

# Topiramate Kullanan Epilepsi Hastalarında Üriner Sistem Taşlarının Değerlendirilmesi

## Evaluation of Urinary System Stones with Epilepsy Patients Using Topiramate

Dr. Eser ÖZLEM,<sup>a</sup>  
Dr. Ümmü AYDOĞMUŞ,<sup>a</sup>  
Dr. Alev GÜVEN,<sup>a</sup>  
Dr. Gülşen KÖSE<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Nöroloji Kliniği,  
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma  
Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 04.04.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 22.08.2011

Bu çalışma, 13. Ulusal Çocuk Nörolojisi  
Kongresi ( 24-27 Mayıs 2011, Kapadokya)'nde  
yazılı bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Özlem ESER  
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma  
Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ozlemburak@live.com

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada amaç, nöromodülatör bir ilaç olan topiramatin karbonik anhidraz enzim inhibisyonu sonucu oluşan üriner sistem taşlarının değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Hastanemiz Pediatrik Nöroloji polikliniğinde epilepsi tanısı ile topiramate kullanan hastaların idrar pH'ları, spot idrar kalsiyum/kreatinin oranları, ultrasonografi ile yapılmış üriner sistem görüntülemeleri geriye yönelik olarak değerlendirmeye alındı. **Bulgular:** Yetmiş dört (%53'ü erkek, %47'si kız) epilepsi tanısı ile takipte olan hasta değerlendirildi. Yaş gruplarına göre %69'u 5-15 yaşları arasında idi. Topiramate kullanma süreleri 2-5 yıl arasında değişiyordu. Hastalar ortalama  $4.37 \pm 0.43$  mg/kg/gün topiramate kullanmakta idi. Taş saptanan dört hastada (%5.4) topiramate dozu  $3.75 \pm 0.52$  mg/kg/gün idi. Hastaların idrar pH ortalaması 6.2 idi. Spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı taş ya da kristaloit saptanmış olan hastalarda bakıldı. Hastaların birinde bu oran  $>0.4$  iken diğerlerinde  $<0.4$  idi. Taş açısından doz-süre ve pH arasında istatistiksel ilişki gösterilemedi. **Sonuç:** Son yıllarda ülkemizde yapılan bir çalışmada, pediatrik popülasyonda %1.7 olan üriner taş riski, topiramate kullanan hastalarla yapılan çalışmamızda göreceli olarak artmıştır (%5.4). Belli aralıklar ile hastaların bu yönden de değerlendirilmesi önemlidir. Topiramate alan hastalara sitrat-zengin beslenme ve bol hidrasyon önerilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Epilepsi; topiramate; ürolitiaz

**ABSTRACT Objective:** The aim of this study is to evaluate urinary tract stones as a result of inhibition of the enzyme carbonic anhydrase with a neuromodulator drug topiramate. **Material and Methods:** Patients using topiramate with diagnosis of epilepsy in Pediatric Neurology Clinic, has been taken to assess urinary pH, urinary calcium/creatinine ratios, urinary tract imaging with ultrasound, retrospectively. **Results:** Seventy-four (53% male, 47% female) patients with diagnosis of epilepsy were evaluated. According to age groups, 69% of them were between the ages of 5-15. Topiramate using times ranged from 2-5 years. The patients was using topiramate mean  $4.37 \pm 0.43$  mg/kg/day. Topiramate dose of four (5.4%) patients with urolithiasis was mean  $3.75 \pm 0.52$  mg/kg/day. The mean urinary pH was 6.2. Spot urinary calcium / creatinine ratio was investigated in patients with stone or crystalloid. One of them was  $>0.4$  but others ratio were  $<0.4$ . Associated with stone formation did not show significant relationship between in terms of dose-time and pH. **Conclusion:** In recent years, a study in Turkey about urinary stone risk in the pediatric population was 1.7%, in our study with patients using topiramate there is a relative increase (5.4%). This aspect is important the evaluation of patients with certain ranges. Citrate-rich diet and plenty of hydration should be offered to patients using topiramate.

**Key Words:** Epilepsy; topiramate; urolithiasis

Türkiye Klinikleri J Neur 2011;6(2):47-51

Epilepsi, beyinde aşırı uyarılabilir hale gelmiş bir nöron topluluğunun, yineleyici bir yapıda, anormal deşarjlarına bağlı olarak ani ve geçici motor, duyuşsal, otonomik veya zihinsel bir olayı ile sonuçlanan be-

yinin bir bölümünün veya tamamının fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Epilepsi hastalarının hayatı ve yaşam kalitesi etkilendiği için verilecek antiepileptikler dikkatlice seçilmelidir. Potasyum bromür ile başlayan ve fenobarbital, hidantoin, valproat, karbamazepin ile devam eden antiepileptik ilaçlara son 10 yıldır vigabatrin, okskarbazepin, lamotrijin, gabapentin, tiagabin, topiramamat, levetirasetam ve zonizamid gibi yeni kuşak ilaçlar eklenmiş ve epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.<sup>2</sup>

Topiramamat, voltaja bağımlı Na<sup>+</sup> kanallarını bloke ederek epileptiform deşarjları azaltan, GABA reseptörlerindeki GABA aktivitesini arttıran ve glutamat reseptörlerinin AMPA/kainat alt tipini antagonize eden, monosakkarid D-fruktoz'dan üretilen yeni bir antiepileptiktir. Ayrıca zayıf olarak karbonik anhidraz enzimini de inhibe eder.<sup>3,4</sup> Yeni kuşak antiepileptiklerin eski antiepileptiklere üstünlüğü, yan etkilerinin az olmasına rağmen topiramamat metabolik asidoz ve idrar pH'sını artırarak hiperkalsiüri ve hipositratüriye neden olarak üriner taş oluşum riskini artırır.<sup>5,6</sup>

Ürolitiazis, Türkiye'de pediatrik ürolojik sorunların en yaygın olanlarından biri olup, çocukluk çağında daha nadir görülmekte ve ülkemizde 2005 yılında 2591 pediatrik hastada yapılan çalışmada %1.3 iken, 2009 yılında 1120 pediatrik hastada yapılan çalışmada %1.7 olarak saptanmıştır.<sup>7,8</sup> İdrar pH'sı, potansiyel olarak taş yapıcı solütlerin çözünürlüğünü azaltarak veya arttırarak söz konusu solütlerin idrardaki saturasyonunu etkilemektedir. İdrar pH'sının 6.0'dan yüksek olması ürik asitin, pH'nın 7.5'ten daha fazla olması sistinin çözünürlüğünü arttırmaktadır.

Çalışmamız, yeni tip antiepileptiklerden olan topiramamatın epileptik hastalarda üriner taş değerlendirilmesi için yapılmış geriye yönelik bir çalışmadır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Hastanesi Çocuk Nörolojisi bölümünde epilepsi tanısı ile en az altı aydır topiramamat tedavisi alan ve daha önce idrar yolu enfek-

siyonu ya da hematüri öyküsü, metabolik hastalık öyküsü olmayan 74 hasta dâhil edildi. Yedi hasta epilepsi dışı hastalık tanısı ile topiramamat kullandığından ve bir hastada safra taşı saptandığından çalışmaya alınmadılar. Hastaların yaşı, cinsiyetleri, epilepsi tanı yaşı, nöbet tipleri de değerlendirildi. Topiramamat kullanım süreleri ve dozu, ek antiepileptik ilaç kullanımına bakıldı. Tedavide etkinliğin olması, en az altı aydır nöbetinin olmaması olarak değerlendirildi. Üriner taş riski açısından idrar pH'ı, üriner sistem ultrasonografisi (USG), ailede üriner taş öyküsü değerlendirildi. Üriner sistem USG'de kristaloid ya da taş görünümü olan hastaların spot idrar kalsiyum/kreatinin oranları da değerlendirmeye alındı.

Geriye yönelik kesitsel bir çalışma olup hastaların nöroloji poliklinik kontrolleri sırasında rutin istenen tetkikler dışında ek bir girişimde ya da tedavi değişikliğinde bulunulmadı.

## BULGULAR

Çalışmaya epilepsi tanısı olan ve topiramamat kullanan 39 (%53) erkek, 35 (%47) kız hasta olmak üzere toplam 74 hasta dâhil edildi. Hastaların sadece birinde üriner taş açısından aile öyküsü vardı.

Hastalar 0-1 yaş, 1-3 yaş, 3-5 yaş, 5-10 yaş, 10-15 yaş ve > 15 yaş olmak üzere yaş gruplarına ayrıldı. Yaş grupları ve cinsiyetlerine göre hastaların dağılımı Tablo1' de gösterilmiştir.

Yaş gruplarına göre hastaların 11 (%9.9)'i beş yaş altında iken 63 (%90.1)'ü beş yaş üstünde idi.

Hastaların epilepsi tanı yaşları en fazla 0-3 yaş grubunda olup oranları 0-1 yaşları arasında %45.9 ve 1-3 yaşlarında %18.9 idi ve erkek-kız arasında tanı yaşı açısından anlamlı fark yoktu (p> 0.05).

**TABLO 1:** Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş grubu (yıl)	Erkek (n)	Kız (n)
1-3	1	3
3-5	4	3
5-10	11	10
10-15	14	13
>15	9	6

Nöbet tiplerine göre jeneralize (%78.4), fokal (%8.1) ve diğer (%13.5) olarak sınıflandırıldı. Diğer nöbetler içerisinde infantil spazm ve nöbet tipi tanımlanamayanlar vardı. Hastaların 58 (%78.4)'i topiramate ile birlikte başka bir antiepileptik ilaç kullanıyordu. Sadece topiramate tedavisi ile en az altı aydır nöbet geçirmeme %81 iken, ek antiepileptik ilaç kullananlarda bu oran %53.4 olarak saptandı.

Hastaların topiramate kullanım süresi bir yılın altında, 1-2 yıl, 2-5 yıl ve 5 yılın üstünde olmak üzere dört grupta değerlendirildi ve ortalama kullanım süresi 3 yıl idi (Tablo 2). Taş saptanan hastaların birinde beş yıldan fazla süredir kullanım var iken diğer üçünde bu süre 2-5 yıl arasında idi.

Hastaların aldıkları ortalama topiramate dozu  $4.4 \pm 3.7$  mg/kg/gün (1-25mg/kg/gün), taş saptanan hastaların ortalama topiramate dozu  $3.75 \pm 1$  mg/kg/gün idi (Tablo 3). Üriner taş olan ve olmayan hastalarda, pH değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).

Tüm hastaların idrar pH'ları değerlendirildi, ortalama pH  $6.2 \pm 0.7$ , taş olan hastaların ortalama pH'sı  $6.9 \pm 0.9$  idi. Hastaların kullandıkları ilaç dozları ve süreleri ile idrar pH düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $r^1 = 0.148$ ,  $r^2 = 0.087$ ,  $p > 0.05$ ).

Hastaların üriner sistem USG sonuçlarında, 51 hastada normal bulgular saptanırken 8'inde üriner sistem anomalisi (bifid pelvis, at nalı böbrek vb.),

birinde pelvik dolgunluk, 10'unda kristaloid, 4'ünde taş saptandı. Üriner sistem USG'de anormallik saptanan hastaların hiçbirinde taş saptanmadı.

Spot idrar kalsiyum/kreatinin oranları sadece taş ve kristaloid saptanan hastalarda bakılmıştı (24 saatlik idrar hastaların mental yönden yeterli olmamaları nedeniyle toplanamadı). Dört hastanın ikisinde oran  $< 0.2$ , birinde 0.2-0.4 arasında, birinde 0.4'ün üzerinde idi. Topiramate kullandıkları doz ve süre ile spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı arasında korelasyon saptanmadı ( $r^1 = -0.172$ ,  $r^2 = 0.066$ ,  $p > 0.05$ ).

## SONUÇ

Konvulziyon, çocukluk çağıının en sık görülen ve hastaların hayatını ve yaşam kalitesini etkileyen nörolojik hastalıklarından birisidir. Bu nedenle kullanılacak antiepileptik ilaçlar dikkatlice seçilmesi, nöbet tipi ve ilacın yan etkileri göz önüne alınarak planlanmalıdır.

Nöromodülatör bir ajan olan topiramate, doğal monosakkarid D-fruktozun sülfamat içeren türevidir ve hücresel düzeyde yaygın farmakodinamik etkiler göstermesi nedeniyle diğer antiepileptiklerden farklı bir yapıya sahiptir.<sup>9</sup> Topiramatin primer jeneralize tonik klonik nöbetlerde, sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerin eşlik ettiği veya etmediği, yeni tanı konan ya da tedaviye dirençli parsiyel başlangıçlı nöbetlerde, Angelman sendromu, Lennox-Gastaut sendromu, Rett sendromu, juvenil miyoklonik epilepsi ve infantil spazmda etkili olduğu bulunmuş.<sup>10-18</sup> Klinik çalışmalarda topiramate kullanımıyla ilgili olarak ve dozdan bağımsız en sık gözlenen yan etkiler baş dönmesi, ataksi, somnolans, parestezi, görme bozuklukları iken doz ile bağlantılı olarak en sık yan etkiler anoreksi, kilo kaybı, sinirlilik, yorgunluk, konfüzyon, konsantrasyon güçlüğüdür.<sup>19,20</sup> Topiramate proksimal tübülde karbonik anhidraz enzim inhibisyonu yaparak Na-H<sup>+</sup> değişimini bozar, HCO<sub>3</sub> reabsorpsiyonu engellenir ve hastada metabolik asidoz gelişir. Philippi ve ark.nın yaptıkları çalışmada topiramatin sık bir yan etki olarak metabolik asidoza yol açtığı ve bu nedenle başlamadan önce hastalarda asit-baz durumunun değerlendirilmesi önerilmiştir.<sup>21</sup>

**TABLO 2:** Hastaların topiramate kullanım süreleri.

Süre (yıl)	Hasta sayısı	%
<1	16	21.6
1-2	14	18.9
2-5	33	44.6
>5	11	14.9

**TABLO 3:** Hastaların topiramate dozu ve idrar pH değerleri.

	Taş (-) Ort ±SD	Taş (+)Ort ±SD	p
Doz(mg/kg/gün)	4.4 ± 3.8	3.75 ± 1.0	
pH	6.2 ± 0.7	6.9 ± 0.9	>0.05

SD=Standart deviasyon

Topiramatin idrar pH'sını yükseltmesi beklenen bir durumdur ve hastaların 47'sinde idrar pH 6-7 arasında ve ortalama pH  $6.23 \pm 0.83$  idi. Yapılan çalışmalarda da topiramatin alkali idrara neden olduğu gösterilmiştir.<sup>22,23</sup> Shorvon tarafından 1809 topiramate kullanan hasta ile yapılan çalışmadaki ile benzer olarak, çalışmamızda hastaların topiramate kullanım dozu ve süresi ile idrar pH'ları arasında korelasyon saptanmadı.<sup>23</sup>

Ayrıca topiramate karbonik anhidraz enzim inhibisyonu ve hipositatüriye neden olarak kristalizasyon oluşumunun önlenememesi ayrıca idrarla kalsiyum atılımının artması sonucunda kalsiyum taşı oluşum riski artar. Çalışmamızda taşı olan hastaların spot idrar kalsiyum/kreatinin oranlarına göre ise sadece bir hastada artmış kalsiyum atılımı saptandı, kristaloid saptananların ise tümünde oran  $<0.2$  idi.

Yapılan çalışmalarda topiramate kullananlarda üriner taş riski %1.5 olup normal popülasyona göre ise 2-4 kat artmıştır.<sup>5,24</sup> Erkeklerde ve ileri yaşlarda daha fazla olduğu bildirilmiş. İtalya'da topiramate kullanan Lennoux Gastaut sendromu ile takipli,

yaşları 4-34 arasında değişen 45 hastada %4.5 üriner sistem taşı saptanmıştır.<sup>24</sup>

Shorvon, çalışmasında erişkin hastaların %1.5'inde cerrahi müdahale gerektirmeyen taş bildirmiştir.<sup>23</sup> Naim ve ark, yine erişkinlerde yaptıkları çalışmada ise %10.7 saptanmıştır.<sup>6</sup> Goyal ve ark.nın nörolojik yönden ağır hastalıklı, 24 topiramate kullanan çocuk hastada yaptıkları çalışmada hastaların 13 (%54)'ünde taş saptanmış ve topiramatin eşlik eden presipite edici faktörlerle taş riskini artırdığı belirtilmiştir.<sup>25</sup> Çalışmamızda da daha öncesinde üriner taş öyküsü olmayan 4 (%5.4) hastada taş saptandı.

Bu çalışma ile pediatrik popülasyonda %1.5-1.7 olan üriner taş riskinin, topiramate kullanan hastalarımızda göreceli olarak artmış (%5.4) olduğu gösterilmiştir. Üriner taş riski açısından hastaların idrar tetkiklerinin ve böbrek USG'lerinin belirli aralıklar ile yapılması ve bu yönden dikkatli olunması gerekmektedir. Hastaların bol sıvı almaları, sodyum kısıtlamaları gerekirse sitrat içeren sıvılar (limonata vb.) alması önerilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Tharp BR. An overview of pediatric seizure disorders and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1987;28(Suppl 1):S36-45.
2. Duncan JS. The promise of new antiepileptic drugs. *J Clin Pharmacol* 2002;53(2):123-31.
3. Waugh J, Goa KL. Topiramate: as monotherapy in newly diagnosed epilepsy. *CNS Drugs* 2003;17(13):985-92.
4. Bauer J, Schwalen S. [Topiramate (Topamax). Pharmacological characteristics and current use in epilepsy treatment]. *Nervenarzt* 2000; 71(6):495-501.
5. Lamb EJ, Stevens PE, Nashif L. Topiramate increases biochemical risk of nephrolithiasis. *Ann Clin Biochem* 2004;41(2):166-9.
6. Maalouf NM, Langston JP, Van Ness PC, Moe OW, Sakhaee K. Nephrolithiasis in topiramate users. *Urol Res* 2011;39(4):303-7.
7. Cemil T, Baskin E, Ağras PI, Aldemir D, Türköglü S, Cındık N, et al. [Epidemiology of urolithiasis in childhood and effect of glycosaminoglycans on urinary stone formation]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2005;14(3): 118-25.
8. Akgün C, Kayan M, Tuncer O, Arslan S, Caksen H, Ataş B, et al. The prevalence of urinary lithiasis in children in Van Region, Turkey. *Hiroshima J Med Sci* 2009;58(2-3):61-6.
9. Karamustafalıoğlu O, Demirkıran S. [Use of topiramate in psychiatric disorders]. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2004;14(1):26-37.
10. Karlov VA, Vlasov PN, Freïdkova NV. [Experience in combined topiramate therapy of drug-resistant epilepsy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2003;103(7):21-6.
11. Jayawant S, Libretto SE. Topiramate in the treatment of myoclonic-astatic epilepsy in children: a retrospective hospital audit. *J Postgrad Med* 2003;49(3):202-5.
12. Aykutlu E, Baykan B, Gürses C, Bebek N, Büyükbabani N, Gökyigit A. Add-on therapy with topiramate in progressive myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6(2): 260-3.
13. Kalinin VV, Zheleznova EV, Sokolova LV, Rogacheva TA, Polianskiı DA, Zemlianaia AA. [Topamax monotherapy of partial epilepsy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2004; 104 (7):35-8.
14. Mikaeloff Y, de Saint-Martin A, Mancini J, Peudenier S, Pedespan JM, Vallée L, et al. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2003;53(3):225-32.
15. Buoni S, Zannolli R, Strambi M, Fois A. Combined treatment with vigabatrin and topiramate in West syndrome. *J Child Neurol* 2004;19 (5):385-6.
16. Goyal M, O'Riordan MA, Wiznitzer M. Effect of topiramate on seizures and respiratory dysrhythmia in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2004;19(8):588-91.
17. Franz DN, Glauser TA, Tudor C, Williams S. Topiramate therapy of epilepsy associated with Angelman's syndrome. *Neurology* 2000; 54(5):1185-8.

18. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. *Topiramate YL Study Group. Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S86-90.
19. Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res* 1997;35(4):241-56.
20. Philippi H, Boor R, Reitter B. Topiramate and metabolic acidosis in infants and toddlers. *Epilepsia* 2002;43(7):744-7.
21. Welch BJ, Graybeal D, Moe OW, Maalouf NM, Sakhaee K. Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. *Am J Kidney Dis* 2006;48(4):555-63.
22. Takeoka M, Holmes GL, Thiele E, Bourgeois BF, Helmers SL, Duffy FH, et al. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(3):387-92.
23. Coppola G, Caliendo G, Veggiotti P, Romeo A, Tortorella G, De Marco P, et al. Topiramate as add-on drug in children, adolescents and young adults with Lennox-Gastaut syndrome: an Italian multicentric study. *Epilepsy Res* 2002;51(1-2):147-53.
24. Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996;37(2):18-22.
25. Goyal M, Grossberg RI, O'Riordan MA, Davis ID. Urolithiasis with topiramate in nonambulatory children and young adults. *Pediatric Neurol* 2009;40(4):289-94.