

LONG-TERM ANTIEPILEPTIC DRUG EFFECT ON BONE DENSITY IN
THAI PRE-MENOPAUSAL EPILEPTIC PATIENTS COMPARING
WITH AGE MATCHED HEALTHY CONTROLS

Mr. Rungsan Chaisewikul

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Health Development

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2008

Copyright of Chulalongkorn University

ผลในระยะยาวของยากันชักในหญิงไทยวัยก่อนหมดประจำเดือน
ที่เป็นโรคลมชักต่อมวลกระดูกเปรียบเทียบกับ
หญิงไทยปกติในช่วงอายุเดียวกัน



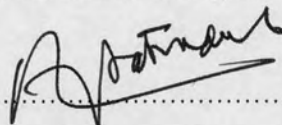
นาย รังสรรค์ ชัยเสวิกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2551
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

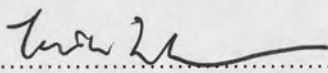
510682


Thesis Title	LONG-TERM ANTIEPILEPTIC DRUG EFFECT ON BONE DENSITY IN THAI PRE-MENOPAUSAL EPILEPTIC PATIENTS COMPARING WITH AGE MATCHED HEALTHY CONTROLS
By	Mr. Rungsan Chaisewikul
Field of Study	Health Development
Advisor	Professor Kammant Phanthumchinda
Co-Advisor	Colonel Dr.Yotin Chinvarun

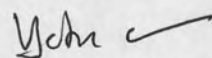
Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

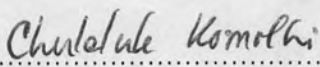

.....Dean of the Faculty of Medicine
(Associate Professor Adisorn Patradul, M.D.)

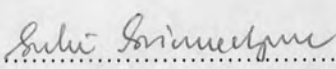
THESIS COMMITTEE


.....Chairman
(Professor Tanin Intragumtornchai, M.D., M.Sc.)


.....Advisor
(Professor Kammant Phanthumchinda, M.D., M.Sc.)


.....Co-Advisor
(Colonel Dr.Yotin Chinvarun, M.D., PhD.)


.....Examiner
(Dr. Chulaluk Komoltri, DrPH)


.....External Examiner
(Professor Sutin Sriussadaporn, M.D.)

รังสรรค์ ชัยเสวีกุล : ผลในระยะยาวของยากันชักในหญิงไทยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่เป็นโรคลมชักต่อมวลกระดูกเปรียบเทียบกับหญิงไทยปกติในช่วงอายุเดียวกัน.

(LONG-TERM ANTIEPILEPTIC DRUG EFFECT ON BONE DENSITY IN THAI PRE-MENOPAUSAL EPILEPTIC PATIENTS COMPARING WITH AGE MATCHED HEALTHY CONTROLS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ศ.นพ.กัมมพันธ์

พันธุ์จินดา, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : พ.อ.ดร.นพ.โยธิน ชินวลัญช์, 75 หน้า.

วัตถุประสงค์หลัก: เพื่อศึกษาว่าการใช้ยากันชักในระยะยาวมีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อมวลกระดูกในหญิงไทยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่เป็นโรคลมชักเปรียบเทียบกับหญิงไทยปกติในช่วงอายุเดียวกันหรือไม่

รูปแบบการศึกษา: การวิจัยเชิงวิเคราะห์ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง

สถานที่ทำวิจัย: คลินิกโรคลมชัก รพ.ศิริราชซึ่งเป็นระดับตติยภูมิและสถานฝึกอบรม

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยโรคลมชักเพศหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนอายุ 20-50 ปีที่ได้รับยากันชัก ≥ 3 ปีและอาสาสมัครหญิงปกติวัยเดียวกันได้รับการสัมภาษณ์ด้วยแบบฟอร์มตามเกณฑ์การคัดเลือกและเกณฑ์การคัดออกและเก็บข้อมูลพื้นฐาน ผู้ป่วยและอาสาสมัครปกติที่ผ่านเกณฑ์การสัมภาษณ์ได้รับการตรวจร่างกายตรวจเลือดตรวจปัสสาวะและตรวจมวลกระดูก ข้อมูลพื้นฐานและผลมวลกระดูกของผู้ป่วยและอาสาสมัครปกติที่ผลการตรวจร่างกายตรวจเลือดตรวจปัสสาวะได้ผ่านเกณฑ์ทั้งหมดจะได้รับการวิเคราะห์และเปรียบเทียบกัน

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 50 รายจากทั้งหมด 57 รายและอาสาสมัครปกติ 51 รายจาก 63 รายที่เข้าร่วมได้ผ่านเกณฑ์รับเลือกเข้าร่วมงานวิจัย ค่าเฉลี่ยมวลกระดูกที่คอกระดูกฟีมอร์ของกลุ่มผู้ป่วยต่ำกว่ากลุ่มปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.064$, 95% CI -0.02 – 0.69) และมีแนวโน้มต่ำกว่าที่อื่นด้วยคือโทรแคนเตอร์ของฟีมอร์กระดูกฟีมอร์โดยรวมและเรเดียส33% ในกลุ่มผู้ป่วยมีจำนวนผู้ที่กระดูกบางหรือพรุนมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญที่กระดูกลัมบาร์ซีที 2-4 ($p = 0.014$) และคอกระดูกฟีมอร์ ($p = < 0.001$) และมีแนวโน้มกระดูกบางหรือพรุนมากกว่าที่อื่นด้วยคือโทรแคนเตอร์ของฟีมอร์กระดูกฟีมอร์โดยรวมเรเดียสส่วนปลายและเรเดียส33%

สรุป: การใช้ยากันชักในระยะยาว ≥ 3 ปีมีผลลดมวลกระดูกลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในหญิงไทยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่เป็นโรคลมชักเปรียบเทียบกับหญิงไทยปกติในช่วงอายุเดียวกันจริง

สาขาวิชา.....การพัฒนาสุขภาพ.....ลายมือชื่อ.....

ปีการศึกษา 2551.....ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

487 50054 30 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEYWORD: BONE MINERAL DENSITY / ANTIEPILEPTIC DRUG / PRE-MENOPAUSAL / EPILEPSY
 RUNGSAN CHAISEWIKUL : LONG-TERM ANTIEPILEPTIC DRUG EFFECT ON BONE
 DENSITY IN THAI PRE-MENOPAUSAL EPILEPTIC PATIENTS COMPARING WITH AGE
 MATCHED HEALTHY CONTROLS. ADVISOR : PROF. KAMMANT PHANTHUMCHINDA,
 CO-ADVISOR : Col. Dr. YOTIN CHINVARUN, 75 pp.

Objectives: To study whether there is significant adverse effect of long-term antiepileptic drug (AED) therapy on bone mineral density (BMD) in Thai ambulatory pre-menopausal epileptic patients in comparison with age range-matched healthy Thai pre-menopausal females.

Design: cross sectional, analytical, observational study.

Setting: Epilepsy Clinic at Siriraj Hospital, a tertiary care and training center

Research Methodology: All pre-menopausal epileptic female patients aged 20-50 years receiving AEDs ≥ 3 years and age matched pre-menopausal healthy female were interviewed with a case record form according to inclusion and exclusion criteria as well as baseline characteristics. All eligible participants had physical exam, blood tests, urine exam and BMD measurement. Baseline characteristics and BMD of finally included patients and controls were then analyzed and compared.

Results: 50 from eligible 57 epileptic patients and 51 from 63 participated controls were included. BMD at femur neck was significantly lower in patients with $p=0.064$, 95% CI -0.02 – 0.69. BMD at other sites, i.e. L 2-4, femur trochanter, femur total and radius 33% tended to lower in patient group. Proportion of osteopenia plus osteoporosis at L 2-4 and femur neck were significantly higher in patients, $p = 0.014$ and $p = < 0.001$ respectively. There was a trend of higher osteopenia-osteoporosis in patients at femur trochanter, femur total, radius UD, and radius 33%

Conclusion: The study proved that AEDs had adverse effect on BMD resulting in decreased BMD after receiving ≥ 3 years in Thai pre-menopausal epileptic female patients who had no other disorders or drugs with BMD decreasing effect.

Field of Study : Health Development Student's Signature : *Rungsan Chaisawikul*

Academic Year : 2008.....Advisor's Signature : *Kammant Phantumchinda*

Co-Advisor's Signature : *Yotin Chinvarun*

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was successfully accomplished under advice of Professor Kammant Phanthumchinda, Colonel DR. Yotin Chinvarun and Professor Sutin Sriussadaporn who kindly served as the author's academic advisor, co-advisor and expert consultant, respectively. Their meaningful advice and great support were deeply appreciated.

The author also would like to express my sincerest gratitude to DR. Chulaluk Komoltri for her fruitful advocacy of statistical analysis.

Special thanks were also for my wife, my boss and my colleagues. My appreciation also went to my epileptic patients and healthy subjects who willingly participated in the research and to Miss Sirirat Ploybutr as well as Mrs. Monchaya Worasumun who did bone mineral density measurement. The author was indebted to the Faculty of Medicine, Siriraj Hospital for the funding.

Finally, the author was grateful to all teachers and staff of Thai Clinical Epidemiology Research and Training Center (Thai CERTC).

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (English).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES	x
CHAPTER I INTRODUCTION	1
Rationale and background.....	1
CHAPTER II LITERATURE REVIEW.....	5
CHAPTER III RESEARCH METHODOLOGY.....	12
3.1 Research questions.....	12
3.2 Research objectives	12
3.3 Hypothesis.....	13
3.4 Conceptual frame work.....	15
3.5 Fundamental agreement.....	16
3.6 Key words.....	16
3.7 Operational definitions.....	16
3.8 Research design.....	19
3.9 Research methodology.....	19
3.9.1 Population.....	19
3.9.2 Inclusion criteria.....	20
3.9.3 Exclusion criteria.....	20
3.9.4 Matched control group criteria.....	21
3.9.5 Sample size.....	22

	Page
3.9.6 Measurement Methods.....	24
3.9.7 Study procedure.....	26
3.9.8 Data collection.....	27
3.9.9 Data analysis.....	28
3.9.10 Ethical considerations.....	30
3.9.11 Limitation.....	31
3.9.12 Expected benefit and application.....	33
CHAPTER IV RESULTS.....	34
4.1 Basic characteristic of patients and baseline data.....	34
4.2 Outcomes	36
4.2.1 Primary outcome	36
4.2.2 Secondary outcome	46
CHAPTER V DISCUSSION	57
REFERENCES	61
APPENDICES	65
Appendix A Siriraj Ethic committee review form.....	66
Appendix B Participant information sheet	69
Appendix C Informed consent form	71
Appendix D Case record form	72
CURRICULUM VITAE	75

LIST OF TABLES

	Page	
Table 1	Mean and standard deviation of bone mineral density (BMD) by sex and age group in rural Thai adults in Khon Kaen.....	7
Table 2	Bone mineral density (BMD) among rural Thai adults in Khon Kaen...	22
Table 3	Estimated difference in bone mineral density (BMD) between pre-menopausal healthy females and pre-menopausal epileptic patients receiving antiepileptic drugs (AEDs).....	23
Table 4	Method and machine used for assay serum level of variables and urine protein.....	25
Table 5	Comparison of age and body mass index (BMI).....	35
Table 6	Proportion of epilepsy type and antiepileptic drug (AED) number and type as well as AED duration.....	35
Table 7	Comparison of bone mineral density at three bone sites between patients and controls.....	37
Table 8	Proportion of normal bone mineral density, osteopenia and osteoporosis at three bone sites in patient and control groups.....	45
Table 9	Comparison of bone mineral density between patients receiving monotherapy and polytherapy.....	47
Table 10	Comparison of bone mineral density between patients receiving CYP- 450 inducing antiepileptic drug (inducer) and non-inducing antiepileptic drug (non-inducer).....	48
Table 11	Correlation between duration of antiepileptic drug therapy and bone mineral density.....	55
Table 12	Bone mineral density in patients with generalized, localization-related and unclassified epilepsy type.....	56

LIST OF FIGURES

	Page
Figure 1	Bone site for bone mineral density measurement..... 27
Figure 2	Distribution of antiepileptic drug duration..... 36
Figure 3	Distribution of bone mineral density at L2-4..... 38
Figure 4	Distribution of bone mineral density at femur neck..... 39
Figure 5	Distribution of bone mineral density at femur trochanter..... 40
Figure 6	Distribution of bone mineral density at femur total..... 41
Figure 7	Distribution of bone mineral density at radius UD..... 42
Figure 8	Distribution of bone mineral density at radius 33%..... 43
Figure 9	Relation between bone mineral density at L 2-4 and duration of antiepileptic drugs (AEDs)..... 49
Figure 10	Relation between bone mineral density at femur neck and duration of antiepileptic drugs (AEDs)..... 50
Figure 11	Relation between bone mineral density at femur trochanter and duration of antiepileptic drugs (AEDs)..... 51
Figure 12	Relation between bone mineral density at femur total and duration of antiepileptic drugs (AEDs)..... 52
Figure 13	Relation between bone mineral density at radius UD and duration of antiepileptic drugs (AEDs)..... 53
Figure 14	Relation between bone mineral density at radius 33% and duration of antiepileptic drugs (AEDs)..... 54