

## Antiepileptiklerin (Difenilhidantoin ve Karbamezapin) Serum Ca ve Mg Düzeyleri Üzerine Olan Etkisi

Dr. Cemil Çelik, Dr. Musa Kazım Onar,  
Dr. Türker Kutluay, Dr. Cafer Marangoz

Ondokuz Mayıs Üniv.Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, Ondokuz Mayıs Üniv.Tıp Fak.Nöroloji Anabilim Dalı ,Ondokuz Mayıs Üniv.Tıp Fak.Fizyoloji Anabilim Dalı

GATA Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

✓Epilepsili hastalarda antikonvulsan tedavinin Serum Ca ve Mg düzeylerine olan etkisi araştırıldı. Hiç tedavi görmemiş olan 15 epileptik hastanın tedavi öncesi ve 3 ay tedavi uygulamasından sonra kan örnekleri alındı ve Serum Ca ve Mg düzeylerine bakıldı. Ayrıca kontrol grubu olarak 15 sağlıklı gönüllünün kan serumlarında da Ca ve Mg düzeyleri ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunda ölçülen Ca ve Mg değerleri birbirleriyle mukayese edildiğinde aralarında anlamlı derecede bir fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Aynı şekilde tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunda da Ca ve Mg değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamadı ( $p>0.05$ ).

**Anahtar Kelime:** Difenilhidantoin, karbamezapin, serum Ca ve Mg

**The effects of anticonvulsant medication (Diphenylhydantoin and Carbamazepin) on the serum Ca and Mg levels of epileptics**

✓The effects of Diphenylhydantoin and Carbamazepine of the serum Ca and Mg levels of epileptic patients has been studied. 15 untreated epileptics were followed from the beginning of therapy. The patients blood samples were taken before and after 3 months of anticonvulsant therapy. Healthy control group were consist of 15 volunteers. Patient and healthy control groups serum Ca and Mg levels were measured atomic absorbtion spectrophotometrically. There was no significant differences of Ca and Mg levels in serum between the patient and healthy control groups ( $p>0.05$ ). There was also no significant differences of Ca and Mg levels in serum of patients before and after the anticonvulsant therapy ( $p>0.05$ ).

**Key Words:** Diphenylhydantoin, Carbamazepine, serum Ca and Mg

Eser elementlerinin merkezi sinir sisteminin fonksiyonlarını önemli ölçüde etkilediğine işaret eden çok sayıda çalışma vardır<sup>1,2,3</sup>. Ekstraselüler ortamdaki magnezyum ve kalsiyum konsantrasyonu azaldığında nöronal aktivitenin arttığı ve epileptik nöbetlerin başladığı bilinmektedir<sup>3,4</sup>. Uzun süre antiepileptik alan hastalarda eritrosit magnezyum seviyesinin düştüğü bulunmuştur<sup>2</sup>.

Farmakolojik dozlarda verilen magnezyumun nöronal uyarılma ile sinaptik iletiyi

azalttığı, a. karotis yoluyla verilen kalsiyumun beyincikte nöronal aktiviteyi etkilediği bildirilmiştir<sup>5</sup>.

Diğer taraftan epilepsiye meyilli farelerde serum kalsiyum ve çinko seviyesinin kontrol grubundakine göre düşük olduğu tesbit edilmiştir<sup>3</sup>. Epilepsi tedavisi görmeyen büyük bir grupta serum kalsiyum ve serum magnezyum seviyeleri şimdiye kadar araştırılmamıştır.

Sunulan çalışmanın amacı belirtilen boşluğu doldurmak, yani tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol gruplarında serum kal-

siyum ve magnezyum seviyelerini tesbit edip karşılaştırmaktır.

#### MATERYAL VE METOD

Bu araştırmada hiç antiepileptik ilaç almamış 15 epilepsili hastanın tedaviye başlamadan ve 3 ay süreyle antiepileptik (Difenilhidantion ve Karbamazepin) uygulamasından sonra kan örnekleri alındı. Ayrıca 15 kişilik sağlıklı gönüllü kontrol grubundan da kan örnekleri alındı. Her iki gruptan elde edilen serum örnekleri derin dondurucuda analiz vaktine kadar saklandı. Ca ve Mg tayinleri Perkin Elmer Atomik absorpsiyon Spektrofotometresiyle yapıldı. İstatistik analizler için Student "t" testi kullanıldı.

#### BULGULAR

Tablo 1'de epilepsili grup ile sağlıklı kontrol grubunda ölçülen serum kalsiyum ve magnezyum düzeyleri yer almıştır. 15 kişiden oluşan hasta grubunda yaş ortalaması  $22.3 \pm 11$ , sağlıklı kontrol grubunda ise yaş ortalaması  $23.1 \pm 21$  olarak saptanmıştır.

Serum kalsiyum ve serum magnezyum seviyesi bakımından hasta ve kontrol grupları arasında istatistik açıdan önemli bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 1:** Epilepsili Grup ile sağlıklı Kontrol Grubunda  $Ca^{++}$  ve  $Mg^{++}$  değerleri\* (Ort.  $\pm$  SD)

Grup	n	Yaş	$Ca^{++}$	$Mg^{++}$	P
Epilepsili					
T. öncesi	15	$22,3 \pm 11$	$10,47 \pm 0,69$	$2,06 \pm 0,29$	$> 0.05$
T. sonrası	15	$22,3 \pm 11$	$10,16 \pm 1,19$	$2,00 \pm 0,26$	
Kontrol sağlıklı	15	$23,1 \pm 9,1$	$10,7 \pm 0,8$	$2,09 \pm 0,30$	$> 0.05$

T=Tedavi; \* = mg/100 ml.

Tablo 2'de tedavi maksadıyla difenilhidantoin alan epilepsili hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum kalsiyum ve magnezyum seviyeleri görülmektedir. İki

grup arasında serum kalsiyum ve magnezyum konsantrasyonu bakımından önemli bir fark tesbit edilmedi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 2:** Difenilhidantoin Alan Epilepsili Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası  $Ca^{++}$  ve  $Mg^{++}$  Değerleri\* (ort.  $\pm$ SD)

Grup	n	Yaş	$Ca^{++}$	$Mg^{++}$	P
T. öncesi	7	$20,1 \pm 10,5$	$10,5 \pm 0,9$	$2,07 \pm 0,38$	$> 0.05$
T. sonrası	7	$20,1 \pm 10,5$	$10,7 \pm 1,1$	$1,99 \pm 0,36$	$> 0.05$

T=Tedavi; \* = mg/100 ml.

**Tablo 3:** Karbamazepin Alan Epilepsili Hastalarda Tedavi öncesi ve Tedavi Sonrası Ca<sup>++</sup> ve Mg<sup>++</sup> Değerleri (Ort. ±SD)

Grup	n	Yaş	Ca <sup>++</sup>	Mg <sup>++</sup>	P
T. öncesi	8	24,3±13,4	10,38±0,4	2,09±0,2	> 0,05
T. sonrası	8	24,3±13,4	9,71±1,2	2,02±0,2	> 0,05

T=Tedavi; \* = mg/100 ml.

Tablo 3'de görüldüğü gibi tedavi amacıyla karbamazepin alan epilepsili hastaların, tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum kalsiyum ve magnezyum seviyeleri arasında istatistik açıdan bir fark yoktur (p>0.05)

#### TARTIŞMA

Sunulan çalışmada epilepsili hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum kalsiyum ve serum magnezyum konsantrasyonları arasında önemli bir fark bulunmadı. Epilepsi tedavisi için karbamazepin ve difenilhidantoin alan iki grubun serum kalsiyum ve magnezyum seviyeleri ile sağlıklı kontrol grubundan ve tedavi öncesi epilepsili gruptan elde edilen değerler arasında istatistik açıdan anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuçlar daha önceki bazı çalışmalarda elde edilen bulgular ile uyuşmamaktadır<sup>6</sup>. Christiansen ve ark.<sup>6</sup>, antiepileptik alan hastalarda serum magnezyum seviyesinin anlamlı ölçüde düştüğünü buldular. Sunulan çalışmada karbamazepin ve özellikle difenilhidantoin alanlarda serum magnezyum seviyesi anlamsız ölçüde düşük bulundu ki, Steidl ve ark.<sup>2</sup> da serum magnezyumu için aynı sonuçları varmışlardı. Antiepileptiklerin serum magnezyumundan çok alyuvarlardaki magnezyum seviyesini etkileyip, anlamlı ölçüde azalttıkları tesbit edilmiştir<sup>2</sup>.

Deney şartlarında ekstraselüler magnezyum konsantrasyonu düşürüldüğünde spontan epileptiform deşarjların meydana geldiği ileri sürülmüştür<sup>4</sup>. Diğer taraftan, gerek klinik bulgulara<sup>7,8</sup> gerekse deneysel çalışmalara<sup>2,9</sup> göre ekstraselüler magnezyum seviyesi düşünce sinir sisteminde uyarılma eşiği düşmekte ve epileptiform ak-

tivite görülmektedir.

Beyin omurilik sıvısında (BOS) magnezyum miktarı kandakinden %25 oranında daha fazladır<sup>1</sup>. O halde, beyindeki ve kandaki ekstraselüler magnezyumun ayrı ayrı düzenlendiği ve kandaki seviyenin, magnezyumun epilepsideki durumunu ve rolünü açıklamayacağı söylenebilir. Ayrıca patolojik bir nedenle kan-beyin engeli fonksiyon yapamaz ve normal iyon dağılımını koruyamazsa BOS ve kandaki magnezyum konsantrasyonları değişebilir. Epilepsinin dışında başka bir nörolojik hastalığı olanları çalışma gruplarına katmayarak, belirtilen muhtemel karışıklığı azaltmaya çalıştık.

Çalışmamızda sadece karbamazepin kullananlarda serum kalsiyumu tedavi öncesine ve kontrollere göre önemsiz ölçüde düşük olduğu tesbit edildi. Difenilhidantoin kullananlarda hafif bir düşüş bile görülmedi. Ekstraselüler ortamda iyonize kalsiyum konsantrasyonu düşünce nöronların uyarılması kolaylaşır<sup>10</sup>. Elde ettiğimiz sonuçların aksine, deney hayvanlarında konvulsanların ekstraselüler kalsiyum seviyesini düşürdükleri, karbamazepin gibi epileptik nöbetleri durduran ajanların ekstraselüler kalsiyum seviyesindeki düşüşü önledikleri bildirilmiştir<sup>10</sup>.

Beyin-omurilik sıvısındaki kalsiyum seviyesinin kandakinin yaklaşık yarısı kadar olduğu bilinmektedir<sup>1</sup>. Bu bilgi, beyindeki ekstraselüler kalsiyum ile kandakinin ayrı ve birbirinden az çok bağımsız yollarla düzenlenebileceğini düşündürmektedir<sup>5</sup>. Diğer taraftan, antikonvulsanlar kalsiyum ve magnezyumun serumdakinden çok BOS ve

beyindeki dağılımını etkiliyor olabilirler. Seruma yeteri ölçüde yansımayan böylesi bir etkiyi tesbit etmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Geliş tarihi:** 3.6.1991

**Yayına Kabul Tarihi:** 16.3.1992

### KAYNAKLAR

1. Boğden JD, Triano RA, Joselow MM. Copper, zinc, magnesium and calcium in plasma and cerebrospinal fluid of patients and calcium in plasma and cerebrospinal fluid of patients with neurological diseases. *Clin Chem.* 23:485-489, 1977.
2. Steidl L, Tolde I, Svomova V. Metabolism of magnesium and zinc in patients treated with antiepileptic drugs and with magnesium lactate. *Magnesium*, 6: 284-295, 1987.
3. Stuo D, Akiyama K, Takita H. The relationship between metal ions levels and biogenic amine levels in epilepticmicic. *Brain Res.* 418: 204-213, 1987.
4. Stanton PK, Jones RGS, Mody I, and Heinemann U. Epileptiform activity induced by lowering extracellular  $Mg^{2+}$  ind combined hippocampal-entorhinal cortex slices: Modulation by receptors for neropinephrine and N-methyl-D-aspartate. *Epilepsy Res.* 1: 63-62, 1987.
5. Somjen GG. Interstitial ion concentration and the role of neuroglia in seizures. *electrophysiology of Epilepsy*, schwartzkroin, P.A. and Wheal, H.A. (Eds). Academic Press, London 1984, pp: 303-341.
6. Christiansen C, Neilsen SP, Rodbro P. Anti-convulsant hypomagnesemia. *Br. Med. J.* 1: 198-199, 1974.
7. Hanna S, Harrison M, MacIntyre I, and Fraser R. The syndrome of magnesium daficiency in man. *Lancet*, 2:172-176, 1960.
8. Valle L, Wacker WEC, and Ulmer DD. The magnesium deficiency tetany syndrome in man. *N. Engl. J. Med.* 262: 155-161, 1960.
9. Jones RSG. Ictal epileptiform avents induced by removal of extracellular magnesium in slices of entorhinal cortex are blocked by baclofen. *Exp. Neurol.* 104: 155-161, 1989.
10. Vezzani A, Wu HQ, Angelico P, Stasi MA, and Samarin R. Quinolinic acid-induced seizures, but not nerve cell death, are associated with extracellular  $CA^{2+}$  decrease assessed in the hippocampus by brain dialysis. *Brain Res* 454: 289-297, 1988.