



Antiepileptik Tedaviye Bağlı Gelişen Hipokalseminin Yol Açtığı Dirençli Konvülsiyon

Hakan Oğuztürk*, Muhammet Gökhan Turtay*, Yüksel Kablan**

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Malatya

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya

Yazımızda antiepileptik ilaçların uzun süreli kullanımı sonucunda gelişen hipokalseminin yol açtığı dirençli konvülsiyon olgusu sunulmuştur.

Dört yıldır sodyum valproat, fenitoin ve okskarbazepin almakta olan 37 yaşındaki zihinsel engelli kadın hastanın düzenli ilaç kullanımına rağmen son 3 aydır nöbetleri olmuştur. 30 yıl önce tonik klonik epilepsi tanısı alan hastamıza 7 yaşından beri antiepileptik ilaç (AEİ) verilmekteymiş. İncelemelerimizde, antiepileptik ilaçların serum konsantrasyonlarının terapötik aralık içinde olduğu belirlendi. Serum biyokimyasında alkalin fosfat düzeyi normal olmasına rağmen hipokalsemi saptandı. Hastaya uygulanan kalsiyum ve vitamin D tedavisi sonrası nöbetler kontrol altına alındı. Hipokalsemiye neden olabilecek AİE kullanımı dışındaki nedenler dışlandı.

Uzun süreli AEİ kullanımı sonrası gelişebilen hipokalsemik nöbetler nadirdir. Düzenli AEİ alınmasına rağmen nöbet geliyorsa hastanın kalsiyum düzeyini kontrol etmek gerekir. Kalsiyum metabolizmasına etkisi olan AEİ'leri kullanan hastalarda bu ilaçların yan etkileri yakın takip edilmeli ve gerekli önlemleri alma konusunda geç kalınmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hipokalsemi; Dirençli Konvülsiyon; Acil Servis; Antiepileptik İlaçlar.

Resistant Convulsion Due to Emergent Hypocalcemia Dependent Upon Antiepileptic Treatment

A case of resistant convulsion led by hypocalcemia in association with long-term treatment with antiepileptic drugs has been reported.

A 37-year-old, mentally retarded woman was presented with a 12-month history of loss of seizure control, after being seizure-free for 4 years on a fixed regimen of oxcarbazepine, sodium valproate and phenytoin. She had been institutionalized at the age of 7 years and had received anticonvulsant drugs since she was diagnosed with tonic-clonic epilepsy 30 years ago. On investigation, serum concentrations of the anticonvulsant drugs were within the therapeutic range, indicating adequate medication dosages. Serum biochemistry was consistent with hypocalcemia, normal alkaline phosphatase. Seizure control was regained after serum calcium had been normalized with administration of vitamin D and calcium. All possible etiologic factor for hypocalcemia other than antiepileptic therapy were ruled out.

Hypocalcemic seizures are uncommon long-term therapy with AEDs. Loss of seizure control in a patient stabilized on AEDs is an indication to check the patient's calcium status. Physicians should be aware of this rare but devastating side effect AEDs which influence calcium metabolism and strictly follow up the course to take necessary precautions in early stage.

Key Words: Hypocalcemia; Antiepileptic Drugs; Emergency Department; Convulsion.

Giriş

Bütün uzun süreli tedavilerde olduğu gibi, AEİ'lerle yapılan tedavilerde de çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Antiepileptik ilaçların etkisi ile önemli kemik metabolizma bozuklukları, endokrin ve gastrointestinal sorunlar gelişebilir. Bu ilaçların kronik kullanımı sonucunda serum kalsiyum, fosfat, D vitamini seviyesinde azalma, alkalin fosfat, parathormon düzeyinde yükselme ile osteoporoz ve osteopeni oluşabilecek önemli sorunlardır.¹⁻³ Bu sorunlardan olan hipokalsemi klinikte, asemptomatik seyirden hayatı tehdit eden durumlara kadar ciddi sonuçlara yol açar.

Başvuru Tarihi: 17.08.2010, Kabul Tarihi: 13.10.2010

Bu yazımızda uzun süre fenitoin, sodyum valproat ve okskarbazepin kullanan bir epilepsi hastasında oluşan hipokalsemi ve buna bağlı gelişen dirençli konvülsiyon sunularak bu tür hastalarda uygulanan tedaviye bağlı ortaya çıkan hipokalseminin tekrar benzer sorunlara yol açabileceği vurgulanmak istendi.

Olgu

37 yaşında bayan hasta nöbet geçirme şikayeti nedeniyle acil servisimize getirildi. Öyküsü alınan hastanın ilk kez yedi yaşında epileptik nöbet geçirdiği, bir nöroloji uzmanı tarafından fenitoin sodyum 100 mg/gün başlanıldığı öğrenildi. Bu tedaviye 2006 yılından itibaren nöbet sayısının ve sıklığının artması üzerine 500

Oğuztürk ve ark.

mg/gün sodyum valproat ile okskarbazepin 300 mgr/gün eklenmiş. İlaçlarını düzenli almasına rağmen son 3 aydır hep aynı tarz nöbetler geçirmeye başlamış. İdrar kaçırın, ağzından köpük gelen ve bilinci kapanan hastanın, 2-3 dakika süren kasılmaları sonrası kendine gelmesi 10 dakikayı buluyormuş. Bu nöbetlerin sayısı ise ayda 5-10 arası değişmekteymiş. Son nöbetleri öncekilere benzer şekilde 2-3 dakika sürmüş, toplamda ardı ardına 5 nöbet daha geçirmiş ve bu nöbetler arasında bilinci hiç açılmamış. İlçe devlet hastanesine götürülen hastanın durumunun düzelmemesi üzerine merkez devlet hastanesine sevk yapılmış. İki hastanede toplam 30 mgr diazepam intravenöz uygulanan hastanın nöbetlerinin hala devam etmesi üzerine üniversitemiz acil servisine sevk edilmiş.

Hastanemiz acil servisine getirilen hasta, görüldüğünde konfüzyon tablosu içerisindeydi. Hasta, muayenesi ve tetkikleri yapılırken acil serviste tekrar tonik-klonik nöbet geçirdi. Acilen 1000 mgr fenitoin i.v yükleme yapıldı. Buna rağmen nöbetleri devam eden hasta entübe edildi.

Hastanın birinci derece akrabalarında epilepsi öyküsü yoktu. Tam kan, idrar analizleri ile karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri normaldi. Laboratuvar incelemelerinde; hipokalsemi (4.8 mg/dl) dışında tam kan, sedimentasyon, idrar analizi ve diğer kan biyokimya değerleri normal bulundu. PA akciğer grafisi ve EKG'sinde bir özellik yoktu. Akut dönemde kranial bilgisayarlı tomografi (BT), normaldi. Hastaya kalsiyum glukonat tedavisi başlandı. Sonrasında nöroloji servisine yatırıldı. Hastanın EEG'sinde yorumlanan şiddetli zemin aktivite bozukluğu, jeneralize epileptik anomali ile uyumluydu. Kan valproik asit düzeyi 82 mEq/L (normal sınırlar: 50-100), fenitoin düzeyi 17 mEq/L (normal sınırlar:10-20) idi. Kan kalsiyum düzeyi yükselme eğiliminde olan ve nöbetleri tekrarlamayan hasta yatışının 3. gününde ekstübe edildi. Bu dönemdeki D vitamini değeri normal sınırlarda idi. Dual enerji x-ışını absorpsiyon (DEXA) tekniği değerlendirilmesinde osteoporozla uyumlu sonuç alındı.

Hastamızda AEİ kullanımı dışında, laboratuvar tetkiklerinde hipokalsemiyi açıklayabilecek dikkati çeken bir neden saptanmadı. Hastanın sık nöbetleri uzun süreli fenitoin kullanımı sonucu gelişen hipokalsemiye bağlandı. Fenitoin ve okskarbazepin azaltılarak kesilmesi planlandı. Kranial manyetik rezonans görüntüleme ve BT kontrol tetkikleri normal olan hastanın kalsiyum düzeyi 8.9 mg/dl oldu. Hasta yatışının 10. gününde önerilerle taburcu edildi.

Tartışma

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin intermittan, ani, artmış nöronal hipereksitabilitesinden kaynaklanan,

sıklıkla spontan olarak izlenen ve değişik etyolojilerle ortaya çıkan genellikle kronik bir hastalıktır.^{4,11} Bu yüzden hastalar uzun dönem antiepileptik tedavi almak zorundadır. Bu ilaçların etkin dozlarında ya da birlikte kullanımları önemli yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Birçok kronik yan etki yıllar boyunca tanınamamakta ve bazı olası acil müdahale gereken durumlarında net bir yaklaşım ortaya konamamaktadır. Günümüzde kullanılan ve geliştirilmekte olan AEİ'lerin santral sinir sistemi, kemik iliği, bağ dokusu, genitouriner sistem, gastrointestinal sistem, endokrin ve immün sistem üzerine olan yan etkilerine yönelik birçok çalışma yapılmıştır.¹⁻⁶

Hipokalseminin patogenezinde fenobarbital, valproik asit ve fenitoinin intestinal kalsiyum emilimini azaltması veya inhibe etmesiyle akkiz D vitamini eksikliğine yol açması şeklinde görüş bildirilmiştir.² Böylece hipokalsemi, alkalen fosfat düzeyinde yükselme, parathormon seviyesinde artma meydana gelebilir. Hipokalseminin yanında AEİ'lara bağlı olarak hipofosfatem, normofosfatem ve hiperalkalenfosfatem görülebileceği belirtilmesine karşın,⁷ bizim hastamızda alkalen fosfat ve fosfat değerleri normaldi.

Uzun süreli AEİ kullanımının kalsiyum metabolizmasına bağlı olarak kemik mineral yoğunluğu üzerine de çok çeşitli etkilere sahip olduğu bildirilmektedir.^{2,3,8-11} Bu ilaçların etkisi ile gelişebilecek rahatsızlıklar osteopeni/osteoporoz, osteomalazi ve kemik fraktürleri olarak belirtilmiş, uzun süreli antikonvülzan ilaç alan hastalarda osteomalazi sıklığı %10-30 olarak bildirilmiştir.^{3,9} Bu nedenle takip amaçlı serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri ölçülmesi ve kemik dansitometresi önerilmiştir.⁹ Hastamızda da DEXA tekniği değerlendirilmesinde osteoporozla uyumlu sonuç alındı.

Sonuç olarak, uzun süreli AEİ kullanımı olan hastalarda hipokalsemi ortaya çıkabilmektedir. Epileptik hastalarda kalsiyum metabolizmasına ait bulgular dikkatle izlenmelidir. Hastamızda epilepsi tedavisi sürecinde hipokalsemi saptanması, bu ilacın kalsiyum metabolizması üzerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Literatür bilgilerinde de görüldüğü üzere AEİ'lerin hipokalsemi oluşturma olasılığından dolayı bu ilaçları kullanan hastaların tedavisi düzenlendiğinde kalsiyum seviyesinin düşebileceği de akılda tutularak ve hastaların kalsiyum seviyelerinin düzenli izlenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Kurt A, Kurt ANÇ, Aydın M, Kabakuş N. Karbamezapin ve dirençli hipokalsemi. *Fırat Tıp Dergisi* 2007;12(1):79-80.

Antiepileptik Tedaviye Bağlı Gelişen Hipokalseminin Yol Açtığı Dirençli Konvülsiyon

- Altınbaşak Ş, Baytok V, Duman M, Artar Ö, Burgut HR, Kayrın L. Uzun süreli antiepileptik alan hastalarda kalsiyum metabolizması ve kemik dansitesi. *Epilepsi* 1996;2:139-45.
- Yürekli V, Akkuş S, Akhan G, Tamer MN, Yönden Z. Uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisine bağlı osteomalazi. *Süleyman Demirel Üni. Tıp Fak Derg* 2005;12(2):34-7.
- Edi. Bora İ, Yeni SN, Gürses C, Arman F. *Epilepsi*. Nobel Tıp Kitabevi. 2008;448-62
- Apak İ, Tamam Y, Sevim M, Tamam B. Antiepileptik ilaçların tiroid hormon düzeylerine etkisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2006;33(3):145-52
- İncecik F, Sangün Ö, Melek İ, Duman T. Epilepsi hastalarında valproik asid kullanımının serum proteinleri ve immunglobulinleri üzerine etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2007;29(3):210-14.
- Yeşiltepe Mutlu GR, Vitriuel A, Ağzıkuru T, Cömert S, Edağ GÇ, Akın Y. Antiepileptik tedavi alan çocuklarda serum hormon düzeyleri. *Ege Tıp Derg* 2008;47(1):47-50.
- Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behavior* 2004;5:24-9.
- Ecevit Ç, Aydoğan A, Kavaklı T, Altınöz S. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2004;31:279-82.
- Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demijian S, Sawaya R, Fuleihan GE. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58:1348-53.
- Kelso ARC, Cock HR. Advances in epilepsy. *British Medical Bull* 2004;72:135-48.

İletişim Adresi: Yrd.Doç.Dr Hakan OĞUZTÜRK

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı, MALATYA
0 422 341 06 60/3026
Cep:0505 874 52 04
e-mail: oguzturk@hotmail.com