;62:282-286.
25. Bogliun G, Beghi E, Crespi V, Delodovici L, d'Amico P. Anticonvulsant drugs and bone metabolism. *Acta Neurol Scand* 1986;74:284-288.
26. Ramsay, R E; Slater, J D Effects of antiepileptic drugs on hormones. *Epilepsia* 1991;32(Suppl. 6):60-67.