

**T. C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**VALPROİK ASİT KULLANIMININ KEMİK  
MİNERAL METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

**ÇOCUK NÖROLOJİSİ  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DR. DİLARA İÇAĞASIOĞLU**

**TEZ YÖNETİCİSİ  
PROF. DR. GÜLHİS DEDA**

**ANKARA-2002**

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa no</b>
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
OLGULAR VE YÖNTEM .....	27
BULGULAR .....	29
BULGULARIN ÖZETİ .....	35
TARTIŞMA .....	37
SONUÇLAR .....	45
ÖZET .....	46
KAYNAKLAR .....	48

## KISALTMALAR

**ACTH: Adrenokortikotropik hormon**

**AEİ : Antiepileptik ilaç**

**ALP : Alkalen Fosfataz**

**ALT: Alaninamino Transferaz**

**AST: Aspartatamino Transferaz**

**AMPA :  $\alpha$ -amino-3 hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionic acid**

**AZM: Asetazolamid**

**BDZ: Benzodiazepin**

**Ca ++ : Kalsiyum**

**CBZ : Karbamazepin**

**CLB : Klobazam**

**Ct : Calcitonin**

**DEXA : Dual Energy X-Ray Absorbtiometry**

**DPA: Dual Photon Absorbtiometry**

**EEG: Elektroensefalografi**

**ESM: Etosuksimid**

**GABA : Gammaaminobütirik asit**

**GABA-T : Gammaaminobütirik asit transferaz**

**GGT: Gama-glutamil transpeptidaz**

**ILAE : Uluslararası Epilepsi Birliği**

**IGF-I: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1**

**K+ : Potasyum**

**KMD : Kemik Mineral Dansitesi**

**KMİ : Kemik Mineral İçeriği**

**LTG: Lamotrigin**

**Na + : Sodyum**

**NMDA : N-methyl-D-aspartat**

**P : Fosfor**

**PET: Positron Emission Tomography**

**PB : Fenobarbital**

**PHT : Fenitoin**

**PRM: Primidon**

**PTH : Parathormon**

**SPA: Single-Photon Absorbtiometry**

**SSS: Santral Sinir Sistemi**

**SXA : Single Energy X-Ray Absorbtiometry**

**VGB: Vigabatrın**

**VKİ : Vücut Kitle İndeksi**

**VPA : Valproik Asit**



## **TABLULAR**

**Tablo I.....Epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflandırılması**

**Tablo II.....Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları**

**Tablo III.....İdeal antiepileptik ilaçların özellikleri**

**Tablo IV.....Antiepileptik ilaçların çeşitli nöbet tiplerindeki etkinliği**

**Tablo V.....Epilepsi tipine göre antiepileptik ilaçların seçimi**

**Tablo VI.....Kemik yapımı ve yıkımını etkileyen faktörler**

**Tablo VII.....Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri**

**Tablo VIII.....Doruk kemik kütleini etkileyen faktörler**

**Tablo IX.....Çocuklarda osteoporoz nedenleri**

**Tablo X.....Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrasında boy, ağırlık ölçümleri ve vücut kitle indeksleri**

**Tablo XI.....Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri, serum ilaç seviyeleri**

**Tablo XII.....Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal göstergeleri**

**Tablo XIII.....Çalışma grubunun tedavi öncesi kemik kütle değerleri**

**Tablo XIV.....Çalışma grubunun tedavi sonrası kemik kütle değerleri**

**Tablo XV.....Çalışma grubundaki çocukların tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubunun KMD değerleri**

**Tablo XVI.....Çalışma grubundaki çocukların tedavi öncesi ve sonrası KMD değerlerinin cinsiyete göre dağılımı**



## **ŞEKİLLER**

**Şekil 1.....Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları I**

**Şekil 2..... Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları II**



## **GİRİŞ VE AMAÇ**

Epilepsi, çocuk ve adölesanlarda sık karşılaşılan bir bozukluk olup, tekrarlayan nöbetler için kullanılmaktadır. Nöbetler, serebral kortekste ani, senkron, uygunsuz ve aşırı elektriksel deşarjlar sonucu ortaya çıkar. Çok sayıda genetik bozukluk, yapısal ve fonksiyonel anomaliler, metabolik sorunlar epilepsiye neden olabilir (1).

Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı epilepsi prevalansı 10-44/1000, gelişmiş ülkelerde ise 4-10/1000 dur. Prevalanstaki bu farklılığın, yaşanan coğrafik bölge, sosyoekonomik düzey ve çalışmaların metodları ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (2-4).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, prevalans 5-10.2/1000 olarak bulunmuştur (5).

Antiepileptik ilaçların (AEİ) kullanımı ile nöbetler, olguların %70'inde önlenilmekte, %20'sinde ise azalmaktadır (6). Tedaviden iyi sonuç alabilmek için nöbetin tipi, hastanın yaşı dikkate alınmalıdır. Tedavide son 20 yıldır monoterapi "altın standart" olarak görülmektedir. Ancak monoterapi ile cevap alınamayan olgularda birden fazla ilacın birlikte verildiği politerapi şemaları uygulanmaktadır (7-9).

Epilepsi tedavisinde amaç, nöbetlerin azaltılması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması olmakla birlikte, AEİ'la %50 oranında sistemik, nörotoksik, teratojenik, hematolojik ve hepatik yan etkiler ortaya çıkabilir (10). Bu yan etkilerin yanısıra fenitoin (PHT), karbamazepin (CBZ), fenobarbital (PB) gibi sık kullanılan AEİ'nin kemik metabolizmasında değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (11-13).

Bu ilaçları uzun süreli kullanan çocuklarda yapılan çalışmalarda, olguların %8'inde radyolojik rikets bulguları, %19-56'sında ise kemik metabolizmasının biyokimsyal belirleyicilerinde değişiklikler saptanmıştır. Bu değişikliklerin AEİ'nin karaciğerdeki mikrozomal oksidaz enzimatik sistemi indüklemesine ve D vitamininin katabolizmasının artmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (14-16). Majör

bir antiepileptik olan valproik asit (VPA) ile yapılan çalışmalarda, VPA'in benzer etkisi gösterilememiş, ancak osteoklastların ve osteoblastların aktivasyonu, intestinal kalsiyum (Ca) transportunun inhibisyonu ve tubuler disfonksiyon ile kemik metabolizmasında değişikliklere neden olduğu ileri sürülmüştür (17-19).

Ayrıca, AEI'in kullanımı, kemik kütlesinin azalmasına ve kemik dokusunun bozulmasına neden olabilir. Özellikle PHT, CBZ ve PB ile yapılan çalışmalarda kemik mineral dansitesinde (KMD) azalma ve patolojik kırıkların geliştiği bildirilmiştir. Erişkinlerde VPA'nın osteomalaziye ve patolojik kırıklara neden olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Çocuklarda yapılan benzer çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir(20-25).

Bu çalışmada, VPA kullanan çocuklarda kemik metabolizmasının biyokimyasal belirleyicilerini ve KMD'yi saptamak için, yeni tanı alan ve prepubertal evrede bulunan epilepsili olguların tedaviden önce ve tedaviden bir yıl sonra serum Ca, fosfor (P), alkalın fosfataz (ALP), 25-hidroksi D (25 OHD), parathormon (PTH), kalsitonin (Ct) ve osteokalsin düzeyleri ölçüldü. KMD'leri belirlendi. Elde edilen sonuçlar benzer yaş grubundaki sağlıklı çocukların sonuçları ile karşılaştırıldı.

## GENEL BİLGİLER

### 1.Epilepsi

#### 1.1.Giriş

Epilepsi, santral sinir sistemindeki (SSS) pek çok farklı bozukluğun neden olduğu anormal, tekrarlayıcı ve aşırı nöronal deşarjla karakterize bir durumdur (1,26). Epilepsi, çocukluk yaş grubunda sık karşılaşılan nörolojik bir bozukluk olup, tüm ırklarda görülür, sıklığı kızlar ve erkekler arasında eşit dağılım gösterir ve yıllık insidansı 49/100000'dir. Toplumun yaklaşık %1'inde 20 yaşına kadar epilepsi gelişebilir ve 80 yaşına kadar kümülatif insidans %3.4'e kadar yükselebilir(27,28). Ülkemizde yapılan çalışmalarda 17 yaş altındaki çocuklarda epilepsi insidansının 50-70/100.000 arasında olduğu saptanmıştır (29).

Epilepsi bir tanı olmayıp santral sinir sistemi (SSS) bozukluğunun semptomudur. Serebral patolojiler ve birçok sistemik hastalık tekrarlayan nöbetlere yol açar (1,30). Çocukluk yaş grubunda hipoksik iskemik ensefalopati, SSS enfeksiyonları, nörodejeneratif ve metabolik ensefalopatiler, kafa travmaları, serebrovasküler hastalıklar ve beyin tümörleri gibi durumlar epilepsi nedeni olarak sayılmakla birlikte olguların 1/3'ünde neden bulunamaz ve *idiopatik epilepsi* tanısı alır. Epidemiyolojik veriler çocukluk çağı nöbetlerinde prognozun iyi olduğunu göstermektedir. On yaşından önce idiopatik epilepsi tanısı alan hastalarda, on yıl içindeki remisyon oranı %75 olarak bulunmuştur. Ancak %10-20 olguda da ilaçlara dirençli nöbetler gelişebilmektedir (1,30-32).

Literatürde epilepsi genetiği üzerine çok değişik yayınlar vardır. Epilepsi etiolojisinde yaklaşık %50 oranında genetik faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Epileptik kişilerin ailelerinde, normallere göre epilepsi insidansının 2.5 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Annenin epileptik olması bu riski daha da arttırmaktadır. Epilepsilerde; Mendelian (tek gen defektleri), multifaktöriyal (çok gen veya faktör) ve kromozomal bozukluklar olmak üzere üç tip kalıtım mekanizması bildirilmiştir. Spesifik gen defektleri belirlenen epilepsiler; benign infantil famiyal konvülsiyon (9q11-13), otozomal dominant nokturnal frontal lop epilepsisi (20q13.2-q13.3-15q24), otozomal dominant temporal lop

epilepsisi (10q22-24), benign rolandik epilepsi (15q14) şeklinde sayılabilir (1,33,34).

Son yıllarda moleküler genetik çalışmalarında yeni tekniklerin uygulamaya girmesi ile epilepsinin bir kanalopati olduğu ve iyon kanal mutasyonlarının nöronal uyarılabilirliği arttırdığı gösterilmiştir. Benign familial neonatal konvülziyonlarda KCNQ2 ve KCNQ3 potasyum kanal mutasyonları, idiopatik jeneralize epilepsisi olan 90 ailede de CACNB4 kalsiyum kanal mutasyonu saptanmıştır (33,34).

## 1.2. Patogenez:

Epilepsi patogenezini henüz kesin bilinmemekle birlikte, nöbetin oluşumunda çok çeşitli faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Nörotransmitterler, elektrolitler, enzimler, hipoglisemi, asfiksi gibi faktörler nöronlarda farklı etkilere neden olarak SSS'deki nöronların epileptojenik pace-maker özelliği kazanmasına yol açmaktadır. Nöronlar arası bağlantı bölgesi sinaps olarak adlandırılır ve nöronlar arası iletiyi sağlar. İstirahat durumundaki nöron, hücre içi negatif olmak üzere  $-70$  ile  $-90$  mV değerinde bir potansiyel farkına sahiptir (1,26,35).

Bu potansiyel farkını,

- Hücre zarının  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  gibi iyonlara olan farklı geçirgenliği,
- Hücre içinde bulunan ve zardan geçemeyen negatif yüklü proteinler,
- Aktif  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  pompası sağlamaktadır.

SSS'de nöronlar arası iletimi sağlayan biyokimyasal maddeler nörotransmitter olarak adlandırılır ve bunların presinaptik uçtan salınımı ile postsinaptik uçta eksitasyon ya da inhibisyon olur (1,26).

Eksitatör ve inhibitör sistem arasındaki dengenin bozulması epileptik deşarjları oluşturur. Glutamat en önemli eksitatör nörotransmitterdir ve  $\alpha$ -amino-3 hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionic acid (AMPA), N-methyl-D-aspartat (NMDA), kainate'a uygun reseptör bölgeleri içerir. Glutamat reseptör kompleksi, membranda kanalları  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve değişik derecelerde de  $\text{Ca}^{++}$  iyonlarına açarak depolarizasyona neden olur. İnhibitör nörotransmitterler ise membranın  $\text{Cl}^-$

iyonlarına karşı geçirgenliğini artırır ve hücreyi hiperpolarize ederek uyarılmasını engeller (1,26,35).

Gamma aminobutirik asit (GABA), glisin, noradrenalin, dopamin, serotonin ve taurin inhibitör nörostranmitterlerdir. GABA, SSS'de yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Temel işlevi inhibisyondur. GABAerjik nöronların presinaptik ucundan salınır ve ana kaynağı glukozdur. GABA'nın GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> olmak üzere iki tip reseptörü tanımlanmıştır. GABA<sub>A</sub> uyarıldığında, klor kanalı kapanır, nöronun uyarılma eşiği yükselir. Antiepileptiklerin bir kısmı bu reseptör yoluyla etki göstermektedir. GABA<sub>B</sub> reseptörünün rolü yeterince bilinmemekle birlikte, kas gevşemesi ile ilişkili olduğu ve baklofenin bu reseptörle etki ettiği düşünülmektedir (1,26,35,36).

Sonuç olarak, epileptik deşarjın ortaya çıkmasında, nöron sistemi, membran yapıları, iyon kanalları, resöptörler, eksitator ve inhibitör nörotransmitterler rol oynamaktadır (1,26,34-36 ).

Potansiyel epileptojenik mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir ;

#### A-Sinaptik

- GABAerjik inhibisyon kaybı
- GABA salınım ve geri alım modifikasyonu
- GABA'nın yapısal bozukluğu
- Glutamaterjik eksitasyonda artış
- Intrasellüler Ca<sup>++</sup> düzeyinde artış

#### B- Hedef genlerin aktivasyonu

#### C- Hücresel değişiklikler

#### D- Kanallar ve reseptörlerin modülasyonu

#### E- Modülatuar hormonların indüksiyonu ve büyüme faktörleri

Deneysel hayvan çalışmalarında "kindling" fenomeni ile nöbet oluşturulabilmektedir. Bu modelde beyine (amigdale) uygulanan tekrarlayan subkonvülf stimülasyonla jeneralize nöbetlerin olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, insanlarda da beyindeki herhangi bir bozukluğa bağlı olarak "kindling fenomeni"nin epilepsi geliştirebileceği bildirilmiştir (34-36,37).

Ayrıca yine hayvan deneylerinde, bazı epilepsi türlerinde beyin norepinefrin düzeyinin düşük olduğu ve bu durumun nöbet oluşma riskini arttırdığı gösterilmiş ve yüksek norepinefrin düzeylerinin nöbet şiddetini azalttığı ileri sürülmüştür (38).

Serotonerjik sistemin de epilepsi patogeneğinde rolü olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda antidepressan olarak sık kullanılan ve serotonin-uptake antagonisti olan fluoksetinin antikonvülsiv etkisi olduğu saptanmıştır. Deneysel çalışmalarda, fluoksetinin antikonvülsiv etkisini, endojen serotonin düzeyini artırarak CA1 nöronlar üzerinden yaptığı gösterilmiştir. Kompleks parsiyel epilepsi tanısı ile izlenen hastalarda yapılan çalışmalarda da fluoksetinin nöbetlerde etkin olduğu belirlenmiştir (38,39).

Nöbet sırasında beyinde biyokimyasal değişiklikler de görülür. Serebral oksijen ve glukoz tüketimi artar. Nöbet sonunda ise düzenli ventilasyonun başlaması ile serebral kan akımı artarak glukoz ve oksijen ihtiyacını karşılar. Positron Emission tomography (PET) ile yapılan çalışmalarda epileptik bölgede serebral metabolizmanın arttığı gösterilmiştir. Ancak interiktal dönemde hipometabolik alanların olduğu da dikkati çekmiştir. Bu bulgu epileptik fokusun belirlenmesinde yardımcıdır. Absans tipi nöbetlerde ise, serebral metabolizmadaki artışın diffüz olduğu görülmüştür. 30 dakika veya daha uzun süren nöbetlere genellikle apne eşlik eder. Apne hipoksi ve karbonhidrat retansiyonuna neden olur. Laktat, inorganik fosfor artar, intrasellüler pH düşer ve fosfokreatin seviyesi azalır (1,26).

### **1.3. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması:**

Sınıflandırma, nöbetlerin nedeni, rekürrens oranı ve değişik nöbet türlerinin tedaviye verdikleri yanıtları belirleme açısından faydalıdır. Bazı nöbet türleri tıbbi tedaviye çok iyi yanıt verirken, bazıları cerrahi yöntemlerden yararlanırlar. Bugün uluslararası olarak kabul edilen iki klasifikasyon sistemi kullanılmaktadır. İlki epileptik nöbetleri, ikincisi ise epilepsi ve epileptik sendromları sınıflamaktadır (1,40) (Tablo I).

**Tablo I. Epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflandırılması (40)**

---

**Parsiyel nöbetler**

- Basit Parsiyel (bilinç korunmuştur)
  - Motor
  - Duyusal
  - Otonomik
  - Psişik
- Kompleks parsiyel (bilinç kaybı vardır)
  - Basit parsiyel nöbet şeklinde başlayıp ardından bilinç kaybı

gösterenler

-Başlangıçtan itibaren bilinç kaybı gösterenler

- Sekonder jeneralizasyon gösteren parsiyel nöbetler

**Jeneralize nöbetler**

- Absans tipi nöbetler
  - Tipik
  - Atipik
- Jeneralize tonik-klonik
  - Tonik
  - Klonik
  - Myoklonik
  - Atonik

**Sınıflandırılmayan nöbetler**

---

**1.4. Tanı**

Tanıda en yararlı yöntem, epizodu gören kişiden alınan anamnezdır. EEG, epilepsi tanısını desteklemek, nöbetleri sınıflandırmak, cerrahi adaylarında odağı belirlemek, AEİ başlamak ya da sonlandırmak için gerekli nörofizyolojik yöntemdir (1,26,40).

Radyolojik görüntüleme yöntemleri de tanıda yardımcıdır (1,26,40).

## 1.5. Tedavi ve antiepileptik ilaçlar

Epilepside tedavinin amacı, nöbetin kontrolü, AEİ'lerden dolayı minimal yan etki ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır (11).

İlk kez 1857 de potasyum bromür antiepileptik ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1912 de fenobarbital, 1939 da hidantoinler, ellili yıllarda da süksinimidlerin sentezlenmesi, epilepsi tedavisine yeni boyutlar kazandırmıştır. Özellikle son yirmi yılda bir çok ilaç tedavi alanına girmiş, bir çoğunun da klinik çalışmaları tamamlanmış yetki belgesi alma düzeyine gelmiştir (31,32).

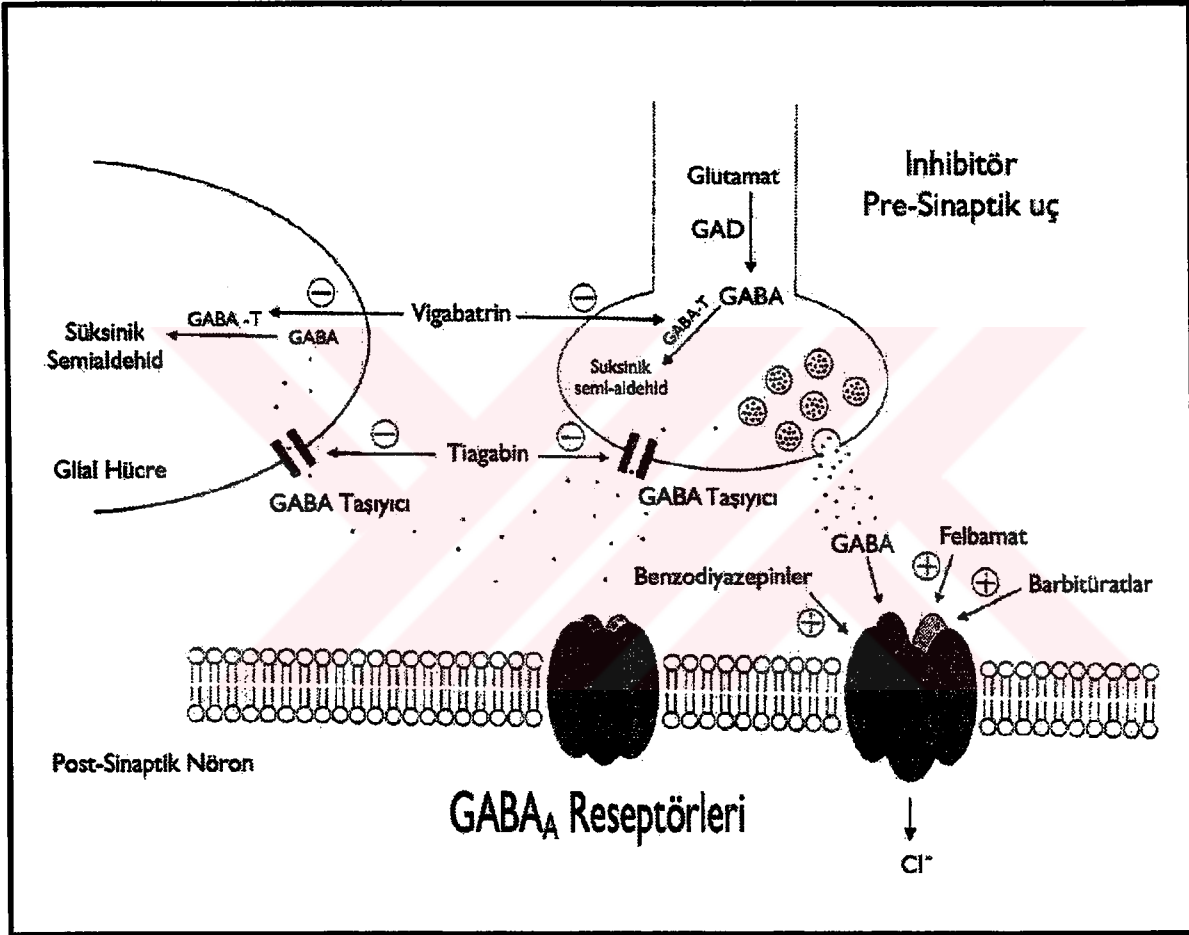
Tedavide kullanılan AEİ'lar üç şekilde etki eder.

- İnhibitör mekanizmaları (esas olarak GABAerjik sistemi) güçlendirirler.
- Eksitator mekanizmaları (esas olarak glutamaterjik sistemi) inhibe ederler.
- Nöronların aşırı deşarjlarını (birçok yoldan) inhibe ederler.

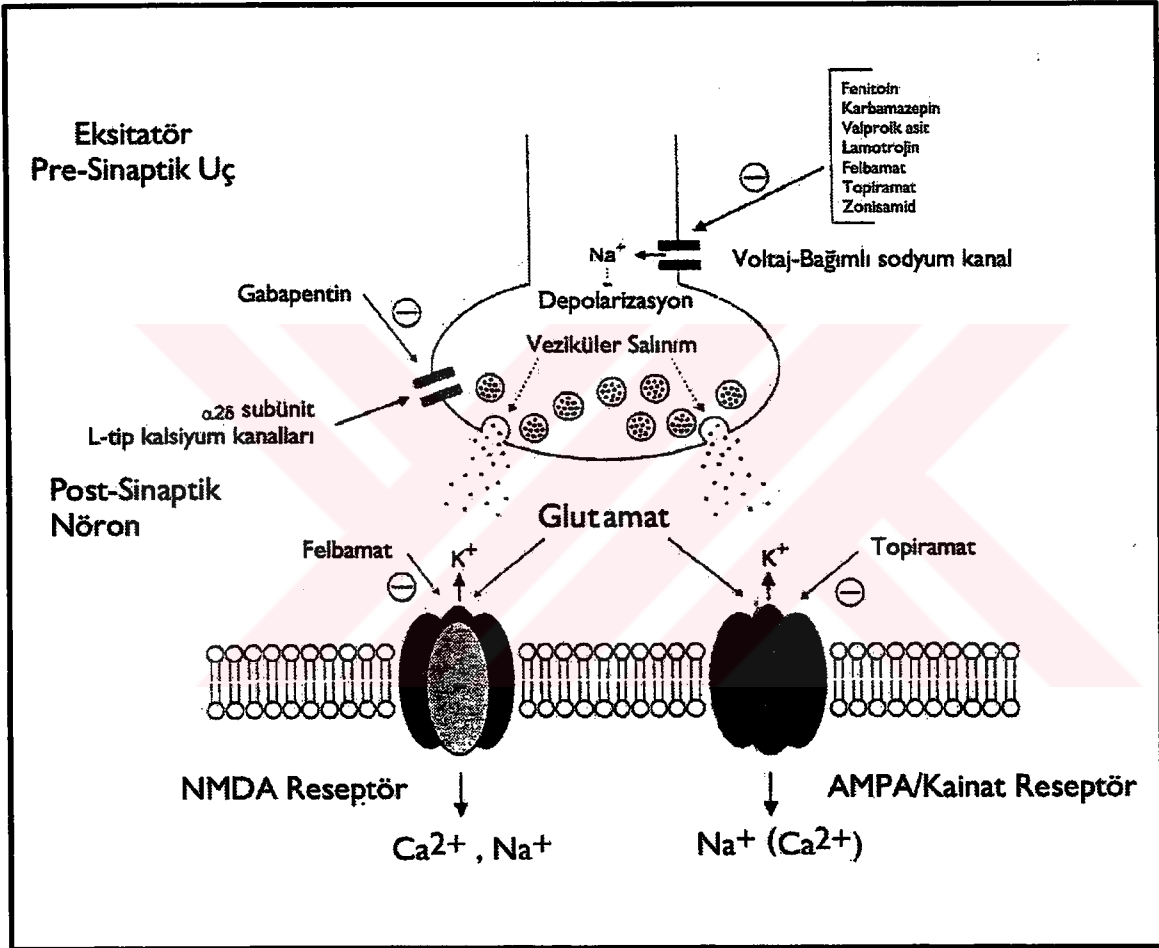
Son yayınlarda, AEİ' ların hücre membranındaki  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$  ve  $Cl^-$  kanallarına etki ederek nöronal deşarjı inhibe ettikleri bildirilmiştir (31,32,41) (Tablo II).

AEİ' ların etki mekanizmaları Şekil 1 ve Şekil 2'de ve Tablo II'de, ideal AEİ' ların özellikleri, çeşitli nöbet tiplerindeki etkinliği, epilepsi tipine göre ilaç seçimi sırasıyla, Tablo III, Tablo IV, Tablo V 'de görülmektedir (6,41).

Şekil 1 : AEİ'lerin etki mekanizmaları I



Şekil 2. AEİ'lerin etki mekanizmaları II



**Tablo II: Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları (6)**

<b>İlaç</b>	<b>Na<sup>+</sup>Kanalları</b>	<b>Ca<sup>+</sup>Kanalları</b>	<b>K<sup>+</sup>Kanalları</b>	<b>İnhibitör etki</b>	<b>Eksitatör etki</b>
<b>Fenitoin</b>	<b>+++</b>	<b>+</b>			
<b>Karbamazepin</b>	<b>+++</b>				
<b>Fenobarbital</b>		<b>+</b>		<b>+++</b>	<b>+</b>
<b>Okskarbazepin</b>	<b>+++</b>	<b>+</b>	<b>+</b>		
<b>Valproik asit</b>	<b>+</b>	<b>+</b>		<b>++</b>	<b>+</b>
<b>Etosüksimid</b>		<b>+++</b>		<b>+++</b>	
<b>Benzodiazepinler</b>				<b>+++</b>	
<b>Vigabatrin</b>				<b>+++</b>	
<b>Gabapentin</b>	<b>+</b>	<b>+</b>		<b>++</b>	
<b>Lamotrijin</b>	<b>+++</b>	<b>+</b>			
<b>Topiramamat</b>	<b>++</b>	<b>++</b>		<b>++</b>	<b>++</b>
<b>Tiagabin</b>				<b>+++</b>	
<b>Felbamat</b>	<b>++</b>	<b>+</b>		<b>++</b>	<b>++</b>
<b>Zonisamid</b>	<b>++</b>	<b>++</b>			
<b>Levetirasetam</b>		<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>

**(+++)** Primer etki , **(++)** Olası etki , **(+)** Muhtemel etki

### **Tablo III: İdeal Antiepileptik İlaçların Özellikleri (41)**

---

Etki mekanizması ve özelliği bilinmelidir

Antiepileptik aktivite spektrumu geniş olmalıdır

Oral absorpsiyonu hızlı ve tam olmalıdır

Lineer farmakokinetiğe sahip olmalıdır

Esas olarak böbreklerden atılmalıdır

Aktif metabolitleri olmamalıdır

Eliminasyon yarılanma zamanı uzun olmalıdır

Etkinliği ile plazma seviyeleri arasında iyi korelasyon olmalıdır

Tolerans gelişmeksizin etkinliği devam etmelidir

Kısa ve uzun dönemde sekonder etkileri olmamalıdır

Diğer ilaçlarla geçimsizliği bulunmamalıdır

Kullanılabilecek çok sayıda formu olmalıdır

Günde bir kez kullanılmalıdır

Teratojenik etkisi bulunmamalıdır

Tedavi geçici olarak kesildiğinde klinik bozulmaya neden olmamalıdır

Anne sütüne geçmemelidir

Fiyatı ucuz olmalıdır

---

**Tablo IV: Antiepileptik İlaçların Çeşitli Nöbet Tiplerindeki Etkinliği (6)**

<b>İlaç</b>	<b>Parsiyel</b>	<b>Tonik-klonik</b>	<b>Absans</b>	<b>Myoklonik</b>	<b>Atonik/Tonik</b>
<b>Fenobarbital</b>	+	+	0	?+	?
<b>Fenitoin</b>	+	+	-	-	0
<b>Karbamazepin</b>	+	+	-	-	0
<b>Valproik asit</b>	+	+	+	+	+
<b>Etosüksimid</b>	0	0	+	0	0
<b>Benzodiazepin</b>	+	+	?	+	+
<b>Gabapentin</b>	+	+	-	-	0
<b>Lamotrijin</b>	+	+	+	+	+
<b>Okskarbazepin</b>	+	+	0	0	0
<b>Topiramamat</b>	+	+	?	+	+
<b>Tiagabin</b>	+	+	-	-	0
<b>Zonizamid</b>	+	+	?+	+	?+
<b>Levetirasetam</b>	+	+	+	+	?
<b>Felbamat</b>	+	+	?+	?+	+
<b>Vigabatrin</b>	+	+	-	-	?

(+) Etkin, (?+) Muhtemel Etkin, (0) Etkisiz, (-) Nöbetleri Kötüleştirebilir, (?) Bilinmiyor

**Tablo V: Epilepsi Tipine Göre Antiepileptik İlaçların Seçimi (41)**

<b>Epilepsi Tipi</b>	<b>İlk Tercih</b>	<b>İkinci Tercih</b>
<b>Tonik-Klonik</b>	VPA=CBZ=PB=PHT	PRM
<b>Miyoklonik</b>	VPA	PRM, BDZ, AZM
<b>Atonik</b>	VPA	BDZ, CBZ
<b>Absans</b>	VPA=ESM	BDZ
<b>İnfanıl Spazm</b>	ACTH=VGB=VPA	BDZ
<b>Basit Parsiyel</b>	CBZ=PHT=LMT	PB, PRM, VPA
<b>Kompleks Parsiyel</b>	CBZ=PHT>VPA	PRM, CLB, VGB

VPA=Valproik asit, CBZ=Karbamazepin, PB=Fenobarbital, PHT=Fenitoin, ESM=Etosuksimid, ACTH=Adrenokortikotrop hormon, VGB=Vigabatrin, LMT=Lamotrijin, PRM=Primidon, BDZ=Benzodiazepin, AZM=Asetazolamid, CLB=Klobazam

### **2.1. Valproat (Valproik asit-VPA):**

Valproik asit geniş spektrumlu etkiye sahiptir. Tipik ve atipik absans, jeneralize tonik klonik ve myoklonik nöbet tiplerinde etkilidir. Ayrıca infanıl spazm ve parsiyel nöbetlerde de etkin olduğu gösterilmiştir (42,43). **Kimyasal adı; 2-propil pentanoik veya dipropil asetik asittir. 144 molekül ağırlığında, suda hafif derecede organik çözücülerde ise iyi çözünen renksiz bir sıvıdır (43,44).**

Etki mekanizması tam açıklanmamış olmakla birlikte iki ayrı etki mekanizması vardır. (1) nöronal membrandaki voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke eder ve (2) inhibitör bir aminoasit olan GABA'yı enzimatik olarak yıkan GABA-T'ı ve süksinik semialdehid dehidrogenaz enzimini inhibe ederek beyinde GABA seviyesini artırır. GABA'nın nöron ve glia hücrelerinden geri alınımını duraklatır. Ayrıca VPA'in, aspartat, glutamat ve gama-hidroksi bütirat gibi eksitatör nörotransmitterlerin iletimini azalttığı da gösterilmiştir (16,32,43).

VPA gastrointestinal kanaldan hızlı bir şekilde absorbe edilir. Sodyum tuzunun biyoyararlanımı hemen hemen %100 olup, 30-60 dakikada tamamen emilmektedir. Proteine bağlanma oranı %90'dır. Metabolizması, glukuronidasyon, beta oksidasyon ve omega oksidasyon gibi yollarla olur. Terapötik serum seviyesinde primer olarak glukuronidasyon yolu ile metabolize edilir. VPA, sadece karaciğerden metabolize edilirken %3-4'ü değişmeden atılır. Plazma yarılanma ömrü 8-16 saattir. Ilacın büyük kısmı idrarla, daha az bir kısmı ise feçes ve solunum yolu ile atılır. Anne sütündeki düzeyi serum düzeyinin %1-10'u kadardır (42,43).

Başlangıç dozu 10-15mg/kg/gün'dür. Doz yavaş arttırılarak 30 mg/kg/gün dozuna çıkılabilir. Tablet, şurup ve intravenöz kullanılabilen formları vardır. Şurup formunun emilimi tablet formuna göre daha iyidir. Yemeklerden sonra kullanım emilimi azaltır. İntravenöz form ülkemizde bulunmamaktadır (42,43).

VPA'ya karşı hipersensitivitesi olan hastalarda, geçirilmiş karaciğer hastalığı öyküsü bulunanlarda kontrendikedir. Ayrıca oral kontraseptif kullananlarda ve çoklu AEI alanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Konjenital metabolik hastalığı olan, özellikle de 2 yaşından küçük mental retardasyonla birlikte epilepsisi olanlarda yan etki görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (42,43).

VPA, monoamino oksidaz inhibitörlerinin ve diğer SSS antidepressanlarının ve oral antikoagulanların etkisini arttırmaktadır.

Salisilat ve simetidin tedavisi VPA düzeyini artırır.

Birlikte kullanıldıklarında PHT, CBZ, PHB ve LTG VPA düzeyini azaltırlar.

VPA, PHB ve LTG düzeyini artırır (32,42,43).

## 2. 2. VPA'nın yan etkileri

VPA'in yan etkileri şu şekilde özetlenebilir (1,16,32,41-43).

SSS: Sedasyon, emosyonel bozukluk, depresyon, psikoz, saldırganlık, hiperaktivite, davranış bozukluğu, kas güçsüzlüğü, tremor, ataksi, baş ağrısı ve halüsinasyonlar.

Göz-Kulak-Burun-Boğaz: Stomatit, hipersalivasyon, nistagmus, diplopi ve skotomlar.

Gastrointestinal sistem: Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, konstipasyon, iştah artması, kilo alımı, zayıflama ve pankreatit.

Hematolojik: Trombosit agregasyonunda azalma, trombositopeni, aplastik anemi, nötropeni, kemik iliği supresyonu ve kanama zamanında uzama.

Hepatik: Karaciğer enzimlerinde yükselme, toksik hepatit.

Metabolik : Serum amonyak düzeyinde yükselme.

Endokrin: Menstruel değişiklikler, polikistik over, hiperandrojenizm. Yapılan çeşitli çalışmalarda kemik metabolizmasını ve kemik kütlesini etkilediği, osteopeni, osteoporozu neden olduğu bildirilmiştir.

Diğerleri: Alopesi, enürezis, cilt döküntüsü, saçlarda kıvrılma, ve dalgalanmalar.

## 3. Kemik Mineral Metabolizması

Kemik dokusu dinamik bir doku olup yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) adı verilen iki işlem sonucu sürekli bir döngü durumundadır (45). Yapılanma çocukluk döneminin bir özelliğidir genellikle 18-20 yaşlarında durur, bu dönemde iskelet büyür ve şekillenir. Yeniden yapılanma ise ömür boyu sürer. Erişkinlerde her yıl kemik kitlesinin %10'u yenilenir. Bu oran kortikal kemikte %3 ve trabeküler kemikte yaklaşık %25'tir. Kemiğin yeniden yapılanması aktivasyon-yıkım ve yapımın yer aldığı birbirine bağlı bir zincirdir (45). Kemik yıkımı, matriksin yıkımı ve mineral yapının çözünmesi, kemik yapımı ise matriksin sentezi ve mineralizasyon sonucudur. Kemik yapım ve yıkımında rol oynayan kemik hücreleri,

- Osteoblastlar,

- Osteoklastlar ve
- Osteositlerdir.

Osteoblastlar; kollajen sentezi ile kemik matriksini oluşturarak ve mineralizasyonu düzenleyerek kemik yapımını sağlarlar. Osteoklastlar ise yıkımdan sorumludur. Osteoblastlar mineralize matriks içinde kaldıklarında fonksiyonları ve morfolojik özellikleri değişerek osteosit adını alırlar (45,46).

Kemiğin yeniden yapılanmasını sağlayan yapım ve yıkım sistemik ve lokal olarak bazı hormonlar ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenir (47) (Tablo VI).

**Tablo VI. Kemik yapım ve yıkımını etkileyen faktörler (48)**

---

1.Kalsiyum seviyesini düzenleyenler

- Paratiroid hormon
- 1.25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>
- Kalsitonin

2.Sistemik hormonlar

- Glukokortikoidler
- İnsülin
- Büyüme hormonu
- Seks hormonları
- Tiroid hormonu
- Dolaşımdaki büyüme faktörler  
(IGF-I, IGF-II, PDGF, PGF)

3.Lokal faktörler

- Prostoglandin E2
  - Kemik büyüme faktörü
  - TGF
  - Sitokinler
  - Kemik ile ilgili proteinler
- 

**D vitamini:** Kemik metabolizmasındaki etkisi primer olarak ince barsaklardan Ca emilimini arttırarak pozitif bir Ca dengesinin sağlanmasıdır. Ayrıca invitro çalışmalarda kemik dokuda osteoklast sayısını ve aktivitesini

arttırarak kemikteki Ca depolarının açığa çıkmasını sağladığı gösterilmiştir. Ancak bu etkisi sadece Ca eksikliğinde gözlenmektedir ( 45,48,49).

**Parathormon (PTH):** Paratiroid bezi tarafından sentezlenir. Fizyolojik olarak hücre dışı Ca'un en önemli düzenleyicisidir. PTH'nin kemik dokusu üzerine birden fazla etkisi vardır. Osteoblastlar PTH için kemik dokudaki hedef hücrelerdir. Osteoklastlar üzerindeki etkisi ise indirekt yolla olur. PTH yüksek konsantrasyonlarda yapımı inhibe ederken, düşük konsantrasyonlarda kollajen sentezini arttırarak aktive eder. PTH renal tübüler absorpsiyon üzerine de etki ederek Ca geri emilimini arttırır ve serum Ca konsantrasyonunu yükseltir. Ayrıca böbreklerde proksimal tübüldeki 1-alfa hidroksilazı aktive ederek 1.25 vitamin D3 yapımını sağlar (48-49).

**Kalsitonin (CT):** Tiroid C hücreleri tarafından sentezlenen bir polipeptiddir. Hiperkalsemi durumunda osteoklastlar üzerine inhibitör etki ile kemikten Ca'un dolaşıma geçişini azaltır. Fizyolojik fonksiyonunun ise büyüme, gebelik, laktasyon gibi Ca gereksiniminin arttığı durumlarda iskeletin korunması olduğu düşünülmektedir (48,49).

Kemik kütlesi ve iskelet gelişimi doğumdan itibaren süt çocuğu, çocukluk, puberte ve adölesan dönemi boyunca gelişir ve maksimum kemik yoğunluğu 21 yaşında kazanılır. Oluşan maksimal kemik kütlesi 35-40 yaşından sonra azalmaya başlar. Elli yaşından sonra özellikle kadınlarda yıllık kemik kaybı iki kat artar. Erişkin yaşlarda ulaşılan kemik yoğunluğunun belirleyicileri erken yaşlarda kazanılan maksimum kemik kütlesi ve yaşla birlikte olan kemik kaybıdır. Büyüme sırasında birçok faktörün kemik kütle kazancını etkilediği düşünülmektedir. Bu faktörler klasik olarak genetik, seks, diyet (Ca ve proteinler), endokrin faktörler (seks steroidleri, calsitriol, IGF-I, tiroid hormonu, büyüme hormonu), mekanik etmenler, boy, puberte evresi ve diğer risk faktörleridir (45-49).

**Genetik:** İkiz ve aile çalışmalarında kemik mineral yoğunluğu (KMD) ve heredite arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Vitamin D resöptör (VDR) genindeki alleik farklılıkların KMD'de etkili olduğu gösterilmiştir. VDR geninin kemik gelişiminde etkili olduğu bilinmesine rağmen bu genetik etkinin nasıl yürütüldüğü tam bilinmemektedir. Ayrıca aynı alleik varyanta sahip olanlarda bile KMD

değerlerinde farklar bulunabilmesi kemik kitlesinin belirlenmesinde diğer başka genlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir (48,50).

**Cinsiyet:** Yapılan araştırmalarda çocukluk döneminde kemik mineralizasyonunda cinsiyetin önemli olmadığı sadece 11-14 yaşlarında KMD'nin kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek olduğu, bunun nedeninin de kızların puberteye erken girmeleri olabileceği gösterilmiştir (48,49,51).

**İrk, etnik köken ve coğrafik bölge:** Etnik ve ırk farklılıkların osteoporoz insidansı ve prevalansı üzerine etkileri çalışmalarda gösterilmiştir (51).

**Diyet:** Genelde çocukluk ve adölesan dönemde Ca alımındaki artışın kemik kütlesinde daha fazla artışa neden olacağı ve bu yolla daha yüksek bir maksimum kemik kütlesi elde edileceği kabul edilir.

**Vücut ağırlığı:** Yapılan çalışmalarda KMD ile vücut ağırlığı arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (52).

**Fizik aktivite:** Çocuklarda ve adölesanlarda kemik mineralizasyonu üzerine fizik aktivitenin etkisi tartışmalıdır (53).

**Puberte:** Kemik mineralizasyonunu etkileyen önemli bir faktördür. Yapılan çalışmalarda Tanner evre 1 ve 2 ile KMD arasında fark olmadığı, ancak evre 4 ve 5'de KMD'de anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (54).

Birim kemik volümünde, birim zamanda rezorpsiyona uğrayan bir kemikte yeni yapılan kemik miktarına kemik döngüsü denir. Kemik döngüsü belirgin bir sirkadien ritm gösterir (55).

**Tablo VII: Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri (55)**

<b>Formasyon</b>	<b>Rezorpsiyon</b>
<b>Serum</b>	<b>Plazma</b>
Osteokalsin	Pridinolin ve Pridinolin içeren peptidler
Total ve kemik ALP	<b>İdrar</b>
Prokollajen I ekstansiyon peptidi	Pridinolin ,deoksipridinolin ve ilgili peptidler
	Açlık idrar kalsiyumu

Kemik metabolizması biyokimyasal ve radyolojik yöntemlerle değerlendirilir

### 3.1. Kemik Yapımının Biyokimyasal Göstergeleri

Kemik matriksinin yapım ve yıkım oranı, kemiği oluşturan ya da rezorbe eden hücrelerdeki enzim miktarını tayin ederek veya bu dönemde dolaşıma salınan kemik matriks komponentlerinin ölçümü ile saptanabilir (45,47,48,50).

#### 3.1.a. Kemik yapımının biyokimyasal göstergeleri

- Serum Alkalen Fosfatası: Kemik dönüşüm hızı için düşük spesifite ve sensitivitesine sahip olmakla birlikte halen osteoblastik aktivitenin iyi bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Kemik yanında karaciğer, ince barsak ve plasentadan da sentezlenebilir (45-47).
- Serum Osteokalsini (Gla-protein): Osteoblastlar tarafından sentezlenir. Kemik doku ve dişe spesifiktir. Sentezden sonra kemiğin ekstrasellüler matriksine katılır. Yeni sentezlenen osteokalsinin az bir kısmı dolaşıma geçer ve RIA yöntemi ile serum, idrarda ölçülebilir. Serum osteokalsini pubertede büyüme ile iyi bir korelasyon gösterir ve yükselir. Osteokalsin ölçümleri osteoporoz izlemi için uygun bir yöntemdir. Çocuklarda osteokalsin seviyeleri yetişkinlere göre daha yüksektir. KMD'deki artışla paralel bir artış gösterir (45-47).
- Prokollajen I Ekstansiyon Peptidleri: Kollajen kemiğin organik matriksinde bolca bulunduğu için kanda kemik yapımının bir göstergesi olabilir(45,47,48).

#### 3.1.b. Kemik yıkımının biyokimyasal göstergeleri

- Açlık İdrar Kalsiyum Düzeyi: Kemik rezorpsiyonundaki artışın saptanmasında kullanılır. Kalsiyum / kreatinin oranı' na bakılarak

değerlendirilir. Renal Ca atılımını yansıtır, kemikresorbsiyonunun göstergesidir (48,49,55).

- İdrar Hidroksiprolin Atılımı: Hidroksiprolin kollajen yapısında yer alan bir aminoasittir. Total vücut kollajeninin %50'si kemik dokusunda bulunduğundan, idrar hidroksiprolin düzeyi kemik matriks yıkımının bir göstergesi olarak kullanılabilir (55).
- İdrar Hidroksilizin Glikozidleri: Hidroksilizin, kollajen ve kollajen benzeri moleküllerde bulunan bir aminoasittir. Osteoporozda idrardaki miktarları artar (55).

### 3.2. . Kemik Kütlesinin Ölçümü

Kemik kütle ölçümleri, kemik mineralizasyonu ve osteoporozun tanı ve izleminde büyük kolaylıklar sağlamıştır. Kemik kütlesini ölçmek veya kemik kütlesi hakkında bir fikir edinebilmek için geçmişten günümüze birçok yöntem geliştirilmiştir (56).

- 1) **Konvansiyonel X- Işını:** Tarihsel gelişim içinde ilk kullanılan yöntemdir. Osteoporoz ve osteoskleroz açısından bir fikir verebilir. Ancak, direkt kemik grafilerinde yaygın osteopeni görünümü için kemik mineral kütlesinde %30 ya da daha fazla kayıp olması gereklidir. Erken tanıda yardımcı bir metod değildir (56,57).
- 2) **Dansitometrik Foton Absorbsiyon Yöntemleri** Kemik yoğunluğunu indirekt olarak ölçmek için geliştirilmiş radyasyonla çalışan cihazlar aracılığı ile uygulanır. Kemik ve yumuşak dokuların cihazdan çıkan iyonize radyasyonu farklı derecelerde absorbe etmesi esasına dayanır. Klinikte kullanılan dört tipi vardır (58).
  - A. **Single-Photon Absorbtiometry (SPA):** Radyoizotop kaynağı olarak İyot 125 kullanılır. İlk kez 1963 yılında Cameron ve Sorenson tarafından bulunmuş

daha sonraları geliştirilmiştir. Bu yöntemde alınan radyasyon düşüktür ve kolay uygulanır. Ancak uygulama yerleri sınırlıdır (56).

**B. Dual Photon Absorbtiometry (DPA):** Vücudun daha kalın olduğu bölgelerde de kemik yoğunluğunu belirleyen bir yöntemdir.Çift enerjili bir tekniktir. Femur boynu ve vertebralardan ölçüm yapılabilir. Ancak osteofitler, disklerdeki dejeneratif değişiklikler, iyileşme periyodundaki kompresyon kırıkları ve skolyoz gibi anatomik bozukluklarda hatalı sonuçlar elde edilebilir (57).

**C. Single Energy X-Ray Absorbtiometry (SXA) :** Bu yöntemde SPA'dan farklı olarak radyoaktif iyot yerine X ışınları kullanılmaktadır. Yumuşak doku kalınlığı sonuçları olumsuz yönde etkilediği için yumuşak doku kalınlığının az olduğu topuk ve ön kol gibi bölgelerden ölçüm yapılabilir. Osteoporozun erken tanısında tercih edilen bir yöntem değildir (57).

**D. Dual Energy X-Ray Absorbtiometry (DEXA):** Bu yöntem kolay uygulanabilmesi, osteoporoza bağlı kırıkları gösterebilmesi, ucuz olması, düşük radyasyon vermesi ve güvenilir olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçümler kırık riskinin en fazla olduğu bölgelerden (distal radius, kalça kemiği,vertebra) %1-2 gibi yanılma payı ile yapılmaktadır. Hem trabeküler hem de kortikal kemik yoğunluklarını, vücut kompozisyonlarını belirleyen yöntemdir (58).

Kemik kütle değerlendirilmesinde kullanılan başlıca parametreler, kemik mineral dansitesi (KMD) ve kemik mineral içeriğidir (KMI).

**KMD:** Ölçülen kemik kütledeki birim başına düşen osteonlardaki kalsifiye materyal içeriğidir.  $g/cm^2$  olarak gösterilir. KMD hacimsel olarak ölçülmüşse  $g/cm^3$  olarak da ifade edilebilir (56).

**KMI:** KMD ile projekte edilen alanın çarpımı ile belirlenir ve "gr" olarak ifade edilir.

$$(KMI (gr)=KMD \times Alan)$$

Kemik mineral dansitesindeki normal değerlere göre sapmalar "T skoru" ve "Z skoru" olarak ifade edilmektedir (56).

**T skor:** Kemik kütlesinin genç erişkin populasyonun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

$T \text{ skor} = (\text{Ölçülen KMD} - \text{Yetişkin normal KMD}) / \text{Yetişkin standart sapması}$

**Z skor:** Hastanın kemik kütlesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

$Z \text{ Skor} = (\text{Ölçülen KMD} - \text{Yaş normal KMD}) / \text{Yaş normal standart sapma KMD}$ ; çocuk hastalarda yaşa uygun kontrolden standart sapmayı gösteren "Z Skor ile değerlendirilmelidir. Buna göre genelde 2 standart sapmanın altı osteopeni, 3 standart sapmanın altı ise osteoporoz olarak değerlendirilmektedir (56).

#### **4. OSTEOPOROZ:**

Kemik kütlesinin sabit kalabilmesi için yıkım ve yapım olaylarının dengeli olması gereklidir. Yapımın azalması ve yıkımın artması sonucu denge bozularak kemik kütlesi azalır ve *osteoporoz* gelişir (57,59,60).

Osteoporoz, kemik kütlesinin mekanik destek için gerekli olan miktarların altına düşmesidir. Bu tanımlamaya göre osteoporozun tanısı için kırık varlığı gerekmez ve kırık bu hastalığın istenmeyen bir sonucudur (60,61).

Osteoporoz tanısında Dünya Sağlık Örgütü'nün kullandığı kriterler şu şekildedir;

- **Normal T Skoru;** genç yetişkin ortalamasına göre -1 standart sapmaya kadar olan kemik mineral yoğunluğu değerleri ( $T \text{ Skor} < -1$ ).
- **Osteopeni** (düşük kemik kütlesi); T skoru genç yetişkin ortalamasına göre -1 ve -2.5 standart sapma arasında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri ( $-1 > T \text{ skor} > -2.5$ ).
- **Osteoporoz;** T skoru genç yetişkin ortalamasına göre -2.5 standart sapma altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri ( $T \text{ skor} > -2.5$ ).

- **Ciddi osteoporoz** (Yerleşmiş osteoporoz); T skoru genç yetişkin ortalamasına göre  $-2.5$  standart sapma altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri ve bir veya daha fazla osteoporotik fraktür mevcudiyeti (T skor  $>-2.5$ ) (60-62).

Kemik kütlesi, kemik gücünün başlıca belirleyicisi olduğundan kemik kaybı kırık riskini önemli ölçüde artırır. Çocukluk ve adölesan dönemde kazanılan maksimum kemik kütlesinin erişkinlerdeki osteoporozla bağlı kırık riskinin belirleyicisi olduğunun anlaşılması ile osteoporoz çocuk hekimlerinin de araştırma alanına girmiştir. Kemik kütlesini belirleyen faktörler; doruk kemik kütlesi ve kemik kayıp hızıdır. Doruk kemik kütlesinin oluşumuna etkili faktörler Tablo VIII 'de verilmiştir (57,58,60-62).

#### **Tablo VIII: Doruk Kemik Kütlesini Etkileyen Faktörler(60)**

- Büyüme sırasında rol oynayan genetik faktörler (aile öyküsü, ırk, vit D reseptör gen polimorfizmleri)
- Mekanik yüklenme (Egzersiz)
- Beslenme (Ca, protein)
- Hormonal faktörler
- Çevresel faktörler

Kemik kütlesi doğumdan sonra artmaya başlar ve 12 yaş civarında en hızlı artışını yapar ve kadınlarda 35, erkeklerde 35-40 yaşta doruk noktasına ulaşır. Ulaşılan maksimum kemik kütlesi erişkin dönemde kemik bankası olarak kullanılacağı için çocukluk döneminde elde edilen kemik kütlesi daha sonraki dönemlerde iskelet sağlığının kritik bir belirleyicisidir. Normal kemik yapımı malnütrisyon, endokrin hastalıklar veya kronik hastalıklar ve uygulanan ilaç tedavileri nedeniyle kesintiye uğrayabilir ve bu çocuklarda kemik kütlesi düşük olabilir. Bu hastalıkların çoğu osteoporoz için bir veya daha fazla risk faktörü oluşturmaktadır. Çocukluk döneminde osteoporozla neden olan hastalıklar Tablo 'da görülmektedir. (Tablo IX) (60-62).

## **Tablo IX : Çocuklarda Osteoporoz Nedenleri**

### **1. İdiopatik jüvenil osteoporoz**

### **2. İmmobilizasyon**

### **3. Konjenital**

- Osteogenezis imperfekta
- Hipofosfatazya
- Osteoliz

### **4. Endokrin hastalıklar**

- Hipogonadizm
- Tiroid hastalıkları
- Jüvenil diyabet
- Santral puberte prekoks

### **5. Genetik hastalıklar**

- Primer hiperparatiroidi
- Hiperprolaktinemi
- Turner sendromu
- Down sendromu
- Klinefelter sendromu
- Trisomi 18

### **6. Metabolik hastalıklar**

- Homosistinüri
- Marfan sendromu
- Ehler-Danlos sendromu
- Gaucher hastalığı
- Kistik fibroz

### **7. Hematolojik hastalıklar**

- Lösemi
- Lenfoma
- Talasemi

### **8. Malnütrisyon**

## **9. İlaçlar**

- Antiepileptik ilaçlar
- Glukokortikoid
- Heparin
- Methotrexate
- Siklosporin A

## **10. Siyanotik konjenital kalp hastalıkları**

## **11. Gastrointestinal hastalıklar**

- Bilier atrezi
- Çölyak hastalığı
- Glikojen depo hastalığı Tipi

Çocukluk döneminde kemik kütlesinin belirleyicilerinden biri olan vücut ağırlığı bu hastalıkların çoğunda normalden düşüktür. Yine bu hastalıkların çoğu yetersiz D vitamini ve Ca alımına ve Ca kaybının artmasına neden olur. Uzun süreli AEİ kullanımı çocuklarda vitamin D ihtiyacını artırır . Buna bağlı ortaya çıkan klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguların irreversibl olduğu tedaviye iyi cevap verdiği bir çok araştırmada bildirilmiştir. Çocukluk ve adölesan dönemi kemik kitle yapılanmasında dinamik dönemler olduğu için bozukluk erken tanınır ve tedavi edilirse kemik kütlesindeki açığı kapatmak mümkün olabilir, ancak yine de birçok hastalıkta osteopeninin geri dönüşümlü olup olmadığı tam belirlenememiştir. Bununla birlikte, uzun dönemde gelişebilecek osteoporozu önlemek ve erişkin dönemde erişilecek olan kemik kütlesini arttırabilmek amacı ile riskli çocuk gruplarında KMD tayini yapılmalıdır (55,56,59,60-62 ).

## OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı polikliniğine müracaat eden ve yeni epilepsi tanısı alan, daha önce herhangi bir AEİ kullanmayan 28 hasta, kontrol grubu olarak da; kliniğimizde izlenen, gelişimi Neyzi standartlarına uygun, kronik sistemik hastalığı olmayan, Ö.Ünal'ın (63) tez çalışmasında yer alan 26 sağlıklı çocuk alındı.

Hastaların tanısı, öykü, klinik ve EEG bulguları ile konuldu. Epilepsi sınıflaması International League Against Epilepsy (ILAE) kriterlerine göre yapıldı. Yeni tanı alan epilepsili hastalar, çalışmaya alınmadan önce diyetle Ca alımı, kronik hastalığın varlığı ve kemik metabolizmasını bozabilecek diğer durumlar açısından değerlendirildi. Kemik metabolizmasını etkileyebilecek sistemik hastalık, malabsorbsiyon, endokrin patolojiler, steroid veya daha önce herhangi bir antiepileptik kullanımı, bilinen metabolik kemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Epilepsi tanısı alan hastalara önce 10mg/kg/gün daha sonra 20mg/kg/gün dozunda valproik asit tedavisi başlandı. Tedavi öncesinde ve tedavinin birinci yılında tüm olguların ağırlıkları ve boyları ölçüldü, vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Vücut kitle indeksleri;  $VKİ = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}}$  formülü ile hesaplandı. Tam kan sayımı, ALT, AST değerleri, serum Ca, fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin, kalsitonin ve 25(OH) D 3 düzeylerinin tayini için sabah aç karnına kan örnekleri alındı, kemik mineral dansiteleri (KMD) değerlendirildi. Tedavi öncesi biyokimyasal değerlerinde patoloji saptananlar çalışmaya alınmadı.

Serum total kalsiyum, inorganik fosfor ve alkalen fosfataz analizleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarlarında, calcium oCPC, OSR 6113 OsR 6213, OSR 6122 OSR 6222, GSCC OSR 6105 OLYMPUS System Reagent D-20097 kiti kullanılarak, Olympus marka Au-600 model tam otomatik analizörde yapıldı. Serum intakt PTH düzeyi DSL-8000 ACTIVE Intact PTH IRMA kiti (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas, USA) kullanılarak yapıldı ve 9-55 pg/ml normal sınırlar olarak kabul edildi. Osteokalsin için DSL-6900 Osteocalcin RIA kiti (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas, USA) kullanıldı, 2-12

ng/ml normal sınırlar olarak alındı. Kalsitonin için DSL-5200 Ultra- sensitive Calcitonin RIA kiti (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas, USA) kiti kullanıldı ve normal sınırlar 0-30 pg/ml olarak kabul edildi. 25OHD, Bio source RIA Belçika kiti ile ölçüldü ve normal sınırları 6-98 ng/ml olarak alındı.

KMD ölçümleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapıldı. Ölçümler, Dual energy X-Ray Absorbtiometry (DEXA) Norland Yöntemi ile antero-posterior vertebral (L2-4) bölgeden yapıldı. Ölçümler yapılırken, hastalar sırt üstü yatırıldılar, fizyolojik lomber lordozu düzeltmek amacı ile dizler hafifçe bükülerek kalça yatayla 70-80 derecelik açı yapacak pozisyona getirildi (Supine dekubitus pozisyonu).  $KMD = \frac{g}{cm^2}$ , kemik mineral içeriği (KMI=g) ve uzunluk (cm) olarak değerlendirildi. Tüm ölçümler için ailelere bilgi onam formu doldurtuldu. KMD'deki sapmalar yetişkin maksimal KMD'sine göre hesaplanan "T skoru" ile değil, çocukluk yaş grubunun her yaş ve cins için referans değerlerine göre "Z skor" ile değerlendirildi.

**KMD Z skor =  $\frac{\text{Ölçülen KMD} - \text{Yaş ve cinse göre beklenen KMD}}{SD}$**   
formülü ile hesaplandı.

Bu hesaplama göre KMD değerindeki **-2.5 SD** altındaki sapmalar osteoporoz olarak yorumlandı.

Kontrol grubunun ortalama KMD, KMI , uzunluk ve standart sapmaları hesaplandı. Bu değerlerle kontrol grubundaki ve hasta grubundaki çocukların Z skorları bulundu.

### **İstatistiksel Değerlendirme:**

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi "SPSS for windows 7.01" istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası farkın önem denetimi student T ve Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 28 epilepsi olgusunun 16'sı erkek, 12'si kız, erkek-kız oranı (E/K) = 1.33'tü. Tedavi öncesinde yaşları; 4 - 10.1 yıl ( $7.05 \pm 1.81$ ), tedavi sonrasında; 5.1-11.2 yıl ( $7.72 \pm 2.6$ ) arasında, kontrol grubundaki çocukların ise 16'sı erkek, 10'u kız, yaşları 4.7-11.6 yıl ( $7.32 \pm 2.6$ ) arasındaydı. Çalışma grubunun tedavi sonrasındaki yaşları ile kontrol olguların yaşları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Ayrıca çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubu arasında cinsiyet yönünden de anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Olguların tedavi öncesi ve sonrasındaki boy, ağırlık ölçümleri ve vücut kitle indeksleri (VKİ) Tablo X'da görülmektedir.

**Tablo X: Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrasında boy, ağırlık ölçümleri ve vücut kitle indeksleri**

	Tedavi öncesi (n=28)	Tedavi sonrası (n=28)	p
<b>Ağırlık (kg)</b>	22.37±5.75	24.55±6.31	<0.05
<b>Boy (cm)</b>	119.35±10.38	121.82±10.87	<0.05
<b>VKİ</b>	15.53±2.67	16.20±2.92	<0.05

Çalışma grubunu oluşturan hastaların, 12'si jeneralize tonik-klonik nöbet, 9'u absans, 4'ü kompleks febril konvülzyon, 2'si myoklonik , 1'i atonik nöbet tanısı almıştı. Tedaviye başlanmadan önce ölçülen tam kan sayımı, AST, ALT, üre ve kreatin değerleri sırası ile;  $11.9 \pm 2.1$ g/dl,  $25.06 \pm 3.12$ g/dl,  $17.24 \pm 4$ g/dl,  $10.1 \pm 1.2$ ,  $0.5 \pm 0.01$  bulundu. Tedavinin birinci yılında, bu değerler yine sırası ile;  $11.9 \pm 1.9$  g/dl,  $26 \pm 1.41$ g/dl,  $18.01 \pm 2.1$ g/dl,  $9.22 \pm 2.4$ ,  $0.5 \pm 0.03$  bulunurken serum ilaç seviyesi  $64.6 \pm 2.1$  ile terapötik seviyelerde bulundu (Tablo XI).

**Tablo XI: Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri, serum ilaç seviyeleri**

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Hemoglobin (g/dl)	11.9±2.1	11.9±1.9	>0.05
AST	25.06±3.12	26±1.41	>0.05
ALT	17.24±4	17.01±3.9	>0.05
Üre	10.1±1.2	9.22±2.4	>0.05
Kreatin	0.5±0.01	0.5±0.03	>0.05
Serum ilaç düzeyi	-	64.6±2.1	-

Tedavinin öncesinde ve birinci yılı sonundaki kemik metabolizmasını değerlendirmek amacı ile kemik metabolizma göstergelerine bakıldığında, tedavi öncesi ALP düzeyi 221.00±76.99 IU, tedavi sonrası 266.52±103.64 IU bulundu. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ( $p < 0.05$ ). Tedavi öncesi, Ca 9.75±0.33 mg/dl, P 4.71±0.71 mg/dl, 25OHD 84.41±44.98 ng/mL, kalsitonin 10.19±8.20pg/mL, osteokalsin 11.27±10.60, PTH 21.26±7.8 pg/mL bulunurken, tedavi sonrasında bu değerler sırası ile; 9.69±0.28 mg/dl, 4.77±0.48 mg/dl, 83.28±37.15ng/mL, 9.23±7.30 pg/mL, 11.86±7.15, 21.89±7.92 pg/mL olarak bulundu. Tedavi öncesinde ve sonrasında bulunan değerler karşılaştırıldığında hiç birinde anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo XI)

**Tablo XII: Çalışma Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Göstergeleri**

	Tedavi Öncesi (n=28)	Tedavi Sonrası (n=28)	p
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	9.75±0.33	9.62±0.28	>0.05
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	4.71±0.71	4.77±0.48	>0.05
<b>Alkalen fosfataz (IU)</b>	221±76.99	266.52±103.64	<0.05
<b>PTH (pg/ml)</b>	21.66±7.80	21.89±7.92	>0.05
<b>Osteokalsin (nl/ml)</b>	11.27±10.60	11.86±7.15	>0.05
<b>Kalsitonin (pg/ml)</b>	10.19±8.20	9.23±7.30	>0.05
<b>25OHD (ng/ml)</b>	84.41±44.98	83.48±43.96	>0.05

Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasındaki KMD, KMI ve Z – skorları Tablo XIII ve XIV'de gösterilmiştir.

**Tablo XIII: Çalışma grubunun tedavi öncesi kemik kütle değerleri**

No	Adı Soyadı	Takvim Yaşı (Yıl)	Cins	KMD (g/cm <sup>2</sup> )	KMİ (g)	Length (cm)	z-scor
1	HGC	4	K	0.333	9,78	5.01	- 2.28
2	KY	7.9	K	0.488	12.26	6.87	-1.02
3	MT	7.5	E	0.546	11.79	7.02	-0.44
4	BK	9.3	E	0.504	11.66	8.11	-0.86
5	MY	5.9	K	0.496	12.39	6.43	-0.94
6	NC	10	K	0.602	19.35	7.63	0.12
7	SU	4.2	E	0.381	11.32	5.3	-1.48
8	ED	5.3	K	0.439	11.89	6.01	-0.51
9	ŞA	5.5	K	0.414	11.9	6.71	-0.93
10	BÇ	5.6	E	0.462	6.89	5.06	-0.13
11	SS	6.3	E	0.481	12.88	6.22	0.18
12	AK	8.1	E	0.551	12.11	8.05	-0.39
13	MS	8	E	0.422	12.05	6.46	-1.68
14	BK	5.6	E	0.490	11.18	7.45	0.33
15	İÜ	4.5	E	0.386	11.17	5.23	-1.4
16	HG	10	E	0.489	20.22	7.11	-1.01
17	AÇ	10.2	E	0.326	11.69	6.51	-2.49
18	GI	8.2	K	0.553	12.1	7.01	-0.37
19	SÇ	7.8	K	0.629	17.98	8.01	-0.39
20	ŞC	7	E	0.490	13.1	6.18	-1
21	RG	7.1	E	0.564	12.11	6.88	-0.26
22	BE	6.3	K	0.379	6.19	3.36	-1.5
23	AMT	6.2	E	0.579	12.74	6.71	-0.1
24	BB	7.1	K	0.532	13.82	6.02	-0.58
25	EY	5	K	0.449	12.21	5.79	-0.35
26	ÖT	8	E	0.467	12.28	6.18	-1.23
27	ABG	6.6	K	0.512	16	7.02	-0.78
28	EŞ	10.1	E	0.594	16.1	7.74	0.04
		7.05		0.48	12.68		-0.74
		1.81		0.07	3.04		0.75

**Tablo XIV: Çalışma grubunun tedavi sonrası kemik kütle değerleri**

No	Adı Soyadı	Takvim Yaşı Yıl	Cins	KMD (g/cm <sup>2</sup> )	KMI (g)	Length (cm)	z-scor
1	HGC	5.1	K	0.412	10.67	6.01	-0.96
2	KY	9	K	0.507	12.52	7.2	-0.83
3	MT	8.4	E	0.517	12.18	7.04	-0.73
4	BK	10.9	E	0.494	11.68	8.01	-0.96
5	MY	6.9	K	0.520	12.49	6.62	-0.7
6	NC	11	K	0.666	19.37	8.1	0.76
7	SU	5.3	E	0.44	11.36	6.31	-0.5
8	ED	6.1	K	0.422	12.1	6.71	-0.8
9	ŞA	6.4	K	0.461	11.91	7.01	-0.15
10	BÇ	6.5	E	0.429	6.91	5.96	-0.68
11	SS	7.2	E	0.564	12.93	7.11	-0.26
12	AK	9.1	E	0.465	11.78	8.13	-1.25
13	MS	8.9	E	0.450	12.15	8.06	-1.4
14	BK	6.4	E	0.505	11.48	6.75	0.58
15	İÜ	5.3	E	0.401	11.68	7.12	-1.15
16	HG	11	E	0.577	20.29	8.1	-0.13
17	AÇ	11.2	E	0.41	12.49	7.11	-1.8
18	GI	9	K	0.546	12.9	6.3	-0.44
19	SÇ	8.6	K	0.549	18.11	7.06	-0.41
20	ŞC	7.9	E	0.5	16.12	7.08	-0.9
21	RG	8	E	0.498	12.11	7.1	-0.92
22	BE	7.1	K	0.39	6.18	5.12	-2
23	AMT	7.2	E	0.574	13.54	6.75	-0.16
24	BB	8	K	0.528	14.12	7.12	-0.62
25	EY	5.8	K	0.468	11.1	6.22	-0.03
26	ÖT	8.8	E	0.491	12.18	7.8	-0.99
27	ABG	7.6	K	0.520	16.1	7.12	-0.7
28	EŞ	11	E	0.586	20.01	8.14	-0.04
		7.72		0.492	13.08	7.04	-0.7
		2.6		0.08	3.32	0.79	0.54

Çalışma grubunda ortalama KMD değerleri tedavi öncesinde  $0.48 \pm 0.07$  g/cm<sup>2</sup>, tedavi sonrasında  $0.49 \pm 0.08$  g/cm<sup>2</sup> bulundu. İki değer arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Ayrıca tedavi sonrası KMD değerleri ( $0.492 \pm 0.08$  g/cm<sup>2</sup>), kontrol grubu ile karşılaştırıldı ( $0.50 \pm 0.01$  g/cm<sup>2</sup>) ve iki grup arasında da istatistiksel açıdan fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo XV).

**Tablo XV: Çalışma Grubundaki Çocukların Tedavi Öncesi, Sonrası ve Kontrol Grubunun KMD Değerleri**

	Tedavi Öncesi (n=28)	Tedavi Sonrası (n=28)	Kontrol (n=26)
KMD (g/cm <sup>2</sup> )	$0.48 \pm 0.07$	$0.49 \pm 0.08$	$0.50 \pm 0.01$

Çalışma grubunu oluşturan çocuklarda, tedavi öncesi ve sonrası KMD değerleri cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo XVI).

**Tablo XVI: Çalışma Grubundaki Çocukların Tedavi Öncesi ve Sonrası KMD Değerlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı**

Cinsiyet	Tedavi Öncesi KMD (g/cm <sup>2</sup> )	Tedavi Sonrası KMD (g/cm <sup>2</sup> )
Kız (n:12)	$0.48 \pm 0.09$	$0.49 \pm 0.07$
Erkek (n:16)	$0.48 \pm 0.080$	$0.49 \pm 0.08$
P	$> 0.05$	$> 0.05$

## BULGULARIN ÖZETİ

1. Çalışma grubumuzda, 16 erkek, 12 kız olmak üzere yeni tanı alan 28 epileptik çocuk vardı. Kontrol grubunda ; 16 erkek, 10 kız toplam 26 sağlıklı çocuk vardı. Çalışma grubundaki hastaların yaşları, tedavi öncesinde 4-10.1 yıl ( $7.05 \pm 1.81$ ), tedavi sonrasında 5.1-11.2 yıl ( $7.72 \pm 2.6$ ), kontrol grubundaki çocukların ise 4.7-11.6 yıl ( $7.32 \pm 2.6$ ) idi. Yaş dağılımı ve cinsiyet açısından gruplar arasında fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklar prepubertal dönemde idi.
2. Çalışma grubundaki olguların %42.85'i jeneralize tonik-klonik nöbet, %32.14'ü absans, %14.3'ü kompleks febril konvülsyon, %7.14'ü myoklonik, %3.6'sı da atonik nöbet tanısı almıştı.
3. Çalışma grubundaki olguların tedavi sonrasındaki ağırlık, boy ve VKI değerlerinin tedavi öncesindeki değerlere göre yüksek olduğu saptandı ( $p < 0.05$ ).
4. Çalışma grubunun tedavi öncesinde ve sonrasında ölçülen hemoglobin, AST, ALT, üre, kreatinin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ).
5. Çalışma grubunda ALP düzeyleri, tedavi öncesinde  $221 \pm 76.99$  IU, tedavi sonrasında  $266.52 \pm 103.64$  IU olarak saptandı ve bu iki değer arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ( $p < 0.05$ ).
6. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrasında Ca, P, PTH, osteokalsin, kalsitonin 25OHD düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Çalışma grubunun tedavi sonrası Ca değerlerinde tedavi öncesine göre 0.13 mg'lık bir düşme olduğu gözlemlendi ancak bu anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).
7. KMD değerleri çalışma grubunda tedavi öncesi  $0.48 \pm 0.07$  g/cm<sup>2</sup>, tedavi sonrası  $0.49 \pm 0.08$  g/cm<sup>2</sup> bulundu. Bu iki değer arasında anlamlı fark yoktu

( $p>0.05$ ). Kontrol grubunda KMD değeri  $0.50\pm 0.01$  g/cm<sup>2</sup> idi ve çalışma grubunun tedavi sonrası KMD değeri ile karşılaştırıldığında da anlamlı fark olmadığı gözlendi ( $p>0.05$ ).

8. Çalışma grubunda KMD değerleri cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, kız ve erkek cinsiyet arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).



## TARTIŞMA

Epilepsi, uzun süreli tedaviyi gerektiren bir durumdur. Bütün uzun süreli tedavilerde olduğu gibi, AEİ' in uzun süre kullanılmasıyla, çeşitli toksik etkiler ortaya çıkabilir. Genel olarak tedavi sırasında, hematolojik, nörolojik, idiosenkrazik ve teratojenik yan etkiler görülebilir. Bu etkiler, doza bağımlı olabildiği gibi tedavi dozlarında da ortaya çıkabilir (1,6-10).

Çocuklarda uzun süre ve tedavi dozlarında kullanılan AEİ' lerin, D vitamini ihtiyacını arttırdığı, kortikal kemik kaybına neden olduğu ilk kez 1967 yılında Schmid tarafından bildirilmiştir (11-13). Daha sonraları yapılan çalışmalarda, özellikle PHT, PB ve CBZ tedavisi sırasında %19-56 oranında kemik metabolizmasının etkilendiği ve hastalarda; serum ALP, PTH seviyelerinde artma, Ca ve D vitamini metabolizmasında değişiklikler, riketse ait radyolojik bulgular ve KMD'de azalma olduğu bildirilmiştir (11,12,14,15).

Kemik mineralizasyonunun normal bir şekilde devam edebilmesi için Ca gereklidir. Diyetle alınan Ca barsaklardan passif diffüzyon ve aktif transport ile emilir. Ca metabolizmasını kontrol eden hormonlar D vitamini, PTH ve kalsitonindir. D vitamini serum Ca'unu ve P'unu arttırarak kemik mineralizasyonunu kolaylaştırır (45, 46,49,50).

D vitaminin doğal şekli olan kolekalsiferol, diyetle alınır veya deride 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole ile karşılaşması sonucu oluşur. Kolekalsiferol karaciğerdeki hepatik mikrozomlarda 25-hidroksilaz ile 25-hidroksi metabolitlerine dönüşür. D vitaminin en aktif metaboliti 1,25 dihidroksi form (1,25(OH)<sub>2</sub> D), böbrekte 1-α hidroksilazla hidrasyon sonucu elde edilir. Bu bileşik barsaktan Ca rezorpsiyonunu regüle eder ve PTH ile birlikte kemikten Ca mobilizasyonunu ayarlar (46,49,50,52).

AEİ'in uzun süre kullanımı D vitamini ihtiyacını arttırır. AEİ'in etkisi ile barsaklardan Ca emiliminin azaldığı ve buna bağlı olarak da serum Ca

seviyelerinde düşüş olduğu bildirilmiştir. Dokulardaki aktif D vitamini metabolitlerinin düşük seviyelerde olması ve D vitaminine karşı end-organ cevapsızlığı da bu azalmadan sorumlu tutulmaktadır (64). Yapılan hayvan deneyleri, PHT ve PB'in Ca emilimini doğrudan azalttığını göstermiştir. VPA'in ise, nefrotoksik etki ile tubuler disfonksiyona neden olduğu, bunun sonucunda da idrarla Ca'un atılımını arttırdığı ileri sürülmüştür (12,14,16-19,21).

AEİ'lere bağlı kalsiyum metabolizmasındaki değişiklikler, genellikle subklinik veya çok hafif düzeydedir. Olguların %4-30'unda ise aşikar hipokalsemi görülür. Hipokalseminin klinik bulguları, D vitamini alımı, güneş ışınlarına maruz kalma süresi, fiziksel aktivite, D vitamini metabolizmasını etkileyen diğer ilaçlar, AEİ'nin dozu, kullanım süresi ve sayısı ile de ilişkilidir (21,65,66). Deda ve arkadaşları (67) AEİ kullanan, yaşları 7 ay 13 yaş arasında olan, sadece PB, CBZ, VP, difenilhydantoin ve bunları kombine kullanan 60 epileptik hastada, %21.66 oranında hipokalsemi saptamışlar ve bu durumun kullanılan ilacın tedavi süresi ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer şekilde, Hahn ve arkadaşları (68), PB, PHT ve bunları diğer AEİ'la kombine kullanan çocuk ve adolesanlarda yaptıkları çalışmada, serum Ca ve P seviyelerini düşük bulmuşlardır. Literatürde Ca seviyelerinde ortalama 0.3-0.8 mg/dl lik düşüşler olduğunu bildiren çalışmalar vardır (12-14,19-21) . Çalışmamızda, tedavi sonrasındaki Ca düzeyinde tedavi öncesine göre 0.13 mg/dl düşme olduğu saptandı. Filaridi ve arkadaşları (65), en az 5 yıl süreyle, PB, PHT ve CBZ ve bunları değişik kombinasyonlar şeklinde kullanan 69 hastanın serum Ca seviyelerinde 0.3 mg/dl lik düşme olduğunu saptamışlardır.

Fiziksel aktivite, pik kemik kütlesinin oluşmasında, kazanılmış KMD'nin sürdürülmesinde rol oynar. Fiziksel aktiviteyle KMD ,osteoporoz ve fraktür ilişkisi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Guo ve arkadaşları (69) uzun süreli VPA ve Lamotrijin (LTG)'i kombine kullanan, çocuklarda boy uzamasında gerilik, KMD ölçümlerinde azalma olduğunu saptamışlar, bunun AEİ tedavisine bağlı olmayıp, hastaların fiziksel aktivitesindeki azalmayla ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Çalışma grubumuzdaki olguların tedaviye başladıktan ortalama 11±2.1 yıl sonra ölçülen boyları tedaviden önce 119.35±10.38 cm, tedaviden sonra 121.82± 10.87

cm idi. Bu değerlerin tedavi öncesine göre anlamlı olarak artmış olması ( $p < 0.05$ ), olgularımızın boy uzamasının VPA tedavisinden etkilenmediğini göstermektedir. Serebral palsy ve/veya mental retardasyon tanısı ile izlenen ve fiziksel aktiviteleri kısıtlı olan epileptik çocuklarda yapılan çalışmalarda ise AEİ kullanımı sırasında hipokalsemi, rikets, osteoporoz ve fraktürler geliştiği gösterilmiştir (21,65,67,69). Literatürde uzun süreli AEİ kullanan hastaların, özellikle de herhangi bir nedenle fiziksel aktiviteleri kısıtlanmış epileptik çocukların, D vitamini veya Ca ile desteklenmesi gerektiğini bildiren çalışmaların yanı sıra bu tedavilerle hastaların Ca metabolizmasında düzelme olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (69).

VPA, çocukluk çağı epilepsisinde çeşitli nöbet tiplerinde etkin olan majör bir antiepileptik ilaçtır (28,31,32). Çeşitli yayınlarda VPA kullanımı ile kemik metabolizmasının olumsuz etkilendiği, hipokalsemi geliştiğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, yeni tanı almış ve VPA ile tedavi edilen epileptik çocuklarda yaptığımız bu araştırmada, hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası Ca değerleri sırası ile  $9.75 \pm 0.33$  mg/dl,  $9.62 \pm 0.28$  mg/dl bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Çalışmamızın sonuçları bir çok farklı araştırma ile uyumlu bulundu (12,14,19,20,67-69).

AEİ'lerin Ca metabolizmasına etkisinin sadece hipokalsemi şeklinde olmadığı, tedavi sırasında hiperkalsemi de gelişebileceği bildirilmiştir. Sato ve arkadaşları (19), en az bir yıl süreyle VPA kullanan 20-50 yaş grubu 40 adult epileptik hastada, iyonize Ca ve Tip I kollajen konsantrasyonlarını yüksek, PTH düzeylerini ise düşük bulmuşlardır. İyonize Ca düzeyi ile ICTP arasında pozitif bir korelasyon olduğunu, ve bu durumun artmış kemik resorpsiyonunun bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. VPA'nın diğer AEİ'lardan farklı olarak, osteoblastlara ve osteoklastlara etkisiyle kemik resorpsiyonu yaptığını, buna bağlı olarak da iyonize Ca seviyesinin yükselmiş, PTH seviyesinin düşmüş olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca uzun süreli VPA kullanan hastaların biyokimyasal değerlendirmesi yapılmadan D vitamini veya Ca ile

desteklenmesinin hiperkalsemiyi arttıracığını, bu nedenle tedavide kalsitonin veya bifosfanatların kullanılmasının daha uygun olabileceğini rapor etmişlerdir.

ALP, organik matriksin komponenti olan osteoblastların bir ürünüdür. Dokuya spesifik olan ve ayrı genler tarafından kodlanan plesantal, intestinal ve nonspesifik olmak üzere üç izoenzimi vardır. Nonspesifik ALP kemikte, karaciğerde ve böbrekte yüksek konsantrasyonlarda bulunur. ALP'ın osteoblastların yanı sıra, genç osteositlerde, kemik iliğindeki osteoblast öncül hücrelerinde de sentezlendiği gösterilmiştir (70). Çeşitli çalışmalarda, DPH, PB, CBZ ve primidonun tek veya kombine kullanımları sırasında, ALP seviyelerinin %10 - 100 oranında yükseldiği bildirilmiştir (67,68,71-73). Richens ve arkadaşları (71), AEİ tedavisi sırasında yüksek seviyelerde saptanan ALP izoenziminin %60 oranında karaciğer kökenli, Deda ve arkadaşları (67) ise, %80 oranında kemik, %20 oranında da karaciğer kökenli olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca ALP yüksekliği ile, AEİ'nin serum düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bu konuda yapılan farklı çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Serum hepatik ALP düzeylerindeki artışın, uzun süreli AEİ kullanımının karaciğer fonksiyonlarında yapmış olduğu değişikliklere de bağlı olabileceği bilinmektedir Weinstein ve arkadaşları (74), uzun süreli AEİ kullanan ve ALP seviyeleri yüksek olan hastaların %88'inde GGT değerlerinde artış saptamışlardır. Çalışmamızda, tedavi sonrasında ölçülen ALP değerleri, tedavi öncesine göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Ancak hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası ALT, AST, GGT düzeylerinde anlamlı bir fark saptamamış olmamız bize ALP'daki bu yüksekliğin kemik kökenli olduğunu düşündürülebilir. Akın ve arkadaşları (66) VPA ile tedavi edilen hastalarda %16 oranında ALP yüksekliği rapor etmişlerdir. VPA ve CBZ ile yapılan başka bir çalışmada ise, ALP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ancak bu farkın, CBZ alan grupta VPA grubuna göre daha anlamlı olduğu, VPA tedavisinin kemik metabolizması üzerine olumsuz etkisi olmadığı vurgulanmıştır (75). Literatürde, yüksek ALP, düşük serum Ca değerlerinin, her zaman AEİ'lere bağlı osteomalazinin bir göstergesi olarak kullanılamayacağını, tanı için kemiğin histokimyasal çalışmalarının yapılması gerekebileceğini ileri süren çalışmalar da mevcuttur (19,31,66).

AEI'in sekonder hiperparatiroidiye neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. PTH' nun kemik metabolizması üzerine kompleks bir etkisi vardır ve alım şekline göre kemik yıkımını indükleyebilir, kemik yapımını artırabilir veya osteoblastik aktiviteyi inhibe edebilir (75). 80'li yıllarda yapılan çalışmalarda; uzun süre kullanılan AEI 'ların hipokalsemiye bağlı olarak ALP ve PTH düzeylerinde artma, 25OHD düzeylerinde ise azalmaya neden olduğu ve bu etkinin daha çok enzim indüksiyonu yapan AEI'larla ortaya çıktığı bildirilmiştir (12-14,19,28,31,32,67). VPA ile tedavi edilen olgularımızda tedavi öncesi ve sonrasında serum PTH ve 25OHD seviyeleri normal sınırlar içinde bulundu. . VPA ile yapılan çalışmalarda, VPA'in enzim indüksiyonu yapmadığı, ancak kemik hücrelerini direkt etkileyerek osteoklatları ve osteoblastları aktive ettiği, intestinal kalsiyum (Ca) transportunu inhibe ederek kemik metabolizmasında değişikliklere neden olduğu ileri sürülmüştür (16-20). Olgularımızda PTH ve 25OHD düzeylerinin normal bulunmuş olması, yukarıda bahsedilen etki mekanizması dikkate alındığında, çalışmamızda kemik metabolizmasının VPA tedavisinden, etkilenmediğini göstermektedir. VPA ile uzun süre tedavi edilen epileptik erişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalarda, farklı PTH ve 25OHD düzeyleri elde edilmiştir (76) .

Araştırmamızda, osteokalsin ve kalsitonin düzeyleri tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında sırasıyla,  $11.27 \pm 10.60$ ,  $11.86 \pm 7.15$ ,  $10.19 \pm 8.20$ ,  $9.23 \pm 7.30$  bulundu. Bu iki parametrenin tedavi öncesi sonrası değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ). Osteokalsin, kemik dokusuna spesifik bir proteindir. Serum osteokalsini, pubertede kas gelişimi ile orantılı olarak artar. Ayrıca primer ve sekonder hiperparatiroidizm, hipertiroidizm gibi kemik döngüsünün artışıyla karakterize çeşitli durumlarda da osteokalsin düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir (45,46,48). Prepubertal dönemdeki olguları kapsayan çalışmamızda, osteokalsinin tedavi öncesi ve sonrası düzeyleri arasında fark saptanmaması, olgularımızın tedavi sonrasında da prepubertal dönemde olmasına bağlı olabilir. Altay ve arkadaşları (75), prepubertal ve geç pubertal dönemde bulunan 36 epileptik çocukta, osteokalsin düzeylerini, CBZ alan grupta yüksek, VPA alan

grupta ise normalin üst sınırında bulmuşlar ve bu durumun hastaların yaşları ile ilgili olabileceği gibi, AEİ'nin kemik metabolizmasına olan etkisine de bağlı olabileceğini rapor etmişlerdir.

Kemik yapımı, embriyonik hayatın 2-3. ayında başlar ve bir çok metabolik kemik hastalığından etkilenir. En yüksek kemik büyüme hızı ve mineral depolanması, kızlarda 10-11, erkeklerde 13 yaşlarında oluşur. Kemik metabolizması, biyokimyasal belirleyiciler ve KMD ölçümleri ile değerlendirilebilir (45,46,48).

AEİ'lerin kullanımı, kemik kütlesinin azalmasına ve kemik dokusunun bozulmasına neden olabilir. AEİ'lerin bu etkilerini; normal kemik mineralizasyonunu inhibe ederek, osteoblastik yeni kemik yapımını baskılayarak, osteoklastik aktivasyonu artırarak gösterdikleri ve bütün bunların sonucunda da kemik döngüsünü hızlandırdıkları gösterilmiştir (48,49,52). Bütün bunların sonucunda normal kemik regülasyonu bozulur, osteomalasi, osteopeni ve osteoporoz gelişebilir. Literatürde uzun süre AEİ' kullanan hastalarda rikets insidansının arttığı ve riketse ait radyolojik bulguların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Livingston (77) ise, AEİ kullanan 15.000 epileptik çocuğu kapsayan serisinde, çocukların hiç birisinde rikets gelişmediğini rapor etmiştir .

Çocukluk döneminde kazanılan kemik mineral içeriği inaktivite, malnütrisyon uzun süreli ilaç kullanımı ve diğer faktörlerden olumsuz etkilenir ve kemik kütlesinde azalmaya neden olabilir. PHT, CBZ ve PB gibi ilaçların hepatik mikrozomal enzimin potent uyarıcıları oldukları ve bu yolla D vitamininin katabolizmasını arttırdıkları, KMD'ni azalttıkları bilinmektedir (19,48,49,52,66,67). Ancak VPA'in böyle bir etkisinin olmadığı bu nedenle de KMD'ni etkilemeyeceği düşünülebilir. Çalışmamızda, prepubertal dönemde ve yaşları  $7.05 \pm 1.81$  yıl arasında olan epileptik çocukların tedavi öncesi ölçülen KMD değerleri ,  $0.48 \pm 0.07$  olarak bulundu. Bu çocukların tedavi sonrasında yaşları  $7.72 \pm 2.6$  yıl, ve KMD değerleri  $0.49 \pm 0.08$  idi. Çalışma grubumuzun tedavi öncesi ve sonrası KMD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken ( $p > 0.05$ ),

kontrol grubu ile çalışma grubunun tedavi sonrası KMD değerleri arasında da fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Uzun süre VPA kullanan çocuklarda yapılan bir çok çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir (65,66,75,76). Bu çalışmaların ve bizim çalışmamızın aksine, VPA'in KMD'ni önemli ölçüde azalttığı ve tedavi sırasında kırıkların görüldüğünü bildiren çalışmalar da vardır. VPA ile tedavi edilen çocuklarda, lomber vertabralarda %14, radiusda %10 oranında KMD de azalma olduğu saptanmıştır. Adult ve çocuklarda yapılan farklı çalışmalarda VPA'in KMD de azalmaya neden olduğu, bu nedenle VPA tedavisi sırasında hastaların Ca ve D vitamini ile desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Ancak bu amaçla verilen D vitaminin çok etkili olmadığı da bazı çalışmalarda belirtilmiştir (69,78).

VPA ile tedavi edilen çocuklarda obezite ve ,VKI'nde artış olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve bunun serum leptin seviyesindeki artış ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Leptin ob geni tarafından kodlanan, hemotopoezde ve büyümede rolü olduğu bilinen bir hormondur. Beyin akciğer, pankreas hemopoetik stem hücrelerinde reseptörleri bulunmaktadır (79). Son yayınlarda, leptinin osteoblast fonksiyonlarını ve kemik kütlesini düzenleyici etkisinin de olduğu ve osteoporoz tedavisinde kullanılabilecek terapötik bir ajan olduğu bildirilmiştir (80). Çalışma grubumuzun tedavi öncesi ve sonrası ağırlık ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu olguların serum leptin düzeylerini ölçmedik, ancak kliniğimizde daha önce yapılan, henüz yayınlanmamış bir çalışmada, VPA kullanan hastalarda serum leptin düzeyinde bir miktar artış saptanmıştır (81). Bu hipotezden yola çıkarak, olgularımızın tedavi sonrası KMD değerleri ile kontrol grubu arasında fark olmaması bize, VPA'in leptin seviyesini arttırmış olmasına ve leptinin osteoblastlara olan etkisine bağlı olabileceğini düşündürebilir. Ancak bu konuda daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada yeni tanı alan, prepubertal dönemde olan ve ortalama  $11\pm 2.1$  ay VPA kullanan epileptik çocuklarda ilacın kemik metabolizmasını ve KMD'ni olumsuz yönde etkilemediği gösterildi.



## SONUÇLAR

1. Çalışma grubumuzdaki olguların tedavi sonrasındaki ağırlık, boy ve VKİ değerlerinde, tedavi öncesine göre anlamlı artış saptandı ( $p<0.05$ ).
2. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin, AST, ALT, üre, kreatinin, Ca, P, PTH, osteokalsin, kalsitonin ve 25OHD düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
3. Çalışma grubunda tedavi sonrasında ALP düzeylerinde artma saptandı ( $p<0.05$ ).
4. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası KMD değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
5. Kontrol grubu ile çalışma grubunun tedavi sonrası KMD değerleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

## ÖZET

Epilepsi, çocuk ve adölesanlarda sık karşılaşılan bir bozukluk olup, tekrarlayan nöbetler olarak tanımlanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı epilepsi prevalansı 10-44/1000, gelişmiş ülkelerde ise 4-10/1000 dur. Antiepileptik ilaçların (AEI) kullanımı ile nöbetler, olguların %70'inde önlenilmekte, %20'sinde ise azalmaktadır ( ). Tedaviden iyi sonuç alabilmek için nöbetin tipi, hastanın yaşı dikkate alınmalıdır. VPA, epilepsi tedavisinde kullanılan majör bir antiepileptiktir. Bütün uzun süreli kullanılan AEI'larda olduğu gibi VPA tedavisi sırasında da nörolojik, hematolojik, sistemik yan etkiler görülebilir. Bunların yanı sıra VPA'nın kemik metabolizmasında da değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir.

Bu çalışmada yeni tanı alan , prepubertal evrede bulunan 28 epileptik olguya VPA tedavisi başlandı. Tedaviden önce ve tedaviden 11±2.1 ay sonra olguların, ağırlıkları, boyları ölçüldü, Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, osteokalsin, kalsitonin düzeyleri belirlendi. Tedavi öncesi ölçülen bu değerlerle tedavi sonrası değerler karşılaştırıldı. KMD'leri DEXA yöntemi ile belirlendi. KMD ölçümlerinin tedavi öncesi sonuçları tedavi sonrası sonuçlarla karşılaştırıldı. Ayrıca elde edilen KMD değerleri benzer yaş ve cins grubundaki sağlıklı çocukların sonuçları ile karşılaştırıldı.

Amacımız, VPA kullanan çocuklarda kemik metabolizmasının biyokimyasal belirleyicilerini ve KMD'yi saptamak ve bu sonuçlarla çocuklarda VPA'nın kemik metabolizması üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Araştırmamızda, çalışma grubumuzun tedavi öncesi ölçülen Ca, P, PTH, 25OHD, osteokalsin, kalsitonin düzeyleri tedavi sonrası değerleri ile karşılaştırıldı. Bu iki değer arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrası ALP değerleri ise tedavi öncesi değerlere göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Başlangıç ve tedavi sonrası ağırlık ve boy ölçümleri arasındaki farkın da anlamlı olduğu görüldü ( $p<0.05$ ).

Tedavi öncesi KMD değerleri ile tedavi sonrası değerler arasında ve tedavi sonrası değerlerle kontrol grubunun KMD değerleri arasında da anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0.05$ )

Araştırmamızın sonucunda; VPA kullanımının çocuğun kemik metabolizmasını , KMD değerlerini ve gelişimini etkilemediği saptandı.



## KAYNAKLAR

1. Haslam RHA. The nervous system. In: Textbook of Pediatrics (16<sup>th</sup> ed). Eds: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. WB Saunders, Philadelphia 2000, pp: 1793-1866.
2. Annegers JF. Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurol Clin* 1994;12:15-29.
3. Bharucha NE, Shorvon SD. Epidemiology in developing Countries. In: *Epilepsy. A Comprehensive Textbook*. Eds: Jr Engel J, Pedley TA. Lippincot-Raven, Philadelphia 1998, pp:105-118.
4. Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M, etal. Prevalance of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsy* 1999;40:637-642
5. Aydın A, Ergör AO, Kurul AS, Dirik E. İzmir ili 7-17 yaş okul çocuklarında epilepsi prevalansının araştırılması. II. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi 14-16 Mayıs 2000 Ankara.
6. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002;58:2-8.
7. Shorvon SD, Reynolds EH. Unnecesary polypharmacy for epilepsy. *BMJ* 1977;1:1635-1637.
8. Shorvon SD, Chadwick D, Galbraith AW. One drug for epilepsy. *BMJ* 1978;1:474-476.
9. Deckers CLP, Hekster YA, Keyser A, et al. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: A multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia* 2001; 42: 1387-1394.
10. Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000;41: 42-52.
11. Hahn TJ. Bone complications of anticonvulsants. *Drugs* 1976; 12: 201-211.
12. Crosley CJ, Chee C, Berman PH. Rickets associated with long-term anticonvulsant therapy in a pediatric outpatient population. *Pediatrics* 1975;56:52-57.

13. Hunt A, Wu-Chen ML, Handal NJ et al. Bone disease induced by anticonvulsant therapy and treatment with calcitriol. *Am J Dis Child* 1986; 140: 715-718.
14. Ala-Houhala M, Korpela R, Koivikko M. Long-term anticonvulsant therapy and vitamin D metabolism in ambulatory pubertal children. *Neuropediatrics* 1986; 17:212-216.
15. Christiansen C, Rodbro P, Tjellesen L. Pathophysiology behind anticonvulsant osteomalacia. *Acta Neurol Scand* 1983; 94: 21-28.
16. Feldkamp J, Becker A, Witte OW et al. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density: evidence for direct drug effect of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 200;108:37-43.
17. Heller AJ, Chestermen P, Elwes RDC et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomized comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:44-50.
18. Gilles P, Alliet P, Bruneel E, Raes M. Effect of valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1996;128:441.
19. Sato Y, Kondo I, Motooka H et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001;57:445-449.
20. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995; 127:256-262.
21. Pack AM, Morrell MJ. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15:633-642.
22. Wasnich RD, Ross PD, Davis JW, Vogel JM. A comparison of single and multi-site BMC measurements for assessment of spine fracture probability. *J Nucl Med* 1989;30:1166-1171.
23. Vrhovsek MJ, Kocijaneic A, Prezelj J. Effect of vitamin D and calcium on bone mineral density in children with CP and epilepsy in full-time care. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:403-405.

24. Onoe S, Mimaki T, Seino Y et al. Delayed bone development in epileptic children assessed by microdensitometer. *Dev Pharmacol Ther* 1988;11:24-31.
25. Chung S, Changil A. Effects of anti-epileptic drug therapy on bone mineral density in ambulatory epileptic children. *Brain Dev* 1994;16:382-385.
26. Nordli DR, Pedley TA, Moshe SL. Seizure disorders in children. In: *Encyclopaedia of Pediatric Neurology Theory and Practice* (2<sup>nd</sup> ed). Eds: Panteliadis CP, Darras BT, Gihoudi-Giapouli o e., Thessaloniki 1999,pp:403-439.
27. Annegers JF, Rocca WA, Hauser A. Causes of epilepsy: Contributions of the Rochester Epidemiology Project. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:570-575.
28. Hauser WA. Incidence and prevalence. In: *Epilepsy. A Comprehensive Textbook*. Eds: Jr Engel J, Pedley TA. Lippincot-Raven, Philadelphia 1998, pp:47-59.
29. Serdaroğlu A, Gücüyener K. Türkiye'de epilepsi prevalansı: o-Codec çalışması. Hacettepe Üniversitesi XIV: Çocuk Nörolojisi Sürekli Eğitim Semineri Epilepsi Genetiği. 20-21 Haziran 1997.
30. Aicardi J, Bax M, Gillberg C, Ogier H. *Disease of the Nervous System in Childhood*, Mac Keith Press, London 1998, pp:638-663.
31. Fenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology* (4<sup>nd</sup> ed). WB Saunders, Philadelphia 2001,pp: 23-45.
32. Schachter SC. Antiepileptic drug therapy: General treatment principles and application for special patient populations *Epilepsia* 1999;40:20-25.
33. Berkovic SF. Epilepsies. In: *Channelopathies of the Nervous System*. Eds: Rose M, Griggs R. Butterworth-Heinemann, Oxford 2001, pp:239-250.
34. Ptacek LJ, Hui- Fu Y. Channelopathies: Episodic disorders of the nervous system. *Epilepsia* 2001;42:35-43.
35. Prince D, Connors BW. Mechanism of epileptogenesis in cortical structures. *Ann Neurol (Suppl)* 1984;25:59-65.
36. Carlsson A. Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. *Ann Rev Neurosci* 1987;10:19-14.

37. Mares P. Excitatory amino acids and epileptogenesis during ontogenesis. In: Childhood Epilepsies and Brain Development. Eds: Nehling A, Motte J, Moshe SL, Plouin P. Jhon Libbey London 1999,pp:157-160.
38. Palermo-Neto J, Graeff FG. Dopaminergic system. Serotonergic system. Pyschiat Clin N Am . 1997;20:705-739.
39. Pasini A, Tortorella A, Gale K. Anticonvulsant effect of intranigral fluoxetine. Brain Res 1992;16:287-290.
40. Aicardi J, Bax M, Gillberg C, Ogier H. Disaeses of the Nervous System in Childhood, Mac Keith Press, London 1998,pp:638-663.
41. Rho JM, Sankar R. The pharmacologic basis of antiepileptic drug action. Epilepsia 1999;40:1471-1483.
42. Sanz E, Gomez-Ontanon E, Barcia-Saiz MM, Kumari M. Clinical pharmacology of drugs for neurological disorders in childhood. In: Encyclopedia of Paediatric Neurology Theory and Practice (2<sup>nd</sup> ed). Eds: Panteliadis CP, Darras BT. Giahoudi- Giapouli o.e., Thessaloniki 1999,pp:910-944.
43. Rowan AJ. Valproate. In: Epilepsy. A compherensive Textbook. Eds: Jr Engel j, Pedley TA. Lippicott-Raven, Philadelphia 1998, pp: 1599-1607.
44. Loeb S. Handbook of Pediatric Drug Therapy. WB Saunders, Pennsylvania 1990,pp:625-626.
45. Raizs LG, Kream BE. Regulation of bone formation. N Eng J Med 1983;309:29-35.
46. Rodan GA. Coupling of bone resorption and formation during bone remodeling. Osteoporosis (1<sup>nd</sup> ed). Eds: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Academic Press, California 1996, pp:289-299.
47. Klippel J, Dieppe P. Rheumatology, Saunders Company 1998, 570-635.
48. Findlay DM. Bone biology. In: Clinical Endocrinology and Metobolism. Ed: Reid IR. WB Saunders. 1997,pp:1-22.
49. Raizs LG. Phsiology of Bone. In: Principle and Practice of Endocrinology and Metobolism (2<sup>nd</sup> ed). Ed: Becker KL. J.B Lippincott Company. 1995, pp:447-455.

50. Melhus H, Kindmark A, Amer S et al. Vitamin D receptor genotypes in osteoporosis. 1994; 344: 1581.
51. Del-Rio L, Carrascosa A, Ponss F et al. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescents: changes related to age, sex and puberty. *Pediatr Res.* 1994;35:362-366.
52. De Schepper J, Derde MP, Van Der BM et al. Normative data for lumbar spine bone mineral content in children: Influence of age, height, weight and pubertal stage. *J Nuc Med* 1991;32:216-221.
53. Grimston SK, Willows ND, Hanley DA. Mechanical loading regime and its relationship to bone mineral density in children. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:1203-1210.
54. Gilsanz V, Roe TF, Mora S et al. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Eng J Med* 1991;325:1597-1560.
55. Beck-Jensen JE, Kollrup G, Sorensen HA et al. A single measurement of biochemical markers of bone turnover has limited utility in the individual person. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:352-359.
56. Blake GM, Fogelman I. Interpretation of bone densitometry studies *Nucl Med* 1997;27:248-260.
57. Gluer CC, Jerges M. peripheral measurements techniques for the assesment of osteoporosis *Nucl Med* 1997;27:229-247.
58. Blake GM, Fogelman I. technical principles of dual energy x-ray absorptiometry. *Nucl Med* 1997;27:210-228.
59. Ryan PJ, Fogelman I. Bone scintigraphy in metabolic bone disease. *Nucl Med* 1997;27:291-305.
60. Compston J. The pathogenesis of osteoporosis. In: *Osteoporosis Illustrated.* Eds: Arden NG, Spector TD. London 1998,pp:17-35.
61. Wasserman Shs, Barzel U. Osteoporosis: the state of art in 1987: a review. *Nucl Med* 1997;27:283-292.
62. Robbins SL, Cotran S. *Pathologic basis of disease*, Philadelphia, WB, Saunders Company 11315-1385.

63. Ünal Ö. Gonadotropin releasing hormon analogları ile tedavi edilen gerçek puberte prekozlu çocuklarda kemik mineral dansitesi ve diğer yan etkilerin incelenmesi. Ankara Üniv Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2001.
64. Verrotti A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in epileptic patients treated with carbamazepin. *Ann Neurol* 2000;47:385-388.
65. Filardi S, Guerreiro CAM, Magna LA, Neto JFM. Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:616-620.
66. Akın R, Okutan V, Sarıcı U et al . Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998;19:129-131.
67. Deda G, Kunak B, Yılmaz S, et al. Antikonvülsan ilaç alan çocuklarda serum alkalin fosfataz düzeyleri, 25-OH vitamin D düzeyleri ve rikets. *T Klin Pediatr* 1993;2:10-13.
68. Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR et al. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol level in adults. *N Engl J Med* 1972;287:900-904.
69. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *epilepsia* 2001;42:1141-1147.
70. Gopal DV, Rosen HG. Abnormal findings of liver function tests. *Postgraduate Med* 2000;10753-59.
71. Richens A, Rowe DJF. Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Br Med J* 1970;4:73-76.
72. Crosley CJ, Chee C, Berman PH. Rickets associated with long-term anticonvulsant therapy in a pediatric outpatient population. *Pediatrics* 1975;56:52-57.
73. Keck E, Gollnick B, Reinhardt D et al. Calcium metabolisms and vitamin D metabolite levels in children receiving anticonvulsant drugs. *Eur J Pediatr* 1982;139:52-55.
74. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ et al . Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:1003-1009.

75. Altay EE, Serdaroğlu A, Tümer L et al. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *J Ped Endocrinol Met* 2000;131:1-7.
76. Farhat G, Yamout B, Mikati MA et al. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58:1348-1353.
77. Livingstone A. Antiepileptic drug and development of rickets *J Pediatr* 1973;82:347-352.
78. Kubota F, Kifune A, Shibata N et al. Bone mineral density of epileptic patients on long-term antiepileptic drug therapy: a quantitative digital radiography study. *Epilepsy Research* 1999;33:93-97.
79. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol* 1998;49:551-567.
80. Thomas T, Gori F, Khosla S et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999;140:1630-1638.
81. aksen H. Valproik asit kullanan hastalarda serum leptin düzeyinin belirlenmesi ve ağırlık artımına olan etkisinin araştırılması. Ankara Üniv Tıp Fak ocuk Nörolojisi Yandal Uzmanlık Tezi, 2001.