

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel
Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

YENİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARLA
MONOTERAPİNİN SERUM KALSİYUM VE
VİTAMİN D METABOLİZMASINA ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu AKSOY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hayrunisa Dilek ATAKLI

İSTANBUL -2013

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel
Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

YENİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARLA
MONOTERAPİNİN SERUM KALSİYUM VE
VİTAMİN D METABOLİZMASINA ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu AKSOY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hayrunisa Dilek ATAKLI

İSTANBUL -2013

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI: DR. DUYGU AKSOY

UZMANLIK DALI: NÖROLOJİ

TEZİN ADI: YENİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARLA MONOTERAPİNİN SERUM KALSİYUM VE VİTAMİN D METABOLİZMASINA ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1-Sayfa Sayısı:	: 60
2-Tablo Sayısı	: 11
3-Şekil Sayısı:	: 10
4-İstatistik Sayısı:	: 10
5-Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: 98, BAŞARILI
6-Yazı Tertibi	: BAŞARILI
7-Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	: BAŞARILI
8-İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	: BAŞARILI
9-Orijinal Olup Olmadığı	: ORJİNAL

SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Üye

Doç. Dr. H. Dilek ATAĞLI
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Nöroloji Kliniği Koordinatörü
Eğitim Görevlisi
Sicil No: 31930

Üye

Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt. ve Arş Hast.
Nöroloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu
Sicil No: 29644

Üye

Doç. Dr. Aysun SOYSAL
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Nöroloji Kliniği Koordinatörü
Eğitim Görevlisi
Sicil No: 28421

ONAY
2013
Doç. Dr. Murat ERKİRAN
Başhekim

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve yanında yetişmekten gurur duyduğum eski klinik şefim Sayın Doç. Dr. Baki ARPACI'ya,

Bu tezin oluşturmada beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemedi bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam ve yeni klinik şefimiz Sayın Doç. Dr. Dilek ATAKLI'ya,

Eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden yararlanma şansı bulduğum her türlü sorununuz ile yakından ilgilenen eski klinik şef yardımcımız yeni üçüncü nöroloji klinik şefi Sayın Doç. Dr. Aysun SOYSAL ve eğitim koordinatörümüz Sayın Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ'a,

Asistanlık dönemi boyunca her zaman yanımda olan servis uzmanlarımız Dr. Cengiz DAYAN, Dr. Hüseyin SARI, Dr. Aysu ŞEN, Dr. Burcu YÜKSEL ve Dr. Pelin DOĞAN AK'a,

Nöroloji uzmanı olarak yetiştirilirken ilk iki senemde büyük emeği geçen Lefkoşa devlet Hastanesi Nöroloji Klinik şefi Sayın Dr. Turgay AKALIN ve değerli uzmanım Dr. Sıla Usar İNCİRLİ'ye,

Rotasyonlarım sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum Sayın Doç. Dr. Zuhal YAPICI, Sayın Doç. Dr. Hatem Hakan SELÇUK ve Sayın Doç. Dr. Batuhan KARA'ya,

Tez çalışmam esnasında yardımlarından yararlandığım Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon uzmanı Dr. Leyla ATAKANLI ve Biyolog Ayşegül BAĞMANLI'ya,

Yaşamımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, fizyoterapistimiz Kıbrıs Senem AYDIN'a, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım servis, acil, yoğun bakım, poliklinik, elektrofizyoloji hemşire ve personellerine,

Her zaman olduğu gibi tez çalışmalarım sırasında da bana inanan, zamanlarını ve sabırlarını benimle paylaşan ve her konuda desteklerini esirgemeyen canım aileme, teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Duygu AKSOY

İstanbul 2013

II. İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR	VII
VI. TABLO LİSTESİ	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Antiepileptik tedavi	3
2.1.3.1. Antiepileptik ilaçların Etki Mekanizması.....	4
2.1.3.2. Eski Kuşak Antiepileptik İlaçlar.....	5
2.1.3.2.1. Fenobarbital (Phenobarbital; PB).....	5
2.1.3.2.2. Fenitoin (Phenytoin; PHT).....	6
2.1.3.2.3. Etosüksimid (Etosukcimid; ESM).....	6
2.1.3.2.4. Karbamazepin (Carbamazepine; CBZ).....	6
2.1.3.2.5. Sodyum Valproat (Valproic Acid; VPA).....	7
2.1.3.3. Yeni Antiepileptik İlaçlar.....	7
2.1.3.3.1. Topiramet (Topiramate; TPM).....	7
2.1.3.3.2. Okskarbazepin (Oxcarbazepine; OXC).....	8
2.1.3.3.3. Lamotrijin (Lamotrigine; LTG).....	10
2.1.3.3.4. Levetirasetam (Levetiracetam; LEV).....	11
2.2. KEMİK YAPISI VE METABOLİZMASI	12
2.2.1. Kemik dokusu.....	13

2.2.2. Kemiğin Temel Mineralleri ve Metabolizmaları.....	13
2.2.3. Kemik Proteinleri.....	15
2.2.4. Kemik Mineralizasyonu ve Rezorpsiyonu.....	15
2.2.5. Kemik Metabolizmasının Laboratuvar Yöntemleri ile Değerlendirilmesi..	15
2.2.5.4.1. Serum ve idrarda kalsiyum.....	16
2.2.6. Osteoporoz.....	17
2.3.VİTAMİN D	18
2.3.1.Vitamin D Kaynakları.....	18
2.3.2. Vitamin D Metabolizması.....	19
2.3.3. Vitamin D Fonksiyonu.....	20
2.3.4. Vitamin D Düzeyleri.....	21
2.3.5. Vitamin D Eksikliği.....	21
3. MATERYAL VE METOD.....	23
3.1. İstatistiksel İncelemeler.....	25
4. BULGULAR	26
5.TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER.....	56
EK 1 - ETİK KURUL ONAYI.....	56
EK 2 – BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU.....	57

III. ÖZET

YENİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARLA MONOTERAPİNİN SERUM KALSİYUM VE VİTAMİN D METABOLİZMASINA ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Duygu AKSOY

Amaç: Monoterapide kullanılan yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan okskarbazepin, lamotrijin ve levetirasetam'ın kemik metabolizmasında rol oynayan serum kalsiyum ve vitamin D düzeylerindeki değişimleri incelemektir. Elde edilen sonuçlar ile yeni kuşak antiepileptik ilaç monoterapisi almakta olan epilepsi hastalarında kullanılan antiepileptik ilaçların kemik sağlığı açısından varsa yan etkilerinin saptanması, tedavi ve takipte alınması gereken önlemlerin belirlenmesi planlanmıştır.

Metod: Prof Dr Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi polikliniğinden takip edilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarda gerçekleştirildi. Çalışmaya OXC, LEV ve LTG monoterapisi alan 66 epilepsi hastası ve yaş- cinsiyet uyumlu 42 sağlıklı kişi olmak üzere 108 kişi alındı. Her üç ilacı kullanan hastalar serum kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D düzeyleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca, her üç ilaç kendi içinde, ilaç kullanım süresi, günlük ilaç dozu, hasta yaşı yönünden karşılaştırıldı.

Sonuç: Çalışmamızda OXC tedavisi alan hastaların kalsiyum, iyonize kalsiyum ve Vitamin D değerlerinin ortalaması kontrol grubuna göre düşük bulundu. İlaç kullanım süresine göre değerlendirildiğinde, kullanım süresi arttıkça kalsiyum seviyesinin azaldığı şeklinde bir ilişki saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa yakın bulunmuştur.

LTG monoterapisi alan hastaların ise sadece Vitamin D düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük bulundu.

LEV monoterapsi kullanan hastaların kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D değerleri kontrol grubndan farklı bulunmadı. Ancak LEV kullanan hastaların günlük alınan toplam ilaç dozu arttıkça iyonize kalsiyum düzeylerinin azaldığı şeklinde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Tartışma: Antiepileptik ilaçların kemik üzerindeki tüm etkilerini açıklayan tek bir mekanizma bulunmamaktadır. Yeni AEİ'lerle ilgili daha fazla sayıda hasta ile daha uzun süreli çalışmalara gerek vardır.

Biz de daha önceki araştırmalar ve kendi araştırmamızın da ışığında; kemik sağlığı açısından atmış riski olan epilepsi hastalarında nöbet tipi ve epilepsi sendromu tedavisi açısından uygunsa öncelikle levetirasetamın tercih edilmesini önermekteyiz.. Bununla beraber, günlük ilaç kullanım dozu arttıkça iyonize

kalsiyum değerlerinin azalması bize LEV kullanan hastalarda kullanılan ilaç miktarı arttıkça, zamanla kemik sağlığı üzerine bazı yan etkilerinin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple LEV kullanan hastaların da kemik metabolizasının takip edilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Epileptik hastaların vitamin D düzeyi ölçümünün yılda bir kez yapılmasının, vitamin D eksikliğinin monitorizasyonu için uygun bir yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Antiepileptik, Monoterapi, Vitamin D

İletiřim adresi : duyguaksoy35@gmail.com

IV. ABSTRACT

EFFECTS OF NEWER ANTIEPILEPTIC DRUGS AS A MONOTHERAPY ON CALCIUM AND VITAMIN D METABOLISM

Objective: The purpose of our study was to investigate the effects of new generation antiepileptic drugs such as oxcarbazepine, levetiracetam, lamotrigine used in monotherapy on calcium, ionized calcium and vitamin D metabolism.

Methods: In this cross-sectional study we analyzed data from 66 epilepsy patients who have been monitored in Bakırköy Neurological and Psychiatric Disease Teaching and Research Hospital Epilepsy Polyclinic and administered new antiepileptic drug monotherapy for at least 6 months were included in the study. 42 healthy individuals with corresponding gender and age who have no sickness were included in the control group.

The patients were subdivided into 3 groups according to the drugs they have been using. Serum calcium and vitamin D levels were investigated in monotherapy subgroups (Oxcarbazepine, Levetiracetam or Lamotrigine) and control group. In monotherapy subgroups, the relationship between the length of drug use, daily drug dosage, patient age and calcium, ionized calcium vitamin D levels were studied.

Results: Serum calcium, ionized calcium and vitamin D concentrations were lower in patients receiving oxcarbazepine than in those receiving levetiracetam, lamotrigine monotherapy and control group.

Patients receiving LTG serum calcium, ionized calcium concentrations were normal. Vitamin D levels were significantly lower than the control group.

Patients who is receiving LEV serum calcium, ionized calcium and vitamin D concentrations did not differ between the control group. However LEV daily dosage was found to have a significant correlation with lower ionized calcium.

Discussion: Further research is needed to fill in these gaps regarding the effects of newer AED on bone metabolism. Our study demonstrated that LEV monotherapy has no negative effect on serum calcium and vitamin D metabolism. However LEV daily dosage was found to have a correlation with lower ionized calcium; for this reason we suggest that bone metabolism should be monitored in patients receiving LEV either.

Vitamin D metabolism should be monitored regularly in patients with epilepsy.

Key Words: Antiepileptic, Monotherapy, Vitamin D

Email : duyguaksoy35@gmail.com

V. KISALTMALAR

AEI	: Antiepileptik İlaç
ALP	: Alkalen fosfataz
AMP	: Adenozin mono fosfat
BMD	: Kemik mineral dansitesi
BMI	: Body mass index, vücut kitle indeksi
CaBP	: Kalsiyum bağlayıcı protein
CBZ	: Karbamazepin
CTX	: Tip 1 kollajenin karboksi terminal çapraz bağlı telopeptidleri
CYP24	: Sitokrom P 24
CYP450	: Sitokrom P 450
EEG	: Elektroensefalografi
ESM	: Etosüksimit
FGF	: Fibroblast growth faktör
GBP	: Gabapentin
HPCL	: Yüksek tercihli sıvı kromatografisi
HT	: Hiper tansiyon
ICTP	: Tip 1 prokollajenin karboksi terminal peptidleri
IL-1	: İnterlökin 1
INTP	: Tip 1 prokollajenin amino terminal peptidleri
LC_MS	: Liquid Chromatography Tandem Mass Spectroscopy
LEV	: Levetirasetam
LTG	: Lamotrijin
NaPO4	: Sodyum fostat
NTX	: Tip 1 kollajenin amino terminal çapraz bağlı telopeptidleri
OXC	: Okskarbazepin
PB	: Fenobarbital
PGB	: Pregabalin
PHT	: Fenitoin
PTH	: Parathormon
RANKL	: Vitamin D reseptör aktivatör nükleer faktör kB ligand
SD	: Standart deviasyon
SSRI	: Selektif seratonin geri alım inhibitörü
TPM	: Topiramet
UV	: Ultraviolet
VDR-RXR	: Vitamin D reseptör-retinoik asit x- reseptör complex
VPA	: Valproik Asit
1.25-(OH)2D3	: 1,25 dihidroksi kolekalsiferol
25-(OH)D3	: 25 hidroksi kolekalsiferol

VI. TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Kemik Yapım ve Yıkım Göstergeleri.....	16
Tablo 2. Serum Kalsiyum Değer Aralığı.....	25
Tablo 3. Vitamin D Düzeyleri.....	25
Tablo 4. Kullanılan İlaçlara Göre Hastaların Demografik Özellikleri.....	26
Tablo 5. Gruplara Göre Yaş Ortalamalarına İlişkin Değerlendirmeler.....	28
Tablo 6. Gruplarda Cinsiyetlere Göre Kalsiyum, İyonize Kalsiyum ve Vitamin D Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler.....	29
Tablo 7. Gruplara Göre Kalsiyum, İyonize Kalsiyum ve Vitamin D Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler.....	30
Tablo 8. Lamotrijin Grubu ve Kontrol Grubu'nun İyonize Kalsiyum ve Vitamin D Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler.....	33
Tablo 9. Kullanılan İlaçlara Göre; Olguların Yaşları ile Kalsiyum, İyonize Kalsiyum ve Vitamin D Ölçümleri İlişkisi.....	35
Tablo 10. Kullanılan İlaçlara Göre; Olguların İlaç Kullanım Süreleri ile Kalsiyum, İyonize Kalsiyum ve Vitamin D Ölçümleri İlişkisi.....	36
Tablo 11. Kullanılan İlaçlara Göre; Olguların Günlük Toplam İlaç Dozu ile Kalsiyum, İyonize Kalsiyum ve Vitamin D Ölçümleri İlişkisi.....	37

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kemik yapının içeriği	13
Şekil 2. Kullanılan ilaçların dağılımı.....	27
Şekil 3. Gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	29
Şekil 4. Gruplara göre kalsiyum düzeyleri değişimi.....	31
Şekil 5. Gruplara göre iyonize kalsiyum düzeyleri değişimi.....	32
Şekil 6 . Gruplara göre Vitamin D düzeyleri değişimi.....	32
Şekil 7. Gruplara göre LTG- Kalsiyum düzeyleri değişimi.....	33
Şekil 8. Gruplara göre LTG- İyonize Kalsiyum düzeyleri değişimi.....	34
Şekil 9. Gruplara göre Vitamin D düzeyleri değişimi.....	34
Şekil 10. Gruplara göre Vitamin D düzeyleri değişimi.....	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi toplumun %1'ini etkileyen, nöbetlerle karakterize, değişik nedenlerle ortaya çıkan, santral sinir sisteminin en sık gözlenen kronik hastalıklarından birisidir. Nöbet aktivitesinin önlenmesi amacıyla çok çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Epilepsi hastalarının antiepileptik ilaçlar (AEİ) ile tedavilerindeki amaç, nöbetleri kontrol altına almak veya nöbet sayısını azaltarak, en az yan etki ile mümkün olan en iyi yaşam kalitesini sağlamaktır (1).

Antiepileptik ilaçlar, uzun süreli ve bazı durumlarda da ömür boyu kullanım gerektiren ilaçlardır. Bu nedenle seçilecek tedavide etkinliğin yanı sıra ilaçların yan etkileri de önem taşımaktadır. Günümüzde kullanılan AEİ'lerin santral sinir sistemi, endokrin sistem, gastrointestinal sistem, hematolojik ve immünolojik sistemler kemik mineral metabolizması ve serum elektrolit düzeyleri üzerine önemli yan etkilerinin olduğu bilinmektedir (1).

Antiepileptik ilaçların kemik mineral metabolizması hastalıkları ile ilişkileri 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir. Yapılan birçok çalışmada, özellikle fenitoin (PHT), fenobarbital (PB), primidon (PRM) ve karbamazepin (CBZ) gibi eski kuşak AEİ'lerin kemik metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin olduğu saptanmıştır (2,3). Bu yan etki; ilaçların sitokrom P450 enzim sistemini indüklemeleri sonucunda oluşan Vitamin D katabolizmasındaki artışa bağlanmıştır. Sonuçta biyolojik olarak aktif Vitamin D metabolitlerinde azalma, bağırsaklardan kalsiyum emiliminde azalma, sekonder hiperparatiroidizm ve kemik mineral yoğunluğunda azalma meydana geldiği öne sürülmüştür (4,5). Enzim inhibitörü özelliği olan valproik asitin (VPA) kemik metabolizması üzerine etkileri konusunda ise bazı çalışmalarda kalsiyum ve vitamin D düzeylerinin etkilenmediği, bazı çalışmalarda ise vitamin D düzeyi değişmeden kalsiyumun azaldığına dair sonuçlar saptanmıştır (6). Okskarbazepin (OXC), lamotrijin (LTG), topiramet (TPM), levetirasetam (LEV) gibi yeni jenerasyon AEİ'lerin kemik metabolizması üzerine etkileri konusunda henüz yeterli bilgi birikimi mevcut değildir (7-10).

Bu olumsuz etkiler sonucunda uzun dönem AEİ tedavisi alan kişilerde kemik mineral dansitesinde azalma, osteoporoz, osteomalazi ve kırıklar için

artmış risk bulunmaktadır ve bu da hastaların yaşam kalitelerinde belirgin bir azalmaya neden olmaktadır (5,10,11).

Osteoporozun var olan radyolojik ve biyokimyasal yöntemlerle gösterilebilmesi için kemik kitlesinin %30'nun kaybolması gerekirken, klinik bulgular kemik kitlesinin %50 oranında kaybolmasından sonra ortaya çıkmaktadır (12,13). Klinik bulgular ortaya çıkmadan osteoporozun saptanması, kırık riski açısından gerekli tedbirlerin alınması ve tedavi yaklaşımı açısından önemlidir. Epilepsi hastalarının takibinde kemik sağlığını da takip etmek, gerekirse kalsiyum ve Vitamin D desteğinin sağlamak önemlidir (11,14).

Bu çalışmanın amacı OXC, LEV ve LTG'in kemik metabolizmasında rol oynayan serum kalsiyum, iyonize kalsiyum ve Vitamin D düzeyleri üzerindeki değişimleri incelemektir. Elde edilen sonuçlar ile bu ilaçları kullanan hastaların kemik sağlığı açısından yan etkileri varsa bunların saptanarak tedavi ve takipte alınması gereken önlemlerin belirlenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Tanım

Epileptik nöbet, santral sinir sisteminin bazı nöronlarının anormal, aşırı ve hipersenkron boşalmaları sonucu oluşmaktadır. Epilepsi ise tekrarlayan, uyarılmadan ortaya çıkan nöbetlerle karakterize kronik nörolojik bir durum olarak tanımlanmaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Epilepsinin insidans hızı 100000'de 31-57 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde yapılmış az sayıda çalışmada saptanan oranlar gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir (15).

Gelişmiş ülkelerde epilepsi prevalansı 6/1000 olarak saptanmıştır. Gelişmekte olan ülkelere ise bu oranın 18.5/1000 olduğu görülmüştür (16). İnsidans hızı küçük çocuklar ve yaşlılarda en yüksektir. Hayatın ilk yılında epilepsi insidansının yüksek olduğu, yaşla birlikte giderek düşüp sabitleştiği ve 55 yaş üstünde tekrar artma eğilimine girerek en yüksek değerlerine 75 yaşın üstünde ulaştığı izlenmiştir (17).

2.1.3. Antiepileptik Tedavi

Epilepsi tedavisinde ilk basamak, tanının doğru konması ve ilaçla tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesidir. Epilepside ilaç tedavisinin amacı nöbet kontrolünün sağlanmasıdır. Nöbetlerin % 70'i ilaçlarla kontrol edilirken, % 30'u tedaviye dirençlidir (18,19).

Metabolik veya başka hastalıklara bağlı akut semptomatik nöbetlerde, genellikle kısa süreli AEİ tedavisi verilir ve primer hastalığın tedavisiyle sorun çözülebilir. Tek nöbet ile başvuran hastada, ailede epilepsi öyküsü yoksa, beyin görüntülenmesi ve elektroensefalografi (EEG) normal bulunmuşsa, AEİ ile tedavi hemen başlanmayabilir (19). Nöbeti olup, kalıtsal yatkınlığı olan, nörolojik muayenesinde fokal bulgu saptanan, EEG'si patolojik bulunan ve radyolojik görüntülenmesinde yapısal lezyonu saptanan hastalarda nöbet yineleme riski

yüksektir. Böyle hastalarda, ilk nöbetten sonra, hasta ve ailesiyle tedavinin çeşitli yönleri tartışılarak AEİ tedavisine başlanması önerilir (19,20). Antiepileptik ilaç seçiminde önemli noktalardan birisi de ilacın nöbet tipi için uygun olduğundan emin olmaktır (21). Tedaviye nöbet tipine uygun tek AEİ ile başlanır ancak başlangıç tedavisinin tam olarak etkili olmadığına karar verilirse ikinci bir AEİ başlanır ve tolere edilen maksimal doza kadar titre edilir. İkinci ilaç başlanırken veya her iki ilacın beraber kullanıldığı belli bir sürenin sonunda etkisiz olduğu düşünülen ilk ilaç kesilir. Nöbetsiz döneme geçildikten sonra aynı ilaç ile ortalama iki ile beş yıl tedavi sürdürülür. Nöbetsiz geçen bu sürenin ardından ilaç tedavisi azaltılarak kesilir. Ancak nüksün neredeyse bir kural olduğu juvenil myoklonik epilepsi gibi bazı sendromlarda ilaç kesimi önerilmemektedir (22). Dirençli epilepsi hastalarında ise eski kuşak AEİ'lerin yanına yeni AEİ'lerinde tedaviye eklenmesi epilepsi tedavisine olumlu katkıda bulunmuştur (23). Ancak kronik epilepsi hastalarının yaklaşık üçte biri hala AEİ tedavisine dirençlidir (24,25).

2.1.3.1. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları

Birçok AEİ etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir. Ancak bazı ilaçların birden çok etki mekanizması vardır, LEV gibi bazı AEİ'lerin etki mekanizmaları henüz belirlenememiştir.

Antiepileptik ilaçların başlıca etki mekanizmaları :

1-Nöron membranında yer alan voltaja bağlı sodyum (Na) kanallarını bloke ederek, yüksek frekanslı tekrarlayıcı aksiyon potansiyellerinin ateşlenmesini önleyen ilaçlar: CBZ, PHT, LTG, OXC, VPA'dır.

2-GABA'ya (γ -aminobutirik asit) bağımlı inhibisyonun allosterik yolla arttırılmasına neden olan ilaçlar: PB, benzodiazepin, TPM'dir.

3-Kalsiyum kanalını inhibe eden ilaçlar: Sinir sisteminde kalsiyum kanalları dendritler, hücre gövdesi ve sinir terminalleri olmak üzere geniş bir alana yayılmıştır. Bu kanallar N-, P- ve Q- tipi olmak üzere ayrılır ve sinir sonlanmalarındaki nörotransmitter salınımını sağlarlar. Özellikle talamusta yer alan T- tipi kalsiyum kanalının jeneralize absans tipi nöbet oluşumunda rol aldığı ve bu nedenle etoküsimid (ESM) gibi antiepileptiklerin T tipi kalsiyum kanalını bloke ederek nöbeti engellediği düşünülmektedir (26).

4-GABA transaminaz inhibisyonu yapan ilaçlar: Vigabatrin inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın analogudur ve yıkımını sağlayan GABA-transaminaz enzimini irreversibl olarak inhibe eder (27).

5-Glutamatın reseptörünü bloke ederek ya da glutamat salınımını inhibe ederek etki eden ilaçlar: Eksitator bir aminoasid olan glutamatın bu etkisini azaltmak üzerinden etki ederler. TPM, LTG (26).

Olası bir başka antiepileptik mekanizma da, etkinliği henüz tam olarak gösterilmemiş potasyum (K) kanallarının voltaj aktivitesinin değiştirilmesidir. İstirahat membran potansiyeli, sinaptik uyarılara yanıt, spike frekans adaptasyonu ve nörotransmitter serbestlenmesi gibi olayları içeren nöronal eksitabilitenin kontrolünde K kanalları önemli rol oynar (27).

Genetik, moleküler, fizyolojik ve farmakolojik bulgular, epileptojenez ve nöronal eksitabilitenin kontrolünde bu K kanallarının bazılarının rolü olduğunu desteklemekte ve K-ATP kanallarının yeni AEİ'lerin potansiyel hedefi olacağını düşündürmektedir (27).

Parsiyel nöbetler ve primer jeneralize tonik klonik nöbetlerde sodyum kanal bloke edici ilaçlarla yanıt alındığı (PHT, CBZ, OXC), kalsiyum kanal bloke edici ilaçların (ESM) absans nöbetlerine karşı etkili olduğu ,GABA'erjik (PB, benzodiazepam) ve multipl etki mekanizmalı ilaçların (VPA) hem parsiyel hem de jeneralize nöbet hastalıklarının birçoğunda kullanıldığı bilinmektedir (28).

2.1.3.2 Eski Kuşak Antiepileptik İlaçlar

Daha yeni antiepileptik ilaçlarla kıyaslandığında eski kuşak antiepileptik ilaçlar genellikle daha iyi tanımlanmışlar, yan etki profilleri ve potansiyel ilaç etkileşimleri de daha iyi anlaşılmıştır (29).

2.1.3.2.1. Fenobarbital (Phenobarbital; PB)

Barbitürik asit türevidir. Jeneralize ve parsiyel tipteki epilepsi nöbetlerini ve febril konvülziyonları önleme tedavisinde etkili bir ilaçtır. Etki mekanizmasının esas olarak, GABA-A reseptör kompleksinde inhibitör nörotransmisyonu güçlendirmek ve glutamat eksitator etkilerini baskılamak yoluyla olduğu düşünülmektedir (29,30).

Fenobarbital mikrozomal enzimleri indükleyerek 25OHD katabolizmasını

arttırır, kemik rezorpsiyonu fazına etki ederek osteomalazi gelişmesine neden olur. Bu sebepten fenobarbitalin kronik kullanımında rutin olarak tedaviye vitamin D eklenmesi önerilir.

2.1.3.2.2. Fenitoin (Phenytoin; PHT)

Basit ya da kompleks parsiyel epilepsi nöbetlerini ve jeneralize konvülziyonları önleme tedavisinde kullanıldığı gibi ayrıca status epileptikus tedavisinde de etkin bir ilaçtır (31).

Fenitoin kronik kullanımda, hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu sonucunda kortizol metabolizmasını hızlandırır, vitamin D katabolizmasını artırır, böylece hipokalsemi ve hipofosfatemide gelişir. Ayrıca barsaktan direkt kalsiyum emilimini azaltıcı etkisi olduğu da düşünülmektedir. Bu değişim kemik dansitesinin azalmasına neden olmaktadır (32). Birçok çalışma hipokalsemi ve hipofosfateminin sebebini karaciğerdeki CYP-450 enzim sisteminin indüksiyonu ve böylece vitamin D katabolizmasının artması ile olduğunu vurgulamaktadır.

2.1.3.2.3. Etosüksimid (Etosukcimid; ESM)

Etosüksimid absans ve miyoklonik tipte nöbetlerin tedavisinde etkilidir. ESM'nin talamusta T tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarında akımı azaltma yoluyla etki ettiği gösterilmiştir (29,33,34).

Kemik yapısı üzerine kanıtlanmış yan etkisi bulunmamaktadır.

2.1.3.2.4. Karbamazepin (Carbamazepine; CBZ)

Karbamazepin basit ve kompleks parsiyel epilepsi nöbetlerin ve jeneralize konvülziyonların tedavisinde kullanılır. Primer jeneralize nöbetlerden absansların ve miyoklonik nöbetlerin tedavisinde etkisizdir hatta nöbetleri artırabilir (35).

Kemik üzerindeki yan etkileri; karaciğer CYP450 enzim sistemini aktive ederek vitamin D katabolizmasını hızlandırmasına, CYP24 enzimi ekspresyonunu tetikleyerek 25OHD'nin inaktif formuna metabolize olmasına ve ayrıca intestinal kalsiyum emilimini inhibe etmesine bağlanmıştır (36,37). Tjellesen ve arkadaşlarının CBZ monoterapisi alan 30 poliklinik hastası üzerinde yaptıkları çalışmada ise 25(OH)D düzeyleri normal, serum kalsiyumu düşük, ALP'si yüksek bulunmuştur (38). Diğer birçok çalışmada ise CBZ monoterapisi kullanan

hastalarda vitamin D seviyesinin azaldığı, bunun da CYP450 izoenzimlerini aktive ederek ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (39-43).

2.1.3.2.5. Sodyum Valproat (Valproic Acid; VPA)

Valproik asit jeneralize ve parsiyel epilepsi nöbetlerinin birçok tipinde etkin bir ilaçtır; özellikle primer jeneralize tonik-klonik, miyoklonik ve absans nöbetlerin tedavisinde ve bu nöbetlerin yer aldığı juvenil miyoklonik epilepside, fotosensitif epilepside başarı ile uygulanmaktadır. Parsiyel tipteki epilepsi nöbetlerinde, febril konvulsiyonlarda ve kısmen West sendromundaki fleksiyon spazmlarında da etkilidir. Absans tipi nöbetlerde de etki gösterir (29,44).

VPA, CBZ veya fenitoine kıyasla kemik üzerinde daha az negatif etkiye sahiptir. VPA'nın kemik üzerindeki etkisi vitamin D ile ilişkilendirilmemiştir çünkü VPA diğer klasik AEİ'lerin aksine CYP450 enzim inhibisyonu yapmaktadır. Osteoklast aktivitesini arttırarak kemik formasyon ve rezorbsiyon dengesizliği yaratarak kemik kaybına yol açtığı düşünülmektedir (32,45). Başka bir çalışmada VPA'in östrojen seviyesini azaltarak testosteron / östrojen oranını arttırdığı; bundan dolayı osteoporoz riskini arttırdığı ileri sürülmüştür (46).

2.1.3.3. Yeni Antiepileptik İlaçlar

Klasik antiepileptik ilaçların hastaların %25-30'unda etkisiz kalması ve tolere edilemeyen yan etkileri nedeniyle yeni antiepileptik ilaçlara ihtiyaç duyulmuştur. Son 10 yılda geliştirilmiş olan yeni antiepileptik ajanlar monoterapi şeklinde veya ekleme tedavisi olarak kullanıldığında genellikle daha kolay tolere edilmektedir ve bazı refrakter epilepsilerde daha etkili oldukları gösterilmiştir (47).

2.1.3.3.1. Topiramate (Topiramate; TPM)

Antiepileptik profili PHT ve CBZ'e benzeyen yeni jenerasyon ilaçlardan birisidir. TPM zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörüdür; ancak antiepileptik aktivitesinin daha çok voltaja bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke etmesinin yanı sıra, glutamatın AMPA tipi reseptörlerini de bloke etmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca GABA A reseptörlerinde agonist, non-NMDA glutamat reseptörlerinde antagonist olarak rol oynar. Parsiyel ve primer jeneralize

epilepsisi olan hastalarda kullanılmaktadır. Tedaviye dirençli parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerde ve Lennox-Gastaut sendromunda da etkilidir (48).

TPM monoterapisi alan hastalarda uzun süreli izlemde TPM alan ve plasebo alan grupta kemik dönüşümü açısından fark izlenmemiştir (49-51). Buna zıt olarak TPM'nın zayıf karbonik anhidraz inhibitörü etkisiyle metabolik asidoz yaratabileceği ve bunun da kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebileceği vurgulanmıştır (52,53). Başka bir çalışmada TPM monoterapisi alan hastaların serum kalsiyum değerlerinin düştüğü ancak vitamin D değerlerinin etkilenmediği belirtilmiştir. Kemik metabolizmasını parathormonu inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu arttırmak suretiyle hipokalsemiye yolaçarak etkilediği ileri sürülmüştür. Bu etki TPM'in voltaj bağımlı sodyum kanalları, GABA reseptörleri AMPA/kainite reseptörleri ve voltaj aktive edici kalsiyum kanalları üzerindeki etkileri ile açıklanmaya çalışılmıştır (54).

2.1.3.3.2. Okskarbazepin (Oxcarbazepine; OXC)

Okskarbazepin başlıca farmakolojik aktivitesini, metaboliti monohidroksi türevi ile gösterir. OXC ve metabolitinin etki mekanizmasının başlıca, voltaja duyarlı sodyum kanallarının bloke edilmesine ve böylelikle aşırı uyarılmış nöronal membranın stabilizasyonu, ardışık nöronal ateşlemenin inhibisyonu ve sinaptik impulsların yayılmasını azaltmaya dayandığı düşünülmektedir. Ayrıca artmış potasyum iletimi ve yüksek voltaj ile aktive edilen kalsiyum kanallarının modülasyonu, ilacın antikonvülzan etkisine yardım edebilir.

Okskarbazepin, CBZ'in 10-keto analogudur. Oral alınımdan sonra hızla aktif metaboliti olan 10,11,-dihidro-10 hidroksi-karbamazepine dönüşür. CYP450 enzim sisteminden P450III A izoenzimi hariç olmak üzere, ne OXC ne de metaboliti karaciğerde oksidatif metabolizma üzerine etkili olmamaktadır. Standart nöbet modellerinde her iki bileşiğinde, karbamazepine yakın antikonvulzif etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. Bu invivo modeller OXC'in parsiyel ve tonik-klonik nöbetlerde terapötik potansiyele sahip olduğunu, absans nöbetlerinde ise böyle bir özellik taşımadığını göstermektedir (55).

OXC ve metaboliti vücutta geniş bir şekilde dağılır. Nötr lipofil maddeler olmaları nedeniyle kan beyin bariyerinden kolayca geçmesi beklenir. 10,11-dihidro-10-hidroksi karbamazepinin dağılım hacmi, yaklaşık 0.7-0.8 litre/kg'dır

ve bu metabolitin %40'ı plazma proteinlerine bağılı bulunur. Hem okskarbazepin hem de metaboliti plasentaya ve anne sütüne geçer (56). Okskarbazepinin devamlı kullanılması, karbamazepinin uzun süreli kullanımında görülen otoindüksiyonun aksine ne kendisinin ne de başlıca aktif metaboliti 10, 11-dihidro-10 hidroksi karbamazepinin eliminasyon yarı ömründe değışikliğe neden olur. Okskarbazepin, vücuttan büyük bir kısmı metabolitleri şeklinde başlıca böbreklerden atılır. %1'den daha az bir kısmı değışmemiş okskarbazepin olmak üzere, dozun % 95' inden daha fazlası idrarda bulunur. Alınan dozun % 4'ten daha az bir kısmı feçesle atılır (57). Plazma yarı ömrü 9.3 saattir. Günde 600 mg'lık doz (8-10 mg/kg) ile başlanmalı ve günlük doz ikiye bölünerek verilmelidir. Okskarbazepinin mutad günlük dozu 600-2400 mg'dır. Çocuklarda 10 mg/ kg başlanıp, 30 mg/kg'a kadar arttırılabilir (57). Karbamazepinin 200 mg'ı okskarbazepinin 300 mg'ına denk gelir, kolaylıkla karbamazepinden okskarbazepine geçilebilir. Okskarbazepinin %95 böbrek yolu ile atılması dolayısıyla böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda (kreatinin klirensi 30 ml /dk az) atılma yarı ömrü iki kat uzar.

Okskarbazepin ve karbamazepinin arasında, sekonder şekilde jeneralize olan veya olmayan parsiyel epilepsi hastalarındaki veya tonik-klonik nöbetleri olan vakalarda nöbet sıklığını azaltması açısından hiçbir etkinlik farkı bulunmamıştır. Okskarbazepin tedavisinin daha önceki karbamazepin tedavisine kıyasla sağladığı faydalar şu şekilde özetlenebilir, daha iyi tolerabilite, allerjik kutanöz reaksiyona daha seyrek rastlanması (%25), ilaç etkileşiminin daha az olması, kognitif fonksiyonların olumlu yönde etkilenmesi ve hastaların kendini zinde hissetmesidir.

Yan Etkiler: Yaygın olarak akne, alopesi, döküntü; seyrek olarak ürtiker, çok ender Stevens-Johnson sendromu, sistemik lupus eritematosus görülebilir. Fakat karbamazepin kullanan hastalarda %10-15 arasında görülen deri döküntüleri, bu ilacın yerine okskarbazepine geçildiğinde ortadan kaybolduğı belirtilmiştir (57). Kadınlarda oral kontraseptif ilaçların etkinliğini azaltabilir, polikistikover prevalansını arttırır (58). Teratojen potansiyeli tam olarak bilinmemektedir (59).

CBZ'e benzer şekilde doz bağımlı CYP450 izoenzim aktivasyonu yaptığı ve 25OHD seviyesini azaltarak kemik metabolizması üzerine etkili olduğıyla

ilgili bilgiler mevcuttur (37).

2.1.3.3.3. Lamotrijin (Lamotrigine; LTG)

LTG yeni jenerasyon antiepileptik ilaçlardan birisidir. Voltaja bağımlı Na⁺ kanallarının inaktivasyonunu uzatarak tekrarlayan ateşlemeleri önler, böylece nöronal membranları stabilize ederek etki gösterir. Klinikte kullanılan konsantrasyonlarda kortikal ve striatal nöronlarda yüksek voltajla aktive olan kalsiyum akımlarını da inhibe etmektedir. Lamotrijin bu etkisini özellikle N ve P tipi kalsiyum kanalları üzerinde gerçekleştirir (33).

LTG geniş bir antiepileptik spektrumuna sahiptir. Jeneralize ve parsiyel epilepsisi olan hastalarda tek ilaç olarak kullanılmaktadır. Dirençli parsiyel nöbetleri olan hastalarda da kullanılmaktadır (35).

Gastrointestinal yoldan hızla ve tümüyle emilir. Ağızdan alındıktan sonra tepe plazma konsantrasyonuna yaklaşık 3 saatte ulaşır. Proteinlere %55 oranında bağlanmaktadır. İlaç önemli oranda karaciğerde UGT1A4 ile glukuronidazyona uğrayarak metabolize olur ve daha sonra aktif olmayan metabolitleri ve değişmemiş kalan kısmı idrarla atılır. Lamotrijin karaciğerde P450 enzim indüksiyonuna neden olmaz. Tek bir dozun plazma yarılanma ömrü ortalama 25 saat dolayında olmakla birlikte kişiler arasında farklılıklar gösterir. Fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital ile birlikte kullanıldığında yarılanma ömrü azalır, yaklaşık 15 saate iner ve plazma konsantrasyonu düşer. Valproik asit ile birlikte alındığında UGT yoluyla gerçekleşen metabolizmasının inhibisyonu nedeniyle yarılanma ömrü ortalama 60 saate kadar uzamaktadır (30,33).

Terapötik kan düzeyi 3-15 µg/ml olarak belirtilmektedir. Günde 75-400 mg dozunda kullanılır; ancak tedaviye düşük dozlarda başlayıp haftalık artışlarla ortalama günlük doza bir ay içinde ulaşmak önerilmektedir. VPA kullanan hastalarda, ilk 2 hafta gün aşırı 25 mg, sonraki 2 hafta boyunca günde 25 mg kullanılır. Daha sonra klinik yanıt dikkate alınarak, 1-2 haftada bir günlük dozu 25 mg artırılarak, gerektiğinde günlük toplam dozu 100-150 mg'a yükseltilebilir. Yarılanma ömrü, günlük dozu ikiye ayırarak vermeye olanak verir. Çocuklarda ortalama günde 2-8 mg/kg'dır (60).

Yan Etkiler: En sık görülen yan etkisi baş dönmesi, ataksi, görme bozukluğu, çift görme, bulantı, kusma ve olguların %6-10'unda deri döküntüleri

şeklinde (33). Özellikle tedaviye yüksek dozlarda başlanan hastalarda deri döküntüsüne rastlandığı bildirilmiştir; bu nedenle yavaş doz titrasyonu önemlidir. Nadir olmayarak Steven-Johnson sendromu ve dissemine intravasküler koagülasyon olgularına rastlanmaktadır (61).

Kemik metabolizması açısından osteopenik etkilerin kombine tedavilerde ortaya çıktığını gösteren az sayıda çalışma mevcuttur (62).

2.1.3.3.4. Levetirasetam (Levetiracetam; LEV)

Dünya çapında en yaygın kullanımı sekonder jeneralize olan veya olmayan fokal başlangıçlı nöbetlerde kombine tedavi şeklindedir. Diğer endikasyonları ise bu nöbetlerde monoterapide, juvenil miyoklonik epilepsinin miyoklonik nöbetlerinde ve idiopatik jeneralize epilepsinin jeneralize tonik klonik nöbetlerinde monoterapi tedavisi olarak kullanılabilmesidir (63).

Pirasetamın etil analogunun S-enantiomeridir; sinaptik vezikül protein 2A'ya spesifik olarak bağlanarak bu proteinin ekzositoz işlevini module eder. Karşıt etkili GABA ve Glisin kapılardan akımını inhibe eder, nöronlar arasındaki aşırı senkronize aktiviteyi inhibe eder. Bunlara ek olarak N tipi kalsiyum kanallarını da inhibe eder. Mevcut antiepileptik ilaçların etki mekanizması ile benzerliği bulunmamaktadır (63). İn vitro ve in vivo çalışmalar, levetirasetamın temel hücre karakteristiklerini ve santral sinir sisteminin normal nörotransmisyonunu değiştirmedığını göstermektedir. İn vitro çalışmalar levetirasetamın intranöronal kalsiyum konsantrasyonunu, N tipi kalsiyum akımını kısmi olarak inhibe ederek ve intranöronal depolardan kalsiyum salınımını azaltarak etkilediğini göstermiştir (64,65).

Sindirim yolundan emilimi tamdır ve düşük oranda plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Alınan miktarın %66-76'sı değişimden idrarla atılmakta ve geri kalanı aktif olmayan metabolitlere dönüşmektedir. Metabolizması CYP450 enzimlerinden bağımsızdır bu yüzden doz ayarlaması gerektirmez. Eliminasyon yarılanma ömrü 7 saat dolaylarındadır; fakat böbrek yetmezliğinde uzamaktadır. Kararlı durum plazma konsantrasyonuna, günde üç kez kullanıldığında, 2 gün içinde ulaşmaktadır. Belli bir enzimatik ilaç etkileşiminin olmaması olumlu bir özelliğidir. Kullanılmakta olan diğer antiepileptik ilaca ek ilaç olarak dirençli parsiyel nöbetlere olduğu kadar, semptomatik ve idiyopatik jeneralize konvülsif

nöbetlerde de etkilidir. Spinal miyoklonusa ve diğer miyoklonik kasılmalara da etkili olabildiği ileri sürülmüştür. Erişkinlerde günlük ortalama doz 2000 mg'dır ve doz 3000 mg'a kadar artırılabilir. Yarı ömrü nispeten kısa olduğundan günlük doz, üç öğüne bölünerek kullanılır (60,65).

Yan Etkiler: Somnolans levatirasetam tedavisinde sık görülen yan etkilerdendir. Kilo değişimi yapmamaktadır. Kalbe, karaciğere ve sindirim sistemine ait ciddi bir yan etkisi bildirilmemiştir (61,66). Gebelerde güvenle kullanımıyla ilgili yeterince bilgi bulunmamaktadır.

Yapılan az sayıdaki çalışmalarda; LEV monoterapisi alan hastaların, serum kalsiyum ve vitamin D seviyelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır ancak bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (67).

2.2. KEMİK YAPISI VE METABOLİZMASI

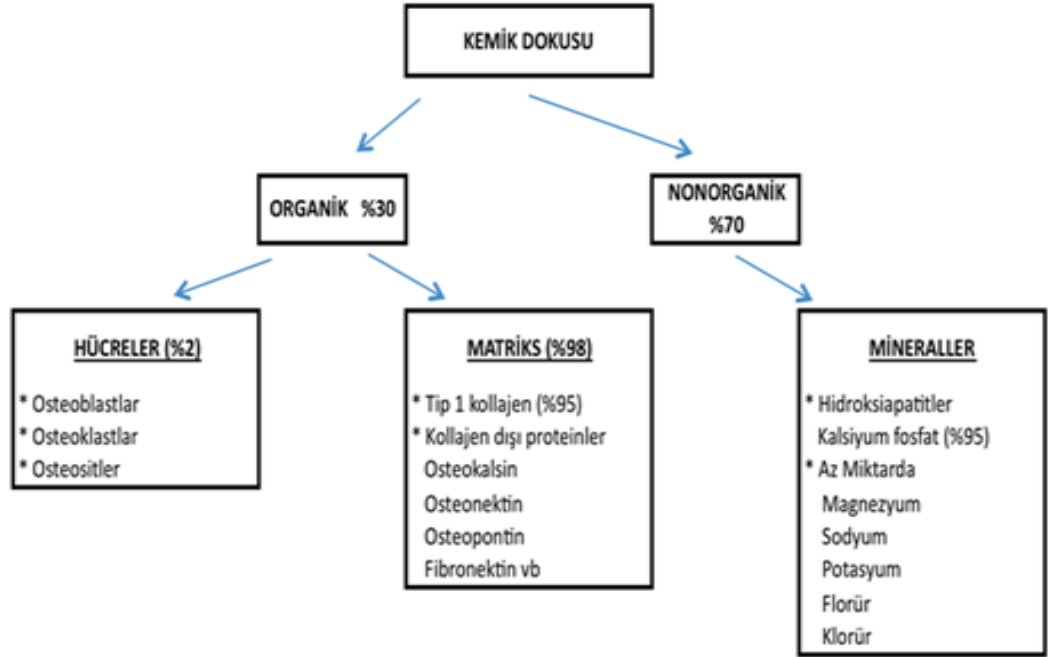
Kemiğin başlıca dört işlevi vardır:

1. Ekstremiteler ve vital organları içinde bulunduran vücut boşlukları için sert bir destek sağlamak.
2. Kaslara tutunacak yer sağlamak ve hareket için gerekli kaldıraç sistemlerini oluşturmak.
3. Hemapoetik sistem için uygun bir ortam oluşturmak.
4. Kalsiyum, fosfor, magnezyum ve sodyum gibi iyonlar için geniş bir depo görevi görmek.

Bu işlevleri yerine getiren kemik yapı başlıca 2 kısımdan oluşur:

- İnorganik matriks
- Organik matriks. Kemik ağırlığının %70'ini mineraller inorganik matriksi, geri kalanını da organik ya da ekstrasellüler matriksi oluşturur (Şekil 1).

2.2.1. Kemik Dokusu



Şekil 1. Kemik yapının içeriği

Makroskopik olarak kemik kompakt (kortikal) ve trabeküler (süngersi-kansellöz) kemik olmak üzere iki tiptir. İskelet sisteminin %80'i kortikal ve %20'si trabeküler kemiklerden oluşur. Kortikal kemikler özellikle uzun kemik gövdelerinde bulunur. Kan damarları, lenfatikler, sinirler ve konnektif doku içeren santral bir kanal (haversiyan kanal) etrafında uzanır. Sıkı bir şekilde bir araya getirilmiş mineralize kollajen tabakalarından oluşur ve kemiğin sertliğini sağlar. Trabeküler kemik ise vertebrada, yassı kemiklerde ve uzun kemiklerin uç kısımlarında bulunur. Yağlı veya hematopoetik kemik iliği içinde birbiriyle bağlantılı trabeküler lamellerden oluşur, kuvvet ve esneklik sağlar. Osteoporoza bağlı kırıklara en hassas bölgeler özellikle uzun kemiklerin uçlarıdır. (68)

2.2.2. Kemiğin Temel Mineralleri ve Metabolizmaları

Kemiğin mineral kısmını oluşturan hidroksiapatit kristalinde kalsiyum ve fosfor belli bir oranda bulunur. Kalsiyum ve fosfor kemiğin ana yapı taşları oldukları gibi, kemik dokusu da fizyolojik olaylarda yaşamsal önem taşıyan bu iki mineralin deposu olarak davranmaktadır.

Bir erişkinde ortalama 1-2 kg kalsiyum mevcut olup, bunun %99'u

kemikte, %1'i ise dolaşımda, intrasellüler ve ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır.

Plazmada kalsiyum üç şekilde bulunur:

- İyonize (serbest) Kalsiyum %50,
- Plazma proteinlerine bağlı kalsiyum %40,
- Sitrat, sülfat ve fosfat gibi organik anyonlarla kompleks halinde bulunan ve difüzyona uğrayabilen kalsiyum kompleksleri %10.

Kalsiyum vücutta birçok önemli biyolojik süreçte (sinir iletimi, mitotik bölünme, iyon transportu, kardiyak otomatizm, kas kontraksiyonu, membran permeabilitesi, kan koagülasyonu, peptid hormonların sekresyonu) ve sayısız enzimatik olayda yer alır. Ekstrasellüler ve intrasellüler kimyasal değişiklikler arasındaki iletişimi sağlayan mesajcı sistemlerin adenilat siklaz sistemi ve kalsiyum/fosfotidil inositol sistemlerinde görev alır (69,70).

Kalsiyum homeostazında esas olan iyonize kalsiyumun ekstrasellüler sıvıdaki konsantrasyonunun sabit tutulmasıdır. Normal bir erişkinde ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum konsantrasyonu 8.8-10.4 mg/dl arasındadır. Hücresel faaliyetleri regüle eden fraksiyon, serbest kalsiyum olup, PTH'nun sıkı kontrolü altındadır. Kalsiyum kemiklerden rezorbe edilerek veya barsaktan emilerek plazmaya girmektedir. Ortalama bir diyetle 400-1500 mg kalsiyum bulunur ve net kalsiyum emilimi 100- 250 mg (alımın %20'si) civarındadır. Kalsiyumun büyük kısmı ince barsağın proksimal kısmından emilir (70).

Kalsiyumun diyetle azalması ile serum kalsiyumda düşme olur. Buna cevap olarak PTH düzeylerinde bir artış görülür ve 1.25 dihidroksi vitamin D3 (1.25(OH)2D3) sentezi uyarılır. 1.25(OH)2D3 direkt olarak kemik rezorpsiyonunu artırırken, PTH hem kemik rezorpsiyonunu hızlandırır hem de böbrekten kalsiyum atılımını azaltarak kalsiyumu normal düzeylere getirmeye çalışır (69,71).

Fosfor da kemiğin en önemli yapı elemanlarından biridir. İnorganik formdaki fosfor veya organik fosfor, insan vücudunda yaygın olarak bulunan önemli bir elementtir. Fosfor emilimi, lümendeki fosfor konsantrasyonuna tabi olmak üzere pasif ve 1,25(OH)2D3 düzeylerine bağlı olmak üzere aktif şekilde olur. Dolaşımdaki PTH'nın artması halinde renal tübüler fosfat eşiği/glomerül filtrasyon hızı (TmP/GFR) azalır. Bu durum plazma fosforunda düşmeye yol açar (69,71,72).

2.2.3. Kemik Proteinleri

Kemik hücreleri tarafından birtakım proteinler sentez edilmektedir. Bu proteinlerden olan osteokalsin (GLA Protein) kemik yüzeyindeki hücrelerin (osteoklastların) uyarılması için gereklidir ve osteoblastlarda sentezlenir. Yapımı 1,25(OH)₂D₃, K ve C vitaminlerine bağımlıdır. Plazma osteokalsin miktarı kemikten yeni sentezlenen miktarla orantılıdır, bu nedenle plazma osteokalsini, osteoblast aktivitesinin duyarlı bir göstergesidir. Osteonektin, osteopontin, fibrinonektin, kemik morfojenik proteini, kemik sialoprotein, kemik proteoglikanları diğer kemik proteinleridir (68).

2.2.4. Kemik Mineralizasyonu ve Rezorpsiyonu

Kemik dokusu; erişkin ve çocuklarda sürekli olarak şekil ve modelde biçimlenme (modeling) ve yeniden biçimlenme (remodeling) süreci gösteren aktif bir dokudur. Hormonlar ve lokal olarak üretilen büyüme faktörleri tarafından yürütülen bir işlemdir. Bu işlem PTH, kalsitonin, insülin ve büyüme hormonu gibi peptid hormonlar; 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃, glukokortikoidler, seks steroidleri gibi steroid hormonlar ve tiroid hormonları tarafından düzenlenir (68,73).

Rezorpsiyon kemiğin gelişimi, remodülasyonu ve onarımı için gerekli bir süreçtir. Kemik rezorpsiyonu osteoklastlar tarafından yapılmaktadır. Bu olaylar büyük ölçüde PTH ve 1,25(OH)₂D₃ etkisi altındadır. PTH etkisiyle osteoblastlar şekil değişikliğine uğrayarak kemik yüzeyini rezorpsiyona hazırlarlar. PTH ve 1.25(OH)₂D₃'ün immatür osteoklastlarda matürasyonu sağlayıcı etkileri vardır. Osteoklastlar PTH, 1.25(OH)₂D₃, interlökin-1 ve prostoglandin'lerin etkisiyle asid-hidrolaz (sistein proteaz, asid fosfataz) salgılayarak rezorpsiyonu sağlar (69,71).

2.2.5. Kemik Metabolizmasının Laboratuvar Yöntemleri ile Değerlendirilmesi

Kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde biyokimyasal, histolojik, radyolojik yöntemler ve dansitometrik ölçüm yöntemleri kullanılabilir (74).

Biyokimyasal Yöntemler

. Serum ve idrarda kalsiyum, fosfor düzeyleri

. Alkalen fosfataz

. PTH

. Kalsitonin

. Osteokalsin

.Kemik döngü belirteçleri (osteokalsin, N-Tx ve C-Tx gibi telopeptitler, hidroksiprolin, piridinolin, deoksipiridinolin gibi kollojen yıkım ürünleri).

Kemik dönüşü, osteoblast ve osteoklastların enzimatik aktivitelerinin ve yapım-yıkım sırasında dolaşıma geçen kemik matriksi elemanlarının ölçülmesiyle değerlendirilir (71,75). Kemik yapım ve yıkım belirteçleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Kemik Yapım ve Yıkım Göstergeleri

YAPIM GÖSTERGELERİ	YIKIM GÖSTERGELERİ
Total alkalen fosfataz	Hidroksiprolin
Kemiğe özgü alkalen fosfataz	Pridinolin ve deoksipridinolin
Osteokalsin	Hidroksilizin glikozidleri
Tip-1 prokollajenin karboksi ve aminoterminal peptidleri (ICTP-INTP)	Tip-1kollajeninkarboksi ve aminoterminal çapraz bağlı telopeptidleri (NTX, CTX)
	Osteoklast enzimleri (TRAP, katepsin K)

2.2.5.1. Serum ve İdrarda Kalsiyum

Kalsiyum vücutta oldukça yaygın olarak bulunan kompleks biyolojik mekanizmalarla regülasyonu gerçekleşen bir divalent katyondur. Vücut kalsiyumunun %99'u kemiğin sertliğini ve dayanıklılığını sağlamak üzere hidroksi apatit kristalleri şeklindedir. Geri kalan kısmı ise ekstraselüler sıvıda, plazmada ve hücre içinde kemik ve hücre fonksiyonları için değişebilir bir kalsiyum havuzu halinde dağılır (69,70).

Gıdalarla alınan kalsiyum %25-70 oranında emilir. Kalsiyumun emilimi esas olarak duodenum ve jejunumda elektrokimyasal bir gradiente karşı aktif bir süreçle olur. Kalsiyumun barsaktan emiliminin esas belirleyicisi

1.25(OH)2D3'dür. Kalsiyum emilimini, beslenme yoluyla alınan miktar da etkiler; düşük kalsiyum alımında fraksiyonel kalsiyum emilimi, yüksek kalsiyum alımına göre fazladır. İlerleyen yaşla birlikte kalsiyum emilimi azalır (70).

Kalsiyum dengesini düzenleyen üç hormon vardır; parathormon, kalsitonin ve 1,25 dihidroksivitamin D3 (1.25(OH)2D3). Kalsiyum plazmada iyonize, proteine bağlı ve organik iyonlarla kompleks halinde bulunur. Parathormon renal tübuler kalsiyum absorpsiyonunu artırırken, inorganik fosfat reabsorpsiyonunu azaltarak, osteoklastik kemik resorpsiyonunu ve inaktif Vitamin D hidroksilasyonunu artırarak kalsiyum metabolizmasını düzenler (69,71).

Kalsitonin tüm kemiklerde osteositik membranın osteolitik etkisini azaltır, böylece kalsiyumun depolanmasını sağlar. 1.25(OH)2D3 kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu, intestinal sistemden kalsiyum emilimini ve distal renal tübüllerde kalsiyum reabsorpsiyonunu artırarak, kalsiyum metabolizmasını düzenler. Kalsiyum idrar, dışkı az miktarda terle atılır (70).

2.2.6. Osteoporoz

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Preklinik dönemde hastalık kırık olmaksızın düşük kemik kütlesi ile karakterizedir. Bu asemptomatik dönem osteopeni olarak adlandırılmaktadır.

Osteoporozun patojenezi komplekstir ve birçok faktörün bu süreçte rol oynadığına inanılmaktadır. Osteoporoz gelişme riski kısmen iskelet gelişimine, genetik faktörlere, kemik döngü bozukluğuna, doruk kemik kitlesinin sağlanmasına ve yaşamın ileri yıllarında kaybedilen kemik miktarına bağlı olmaktadır (76,77).

Beslenme osteoporoz önlenmesi açısından çok önemlidir; diyetle alınan vitamin D, kalsiyum, fosfor, magnezyum, potasyum, vitamin C, vitamin K, vitamin B çeşitleri karotenoidler osteoporozdan korucuyudur (78).

Osteoporoz risk faktörleri:

- İleri yaş (30'lu yaşların ortalarında başlar, 50 yaşından sonra hızlanır),
- Asya kökenliler,
- Küçük kemik yapısı,

- Hiç doğum yapmama,
- Erken menapoz,
- Yüksek kafein alımı,
- Ebeveynlerde veya yakın akrabalarda osteoporoz veya osteoporozla ilgili kırık öyküsü,
- Özellikle 50 yaşından sonra, düşük düzeyli travma sonrası oluşan kırık öyküsünün varlığı,
- Erkeklerde ve kadınlarda seks hormon eksikliği, özellikle menopozda östrojen eksikliği,
- Kalsiyum ve vitamin D'nin diyetle düşük alınımı veya düşük absorpsiyonu,
- Düşük vücut kitle indeksi (BMI),
- Sigara,
- Aşırı alkol tüketimi,
- Sedanter yaşam tarzı ve immobilité,
- Kemiğietkileyen bazı hastalıklar (hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, Cushing hastalığı gibi endokrin hastalıklar, anoreksiya nevroza, malabsorpsiyon, romatoid artrit),
- İlaçlar (Glukokortikoidler, aşırı tiroid hormon replasmanı, heparin, SSRI, lityum, AEI).

Epilepsi hastalarında AEI'lerden bağımsız olarak da kemik metabolizması etkilenebilir. Bunlar, fiziksel özörlölüğü olan hastalarda yeterince hareket edememe, fiziksel aktivitenin nöbeti tetikleyebileceğı kanısı ile çevrenin aşırı korumacı yaklaşımı, sonucu gelişen osteopeni, anksiyete, depresyon nedeniyle dışarı çıkmama dolayısıyla güneş ışığından faydalanmanın azalması şeklinde sayılabilir (78).

2.3. VİTAMİN D

Vitamin D, hormon benzeri fonksiyonları olan bir grup steroldür. Yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır. Vitamin Dnin en önemli etkisi kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı üzerinedir (79).

2.3.1. Vitamin D Kaynakları

Vitamin D diyetle alınabilmekte veya endojen olarak yapılabilmektedir.

Diyetle, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (D2 vitamini), hayvan dokularında bulunan kole- kalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. Diyetle Vitamin D en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısında bulunmaktadır.

Endojen olarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7 dehidrokolesterolden sentezlenmektedir. 7 dehidrokolesterolden güneş ışığı maruziyeti ile dermis ve epidermiste kolekalsiferol (vitamin D3) oluşmaktadır. Minimal eritem dozunda (Etkilenen deride belirli dalga boyundaki ışığın eriteme neden olabilen miktarı *minimal eritem dozu* olarak adlandırılır) tek bir defa güneşe maruz kalmak vücut m2'si başına 30µg D3 vitamini sentezine neden olmaktadır. Deride Vitamin D sentezini etkileyen en önemli faktörlerden biri de yaştır. İleri yaşlarda epidermiste previtamin D3 azalmaktadır. Yaşlılara nazaran gençler iki- üç kat fazla D3 vitamini sentezlerler. Pek çok faktör güneş ışınlarının etkisini, süresini ve gücünü değiştirir (80).

Diyetle alınan vitamin D 2 ve vitamin D 3 şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile venöz sirkulasyona taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır (80).

2.3.2. Vitamin D Metabolizması

Deride yapılan veya diyetle alınan vitamin D 2 ve vitamin D 3 biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki Vitamin D, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüştürülmektedir. Ancak Vitamin Dn aktif formuna dönüşmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)2D] dönüştürülmesi gerekmektedir. 1 alfa hidroksilaz enzimi Vitamin D sentezinde anahtar enzimdir. Bu enzimin düzenlenmesinde PTH, kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth faktör 23 (FGF 23) rol oynar. 25(OH)D ise dolaşımdaki major formdur, konsantrasyonu 1,25(OH)2D'nin yaklaşık 1000 katıdır ve inaktiftir (80). 24- hidroksilaz enzimi hücre içi 1,25-(OH)2D'yi metabolik olarak daha az aktif bir ürüne dönüştürerek, 1,25-(OH)2D'nin hücre içinde birikimini önler.

1. PTH, Vitamin D düzeyini arttırmaktadır.
2. Serum fosfor düzeyi düştüğünde Vitamin D sentezi artmaktadır.
3. Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde Vitamin D sentezi artmaktadır.
4. Fibroblast growth Faktör 23 vitamin D sentezini azaltmaktadır. FGF23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde Na-PO₄ kotransportuna neden olmaktadır. FGF23 1,25 (OH)₂D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25 (OH)₂D'yi inaktif formuna dönüştürmektedir (81).

Vitamin D Reseptörleri, intraselüler reseptörlerdir. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasının olduğu tüm dokularda, normal dokularda (Beyin, Prostat, Akciğer, Kolon, immun sistem) ve tümör hücrelerinde bulunmaktadır (81).

2.3.3. Vitamin D Fonksiyonu

1,25(OH)₂D'ün genel fonksiyonu plazma kalsiyum düzeyini sürdürmektir.

1. 1,25(OH)₂D Duodenumdan kalsiyum absorpsiyonu arttırmaktadır. Vitamin D reseptor-retinoik asit x- reseptor complex (VDR-RXR) ile etkileşerek epitelyal kalsiyum kanal, calbindin 9K, kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP) ekspresyonunu arttırmaktadır.
2. 1,25(OH)₂D, ileumdan P absorpsiyonu arttırmaktadır.
3. Vitamin D olmadığında diyetten kalsiyumun %10-15'i, fosforun %60'ı emilebilmektedir (75,77). Vitamin D reseptor aktivasyonu olduğunda ise kalsiyum emilimi %30-40, fosfor emilimi ise %80 oranında artmaktadır (80).
4. 1,25(OH)₂D, böbrekten kalsiyum kaybını azaltmaktadır.
5. 1,25(OH)₂D, kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır.
6. Vitamin D reseptör aktivatör nükleer faktör kB ligand (RANKL) ekspresyonunu arttırmaktadır. RANKL Preosteoklastlarda RANK ile etkileşime girerek preosteoklastların matür osteoklastlara dönüşmesini sağlamaktadır. Böylece kemik rezorpsiyonu artmaktadır.
7. 1,25(OH)₂D, paratiroid glandlardan PTH sentezini ve salınımını azaltmaktadır.
8. 1,25(OH)₂D, 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Bu genler hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozis ve anjiogenezisi üzerine odaklanmaktadır.

9. 1,25(OH)2D, iyi bir immunomodulatördür.
10. Monosit ve makrofajlar M. tuberkulozis veya bakteri lipopolisakkaridleri ile karşılaştıklarında Toll-like receptor 2/1 (TLR2/1) reseptörleri aktive olmaktadır. Böylece Vitamin D reseptör geni ve 1 alfa hidroksilaz up-regule olmaktadır. Serum 25(OH)D düzeyi >30ng/ml olduğunda 1,25(OH) 2D yapımı artmaktadır. 1,25(OH)2D nukleusa giderek katherisidin salınımını arttırmakta, katherisidin ise T lenfositleri aktifleyerek sitokin salınımını ve B lenfositleri aktifleyerek Ig sentezini arttırmaktadır.
11. 1,25(OH)2D, insülin yapımını arttırmaktadır.
12. 1,25(OH)2D, renin sentezini azaltmaktadır.
13. 1,25(OH)2D, myokardial kontraktileti arttırmaktadır.

2.3.4. Vitamin D Düzeyleri

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkulatuar formdur. Hem Vitamin D alımını ve hem de endojen yapımı göstermektedir (82).

25(OH)D düzeyi; 20-150 ng/ml değerleri arası normal olup; 20-80 ng/ml arası optimal düzey; 10-20 ng/ml arası orta düzey eksiklik ; 10 ng/ml den düşükse ciddi eksiklik; 150 ng/ml'den yüksek ise Vitamin D intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (80).

Biyolojik aktif form 1,25(OH) 2D ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kadar kısa ve sirkulatuar düzeyleri 25 (OH)D'den 1000 kat düşüktür. Eğer hastada vitamin D yetersizliği varsa intestinal kalsiyum emilimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak iyonize kalsiyum azalmakta, paratiroid glandlarda PTH sentez ve salınımı artmaktadır. PTH salınımının artışına bağlı böbrekte 1,25(OH)2D yapımı, böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artmaktadır. Sonuç olarak kişide Vitamin D eksikliği olmasına rağmen PTH salınımının artışına bağlı olarak böbrekte 1,25 (OH)2D seviyeleri normal veya artmış bulunmaktadır (80).

2.3.5. Vitamin D Eksikliği

Vitamin D eksikliği 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'den az olması olarak

tanımlanmaktadır. Çocuklarda raşitizm yetişkinlerde osteomalaziye yol açan kemik demineralizasyonuna neden olur. Dünyada bir milyar kişide Vitamin D eksikliği veya yetersizliği olduğu düşünülmektedir (83-85).

Kuzey bölgelerinde yaşayanlar, koyu tenli kişiler, 70 yaş üstü erişkinler, geleneksel kapalı giyinen toplumlarda yaşayanlar, kapalı alanlarda bulunanlar, güneş ışınlarına cam arkasından maruz kalınması, BMI>30 üstündeki kişiler, vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaçlar kullanan kişiler risk altındadır. Obez kişilerde vitamin D adipoz dokuda depolanmakta ve sistemik olarak kullanılmamaktadır, bu nedenle vitamin D düzeyleri daha düşük bulunmaktadır (81).

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışmaya 05.02.2013-07.05.2013 tarihleri arasında Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniği epilepsi polikliniğinden takip edilen, LEV, OXC, LTG monoterapisi alan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 66 epilepsi hastası ile yaş-cinsiyet uyumlu 42 sağlıklı kişi olmak üzere 108 kişi alındı.

Çalışma için 05.02.2013 tarih ve 41340010/5288-257 sayılı etik kurul onayı alındı.

A. Çalışmaya alınma kriterleri:

- 18-50 yaş arası hastalar,
- Epilepsi tanısıyla, en az 6 ay süreyle LEV, LTG, veya OXC monoterapisi alan hastalar,
- Araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan hastalar.

B. Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 50 yaş üstü olgular,
- Menopoz dönemine girmiş olan kadın hastalar,
- Menstruel siklus düzensizliği olan hastalar,
- Oral kontraseptif kullanan hastalar,
- Gebe hastalar,
- Antiepileptik ilaçları düzenli kullanmayan hastalar,
- Birden fazla antiepileptik ilaç kullanan hastalar,
- Böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar,
- Diabetes mellitus veya bozulmuş açlık glukoz toleransı testi olanlar,
- Primer hiperparatiroidisi olanlar,
- Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar,
- Tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar,
- Kemik metabolizma bozukluğu (osteoporoz veya osteopeni) olan ve bu nedenle ilgili ilaç kullananlar (vitamin D ve kalsiyum preparatları, bifosfonat grubu ilaçlar, stronsiyum, SERM (seçici östrojen receptor modulatorleri) teriparatid),
- Hepatik enzimleri indükleyen ilaç kullananlar,

- Hormon replasman tedavisi alanlar, (beta adrenoreseptör antagonisti, steroid hormonu).

C. Kontrol grubu kriterleri:

- 18-50 yaş arası kişiler,
- Premenapozal dönemde, menstruel siklusu düzenli olan, oral kontraseptif kullanmayan ve gebe olmayan kadınlar,
- Vitamin D ve kalsiyum takviyesi almayan kişiler,
- Bilinen bir hastalığı ve düzenli ilaç kullanımı olmayan sağlıklı kişiler.

Hastalar ve kontrol grubundaki kişilerin hiçbiri vitamin D ve kalsiyum takviyesi almamakta olup, aynı zamanda diyetel kalsiyum alımları arasında belirgin bir fark yoktu.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, kullanmakta oldukları AEİ, nöbet kontrolü, tedavi süresi, günlük ilaç dozu, epilepsi tipi, nöbet tipi, bilgileri kaydedildi.

Daha sonra hem 66 epilepsi hastasının hem de yaş ve cinsiyetine uygun olarak seçilen 42 sağlıklı kişinin serum kalsiyum ve vitamin D düzeylerine bakıldı.

Hasta ve kontrol grubunun serum incelemeleri hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. 12 saat açlık sonrasında 10'ar cc kan örneği jelli tüpe alındı. Kan alınımı esnasında turnikenin 1 dakikadan az süre uygulanmasına özen gösterildi. 54 Jelli tüpe alınan kanlar pıhtılaşmaması için oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek santrifüj esnasında hemoliz olması engellenmiş oldu. 3000 Xg'de 15 dakika süreyle santrifüj edilerek serumu ayrıldı, 2 saat içinde analiz edilmeleri sağlandı.

Liquid Chromatography Tandem Mass Spectroscopy (LC-MS) 25(OH)D 2 ve 25(O H)D3'u kantitatif ölçen bir yöntemdir. Vitamin D ölçümü için bu yöntem kullanılmıştır.

Tablo 2. Serum Kalsiyum Değer Aralığı

Normal Düzeyler (mg/dl)	
Kalsiyum (Ca)	8,4 - 10,2
İyonize Kalsiyum (iCa)	4,2 - 5,6

Tablo 3. Vitamin D Düzeyleri

Vitamin D, 25 Hidroksi (ng/ml)	
Optimal düzey	20 - 80
Ciddi eksiklik	0 - 10
Orta düzey eksiklik	10- 20
Muhtemel toksisite	>150

3.1. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Oneway Anova Test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HSD test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U Test, üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson Korelasyon Analizi ve Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

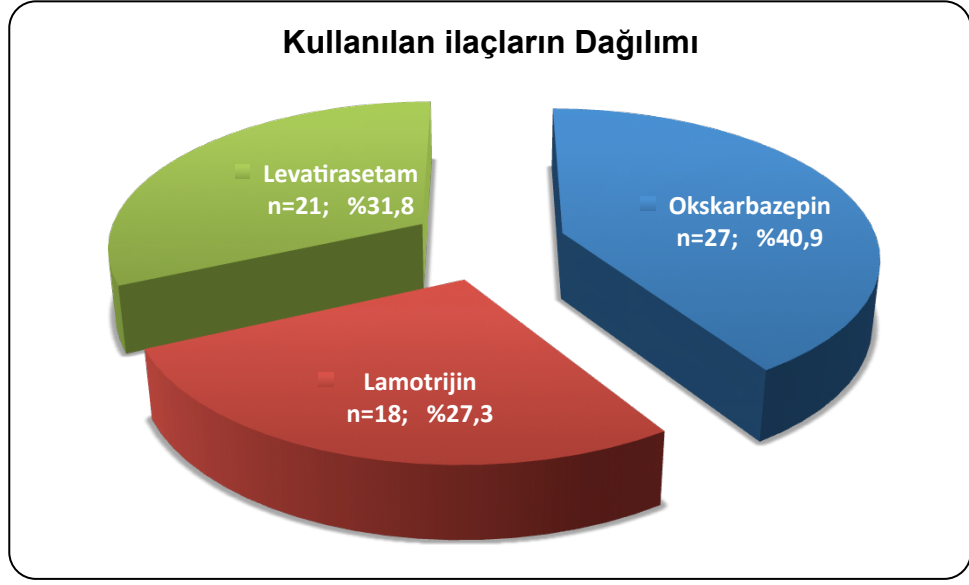
4. BULGULAR

Çalışma 05.02.2013-07.05.2013 tarihleri arasında Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi epilepsi polikliniğinde yapılmıştır. Çalışmaya 25'i OXC, 18'i LTG, 21'i LEV kullanan toplam 66 hasta ve 42'si kontrol grubu olmak üzere toplam 108 olgu alınmıştır. LTG kullanan hastalarımızın yaş ortalaması LEV ve OXC kullanan hastalardan anlamlı derecede düşük olduğu için 2 farklı kontrol grubu kullanılmıştır. Toplam 42 kişilik kontrol grubu ve bu kontrol grubunun içinden yaş ve cinsiyet uyumlu 20 kişilik diğer bir kontrol grubu oluşturulmuştur.

Olguların toplamının yaşları 18 ile 50 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $33,58 \pm 10,34$ yıldır.

Tablo 4: Kullanılan İlaçlara Göre Hastaların Demografik Özellikleri

İlaçlar	Cinsiyet (K/E)	Yaş (Min-Mak)	Daha Önce AEİ Kullanımı olan hasta sayısı	Hastalık süresi (Min-Mak yıl)	Monoterapi kullanım süresi (Min-Mak yıl)
Okskarbazepin (n=27)	18/9	18-50 (37,63±10,20)	4	0,5-41 (10,64 9±8,96)	0,5 -10 (7,96±5,49)
Lamotrijin (n=18)	18/0	18-46 (27,00±10,27)	5	2-42 (8,94±8,67)	2-9 (6,16±5,24)
Levetirasetam (n=21)	8/13	18-50 (35,76±13,14)	8	2-25 (8,28±8,61)	2-12 (4.66±4,29)



Şekil 2: Kullanılan ilaçların dağılımı

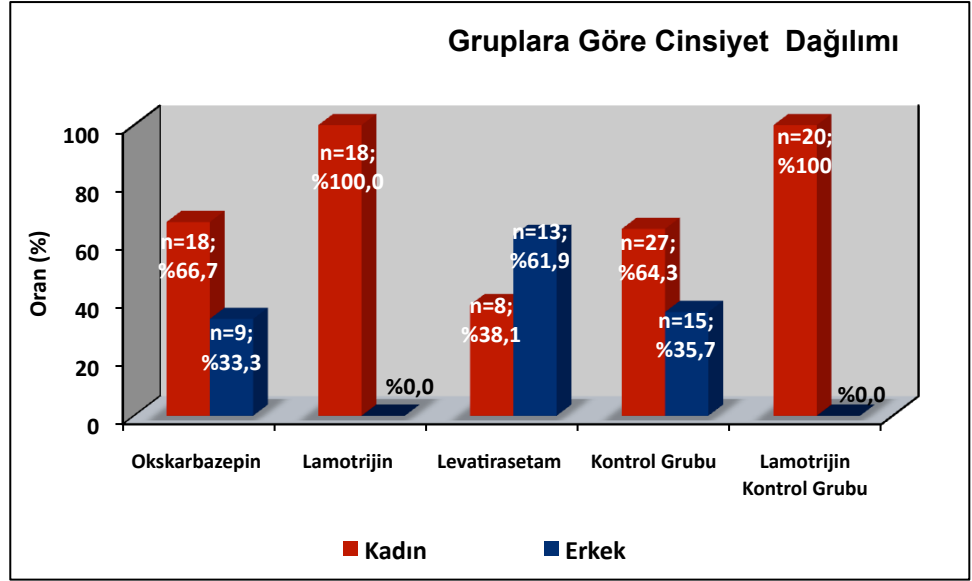
Olguların %40,9'u (n=27) Okskarbazepin kullanırken, %27,3'ü (n=18) Lamotrijin ve %31,8'i (n=21) de Levatirasetam kullanmaktadır. Olguların ilaç çalışma kapsamındaki ilaçları kullanım süreleri 1 ile 10 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $7,31 \pm 5,39$ ve medyanı 5 yıldır.

Olguların hastalık süreleri 1 ile 42 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $9,96 \pm 8,77$ ve medyanı 8 yıldır. Olguların %74,2'sinde (n=49) önceden ilaç kullanımı yoktur, %25,8'inde (n=17) daha önce başka antiepileptik ilaç kullanımı vardır. Bu 17 kişinin eski ilaçları fenitoin, valproat, karbamazepin, topiramet'tir.

Tablo 5: Gruplara Göre Yaş Ortalamalarına İlişkin Değerlendirmeler

	İlaçlar			Kontrol Grubu (n=42)	<i>P</i>
	Okskarbazepin (n=27)	Lamotrijin (n=18)	Levetirasetam (n=21)		
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	37,63±10,20	27,00±10,27	35,76±13,14	32,71±7,20	0,004

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,004$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Lamotrijin kullanan olguların yaş ortalaması, Okskarbazepin ve Levetirasetam kullanan olgulardan anlamlı düzeyde düşüktür. Bu yüzden kontrol grubunun içinden yaş ve cinsiyet uyumlu bir başka kontrol grubu oluşturulmuştur. Lamotrijin kullanan hastalar bu kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,440$). Diğer grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Okskarbazepin ve levetirasetam kullanan hastalar kendi kontrol grupları ile, lamotrijin kullanan hastalar kendi kontrol grupları ile karşılaştırıldıklarında aralarında cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.085$).



Şekil 3: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Tablo 6: Gruplarda Cinsiyetlere Göre Kalsiyum, İyonize Kalsiyum ve D-Vitamini Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler

		İlaçlar		
		Okskarbazepin	Levatirasetam	Kontrol Grubu
		(n=27)	(n=21)	(n=42)
Cinsiyet		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)
Kalsiyum	Kadın	8,85±0,51 (8,9)	8,83±0,49 (8,8)	9,31±0,33 (9,2)
	Erkek	9,12±0,55 (9,3)	9,18±0,34 (9,3)	9,33±0,42 (9,1)
	<i>p</i>	0,225	0,124	0,587
İyonize Kalsiyum	Kadın	4,21±0,18 (3,9)	4,28±0,26 (4,3)	4,43±0,18 (4,4)
	Erkek	4,35±0,17 (4,4)	4,52±0,28 (4,5)	4,53±0,25 (4,5)
	<i>p</i>	0,108	0,054	0,324
D- Vitamini	Kadın	5,87±2,62 (5,9)	5,95±2,16 (5,2)	12,23±10,32 (8,9)
	Erkek	10,12±4,76 (8,2)	10,38±5,97 (9,6)	12,29±6,21 (12,5)
	<i>p</i>	0,081	0,074	0,431

Okskarbazepin kullanan olgularda, cinsiyetlere göre kalsiyum ve iyonize kalsiyum, vitamin D düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,225$; $p=0,108$; $p=0,081$).

Levetirasetam kullanan olgularda, cinsiyetlere göre kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,124$; $p=0,054$; $p=0,074$).

Kontrol Grubu olgularda; cinsiyetlere göre kalsiyum ve iyonize kalsiyum ve vitamin D düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p= 0,587$; $p=0,324$; $p=0,431$).

Cinsiyete göre, Vitamin D düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekle birlikte Okskarbazepin ve Levetirasetam kullanan kadın hastaların, vitamin D düzeylerinin erkek hastalara göre daha düşük bulunması dikkat çekicidir.

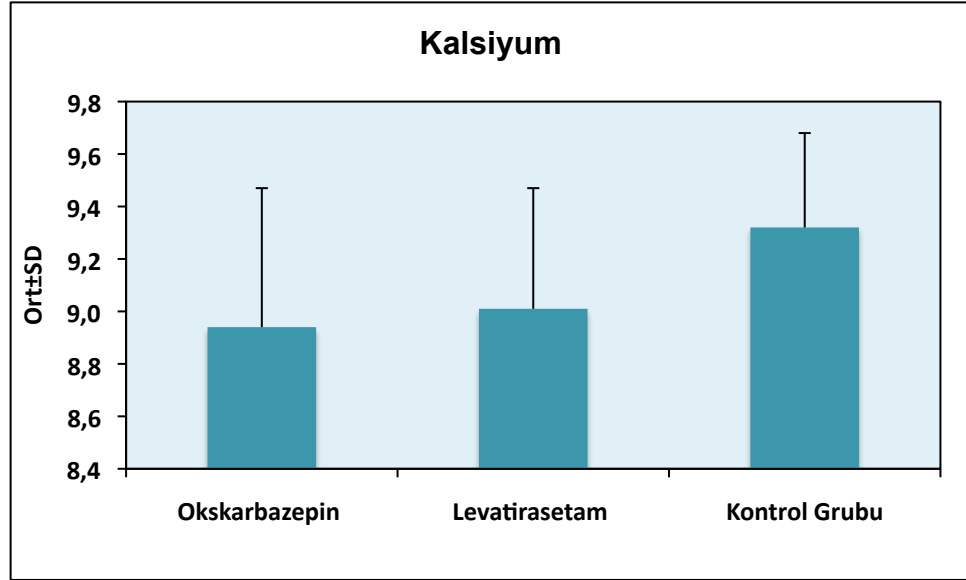
Lamotrijin kullanan hastalarımızın hepsi kadın olduğundan bu şekilde bir karşılaştırma yapılmamıştır.

Tablo 7: Gruplara Göre Kalsiyum, İyonize Kalsiyum ve Vitamin D Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler

	İlaçlar		Kontrol Grubu (n=42)	P
	Okskarbazepi n (n=27)	Levetirasetam (n=21)		
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Kalsiyum	8,94±0,53	9,01±0,46	9,32±0,36	0,003
İyonize Kalsiyum	4,25±0,19	4,41±0,29	4,46±0,20	0,006
Vitamin D; (Medyan)	7,29±3,95 (5,9)	8,69±5,28 (7,9)	12,25±9,07 (10,2)	0,011

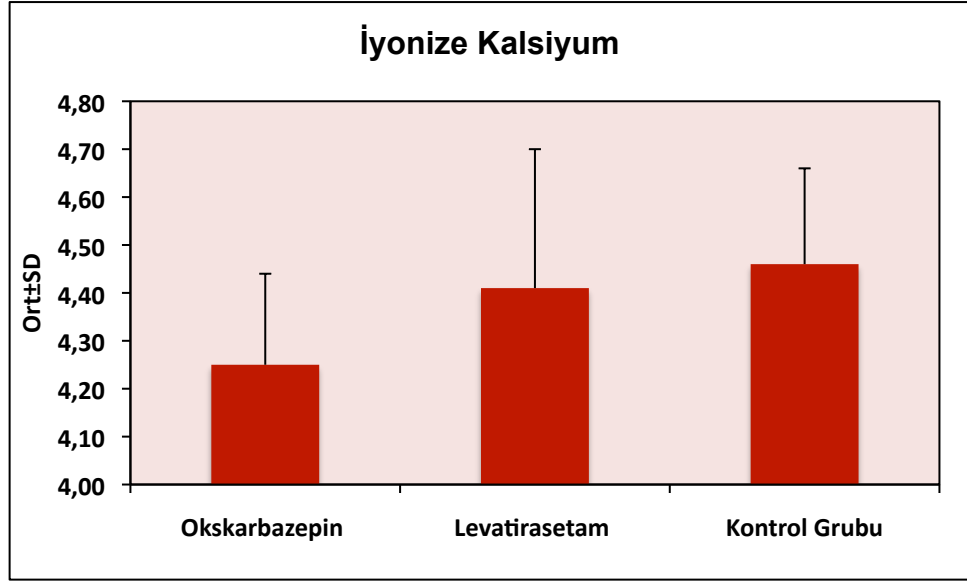
Gruplara göre olguların kalsiyum ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.003$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; OXC grubu olgularının kalsiyum ölçümleri, kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde düşüktür

($p=0,004$). LEV kullanan hastaların kalsiyum ölçümleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,079$).



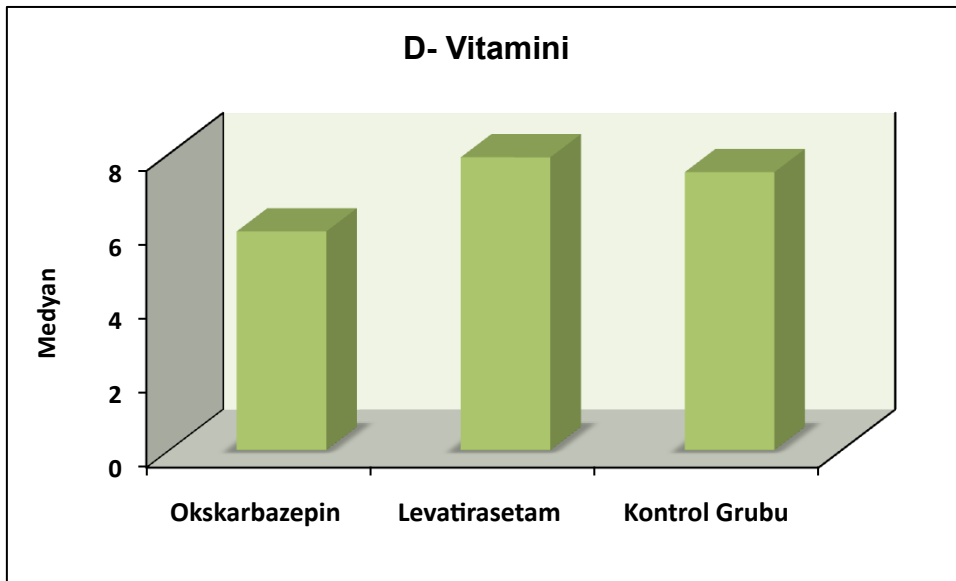
Şekil 4: Gruplara göre kalsiyum düzeyleri değişimi

Gruplara göre olguların iyonize kalsiyum ölçümleri arasında ileri düzeyde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Okskarbazepin kullanan olguların iyonize kalsiyum ölçümleri, kontrol grubu olgularından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,005$). LEV grubu ile kontrol grubunun iyonize kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,737$).



Şekil 5: Gruplara göre iyonize kalsiyum düzeyleri değişimi

Gruplara göre olguların vitamin D ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,011$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Okskarbazepin kullanan olguların vitamin D ölçümleri, kontrol grubu olgularından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,004$). LEV ve kontrol gruplarının Vitamin D ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,072$).



Şekil 6: Gruplara göre Vitamin D düzeyleri değişimi

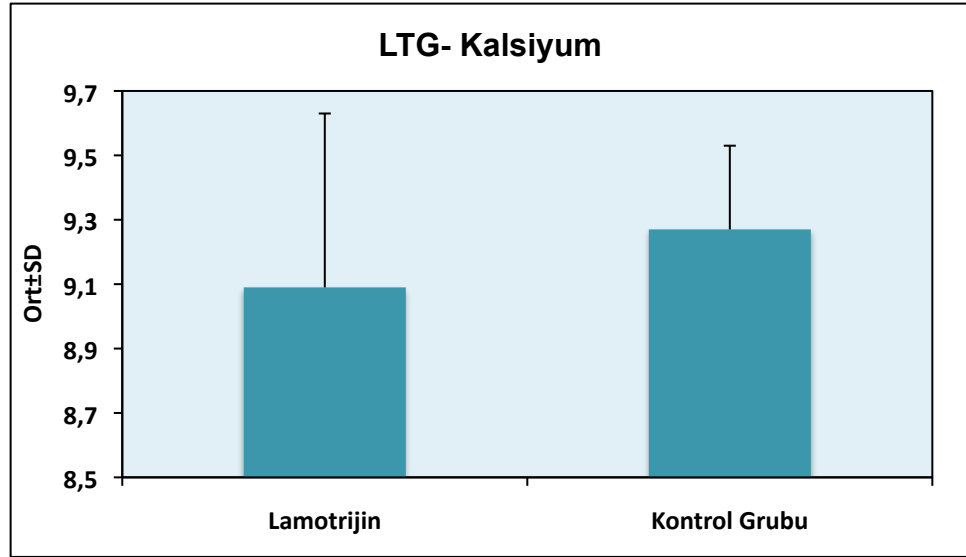
Tablo 8: Lamotrijin Grubu ve Kontrol Grubu'nun İyonize Kalsiyum ve Vitamin D Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler

	İlaçlar		<i>p</i>
	Lamotrijin (n=18)	Kontrol Grubu (n=20)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	27,00±10,27	28,95±4,21	^a 0,440
Kalsiyum	9,09±0,54	9,27±0,26	^a 0,202
İyonize Kalsiyum	4,36±0,28	4,42±0,19	^a 0,523
Vitamin D; (Medyan)	7,52±7,08 (5,3)	10,28±5,49 (8,9)	^b 0,030

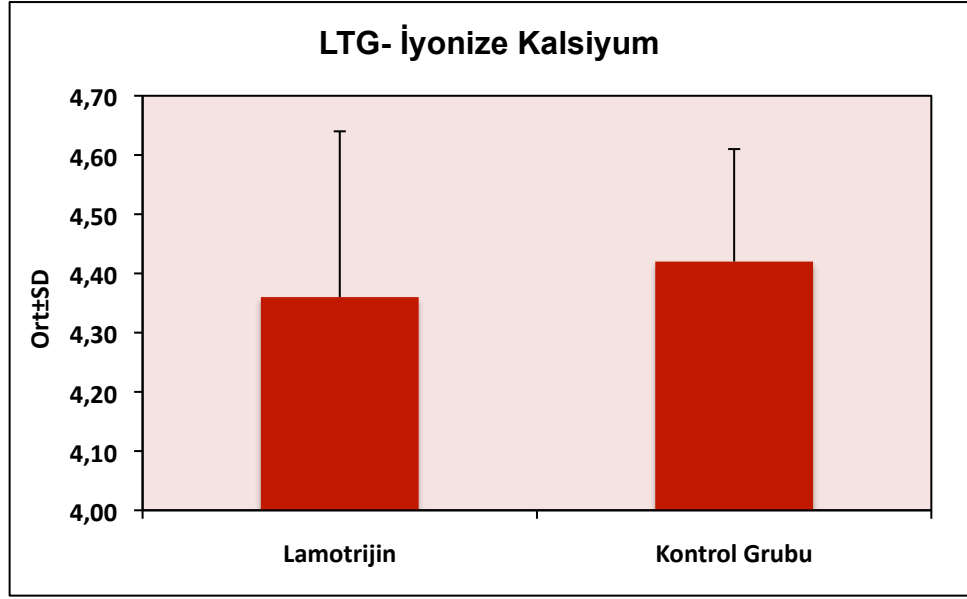
^aStudent t Test

^bMann Whitney U Test

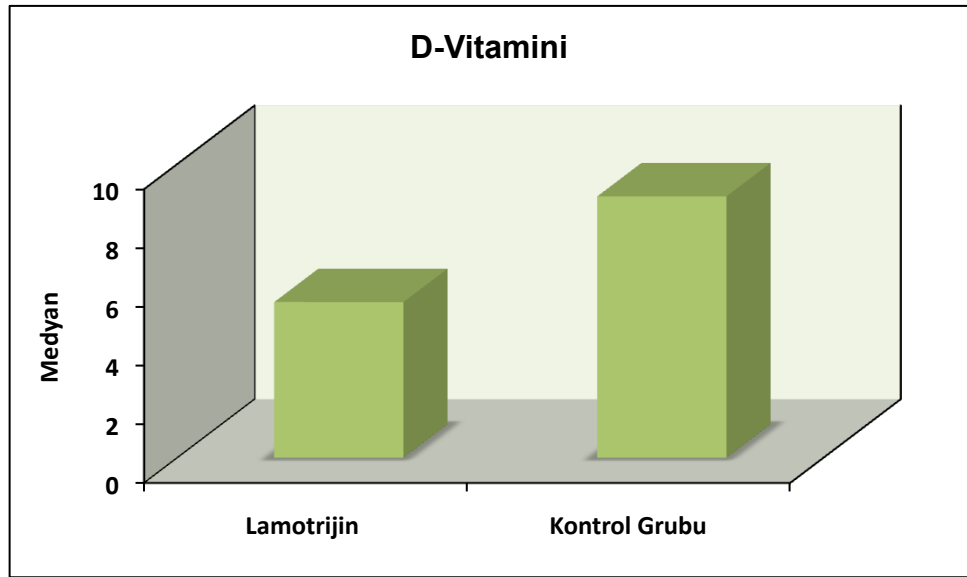
LTG kullanan hastalar ve kontrol grubunun hepsi kadındır. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p =0,440).



Şekil 7: Gruplara göre LTG- Kalsiyum düzeyleri değişimi



Şekil 8: Gruplara göre LTG- İyonize Kalsiyum düzeyleri değişimi



Şekil 9: Gruplara göre Vitamin D düzeyleri değişimi

Gruplara göre olguların Kalsiyum ve İyonize Kalsiyum ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken; Lamotrijin kullanan olguların, Vitamin D düzeylerinin kontrol grubundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,030$).

Tablo 9: Kullanılan İlaçlara Göre; Olguların Yaşları ile Kalsiyum, İyonize Kalsiyum ve Vitamin D Ölçümleri İlişkisi

		İlaçlar		
		Okskarbazepin (n=27)	Lamotrijin (n=18)	Levetirasetam (n=21)
Yaş & Kalsiyum	r	0,048	-0,423	-0,212
	p	0,810	0,081	0,467
Yaş & İyonize Kalsiyum	r	0,027	-0,439	-0,273
	p	0,902	0,068	0,290
Yaş & Vitamin D	r	-0,355	0,113	0,181
	p	0,069	0,655	0,432

Okskarbazepin kullanan olgularda;

Yaş ile kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,810$; $p=0,902$) (Tablo 9).

Yaş ile Vitamin D düzeyleri arasında negatif yönlü (Yaş arttıkça Vitamin D düzeyi azalan) ilişki görülmekte olup, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($r=-0,355$; $p=0,069$).

Lamotrijin kullanan olgularda;

Yaş ile kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeyleri arasında negatif yönlü (yaş arttıkça kalsiyum ve iyonize kalsiyumda azalma) bir ilişki olmakla birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırayla $p=0,081$ ve $p=0,068$) (Tablo 9)

Yaş ile Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,655$).

Levetirasetam kullanan olgularda;

Yaş ile kalsiyum, iyonize kalsiyum ve Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırayla $p=-0,467$; $p=-0,290$; $p=0,432$) (Tablo 9).

Tablo 10: Kullanılan İlaçlara Göre; Olguların İlaç Kullanım Süreleri ile Kalsiyum, İyonize Kalsiyum ve Vitamin D Ölçümleri İlişkisi

		İlaçlar		
		Okskarbazepin (n=27)	Lamotrijin (n=18)	Levetirasetam (n=21)
İlaç Kullanım Süresi & Kalsiyum	r	-0,349	-0,252	-0,161
	p	0,075	0,313	0,581
İlaç Kullanım Süresi & İyonize Kalsiyum	r	-0,026	-0,101	-0,259
	p	0,905	0,690	0,315
İlaç Kullanım Süresi & Vitamin D	r	0,356	-0,058	0,043
	p	0,068	0,819	0,853

Okskarbazepin kullanan olgularda;

İlaç kullanım süresi ile kalsiyum düzeyleri arasında negatif yönlü (İlaç kullanım süresi artıkça kalsiyum düzeyi azalan) ilişki görülmekte olup, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (r:-0,349 p=0,075).

İlaç kullanım süresi ile iyonize kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,905).

İlaç kullanım süresi ile Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p=0,068) (Tablo 10).

Lamotrijin kullanan olgularda;

İlaç kullanım süresi ile kalsiyum, iyonize kalsiyum ve Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırayla p=0,313; p=0,690; p=0,819) (Tablo 10).

Levetirasetam kullanan olgularda;

İlaç kullanım süresi ile kalsiyum, iyonize kalsiyum ve Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırayla p=0,581; p=0,315; p=0,853) (Tablo 10).

Tablo 11: Kullanılan İlaçlara Göre; Olguların Günlük Toplam İlaç Dozu ile Kalsiyum, İyonize Kalsiyum ve Vitamin D Ölçümleri İlişkisi

		İlaçlar		
		Okskarbazepin (n=27)	Lamotrijin (n=18)	Levatirasetam (n=21)
Toplam Doz & Kalsiyum	r	-0,223	-0,121	0,114
	p	<i>0,264</i>	<i>0,632</i>	<i>0,698</i>
Toplam Doz & İyonize Kalsiyum	r	-0,060	0,081	-0,494
	p	<i>0,785</i>	<i>0,750</i>	<i>0,044*</i>
Toplam Doz & Vitamin D	r	-0,121	0,200	-0,074
	p	<i>0,632</i>	<i>0,426</i>	<i>0,751</i>

Okskarbazepin kullanan olgularda;

Günlük alınan toplam ilaç dozu ile kalsiyum, iyonize kalsiyum ve Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırayla p=0,264; p=0,785; p=0,632) (Tablo 11).

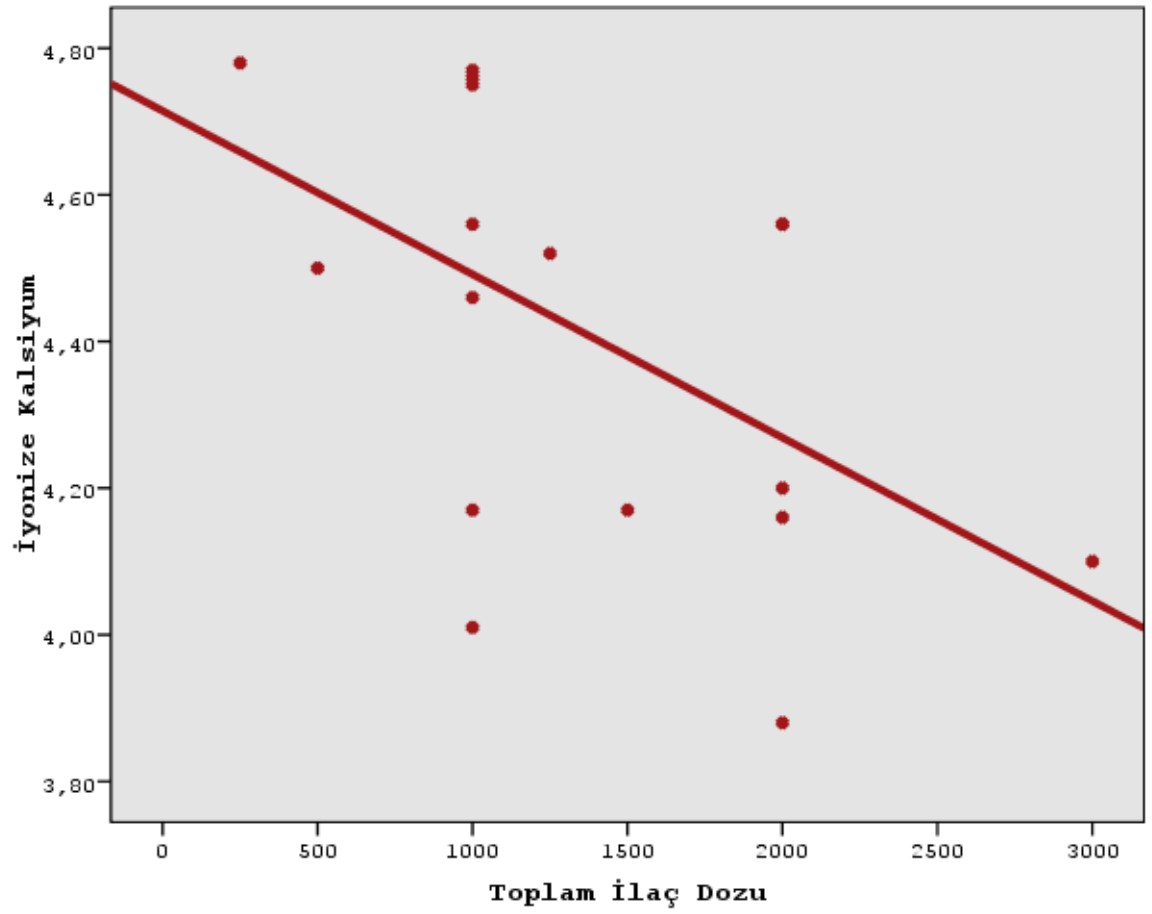
Lamotrijin kullanan olgularda;

Günlük alınan toplam ilaç dozu ile kalsiyum, iyonize kalsiyum ve Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırayla p=0,632; p=0,750; p=0,426) (Tablo 11).

Levatirasetam kullanan olgularda;

Günlük alınan toplam ilaç dozu ile kalsiyum ve Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırayla p=0,698; p=0,751); (Tablo 11).

Günlük alınan toplam ilaç dozu ile iyonize kalsiyum düzeyleri arasında negatif yönlü (toplam ilaç dozu arttıkça iyonize kalsiyum düzeyi azalan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:-0,494; p=0,044).



Şekil 10: Levatirasetam kullanan olgularda; Günlük alınan toplam ilaç dozu ile iyonize kalsiyum düzeyleri ilişkisi

Okskarbazepin kullanan olgularda;

Okskarbazepin kullanan hastalarımızın biri 9 yıl boyunca VPA ve OXC, 1 hastamız 11 yıl VPA, 1 hastamız 4 yıl TOP ve CBZ, 1 hastamız 20 yıl PHT kullanmıştı. Yalnızca 4 yıl boyunca TOP+CBZ kullanan olgumuzun serum kalsiyum, iyonize kalsiyum ve Vitamin D düzeyleri OXC kullanan olgularımızın ortalamalarından düşük bulunmuştur.

Lamotrijin kullanan olgularda;

Lamotrijin kullanan hastalarımızın biri 5 yıl VPA ve LTG; 3 hastamız 2 , 4 ve 27 yıl VPA; 1 hastamız 2 yıl LEV, kullanmıştı. 18 yıl VPA, 2 yıl LEV kullanımı olan hastalarımızın yalnızca vitamin D düzeyleri grup ortalamasından düşükken , 27 yıl boyunca VPA kullanım öyküsü olan hastamızın kalsiyum,

iyonize kalsiyum ve vitamin D düzeylerinin hepsi grup ortalamasından daha düşük bulunmuştur.

Levetirasetam kullanan olgularda;

Levetirasetam kullanan 2 hastamız 8 ve 18 yıl VPA, 1 hastamız 1 yıl VPA+LTJ+LEV, 1 hastamız 11 yıl VPA+LEV, 2 hastamız 1 ve 13 yıl CBZ, 1 hastamız 2 yıl OXC+LEV, 1 hastamız 22 yıl fenitoin kullanmıştı. Bu hastalarımızın kalsiyum ve iyonize kalsiyum değerleri levetirasetam kullanan olgularımızın ortalama değerleriyle benzerlik gösterirken Vitamin D düzeyleri ise VPA, VPA+LEV, CBZ, fenitoin kullanmış olan 4 hastamızda ortalamadan daha düşük bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Epilepside nöbet aktivitesinin önlenmesinde çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Bu seçeneklerin başında AEİ'lar gelmektedir, diğerleri sınırlı sayıda hastaya uygulanabilen epilepsi cerrahisi ve vagal sinir uyarımıdır. Kullandığımız AEİ'ların birçok sistem üzerine yan etkileri olabilmektedir. Bunlardan birisi de kemik metabolizması üzerine olan yan etkileridir. Epilepsi hastalarının nöbetler sırasında kendilerini yaralama olasılıkları olduğundan, ayrıca ilaçlara bağlı, ataksi, baş dönmesi gibi yan etkiler yüzünden düşme olasılıkları da arttığından, bu yan etki artmış kırık riski açısından özellikle önemlidir. Epilepsi hastalarında kırık riskinin genel populasyondan 2-6 kez daha fazla olduğu bilinmektedir. Azalan fiziksel aktiviteye bağlı osteopeni de kırıkların kolaylaşmasında rol oynar. AEİ'ların uzun süreli kullanımları sonucunda %50'den fazla oranlarda, subklinik ya da klinik, kemik mineral metabolizması bozukluklarının geliştiği bildirilmiştir (86). Bu risk enzim indükleyen ilaçları kullanan hastalarda, enzim indüklemeyen ilaçları kullananlardan daha fazladır. Kemik dokusunda kayıp yavaş geliştiğinden ve ilk dönemlerde asemptomatik olduğundan, henüz kırıklar oluşmadan tanınması, önlenmesi ve gerektiğinde tedavi edilmesi önem taşımaktadır.

Epilepsi hastaları arasında da sık nöbet geçirenler, uzun dönem politerapi alanlar, nörolojik defisiti olan ve bu nedenle hareket kısıtlılığı olan hastalar kemik metabolizma bozukluğu açısından daha fazla risk taşırlar. Biz de ilaçlara bağlı yan etkiyi daha doğru değerlendirebilmek için, kemik metabolizması etkileyebilecek diğer faktörlerden sakınmak amacıyla hasta grubumuzu dengeli beslenen, nörolojik defisiti olmayan, fiziksel olarak aktif ve monoterapi kullanan epilepsi hastalardan oluşturduk.

Antiepileptik ilaçların kemik mineral metabolizması üzerine etkileri multifaktöryel olup henüz her yönü ile açıklanamamıştır. AEİ'ların kemik mineral metabolizmasına negatif yönde etkilerine dair ilk veriler 1960'lı yıllarda tanımlanmıştır. PHT, PB ve CBZ gibi hepatik CYP450 enzim sistemini indükleyen ilaçların vitamin D ve onun aktif metabolitlerinin karaciğerde yıkımını arttırdığı, bunun sonucunda kalsiyumun

emiliminin azaldığı, dolayısıyla sekonder hiperparatiroidizme neden olduğu, paratiroid hormon seviyelerinin arttığı ve sonuç olarak kemik metabolizmasının etkilendiği bilinmektedir. Ancak bazı çalışmalarda vitamin D düzeyleri normal bulunmuş ve başka bir mekanizmanın da kemik mineral dansitesi üzerinde rol oynuyor olabileceği ileri sürülmüştür (36). Diğer taraftan VPA da kemik sağlığını etkilemekte olup, bu etki vitamin D metabolizması üzerinden değildir, VPA osteoklast aktivitesini uyarıp, kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengeyi bozmaktadır (88). FT, FB, CBZ de VPA gibi, kemik hücreleri üzerine direkt etki yaparak kemik dönüşümünü artırabilirler, ayrıca barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu azaltıp hipokalsemi ve PTH hipersekresyonuna yol açabilirler (87). Diğer bir şekilde de osteokalsitonin sentezinde önemli bir kofaktör olan K vitamini ile etkileşerek osteoporoza neden olabilirler. Bunlarla birlikte, hem enzim indukleyen AEİ'lerin hem de valproatın hormonal yan etkileri de vardır, bu ilaçlar östrojeni düşürerek osteoporozu artırmaktadırlar (78).

Son yıllarda birçok yeni AEİ, epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu yeni AEİ'lerin en önemli özellikleri yan etkilerinin eski kuşak AEİ'lara kıyasla daha az olmasıdır. Bu nedenle, kullanımları giderek artmaktadır. Eski kuşak AEİ kullanan hastalarda kemik metabolizmasındaki etkilenme daha iyi bilindiğinden bu ilaçları kullanan hastalarda bu konuya daha fazla dikkat edilmektedir. Ancak yeni AEİ ile ilgili çok fazla çalışma olmadığından bu konuda bilgi birikimimizin yetersiz olduğunu düşünerek, çalışmamızda yeni antiepileptik ilaçlardan OXC, LEV ve LTG 'i monoterapi olarak kullanan hastalarda serum kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D seviyelerinin araştırılmasını amaçladık. Böylece bu ilaçları kullanan hastaları nasıl takip etmemiz gerektiğini tartışmak mümkün olabilecektir.

Bizim çalışmamızda dikkat çeken noktalardan birisi de her ne kadar hastalarımızın vitamin D değerleri 'ciddi yetersizlik' sınırlarında, kontrol grubumuzun ise 'orta düzey eksiklik' olarak saptanmış olsa da, kontrol grubunun vitamin D düzeylerinin de normal olarak belirtilen değerlerden daha düşük olmasıdır. Vitamin D düzeyini etkileyen birçok kişisel ve çevresel faktör vardır. Bunlardan en önemlilerinden biri mevsimdir. Vitamin D düzeyi yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerdedir. Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol grubunun kan örneklerinin kış sonunda alınmış olması

Vitamin D düzeylerinin bu düşüklüğünü açıklayabilir. Bütün hastalarımızın ve kontrol grubumuzun kan örneklerinin aynı dönemde alınmış olması nedeniyle sonuçlarımızın etkilenmediğini düşünüyoruz.

Vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerden birisi de giyim tarzıdır. Giysiler, UV ışınları ile cilt arasında önemli bir bariyer teşkil etmektedir. Özellikle Arap ülkelerinde yapılan yayınlarda, güneşin bol olmasına karşın, geleneksel giysilerin güneşten yeterince yararlanmayı engelleyerek vitamin D eksikliğine neden olduğu bildirilmektedir (89). Bizim çalışmamızda vitamin D düzeyinin genel olarak düşük olmasına giyim tarzının da katkısı olabilir. Hastalar ve kontrol grubumuz arasında bu nedenle bir fark oluşmaması açısından her iki grubun giyim tarzlarının benzer olmasına özellikle dikkat edilmiştir.

Kontrol grubumuzda da vitamin D eksikliğinin saptanması bu durumun ülkemizde hala ciddiye alınması gereken bir halk sağlığı problemi olduğunu da göstermektedir.

Okskarbazepin; Yeni kuşak AEİ'lar arasında kemik metabolizması üzerine olan yan etkileri en fazla çalışılmış olan ilaçlardan birisidir. OXC zayıf bir hepatik enzim indukleyicisi olup, özellikle, yüksek dozlarda kullanımında 25-OHD seviyelerini azalttığı, kemik turnover'ını artıran biyokimyasal belirleyicilerin yükseltmiş olduğu gösterilmiştir.

Mintzer ve ark. (37) yaptıkları çalışmada OXC kullanan hastalarda 25-hidroksi vitamin D düzeyini belirgin olarak düşük bulmuşlar, OXC'nin doza bağımlı olarak CYP-450 sistemi üzerinde indukleyici etkisinin olabileceğini veya osteoblast proliferasyonu etkileyebileceğini düşünmüşlerdir. Verotti ve ark. (88) yaptıkları çalışmada da kalsiyum düzeyi normal, vitamin D düzeyi düşük olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ise OXC kullanan hasta grubunda, vitamin D düzeyi ile birlikte kalsiyum düzeyi de düşük olarak bulundu.

Ülkemizde daha önce yapılan diğer çalışmaların sonuçları bizden daha farklı bulunmuştur. En az bir yıl süreyle OXC monoterapisi almakta olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla kemik mineral dansitesinde düşüş, serum ALP de artış saptamıştır, ancak serum kalsiyum ve Vitamin D seviyelerinde önemli farklılık olmadığını vurgulanmıştır (87). Çetinkaya ve ark. (90) da bir yıl süre ile OXC kullanımı olan hastaları

değerlendirilmiş ve kalsiyum, fosfat, alkalen fosfataz, vitamin D değerlerinin, kemik mineral dansitesinin tedavi öncesi değerlerden farklı olmadığını bulmuşlardır. Babacan ve ark. (91) ise çocuk hastalarda yaptıkları çalışmalarında, yine en az bir yıl süreyle OXC kullanan hastalar değerlendirilmiş ve serum kalsiyum ve vitamin D düzeylerini normal bulmuş, buna karşın paratiroid hormon, alkalen fosfataz, fosfor ve kalsitonin seviyeleri kontrol grubundan anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Sonuç olarak OXC tedavisinin kemik metabolizması üzerindeki etkisi de CYP-450 enzim sistemini indüklemesine bağlı olarak 25-OHD katabolizmasını arttırmasına, artmış kemik dönüşümüne veya barsaktan kalsiyumun emiliminin azalmasına bağlanmıştır (91). Kemik dönüşümünün artması da kırık riskini artırmaktadır.

Cansu ve ark. (58), prepubertel dönemde ve pubertedeki hastaları değerlendirmişler ve 25 OHD düzeylerinde azalma ve osteokalsitonin seviyesinde artış saptamışlardır. Benzer şekilde Mintzer ve ark. (37) erişkinlerde yaptıkları başka bir çalışmada da osteokalsitonin seviyesinin etkilendiği saptanmış, bu da 25 OHD düzeyindeki azalmaya bağlanmıştır. Ancak Cansu ve ark. (58) 25 OHD ile kemik mineral dansitesi arasında bir korelasyon saptayamamışlar ve bunun sonucu olarak OXC'in etkisinin 25 OHD düzeyini azaltması ile açıklanamayacağını düşünmüşler ve OXC'in osteoblast osteoklast dengesini etkilediği sonucuna varmışlardır. Bu hipotezi destekleyebilecek daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışmaya benzer olarak OXC tedavisi alan hastaların kalsiyum, iyonize kalsiyum ve Vitamin D değerlerinin ortalaması kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Vitamin D değerinin de düşük olması OXC'in kemik metabolizması üzerine etkisinin CYP 450 üzerinden olduğunu desteklemektedir. OXC monoterapisinden önce, 4 yıl boyunca TPM ve CBZ'i birlikte kullanan bir hastamızın kalsiyum iyonize kalsiyum ve vitamin D düzeyleri OXC kullanan hastaların ortalama değerlerinden düşük bulunmuştur. Bunun enzim indüktörü olan CBZ'in kemik üzerine olumsuz etkilerinin daha fazla olmasına ve politerapiye bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu hastamızın değerlerinin OXC kullanan diğer hastalardan daha düşük olması, daha önce literatürde bahsedildiği gibi, CBZ'in OXC'den daha güçlü bir enzim indükleyici olması ile uyumludur.

OXC kullanan hastalarımızda kullanılan günlük toplam doz ile kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Ancak hastalarımızın ilaç kullanım süresi arttıkça kalsiyum düzeyinin azaldığı yönünde anlamlılığa yakın bir ilişki bulunmuştur. Literatürde de benzer şekilde ilaç kullanımı süresi arttıkça kalsiyum düzeyinin azaldığı vurgulanmaktadır (58,91,92).

Biz de elde ettiğimiz bulgularla özellikle uzun süreli OXC tedavisi alan hastalarda vitamin D başta olmak üzere, serum kalsiyum, iyonize kalsiyum seviyelerinde düşüş olduğunu; bu tedaviyi alan hastaların kemik metabolizması açısından dikkatli takip edilmesini ve bu hastalara gerektiği anda vitamin D tedavisi başlamayı önermekteyiz.

Lamotrijin; Lamotrijin ile ilgili çalışmlarda bazı çelişkili sonuçlar vardır. LTG monoterapisi kullanan hastalar ile ilgili çalışmaların bir çoğunda kırık riskinin artmadığı görülmüş, osteopeni veya kemik metabolizasyonunda değişiklik saptanmamıştır (32, 40, 41, 45, 78, 93).

Sheth ve Hermann (93) çocuklarda yaptıkları çalışmada, Pack ve ark. (41) premenapozal dönemdeki kadın hastalarda yaptıkları çalışmalarda LTG kullanan hastaların kemik mineral dansitelerinin etkilenmediğini saptamışlardır.

LTG tedavisi altındaki çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada bu çocukların yaşlarına göre daha kısa boylu oldukları ve kemik kitle dansitesinin azalmış olduğunu saptanmıştır. Ancak bu değerlerin fiziksel kapasite olarak kısıtlı olan hastalarda daha düşük olduğu görülmüş ve bu sonuçların tedaviden çok, azalan fiziksel aktiviteye bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (62).

Başka bir çalışmada da kemik formasyonunun göstergesi olarak osteokalsin değerlerinin artmış olduğu saptanmıştır (40).

Lamotrijin kullanan hastalarımızın aldığı günlük toplam doz, ilaç kullanım süresi ile kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D ilişkisine baktığımızda herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak, yayınların çoğu LTG tedavisinin osteopenik etkisi olmadığı ve kemik metabolizmasını ciddi bir şekilde etkilemediği yönündedir. Bizim çalışmamızda da LTG monoterapisi alan hastalarımızda kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeyleri normal seviyede bulunmuştur. Ancak biz Vitamin D düzeylerini kontrol grubundan daha düşük olarak bulduk. LTG'in hepatik

enzimleri PHT gibi eski kuşak AEİ'lerden farklı bir şekilde de olsa etkilemesi bizim çalışmamızdaki vitamin D düzeyindeki azalmayı açıklamaktadır (98).

Diğer AEİ'lara kıyasla, polikistik over sendromuna yol açmaması ve teratojenite açısından daha güvenilir olması nedeniyle, özellikle doğurganlık çağındaki kadın hastalarda çok tercih edilen LTG'i kullanan hastalarda düzenli aralıklarla vitamin D ve kalsiyum seviyelerinin takibini önermekteyiz.

Levetirasetam; yapılan az sayıdaki çalışmada LEV'in da kemik sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı, serum kalsiyum ve vitamin D seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir (88,67). Nissen- Meyer ve ark. (94) sıçanlarda yaptıkları çalışmada LEV tedavisinin kemik kitlesini etkilemeden kemik formasyonunu ve kalitesini değiştirebileceğini saptamış, LEV'in kortikal kemikten daha ziyade trabeküler kemiğe zararlı etkisinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir. LEV'in östrojeni azaltmasına bağlı olarak, kemik üzerine yan etkileri olabileceği düşünülmüş, ancak bu etkinin östrojen eksikliğine bağlı olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak daha sonra LEV kullanan hastalarda yapılan değerlendirmelerde trabeküler kemik üzerine de herhangi bir yan etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu fark da sıçan çalışmalarında kullanılan dozun tedavide kullandığımız dozlardan çok daha yüksek olmasına (50-150mg/kg) bağlanmıştır (95). Beniczky ve ark. (96) çalışmasında ise LEV kullanan hastalarda kemik mineral dansitesinde azalma saptanmıştır, ancak bu çalışma tedavi öncesi kemik mineral dansitesi ölçümleri yapılmadığından ve kesitsel yapılan çalışmalarda nöbet sıklığı, fiziksel aktivite ve diyet gibi faktörlerin sonuçları etkileyebileceği düşünülerek eleştirilmiştir.

Fenitoin kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların bir kısmının ilacı LEV'a değiştirilmiş, bir kısmının tedavisi sonlandırılmış, bir kısmı ise PHT tedavine devam etmiştir. 2 yıl sonra vitamin D düzeyi ve kemik mineral dansiteleri kıyaslanmış; tedavisi LEV'a değiştirilen ve tedavisi tamamen sonlandırılan hastaların vitamin D ve kemik mineral dansiteleri arasında fark saptanmamış ve 2 yıl öncesi değerlerine göre de belirgin artış saptanmıştır (97).

Bizim çalışmamızda da LEV monoterapsi alan hastaların kalsiyum iyonize kalsiyum ve vitamin D değerleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Levetirasetamın çok düşük oranda metabolize olması ve sitokrom P 450 enzim sistemi ile ilişkisinin olmaması kemik sağlığı üzerine olumsuz etki

yaratmamasının nedeni olabilir.

LEV kullanan hastaların ilaç kullanım süresine göre kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D düzeylerine baktığımızda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hastalarımızın aldığı günlük toplam doz ile kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D ilişkisine baktığımızda, günlük alınan toplam ilaç dozu arttıkça sadece iyonize kalsiyum düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. Beniczky ve arkadaşları da uzun süre kullanılan LEV'in kemik dansitesini etkileyebileceğini göstermişlerdir. Bu sonuçlar da kullanılan ilaç miktarı arttıkça, zamanla kemik sağlığı üzerine bazı yan etkilerinin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta ile daha uzun süreli çalışmalara gerek vardır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda yılda bir kez vitamin D düzeyi ölçümünün yapılmasının, vitamin D eksikliğinin monitorizasyonu için uygun bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir. Bir başka çalışmada AEİ kullanan tüm hastalara profilaktik vitamin D başlanmasını önermektedir. Hatta bazı vakalarda örneğin nöbetlerin önceki bir hastalığa sekonder olarak geliştiği poststroke epilepsilerde, hastaların uzun süreli inaktivasyonu da tek başına osteopeniye yol açabileceğinden bu hastalara vitamin D desteğinin yetersiz kalabileceği, bifosfanat tarzı, kemik dansitesinde daha geniş etkili ilaçların başlanması gerektiği bildirilmektedir (98).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda OXC tedavisi alan hastaların kalsiyum, iyonize kalsiyum ve vitamin D değerlerinin ortalaması kontrol grubuna göre düşük; LTG monoterapisi alan hastaların ise sadece Vitamin D düzeyleri kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. LEV monoterapisi alan hastaların değerleri ise kontrol grubuna benzer bulunmuştur.

Biz de daha önceki araştırmalar ve kendi araştırmamızın da ışığında; kemik sağlığı açısından atmış riski olan epilepsi hastalarında nöbet tipi ve epilepsi sendromu tedavisi açısından uygunsa öncelikle levetirasetamın tercih edilmesini önermekteyiz.

Hem eski kuşak hem de yeni kuşak AEİ kullanan tüm epilepsi hastalarında en az yılda bir kez vitamin D değerlerinin ölçülmesini ve gereken hastalarda vitamin D tedavisinin verilmesini; özellikle perimenapoz ve postmenapoz dönemindeki kadın hastalar, ileri yaştaki tüm hastalar ve kemik metabolizma bozukluğu olan hastaların serum kalsiyum ve vitamin D düzeylerinin daha yakından takip edilmesini öneriyoruz. Bunun yanında, hastalarımıza düzenli beslenmeleri, düzenli olarak yürümeleri, güneşten faydalanmaları, sigara ve alkol gibi diğer risk faktörlerinden uzak durmaları anlatılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- 1.** Adams RD, Victor M, Ropper AH. Epilepsy and other seizure disorder. Adams RD (Ed). In: Principles of Neurology. Seventh ed, New York: McGraw-Hill 2001; 331-365.
- 2.** Alison M.Pack, MD. Bone Disease in Epilepsy. Current Neurology and Neuroscience Reports 2004; 329-334.
- 3.** Sheth RD. Bone health in epilepsy. Epilepsia 2002; 43: 1453-1454.
- 4.** Pack AM. The association between antiepileptic drugs and bone disease. Epilepsy Currents 2003; 3: 91-95
- 5.** Mattson RH, Gidal BE. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. Epilepsy & Behavior 2004;5: 36-40.
- 6.** Sato Y, Kondo I, Ishida S, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. Neurology 2001; 57: 445-449.
- 7.** Pack AM, Morrell M. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure. Epidemiology, Mechanisms and Therapeutic Implications. CNS Drugs 2001; 15: 633-642
- 8.** Beerhorst K, Huvers FC, Renier WO. Severe early onset osteopenia and osteoporosis caused by antiepileptic drugs. J of Med. 2005; 63: 222-226.
- 9.** Boro A, Haut S. Medical comorbidities in the treatment of epilepsy. Epilepsy& Behavior 2003; 4: 2-12.
- 10.** Pack AM, Morrell M. Epilepsy and bone health in adults. Epilepsy & Behavior 2004; 5: 24-29.
- 11.** Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, Van Staa TP, Egberts ACG. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures. Case-control study among patients with epilepsy. Neurology 2006; 66: 1318-1324.
- 12.** Tuzlacı M, Alver M. Kemik ve Eklem Hastalıkları Radyolojisi, İÜ Yayınlarından 1985: 15-16.

- 13.** Chesney RW, Shore RM. The noninvasive determination of bone mineral content by photon absorptiometry. *Am J Dis Child* 1982; 136: 578- 80.
- 14.** Elliott JO, Jacobson MP. Bone loss in epilepsy: Barriers to prevention, diagnosis, and treatment. *Epilepsy & Behavior* 2006; 8: 169-175.
- 15.** Hauser WA. The prevalance and incidence of convulsive disorders in children, *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl2): 51-56.
- 16.** ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies. Future directions. *Epilepsia* 1997; 38(5): 614-618.
- 17.** Hausner WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-68.
- 18.** Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20: 729-37.
- 19.** Berkovic SF. Treatment with antiepileptic drugs. *Australian Family Physician*, 2005; 34: 1017-20.
- 20.** Gareri P, Gravina T, Ferreri G, et al. Treatment of epilepsy in the elderly. *Progress in Neurobiology* 1999; 58: 389-407.
- 21.** Pellock JM. Standart approach to antiepileptic drug treatment in United States. *Epilepsia* 1994; 35: 11-18.
- 22.** Josemir W, Sander. The Use of Antiepileptic Drugs-Principles and Practice. *Epilepsia* 2004; 45: 28-34
- 23.** French JA, Kanner AM, Bautista J ve ark. Efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs, I:Treatment of new onset epilepsy: Report of the TTA and OSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*, 2004;45:401-409.
- 24.** Schmidt D. The clinical impact of new antiepileptic drugs after a decade of use in epilepsy. *Epilepsy Res*, 2002; 50:21-32
- 25.** Erdiñç O. Epilepsinin tarihçesi. *Epilepsi* (eds) Özkara Ç. Ataklı D.1. Baskı İstanbul. 5US Yayınları 2001; s: 5-16.

- 26.** Deckers CL, Genton P, Sills GJ ;Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy :a conference review. *Epilepsy Res* 2003;53:1-17
- 27.** İbrahim Bora, Ozlem Taşkapıoğlu. Epilepsi tedavisinde yeni yönelimler. *Epilepsi* 2003 ;9(2):91-102
- 28.** Keskin Sabiha .Antiepileptik ilaçların etki mekanizması. *Sendrom* 1995;7(11):60-64
- 29.** Holland KD. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurologic Clinics* 2001 May; 19(2): 313-45.
- 30.** Gareri P, Gravina T, Ferreri G, et al. Treatment of epilepsy in the elderly. *Progress in Neurobiology* 1999; 58: 389-407.
- 31.** Perruca E. The management of refractory idiopathic epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42: 31-35.
- 32.** Meier C. and Kraenzlin M. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskel Dis*, 2011;3(5): 235-243
- 33.** Friedman P. Agents Affecting Mineral Ion Homeostasis and Bone Mineral Turnover. Handman JG, Limbard LE, ed. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw Hill, 2001:521-47.
- 34.** Goren MZ, Onat FY. Ethosuximide from bench to bedside. *CNS Drug Rev* 2007; 13: 224-39.
- 35.** Glauser T, Ben- Menachem E, Bourgeois B. ILAE treatment guidelines; evidence-based analysis of antiepileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2006; 47: 1094-1120.
- 36.** Verotti A, Greko R, Morgose G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Ann Neurol* 2002 Dec;43(12):1488-92
- 37.** Mintzer S, Boppana P, Toguri J and DeSantis A. Vitamin D levels and bone turn over in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia*, 2006; 47(3) :510-515
- 38.** Tjellesen L, Nilas L, Christiansen C. Does carbamazepine cause disturbances in calcium metabolism in epileptic patients? *Acta Neurol Scand*. 1983 Jul;68(1):13-9.

39. Kumandas S, Koklu E, Gümüş H, Koklu S, Kurtoglu S, Karakukcu M, Keskin M.
Effect of carbamazepine and valproic acid on bone mineral density, IGF-1 and IGFBP-3. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Apr;19(4):529-34.
40. Kim SH, Lee JW, Choi KG, Chung HW, Lee HW. A 6-months longitudinal study
of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy and Behaviour* 2007; 10, 291-5
41. Pack AL, Morrell MJ., Marcus R., et al. Bone mass and turnover in women with
epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 2005; 57, 252-7
42. 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 out-patients with
epilepsy.
Q J Med. 1986 Jun;59(230):569-77.
43. Hoikka V, Alhava EM, Karjalainen P, Keranen T, Savolainen KE, Riekkinen
P.
Korhonen R. Carbamazepine and bone mineral metabolism. *Acta Neurol Scand.*
1984
Aug;70(2):77-80.
44. Mattson RH. Medical management of epilepsy in adults. *Neurology* 1998;
51:15-20.
45. Verotti A, Agostinelli S, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. A 12 month
longitudinal study of calcium metabolism and bone turnover during valproate
monotherapy. *European Journal of Neurology*, 2010; 17:232-237
46. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL.
Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective
study. *Neurology*. 2004 Jun 8;62(11):2051-7.
47. Pellock JM. Treatment of epilepsy in the new millennium *Pharmacotherapy*
2000; 20: 129-38.
48. Duncan JS. The promise of new antiepileptic drugs. *Br J. Clin. Pharmacol*,
2002; 53: 123-31.
49. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of
antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004 Nov;45(11):1330-7.
50. Ramsay ER, Leung AT. Effect of topiramate on bone resorption in adults.
Epilepsia 2006; 47, s:171. Abstract

- 51.** Nakken KO, Taubøll E. Bone loss associated with use of antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2010 Jul;9(4):561-71.
- 52.** Mirza N, Marson AG, Pirmohamed M. Effect of topiramate on acid-base balance: extent, mechanism and effects. *Br J Clin Pharmacol* 2009 Nov;68(5):655-61.
- 53.** Coppola G, Fortunato D, Auricchio G, Mainolfi C, Operto FF, Signoriello G, Pascotto A, Salvatore M. Bone mineral density in children , adolescents, and young adults with epilepsy. *Epilepsia.* 2009 Sep;50(9):2140-6.
- 54.** Heo K, Rhee Y, Lee H, W. Lee S.A., Shin J, D. Kim W, Song H, Song K, Lee B. *Epilepsia* 2011;52(10) :1884-1889
- 55.** Davis Rick .Valproic Acid A Reappraisal of its Pharmacological Properties and Clinical Efficacy in Epilepsy .*Drugs* 1994;47(2): 332-72
- 56.** Bertram G, Katzung .Basic and Clinical Pharmacology .*Lancet medical* 1996; 9: 387-89
- 57.** Grant SM, Faulds D. Oxcarbazepine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in epilepsy, trigeminal neuralgia and affective disorders. *Drugs* 1992;43(6):873-888
- 58.** Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroğlu A, Hirfanoğlu TL, Camurdan O, Gülbahar O, Gücüyener K, Cinaz P. evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine *Pediatr Neurol.* 2008 Oct;39(4):266-71.
- 59.** Serap Saygı. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan Yeni Antiepileptik İlaçlar. *Türk Norol. Derg.* 1998;1-2:14-21
- 60.** Bergin AM, Connolly M. New antiepileptic drug therapies. *Neurol Clin N Am* 2002; 20: 1163-82.
- 61.** Onat F, Ozkara C. Adverse effects of new antiepileptic drugs. *Drugs Today* 2004; 40: 325-42.
- 62.** Guo CY, Ronn GM, Atkinson SA. Long –Term Valproate and Lamotrigine Treatment May Be a Marker for Reduced Growth and Bone Mass in Children with *Epilepsia* 2001; 42: 1141-47.
- 63.** Katherine A, Williamson L. *CNS Drugs* 2011; 25(10):901-905

64. Rutecki PA, Gidal BE. Antiepileptic drug treatment in the developmentally disabled; treatment considerations with the newer antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*, Vol 3, Issue 6, Suppl 1, December 2002; 24-31.
65. Bazil CW. New antiepileptic drugs. *The Neurologist* 2002; 8: 71-81.
66. Wallace SJ. Newer antiepileptic drugs advantages and disadvantages. *Brain & Development* 2001; 23: 277-83.
67. Koo DL, Joo YE, Kim D, Hong SS. Effects of levetiracetam as a monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 2012; S.920-1211
68. Fawcett DW. Bone histomorphometry. Bloom and Fawcett, eds. *A Textbook of Histology*, 12th ed. New York: Chapman & Hall. 1994: 194-233
69. Guyton CA. Paratiroid Hormonu, Kalsitonin, Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması, D Vitamini, Kemik ve Dişler. In: *Tıbbi Fizyoloji* (ed.) 7. Baskı İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi 1986; 1355-1379.
70. Ünlü A. Kalsiyum metabolizması. *MEÜ Tıp Fak.Derg.* 2001; 21: 498-504.
71. Burtis CA, Ashwood ER. *Klinik Kimyada Temel İlkeler*. Tietz 5. Baskıdan çeviri. Endres DB, Phd. Çeviren: Doç. Dr. Mehmet KÖSEOĞLU. *Mineral ve Kemik Metabolizması* sayfa: 795-821.
72. Garnero P, Delmas PD. Biochemical Markers of Bone Turnover. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. June 1998; 27: 2.
73. Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblast in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1981; 33: 349-351.
74. Lim LS, Hoeksema LJ, Sherin K; ACPM Prevention Practice Committee. Screening for osteoporosis in the adult. *Am J Prev Med*. 2009;36:366-375.
75. Durmaz B. Biyokimyasal göstergeler. Kutsal GY. (ed.) *Osteoporozda kemik kalitesi* 1th. ed. Ankara: Öncü Basımevi, 2004; 175-192.
76. Alper S. Patogenez. Kutsal GY. Ed. *Osteoporoz cep kitabı*. 1th. (ed.) Ankara: Öncü basımevi, 2005; 51-59.
77. Biçer A. Osteoporoz Patogenez. *MEÜ Tıp Fak.Derg.* 2001; 2: 505-511.
78. Svalheim S, Roste LS, Nakken KO, Tauboll E. Bone health in adults with epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2011;(191):89-95.

- 79.** Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Ceviri editoru: Sağlıker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075
- 80.** Michael F. Holick Vitamin D Deficiency Medical Progress. The New England Journal Of Medicine. Boston: Jul 19, 2007 Vol. 357, Iss. 3; pg. 266.
- 81.** Langley S. The ABC of vitamin D a primer for physicians. Medical post. Toronto: Dec4, 2007; vol43:23, .
- 82.** Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001;1009-28.
- 83.** Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet 1998; 351: 805-6.
- 84.** Holick MF. High prevalence of vitamin D inade- quacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81: 353-73.
- 85.** McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. Am J Med 1992; 93: 69-77.
- 86.** Petty SJ, O'brien TJ & Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. Osteoporosis International 2007; 18: 129-142.
- 87.** Babayigit A, Dirik E, Bober E, Çakmakçı H. Adverse effect of antiepileptic drugs on bone mineral density. Pediatr. Neurol. 2006; 19:529-34
- 88.** Verotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2010;112: 1-10
- 89.** Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13: 1502-8.
- 90.** Cetinkaya Y, Kurtulmuş YS, Tutkavul K, Tireli H. The effect of oxcarbazepine on bone metabolism. Acta Neurol Scand. 2009 Sep;120(3):170-5.
- 91.** Babacan O, Karaoglu A, Vurucu S, Yesilkaya E, Yesilyurt O, Cayci T, Gulgun

M, Unay B, Akin R, Ozcan O May long term oxcarbazepine treatment be lead to secondary hyperparathyroidism J Clin Neurol. 2012 Mar;8(1):65-8

92. Bauer S, Hofbauer LC, Rauner M, Strzelczyk A, Kellinghaus C, Hallmeyer-Elgner S, Oertel WH, Rosenow F. Early detection of bone metabolism changes under different antiepileptic drugs Epilepsy Res. 2013 Jul 31.

93. Sheth R. D. Hermann B.P. Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. Pediatr. Neurol. 2007; 37, 250-254

94. Nissen-Meyer L.S Svalheim S. Tauboll E. Reppe S. Lekva T. Solberg L. B. Melhus G. Reinholt F. P. Gjerstad L. Jemtland R. Levetiracetam, phenitoin and valproate act differently on rat bone Mass, structure, and metabolism. Epilepsia 2007; 48, 1850-1860

95. Nissen-Meyer L.S Svalheim S. Tauboll, Reinholt F. P. Gjerstad L. Jemtland R. How can antiepileptic drugs affect bone mass, structure and metabolism? Lessons from animal studies. Seizure 2008; 17, 187-191

96. Beniczky S. A. Viken J. Jensen L.T. Andersen N.B. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. Seizure 2012; 21, 471-2

97. Phabphal K, Geater A, Limapichat K, Sathirapanya P, Setthawatcharawanich S, Leelawattana R. Effect of switching hepatic enzyme-inducer antiepileptic drug to levetiracetam on bone mineral density, 25 hydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in young adult patients with epilepsy. Epilepsia. 2013 Jun;54(6):94-8

98. Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. Epilepsy & Behavior 2004; 5, 41-7

8.EKLER

8.1. ETİK KURUL ONAYI



BRSHH

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

SAYI : 41340010/5288-257

KONU: Etik Kurul Başvurusu Hakkında

05.02.2013

KARAR

Sayın As. Dr. Duygu AKSOY,

İlgi: 31.01.2013 tarih ve 5288 sayılı Etik Kurul başvuru dilekçeniz,

İlgi yazınızda belirttiğiniz “Yeni Antiepileptik İlaçlarla Monoterapinin Kalsiyum ve D Vitamini Metabolizmasına Etkilerinin Değerlendirilmesi” konulu araştırma protokolünüz, 05.02.2013 tarihinde hastanemiz Etik Danışma Kurul’una sunulmuş makale ve ekleri, Hasta Hakları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi kurallarına göre incelenmiş ve araştırma protokolünüzün sonuçlarının yayın yapılması Etik Kurulumuz tarafından uygun görülmüştür.

Etik Kurul Üyeleri	Katılım Durumu	Onay
BAŞKAN Doç. Dr. Baki ARPACI Nöroloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu		
Doç. Dr. Erhan EMEL Nöroşirürji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu	İzinli	İzinli
Doç. Dr. M. Cem İLNEM Psikiyatri Kliniği 7. Ünite Koordinatörü		
Uz. Dr. Nihat ALPAY Psikiyatri Kliniği 1. Ünite Koordinatörü		
Uz. Dr. Şahap N. ERKOÇ Psikiyatri Kliniği 2. Ünite Koordinatörü		
Uz. Dr. Ramazan KONKAN Psikiyatri Kliniği 2. Ünite Uzmanı		

8.2. BAKIRKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI HASTANESİ ARAŞTIRMA ONAY FORMU

Gönüllüye, araştırmadan önce hangi işlemlerin yapılacağı konusunda aşağıdaki bilgileri içeren metni okudum.

Sayın Bay/Bayan bu çalışmada antiepileptik ilaç alan hastalara kanda Ca, vitamin D düzeyi ve DXA uygulanacaktır. Bu araştırmaların sonuçları yalnızca bilimsel araştırmalarda kullanılacak, kimliğiniz gizli tutulacak ve tüm gizlilik haklarınız korunacaktır.

Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir maddi ödeme yapılmayacaktır.

Bağlı bulunduğunuz sosyal kurumlardan da herhangi bir maddi yük getirmeyecektir. Çalışmayı yapan doktorlar da bu çalışmadan herhangi bir maddi kazanç sağlamayacaklardır.

Yapacağımız çalışmadan elde edilecek sonuçlar ileride bu hastalığın teşhis ve tedavisine bilimsel katkı sağlayabilecektir.

Hastanın beyanı:

Aşağıda imzası olan ben.....hastalığımın tedavisi, takibi sırasında yapılacak olan çalışmanın amacı, uygulanma biçimi ve kişisel bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda Dr. tarafından yeterli açıklamanın yapıldığını beyan ederim. Bu araştırma ve klinik uygulamaların Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kurallarına uygun olarak yapıldığı, incelemenin tedavimi hiçbir şekilde etkilemeyeceği, tedavi planında herhangi bir değişikliğin olmadığı bana anlatıldı.

Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şimdiki hastalıklarımı ve almakta olduğum tedavilerimi anlattım. Son 4 hafta içinde herhangi bir klinik araştırma içinde yer almadım.

Bana verilen bu bilgiler temelinde, bu çalışmada kendi rızamla yer alıyorum ve istediğim herhangi bir anda, hiçbir açıklama yapmaksızın klinik verilerimin çalışmaya dahil edilmesinden vazgeçebileceğimi beyan ediyorum.

Hastanın:

Adı Soyadı:.....
Adres:.....

Doğum Yeri:.....
.....

Doğum Tarihi:.....
.....

Baba Adı:..... Telefon:.....
.....

İmzası:

Tarih:

Hasta yakını/vasisinin beyanı (gerektiğinde):

Arka sayfadaki açıklamayı okudum ve anladım. Ayrıca bir araştırmacı doktor tarafından çalışma bana sözlü olarak anlatıldı ve sorularıma cevap verildi. Birinci derecede akrabası/vasisi olduğum ve yukarıda açık kimliği belirtilen’in bu çalışmaya alınmasına izin veriyorum.

Hasta yakınının(gerektiğinde):

Adı Soyadı:.....
Adres:.....

Doğum Yeri:.....

Doğum Tarihi:.....

Baba Adı:..... Telefon:

Akrabalık ilişkisi:

İmzası:

Tarih:

Araştırmacı doktorun:

Tanığın:

Adı Soyadı: Adı Soyadı:

Diploma No: İmzası :

İmzası : Tarih:

Tarih: