



T.C
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SEREBRAL PALSİLİ, EPİLEPSİLİ VE SEREBRAL
PALSİ EPİLEPSİ BİRLİKTELİĞİ OLAN
ÇOCUKLARDA KEMİK MİNERAL DENSİTESİ
BOZUKLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEDA ERİŞEN KARACA

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ayşe Fahriye TOSUN

AYDIN-2011

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**SEREBRAL PALSİLİ, EPİLEPSİLİ VE SEREBRAL
PALSİ EPİLEPSİ BİRLİKTELİĞİ OLAN
ÇOCUKLARDA KEMİK MİNERAL DENSİTESİ
BOZUKLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEDA ERİŞEN KARACA

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ayşe Fahriye TOSUN

AYDIN-2011

Bu araştırma ADÜ Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
TPF- 10019 sayı ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, ayrıca tezimin yürütülmesinde de bana yol göstererek ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Ayşe Tosun'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, emeği geçen hocalarım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ayşe Yenigün'e, Prof.Dr. Ferah Sönmez'e, Prof.Dr. Münevver Türkmen'e, Doç.Dr. Ayşe Tosun'a, Yrd.Doç.Dr. Ayvaz Aydoğdu'ya, Yrd.Doç. Dr.Yusuf Ziya Aral'a, Yrd.Doç.Dr. Emre Çeçen'e, Ped. Endokrinoloji Uzm. Dr. Tolga Ünüvar'a, Uzm.Dr. İlknur Girişgen'e, Uzm.Dr. Özlem Sancaklı'ya, Uzm.Dr. Defne Engür'e, Uzm.Dr. Dilek Yılmaz'a teşekkür ederim.

Tezin biyokimyasal analizlerinin yapılmasında büyük emeği olan Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Çiğdem Yenisey'e, Radyolojik çalışmalarında yardımlarından dolayı Nükleer tıp Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç.Dr. Yakup Yürekli'ye teşekkür ederim.

Tezin istatistik verilerinin değerlendirilmesinde desteklerinden faydalandığım Halk Sağlığı Uzmanı sayın Dr. Mete Önde ve İstatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.İmran Ömürlü'ye teşekkür ederim.

İhtisasım süresince birlikte olduğum, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, pek çok şeyi paylaştığımız tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca maddi manevi her türlü desteği sağlayan canım aileme ve desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr.Seda Erişen Karaca

2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
EKLER DİZİNİ	v
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
1.1. Epilepsi	2
1.1.1 Tanım	2
1.1.2 Epidemiyoloji	2
1.1.3 Etiyoloji	2
1.1.4 Sınıflama	3
1.1.5 Antiepileptik Tedavi	4
1.1.6 Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları	5
1.1.7 Antiepileptik İlaçlar ve Yan Etkileri	5
1.2 Serebral Palsi	7
1.2.1 Tanım	7
1.2.2 Epidemiyoloji	7
1.2.3 Etiyoloji ve Risk Faktörleri	7
1.2.4 Patogenez	8
1.2.5 Sınıflama	9
1.2.6 Klinik	11
1.2.7 Serebral Palsiye Eşlik Eden Problemler	12
1.3 Kemik Yapısı ve Metabolizmasını Etkileyen Faktörler	14
1.3.1 Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	15
1.4 D Vitamini ve Metabolizması	17
1.4.1 Vitamin D Eksikliği ve Yetersizliği	18
1.4.2 Vitamin D Eksikliği Tedavisi	18
1.4.3 Kalsiyum Metabolizması	19
1.4.4 Fosfor Metabolizması	20
1.4.5 Serum Alkalen Fosfataz	20

1.4.6	Paratiroid Hormon	20
1.5	Osteoporoz	21
1.6	Kemik Mineral Dansitesinin Ölçülmesi	22
1.7	Antiepileptik İlaçların Kemik Metabolizmasına Etkisi	23
2	GEREÇ YÖNTEM	25
3	BULGULAR	28
3.1	Hastaların genel özellikleri	28
3.2	Biyokimyasal parametreler	31
3.3	Kemik mineral dansitesi ölçüm sonuçları	37
4.	TARTIŞMA	42
5.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	52
	ÖZET	56
	İNGİLİZCE ÖZET	58
	KAYNAKLAR	59
	EKLER	66

KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik ilaç
ALP	: Alkalen Fosfataz
Ca	: Kalsiyum
CBZ	: Karbamazepin
DEXA	: Dual energy X-ray absorbsiyometri
FB	: Fenobarbital
DPH	: Difenil hidantoin
DTR	: Derin tendon refleksleri
GABA	: Gama-aminobutirik asit
GÖR	: Gastroösefajial Reflü
HİE	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
ILAE	: Uluslararası epilepsi birliği (International League Against Epilepsy)
KMD	: Kemik mineral dansitesi
KMFSS	: Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi
LTG	: Lamotrijin
LTA	: Levetirasetam
MR	: Mental Retardasyon
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
OXC	: Okskarbazepin
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
PVL	: Periventriküler Lökomalazi
PXR	: Pregnan X reseptör
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı protein
SP	: Serebral Palsi
TPM	: Topiramet
VPA	: Valproik asit
VDR	: Vitamin D reseptörü
1,25 OH₂D₃	: 1,25 dihidroksivitamin D (Kalsitriol)
25 OHD₃	: 25 Hidroksivitamin D (Kalsidiol)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I	:Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE 1989)
Tablo II	:Serebral palsi'deki etyolojik faktörler
Tablo III	:SCPE'ye göre yapılan son serebral palsi sınıflaması
Tablo IV	: Kemik yapım Göstergeleri
Tablo V	: Kemik yıkım Göstergeleri
Tablo VI	:Çocuklarda düşük kemik mineral dansitesi nedenleri
Tablo VII	:Antiepileptik ilaçların kemik metabolizmasına etkileri
Tablo VIII	:GOMEZ skorlaması
Tablo IX	:Yaşa göre normal serum P değerleri
Tablo X	:Yaşa göre serum ALP değerleri
Tablo XI	: Olguların antropometrik özelliklerinin dağılımı
Tablo XII	:Olguların GOMEZ'e göre beslenme durumlarının dağılımı.
Tablo XIII	:Epilepsili hastalarda nöbet tipi ve ortalama AEİ süreleri
Tablo XIV	:Epilepsili ve E + SP gruplarında kullanılan Antiepileptik İlaçlar
Tablo XV	:Epilepsi ve E+SP grubunda KMFSS, FTR, MR, beslenme durumları
Tablo XVI	:Hasta ve kontrol gruplarının Ca, P, ALP, ve 25 OH-D3 değerleri.
Tablo XVII	:VPA kullananlarda Ca,P, ALP, 25OHD3 değerleri
Tablo XVIII	:CBZ kullananlarda Ca, P, ALP, 25OHD3 değerleri
Tablo XIX	:OXC kullananlarda Ca,P, ALP, 25OHD3 değerleri.
Tablo XX	:LTA kullananlarda Ca,P, ALP, 25OHD3 değerleri.
Tablo XXI	:Topiramet kullananlarda Ca,P, ALP, 25OHD3 değerleri
Tablo XXII	:Monoterapi alanların serum Ca, P, ALP ve 25OHD3 değerleri
Tablo XXIII	:Politerapi alanların serum Ca, P, ALP ve 25OHD3 değerleri
Tablo XXIV	:Hasta gruplarında Ca alımı ve güneşe çıkma sürelerinin gösterilmesi.
Tablo XXV	: Ca alımı ve güneşe çıkma süreleri ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması
Tablo XXVI	: Hasta gruplarında düzeltilmiş DEXA skorlarının değerlendirilmesi
Tablo XXVII	:Hasta gruplarına göre KMD ölçümleri ve Z skorları değerleri
Tablo XXVIII	:AEİ'leri mono-politerapi alan durumlarına göre KMD sonuçları
Tablo XXIX	:VPA kullananlarda KMD ve Z skor değerleri.
Tablo XXX	:CBZ kullananlarda KMD ve Z skor değerleri
Tablo XXXI	:OXC kullananlarda KMD ve Z skor değerleri

Tablo XXXII :LTA kullananlarda KMD ve Z skor değerleri

Tablo XXXIII :Topiramate kullananlarda KMD ve Z skor değerleri

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 :Kemik iliğinden osteoblast ve osteoklast gelişimi

Şekil 2 :Hasta ve kontrol gruplarının D vitamini düzeyleri

Şekil 3 :PTH ile D vitamini arasındaki korelasyon.

EKLER DİZİNİ

Ek 1 : Etik Kurul Onayı

Ek 2 : Bilgilendirilmiş Olur Metni

Ek 3 :Bilgilendirilmiş Olur Formu

Ek 4 :Anket Formu

GİRİŞ VE AMAÇ

Serebral Palsi (SP) gelişmekte olan beynin doğum öncesi, doğum esnasında veya doğumdan kısa süre sonra çeşitli nedenlerle hasarlanmasına bağlı gelişen, ilerleyici olmayan fakat zamanla değişim gösteren, ağırlıklı olarak postür ve motor fonksiyon bozukluğunu içeren bir klinik tablodur ve çocukluk çağıının en sık görülen nörolojik özrürlölük nedenidir.

SP'li çocuklarda kalıcı hareket bozukluğuna bağlı immobilizasyon, yetersiz beslenme ve kalsiyum alımı, yetersiz güneş'e çıkma, antikonvölzan ilaç kullanımı, kemik mineral dansitesini azaltmakta ve patolojik kırık riskini artırmaktadır.

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin aralıklı, ani, artmış nöronal hipereksitabilitesinden kaynaklanan, değişik etyolojilerle ortaya çıkan genellikle kronik bir hastalıktır. Bu yüzden hastalar uzun dönem antiepileptik ilaç kullanmak zorundadırlar. Günümüzde kullanılan ve geliştirilmekte olan antiepileptik ilaçların santral sinir sistemi, kemik iliği, bağ dokusu, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, endokrin ve immum sistem üzerine olan yan etkilerine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Ayrıca kemik metabolizması üzerine yan etkileri araştırılmış olup farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Antiepileptik ilaçların kullanımı ile raşitizm veya osteomalazi birlikteliği tanımlanmasından sonra birçok araştırma yapılmış olup, özellikle kemik metabolizması üzerine değişiklik yapan en önemli antiepileptik ilaçlar; fenitoin, fenobarbital, sodyum valproat ve karbamazepin olarak bildirilmiştir. Yeni antiepileptik ilaçların kemik metabolizması üzerine etkisi ile ilgili fazla çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı: Takip ettiğimiz, serebral palsili, epilepsili ve epilepsi-serebral palsi birlikteliği olan çocuklarda klinik bulgular ortaya çıkmadan kemik mineral bozukluklarını ortaya koyabilmek için serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, 25 OHD₃, paratiroid hormon düzeylerini ve kemik mineral dansitesi değerlerini saptamak, immobilizasyon, yetersiz kalsiyum ve D vitamini eksikliği, kullanılan antiepileptik ilaçlar gibi olası risk faktörlerinin etkisini belirlemek, osteoporoz gelişebilecek hastalarda koruyucu tedavinin gerekliliğini araştırmaktır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. EPİLEPSİ

1.1.1. Tanım

Nöbet, anormal nöronal deşarj sonucu ortaya çıkan, bilinç değışikliğı, motor, duyuşal, otonom disfonksiyon ile kendini gösteren bir klinik semptomdur. Çocuklarda bir çok tetikleyici faktöre bağılı oluşabilir (1).

Epilepsi, çok çeşitli etiyolojik nedenlerden gelişen, kronik serebral fonksiyon bozukluğu sonucu, tekrarlayıcı özelliğe sahip, o sırada açıklanabilen tetikleyici faktör bulunmayan, afebril nöbetlerle karakterize kronik bir durumdur (1).

Tek bir nöbet epilepsi tanısı için yeterli değildir. Epilepsi tanımı, iki ya da daha fazla provoke olmadan ortaya çıkan afebril nöbet şeklinde tanımlanır. Yaşam boyu nöbet geçirme riski %8 iken, epileptik olma riski %2'dir (1).

1.1.2. Epidemiyoloji

Epilepsi prevalansı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında farklılıklar göstermekte ve genel olarak gelişmekte olan ülkelere daha yüksek olmaktadır (2).

Ülkemizde 0-16 yaşları arasında 4683 çocuğı kapsayan anket tarama çalışması ile epilepsi prevalansı % 0.8 olarak bulunmuştur (3).

İnsidans değerleri genellikle gelişmiş ülkelere 20-70/100.000, gelişmekte olan ülkelere 64-122/100.000 arasında değişmektedir (2).

1.1.3. Etiyoloji

Epilepsi etiyolojisi dünyanın farklı ülkelerinde ve farklı yaş gruplarında değışiklik göstermektedir. Hayatın ilk yıllarında hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), santral sinir sisteminin yapısal bozuklukları gibi doğumsal ve genetik nedenler ön planda iken, daha büyük çocuklar ve genç erişkinlerde kalıtsal yatkınlık, travma, hipokampal skleroz ön plana çıkmaktadır. İleri yaşlarda ise vasküler nedenler ilk sırayı almaktadır (4). Hipoksik iskemik ensefalopati yenidoğan nöbetlerinin %60-80'inden sorumludur. Hayatın ilk 12-24 saat arası görülen HİE' ye bağılı konvülsiyonlarında prognoz oldukça kötüdür. Asfiksi % 90 oranında doğum öncesi ve doğum sırasında, %10'u ise doğum sonrası gelişen olaylara bağılıdır (1).

Son yıllardaki çalışmalarda, epilepsi etiyolojisinde genetiğın %50 oranında sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Kromozomal bozukluklarda ise epilepsi genel hastalık tablosunun bir parçasıdır. Edinsel epileptik nöbetlerin en sık nedenleri, travma, tümör, menenjit ve ensefalit gibi enfeksiyonlar, arteriovenöz malformasyonlar, anevrizma, subaraknoid ve intraserebral kanama, serebral trombozlar, sinus trombozu gibi serebrovasküler hastalıklardır (1,4).

1.1.4. Sınıflama

International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından, epilepsinin temel belirtisi olan nöbetlerin tipi, etyolojisi, anatomisi, başlangıç yaşı, günlük ritmi ve prognozu gibi faktörler değerlendirilerek 1989 yılında yapılan sınıflama Tablo I’de belirtilmiştir (5).

Tablo I: Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989)(5)

Lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

- 1.1 İdiyopatik (başlangıcı yaşla ilişkili)
 - 1.1.1 Çocukluk çağıının iyi huylu sentro-temporal dikenli epilepsisi
 - 1.1.2 Çocukluk çağıının oksipital paroksizmlili epilepsisi
 - 1.1.3 Primer okuma epilepsisi
- 1.2 Semptomatik
 - 1.2.1 Çocukluğun kronik progresif epilepsia parsialis kontüzyo
 - 1.2.2 Özgöl başlatılma tarzı olan nöbetlerle karakterize sendromlar
 - 1.2.3 Lop epilepsileri (temporal, paryetal, frontal ve oksipital)
- 1.3 Kriptojenik

2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

- 2.1 İdiyopatik (başlangıcı yaşla ilişkili)
 - 2.1.1 İyi huylu ailesel yenidoğan konvülsiyonları
 - 2.1.2 İyi huylu yenidoğan konvülsiyonları
 - 2.1.3 İyi huylu süt çocukluğu epilepsisi
 - 2.1.4 Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolesi)
 - 2.1.5 Jüvenil absans epilepsisi
 - 2.1.6 Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
 - 2.1.7 Uyanırken jeneralize tonik-klonik nöbetli epilepsi
 - 2.1.8 Yukarda tanımlanmamış başka idyopatik jeneralize epilepsiler
 - 2.1.9 Özgöl başlatılma tarzı olan nöbetlerle karakterize sendromlar
- 2.2 Kriptojenik veya semptomatik (yaşla ilişkili)
 - 2.2.1 West sendromu (infantil spazm)
 - 2.2.2 Lennox-Gastaut sendromu
 - 2.2.3 Myoklonik-astatik nöbetli epilepsi
 - 2.2.4 Myoklonik-absans nöbetli epilepsi
- 2.3 Semptomatik
 - 2.3.1 Nonspesifik etyoloji
 - 2.3.1.1 Erken miyoklonik ensefalopati

2.3.1.2 Erken bebeklik dönemi Suppression burst'lü epileptik ensefalopati

2.3.1.3 Yukarda tanımlanmamış başka semptomatik jeneralize epilepsi

2.3.2 Spesifik sendromlar

3. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar

3.1 Hem jeneralize hem fokal nöbetli

3.1.1 Yenidoğan nöbetleri

3.1.2 Süt çocukluğu çağı ağır myoklonik epilepsisi

3.1.3 Yavaş dalga uykusunda sürekli diken-dalgalı epilepsi

3.1.4 Edinilmiş epileptik afazi (Landau- Kleffner sendromu)

3.1.5 Yukarda tanımlanmamış başka belirsiz epilepsiler

3.2 Kesin jeneralize veya fokal özellikleri olmayan

4. Özel sendromlar

4.1 Febril konvülsiyonlar

4.2 Tek nöbetler veya tek status epileptikus

4.3 Yalnız alkol, ilaçlar, eklampsi, nonketotik hiperglisemi gibi etmenlere bağlı akut metabolik veya toksik bir olay varken ortaya çıkan nöbetler.

1.1.5 Antiepileptik Tedavi

Epilepsi tedavisinde amaç, epileptik odaktan deşarjların yayılmasını önleyerek, nöbet oluşumunu engellemek ve hastanın yaşam kalitesini yüksek tutmaktır. İdeal epilepsi tedavisi, nöbetin tek bir ilaç ile yan etki olmadan ya da katlanılabilir yan etkilerle tam olarak kontrol altına alınabilmesidir (6).

Antikonvulzif tedavi sadece semptomatik etkili olup, hastalığın kendisini tedavi etmez (6,7,8). Başarılı bir epilepsi tedavisi için epilepsinin ve epileptik nöbetin doğru olarak teşhis edilmesi ve verilecek antiepileptik ilaçların (AEİ) bu yönde seçilmesi önemlidir. Günümüzde 20'den fazla AEİ bulunmaktadır (8). İlk kuşak ilaçlar arasında fenitoin, fenobarbital (FB), karbamazepin (CBZ), valproik asit (VPA); yeni ilaçlar arasında okskarbazepin (OXC), lamotirijin (LTG), vigabatrin, tiagabin, topiramet (TPM), gabapentin, levatirasetam (LTA) yer almaktadır (6,8).

1.1.6. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları şunlardır (6,7,8,9).

1) Nöron membranında yer alan voltaja bağlı sodyum (Na) kanallarını bloke ederek, yüksek frekanslı tekrarlayıcı aksiyon potansiyellerinin ateşlenmesini önleyenler: Karbamazepin, fenitoin, lamotrijin, okskarbazepin, zonisamid, valproik asit

2) GABA'ya (gama-aminobutirik asit) bağımlı inhibisyonu allosterik yolla arttıranlar: Fenobarbital, benzodiazepin, topiramat

3) T- tipi kalsiyum kanal blokasyonu: Sinir sisteminde kalsiyum kanalları dendritler, hücre gövdesi ve sinir terminalleri olmak üzere geniş bir alana yayılmıştır. Bu kanallar Na, P ve Q tipi olmak üzere ayrılır ve sinir sonlanmalarındaki nörotransmitter salınımını sağlarlar. Özellikle talamusta yer alan, T- tipi kalsiyum kanalının absans tipi nöbet oluşumunda rol aldığı ve bu nedenle etosüksimid gibi antiepileptiklerin T tipi kalsiyum kanalını bloke ederek nöbeti engellediği düşünülmektedir .

4) GABA transaminaz inhibisyonu: Vigabatrin inhibitör nörotransmitter olan GABA analogudur ve yıkımını sağlayan GABA transaminaz enzimini irreversibl olarak inhibe eder .

5) Eksitator aminoasit olan glutamatın reseptörünü bloke ederek ya da bizzat glutamatın salınımını inhibe ederek etki edenler: Topiramat, lamotirijin.

6) Karbonik anhidraz enzim inhibisyonu: Topiramat, zonisamide

1.1.7. Antiepileptik İlaçlar ve Yan Etkileri

1. Fenobarbital: Parsiyel ve jeneralize nöbetlerde etkilidir. Özellikle febril konvulziyonlarda ve yenidoğan konvulziyonlarında ilk tercih edilen ilaçtır. Yan etkileri; Sedasyon, ataksi, nistagmus, vertigo, akut psikotik ataklar, bulantı, kusma, döküntü, hiperaktivite, uzun dönemde folik asit, D ve K vitaminlerinde eksiklik, aplastik anemi ve agranülositoz olarak bildirilmiştir (8).

2. Karbamazepin: Absans ve myoklonik nöbetler hariç, başta kompleks parsiyel nöbetler olmak üzere parsiyel nöbetlerde ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerde etkilidir. En sık görülen yan etkileri; bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı, iştahsızlık, uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi, çift görme, görme bulanıklığı ve nistagmus, antikolinerjik etkisine bağlı ağızda kuruluk, midriyazis, yakın görmede bozulma, idrar retansiyonu olup, ilaç alanların yaklaşık % 5'inde eritroderma, ekfoliyatif dermatit, toksik püstüloiderma, sistemik lupus eritematozus benzeri reaksiyon, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi cilt lezyonlarına neden olabilir. Dozla ilişkisiz jeneralize lenfadenopati, lökopeni, trombositopeni, agranülositoz ve aplastik anemi görülebilir (8,10).

3. Okskarbazepin: Karbamazepinin 10 keto analogudur. Karbamazepin gibi parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi veya yardımcı tedavi olarak etkilidir.

Karaciğerde, sitokrom P450 izoenzimlerinin bir kısmını indükler, bir kısmını da inhibe eder. Yan etkileri; sersemlik, ataksi, çift görme, baş ağrısı, mide bulantısı, amnezi ve vertigo olup nadir olarak asemptomatik hiponatremiye neden olur (8,10).

4. Lamotrijin: Parsiyel, primer generalize, absans, myoklonik, tonik epilepsilerde ve Lennoux-Gestaut sendromunda etkilidir. En önemli yan etkisi Steven-Johnson sendromuna yol açabilecek kadar ciddi cilt döküntüsü yapabilmesidir. Diğer yan etkileri; uykusuzluk, panik ataklar, baş dönmesi, nadir olarak çift görme ve ataksidir (11).

5. Topiramet: Parsiyel, juvenil myoklonik, primer jeneralize, absans ve atonik epilepsi ile Lennoux-Gestaut sendromunda etkilidir. İdrarla atılır. Yan etkileri; sedasyon, konsantrasyon bozukluğu, iştah azalması, kilo kaybı, baş dönmesi, somnolans, konfüzyon, glokom, uyku bozuklukları ve nefrolitiazistir (6,11).

6. Levatirasetam: Parsiyel ve jeneralize nöbetlerde etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer ilaçlarla etkileşimi olmayıp böbrekten atılmaktadır. Yan etkileri; sersemlik, uyku hali ve astenidir (6,7,11).

7. Sodyum Valproat: Pek çok nöbet tipinde ve dirençli epilepsi sendromlarında etkilidir. En sık görülen yan etkileri (8,10); bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal olup karaciğerde doza bağımlı olarak geçici enzim yüksekliği ile birlikte hepatotoksisiteye neden olur. Nadir de olsa idyosenkratik olarak fatal hepatit yaptığı bildirilmiştir. Genellikle iki yaş altında çoklu ilaç tedavisi alan çocuklarda 1/ 500 sıklığında izlenir. Karaciğerde üre sentezini inhibe ederek amonyak düzeyinde geçici yükselmeler ya da ciddi ensefalopati tablosuna neden olabilir (8). Hiperglisemi ile birlikte hiperinsulinizme yol açması, insulin ve proinsülin sekresyonunu artırması, karbonhidratlara karşı iştahın artması, enerji harcanmasının kısıtlanması, karnitin eksikliğine bağlı olarak leptin seviyesinin ve yağ asitlerinin beta oksidasyonunun azalması gibi mekanizmalar ile kilo alımına neden olur (12). Özellikle 20 yaşın altında bayan hastalarda daha sık olmak üzere polikistik over, hiperandrojenemi, menstrüel bozukluklar görülebilmektedir (13). Benign esansiyel tipte tremor, artan dozlarda nistagmus ve dizartri yapabilir. Trombositopeni, trombosit fonsiyon bozukluğu yaparak kanama zamanı uzamasına neden olabilir (8,10).

1.2 SEREBRAL PALSI

1.2.1. Tanım

Bethesda’da 2004 yılında yapılan uluslararası SP Tanım ve Sınıflama Çalıştayı’nda en son önerilen tanımlama şu şekildedir: SP, gelişmekte olan beyinde fetal veya infantil dönemde zedelenme sonucu gelişen, ilerleyici olmayan, hareketi kısıtlayan, kalıcı motor işlev kaybı, duruş ve hareket bozukluğudur (14).

SP bir hastalık değil, birçok farklı etyoloji ve nörolojik bozuklukları içine alan tanımlayıcı bir deyimdir. SP’de klinik durum büyüme ve santral sinir sisteminin uyum yeteneğine ve olgunlaşmasına bağlı olarak zaman içinde iyileşebilir. Omurilik, periferik sinirler ya da kaslarla ilgili motor bozukluklar SP tanımı içine girmez. Motor geriliğe sıklıkla duysal, bilişsel, konuşma, davranış problemleri, uyku bozuklukları ve epileptik nöbetler eşlik eder (15).

1.2.2 Epidemiyoloji

SP, çocukluk çağıının en sık görülen gelişimsel hareket ve motor bozukluğudur. Prevelansı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Ülkemizde Serdaroğlu ve ark. 2-16 yaş çocuklarındaki SP sıklığını 1000 canlı doğumda 4.4 olarak bildirmişlerdir (16).

Doğum ağırlığı ve gebelik haftası küçüldükçe SP insidansı artmaktadır; doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan çocuklarda 1000’de 57, 1000-1500 gr arasında 1000’de 40, 1500-2499 gr arasında 1000’de 11,5’dir (17).

1.2.3 Etyoloji ve Risk Faktörleri

Beyin gelişimini etkileyen pek çok hastalık ve durum serebral palsiye yol açabilir. Etyolojide %70–80 prenatal, %10–20 natal ve postnatal risk faktörleri rol oynarken, bazı olgularda ise etyoloji gösterilemez (18, tablo II). En önemli risk faktörleri prematürelilik ve düşük doğum ağırlığıdır (DDA) (19). Diğer bir önemli risk faktörü hipoksidir. Hipoksik iskemik hasarlanma %70-80 doğum öncesinde gelişmektedir. Perinatal asfiksi geçmişte en sık risk faktörü sayılmasına rağmen, son yıllarda yapılan araştırmalarda gelişmiş ülkelerde sıklığı %8–10 olarak bildirilmiştir (20). Annenin ilaç kullanımı, sistemik hastalıkları, anne ve plasentaya ait trombotik faktörler de serebral palsy etyolojisinde yer almaktadır. Çoğul gebelik de bir risk faktörü olup, sıklıkla düşük doğum ağırlığı ile birlikte ve fetus sayısı arttıkça SP insidansı da artmaktadır. Diğer bir risk faktörü ise hiperbilirubinemiye ikincil gelişen kernikterusdur(21). Son yıllarda annedeki iyot eksikliğinin, gebelikte uygulanan uzun süreli tokolitik tedavinin, yenidoğanda hipokarbinin ve postnatal deksametazon kullanılmasının da SP riskini artırdığı bildirilmektedir (22).

Tablo II: Serebral Palsi’deki Etyolojik Faktörler (18).

Prenatal

Natal

Postnatal

(%80)	(%10)	(%10)
Konjenital malformasyonlar	Prematürelilik	SSS Enfeksiyonu
İntrauterin Enfeksiyonlar	HİE	İntrakranial Kanama
Servikal Yetmezlik	Plasenta Previa	Koagulopati
Serebral Disgenezi	Ablasyo Plasenta	Hiperbilirubinemi
Plasenta Anomalileri	Anormal Prezantasyon	Tekrarlayan Konvülsiyonlar
Damar içi Pıhtılaşma	Kordon Dolanması	Polisitemi
Gebelik Toksemisi	Plasenta İnfarktı	
Annedeki Hastalıklar	Koryonit	
(Hipertiroidi, Epilepsi vb.)	Erken Membran Ruptürü	
Annenin İlaç Kullanımı	Düşük APGAR Skoru	
Düşük doğum ağırlığı		

1.2.4. Patogenez

SP, birinci motor nöron lezyonları sonucu gelişir. Üst motor nöronların hem hareketi başlatma, hem de spinal kord ön boynuzundaki ikinci motor nöronların işlevlerini dengede tutabilmek için baskılama görevi vardır. Üst motor nöronlarda zedelenme olunca; baskılayıcı fonksiyonları bozulur ve korteksten kortikospinal ve retikulospinal yollarla gelen uyarılar azalır. Bunun sonucu olarak kas kontrolü bozulur, alfa ve gama nöronların aşırı uyarılması ile kas tonusu artar (24). Üst ve alt motor nöronlardaki bu dengenin bozulması klinik olarak şu durumlarla karşımıza çıkar (24).

a) Baskılama bozukluğu varsa hareket kontrolü de bozulur. Örneğin kernikterusda bazal ganglion motor nöronlarında zedelenme olduğunda atetoz ve distoni görülür.

b) Hiperaktivite olduğunda kas tonusu ve derin tendon refleksi (DTR) artar.

c) Hipoaktivite varsa kas güçsüzlüğü görülür, çoğu kez spinal kord hasarı ya da ikinci motor nöron zedelenmesine ait flasak paralizi ile karışabilir. Hipoaktivite genelde ileride hiperaktiviteye dönüşür.

d) Otoregülasyon bozukluğu; ısı dengesi, solunum, yutma, çiğneme, barsak ve mesane işlevleri ile homeostazın bozulmasına neden olur.

Beyin gelişimi sırasında bazı beyin bölgelerinde seçici duyarlılık olduğu için SP'deki lezyonların özelliği olduğu döneme göre değişir. Örneğin serebral iskemi intrauterin 20. haftadan önce olmuşsa migrasyon anomalileri; 26–34. haftalarda olmuşsa periventriküler lökomalazi (PVL), 34–40. haftalarda olmuşsa fokal ya da multifokal serebral zedelenme görülür (18).

1.2.5. Sınıflama

Bethesda’da yapılan Çalıştay’a ve Avrupa SP İzleme ve Kayıt Ağı Grubu (SCPE)’nin, motor fonksiyon, tonus ve postür bozukluğunu temel aldığı sınıflamaya göre SP; spastik tip (bilateral ve unilateral), diskinetik tip (koreatetoik ve distonik), ataksik tip ve bileşik tip şeklinde sınıflanmaktadır (23,24 tablo III).

Tablo III: SCPE’ye göre yapılan son SP sınıflaması (23)

SPASTİK	DİSKİNETİK	ATAKSİK	BİLEŞİK TİP
Bilateral	Distonik		
Unilateral	Koreatetoik		

SP’de kullanılan diğer bir sınıflama; Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemidir (KMFSS). Üst ve alt ekstremitelerin işlevini değerlendiren bu sistemde hastalar 5 seviyede sınıflandırılır (25).

Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi (GMFCS) (25)

Seviye 1: Bağımsız yürür. İleri kaba motor becerilerde limitasyon vardır.

<2 Yaş: İki eli serbest yerde oturur. Elleri ve dizleri üzerinde emekler, mobilyalara tutunarak kalkar ve adımlar. 18 ay – 2 yaş arası yardımcı araçsız yürür.

2-4 Yaş: İki eli serbest yerde oturur. Yetişkin, yardımsız yere oturma ve kalkma, ayakta durma işlerini başarır. Yardımcı araçsız yürümeyi tercih eder.

4-6 Yaş: Bir sandalyeye el desteksiz oturur kalkar. Yerden, sandalyeden hiç desteksiz kalkar. Dışarı çıkar, içeri girer. Merdiven çıkar. Koşma ve sıçrama için yetenekleri gelişir.

6-12 Yaş: Çocuk içeri, dışarı sınırlamasız merdiven çıkar. Koşma ve sıçrama gibi kaba motor becerileri başarır. Fakat hız, koordinasyon, denge azdır.

Seviye 2: Yardımcı araç olmadan yürür. Toplum içinde yürürken limitasyonu vardır.

<2 Yaş: Yerde elleri serbest oturur ancak dengeyi güç sağlar. Oturup kalkmak yetişkin yardımsız sağlanır. Stabil yüzeyde ayakta durabilir. Eller ve dizleri üzerinde resiprokal paternde emekler, mobilyaya tutunup sallanır ya da gezinir ve hareket sırasında yardımcı araç kullanmayı seçer.

4-6 Yaş: Sandalyeye eller yardımsız oturur. Yerden ve sandalyeden kalkmayı ve sandalyeye oturmayı başarır fakat kollarıyla kalkmak için stabil yüzeye ihtiyaç duyar. Ev içinde ve kısa mesafede yardımcı cihaza ihtiyaç yoktur. Merdiveni trabzandan tutunarak çıkar fakat koşamaz ve sıçrayamaz.

6-12 Yaş: Çocuk içeri girer, dışarı çıkar ve trabzandan tutunup merdiven tırmanır fakat düz olmayan yüzeylerde, eğimlerde, kalbalıkta, dar mekanlarda sınırlamalar vardır. Koşma ve sıçrama gibi kaba motor becerileri başarmak için az kabiliyeti vardır.

Seviye 3: Yardımcı araçla yürür. Toplum içinde yürürken limitasyonu vardır.

<2 Yaş: Süt çocuğu, arkası destekli oturabilir. Karnı üzerinde yuvarlanır ve ilerler.

2-4 Yaş: Çocuk W şeklinde oturur ve oturmayı sürdürmek için yetişkin yardımı gereklidir. Çocuk karnı üzerinde sürünür el ve dizlerinde (sıklıkla resiprokal bacak hareketler) emekler. Çocuklar sabit yüzeyde durur ve kısa mesafe gider. Ev içi kısa mesafe yürür ve yardımcı cihaz kullanır ve cihazı yönlendirmek ve döndürmek için yetişkin yardımı gereklidir.

4-6 Yaş: Düzgün sandalyede oturur ancak el fonksiyonlarını en iyi şekilde yapabilmesi için gövde ve pelvik desteğe ihtiyacı vardır. Çocuk sandalyeye kolları ile yardımla (düz yüzeyde) oturup kalkar. Düz yüzeyde yardımcı cihazla yürür ve erişkin yardımıyla merdiven çıkar. Çocuk uzun mesafede yavda dışarı çıkarken sıklıkla taşınır.

6-12 Yaş: Çocuk ev içi ve dışı düz yüzeyde yardımcı cihazla yürür. Trabzandan tutunup merdiven çıkabilir.

Seviye 4: Limitasyonu vardır. Kendi kendine mobildir. Toplum içinde taşınır.

<2 Yaş: Baş kontrolü var ancak gövde desteği gereklidir. Süt çocukları supin prone pozisyona dönebilir.

2-4 Yaş: Çocuk yerleştirildiğinde oturur fakat dengede düzgün, el desteksiz duramaz. Çocuk sıklıkla oturup kalkmak için yardımcı cihaza ihtiyaç duyar. Kısa mesafede (oda içi) kendi başına hareket; sürünme, karın üstü yuvarlanma, el ve diz üzerinde emekleme resiprokal bacak hareketi ile gerçekleşir.

4-6 Yaş: Çocuk normal sandalyeye oturur fakat el fonksiyonunu arttırmak ve gövde kontrolü için adaptif oturmaya ihtiyaç duyar. Sandalyeye oturup kalkmada bir erişkin yardımına ya da stabil yüzeyde kollarla kalkmaya ihtiyacı vardır. Kısa mesafede en iyi yürüteç ya da yetişkin yardımı ile yürür fakat dönmede ve pürüzlü yüzeyde denge sağlamada zorluk çeker. Çocuk toplumda taşınarak transfer edilir.

Seviye 5: Yardımcı teknolojiler kullanılsa da mobilizasyon ciddi derecede sınırlıdır.

<2 Yaş: Fiziksel yetersizlik istemli hareket kontrolünü sınırlar ve kafa ve gövde postürünü sınırlar. Süt çocuğu baş ve gövde postürü için yerçekimi ile başa çıkamaz. Erişkin yardımına gereksinim vardır.

2-12 Yaş: Fiziksel yetersizlik istemli hareket kontrolünü sınırlar, kafave gövde postürünü kısıtlar. Motor fonksiyon tüm alanları kısıtlar.

1.2.6. KLİNİK

1.2.6.1. SPASTİK TİP SEREBRAL PALSI

En sık görülen tipi olup, spastisite, DTR’lerde artma, patolojik refleks pozitifliği gibi üst motor nöron bulguları görülür (24).

1.2.6.1.1.Bilateral Spastik Tip SP

1.2.6.1.1.1 Kuadriparezik SP: Spastik SP’nin en ağır tipidir. Tüm ekstremiteler spastik olup, kollar bacaklardan daha fazla etkilenir. DTR’ler artmış, babinski ve klonus pozitifdir. Ağır olgularda ileri yaşlarda spastisiteye bağlı eklem kontraktürleri gelişebilir (24). Tüm hastalarda entellektüel gelişim bozukluğu vardır. Hastaların yarısına mental retardasyon (MR), %30’una epilepsi eşlik eder (24).

1.2.6.1.1.2 Spastik Diparezi: Alt ekstremitelerde üst ekstremitelerden daha fazla spastisite ve motor kayıp görülür. %83 oran ile en sık prematürelerde görülürken, miadında doğan SP’lerin %25’inde görülür. Alt ekstremitelerde DTR artar; babinski ve klonus pozitifdir. Ayaklarda ekinovarus pozisyonu vardır ve hastalarda tipik diparezik yürüyüş biçimi (kalçada, dizde fleksiyon ve adduksiyon, kolları fleksiyon ya da ekstansiyonun görüldüğü; öne eğilerek ve parmak uçlarına basarak yürüme) gelişir. Hafif olgular sadece parmak ucunda yürüyebilir (18,24). Beyin MRG’de sıklıkla PVL görülür. Hastaların dörtte birinde konvülsiyon gözlenirken, mental retardasyon nadirdir, çoğunlukla yürüyebilirler (24).

1.2.6.1.2 Unilateral Spastik (Hemiparezik) Serebral Palsi:

Vücudun bir yarısındaki kol ve bacak etkilenir. En sık görülen patoloji orta serebral arter tıkanıklığına bağlı infarkttdır. Miadında doğan SP’lilerin %44’ünde, prematürelerin %9’unda görülür (22,24). Yürümede gecikme olabilir ve tutulan tarafta parmak ucuna basarak ve oraklayarak yürürler. Hemiparezik tarafta tonus ve DTR artmıştır, babinski ve klonus pozitif alınır. Elde ince motor becerilerde güçlük vardır. Spastik hemiparezik SP’lilerin yarısında parsiyel ya da jeneralize konvülsiyonlar görülür. Hastaların %18’inde öğrenme güçlüğü ya da MR görülebilir (15,24).

1.2.6.2. DİSKİNETİK TİP SEREBRAL PALSI:

Koreatetoz ve distoni gibi ekstrapiramidal bulguların belirgin olduğu tiptir. Kas tonusu hafif artar, DTR’ler normal ya da hafif canlı alınabilir. İstemsiz hareketler uykuda düzelirken stres, heyecan, yorgunluk gibi durumlarda artar. Bu hastalar süt çocukluğu döneminde hipotonik olabilirler. Tipik istemsiz hareketler 1–3 yaşta belirginleşir. Olguların %58’inde neden perinatal asfiksidir ve olguların üçte ikisi term bebeklerdir (24). Diskinetik SP’nin hiperkinetik ve distonik olmak üzere iki alt tipi vardır. Hiperkinetik tip daha çok bilirubin ensefalopatili prematürelerde görülür. Dudaklar, dil, damak ve solunum kaslarındaki

koordinasyon bozukluğu nedeniyle konuşma becerilerinde bozukluk, salya akması ve yutma güçlüğü görülür (24). MRG’de talamusta ve putamende bilateral sinyal artışı saptanabilir.(24). Hastaların yarısı, dört yaşından önce yürür ve zekâ genellikle normaldir. %50’si iki yaşından önce konuşur ancak; solunum, dudak ve dil kaslarının inkoordinasyonuna bağlı olguların üçte ikisine konuşma problemleri eşlik eder (24).

1.2.6.3 ATAKSİK TİP

Motor gerilikle birlikte, erken dönemde extremitte ve gövdede hipotoni ve denge bozukluğu vardır. Motor gerilik bir yaşa kadar belirgin olmayabilir. 2–3 yaştan sonra tonus düzelir, ancak ataksi belirginleşir. Nörolojik muayenede nistagmus, dismetri, hipotoni ve geniş tabanlı yürüme saptanır. İnce motor becerilerde gerilik vardır; yürüme 3–4 yaşa kadar gecikebilir. MRG’de bazı hastalarda serebellar hipoplazi veya kortikal atrofi ve buna sekonder ventrikulomegali saptanabilir (24).

1.2.6.4 BİLEŞİK TİP

Spastik ve koreatetoid, bazen de ataksik bulguların bir arada bulunduğu tiptir. Spastik kuadripareziye sıklıkla değişik derecelerde koreatetoid bulgular eşlik eder. Daha nadir olarak ise koreatetoid tipte spastik özellikler olabilir (24).

1.2.7 SEREBRAL PALSİYE EŞLİK EDEN PROBLEMLER

SP’nin temel bulgusu motor fonksiyon bozukluğudur ancak motor sisteme hasar veren patoloji aynı zamanda beynin diğer bölgelerini de etkiler. Bu nedenle hastalığa, değişen şiddetlerde bir çok bozukluk eşlik edebilir.

1. Mental Retardasyon: Motor bozukluğun şiddeti arttıkça mental retardasyon riski ve ağırlığı artar. En az diskinetik ve hemiparezik tiplerde görülürken, kuadripareziklerin %70’inden fazlası mental retardasyon mevcuttur (26).

2. Epilepsi: Genel çocuk popülasyonunda epilepsi sıklığı 1000’de 2-12 iken (2); SP olgularının %36-41’inde görülür (3,29). Spastik kuadriparezik hastaların %42-94’ünde epilepsi eşlik edebilirken bu oran hemiparezik SP’li hastalarda %30-65 civarındadır ve bu iki tip, epilepsi gelişmesi açısından en yüksek riske sahiptir. Spastik diparezik tipteki hastalar epilepsi açısından daha düşük riske sahipken, epilepsi en az diskinetik tipte görülür. Jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetler en sık spastik kuadriparezik ve diparezik tipte görülürken, fokal nöbetler en sık spastik hemiparezili olgularda görülür.

3. Gastrointestinal Sistem Problemleri: SP’li çocukların %90’ında oral motor yetersizlik saptanır ve % 30’unda kilo %3’ün altındadır. Oral motor kasların normal fonksiyonlarını yerine getirememesine bağlı ağızdan salya akması, ösefagial kasların yetersiz

alışmasına bağlı kusma, kilo alamama, gastroösefajial reflü (GÖR), aspirasyon pnömonisi, görülür. Antroduodenal motor disfonksiyona bağlı karın şişliği, gaz, erken doyma, mide bulantısı, reflü, tekrarlayan aspirasyon pnömonisi, büyüme gelişme geriliği; kolon motor disfonksiyonuna bağlı kabızlık eşlik eden diğer gastrointestinal sistem problemleridir. Nasogastrik sonda veya gastrostomi ile beslenme bu problemleri azaltabilir. Ancak nazogastrik sonda gastrostomi öncesi geçici bir yöntem olarak tercih edilmelidir (30).

4. Göz Problemleri: SP'li çocuklarda %28-90'a varan oranlarda görme problemleri eşlik etmektedir Eşlik eden görme problemleri bilişsel ve motor fonksiyonları olumsuz yönde etkilemektedir. En sık kırma kusuru ve şaşılık saptanırken, prematüre retinopatisi optik disk problemleri, glokom, nistagmus ve körlük görülen diğer göz problemleridir (31).

5. Solunum Problemleri: Akciğer problemleri mortalite ve morbiditede önemli bir yer tutar. GÖR'e bağlı aspirasyon sonucu apne, bronşit, astım, atelettazi sık gözlenir. Yutma disfonksiyonu olan olgularda aspirasyon pnömonileri sık tekrarlar (32).

6. İdrar İnkontinansı ve Üriner Sistem Problemleri: SP'li çocuklar nörojen mesane, üriner inkontinans ve idrar yolu enfeksiyonu açısından yüksek riske sahiptir (33).

7. İşitme Güçlüğü: Ortalama %12 oranında saptanır. Kernikterus, menenjit ve konjenital rubella işitme kaybında gösterilmiş nedenlerdir. İşitme kaybının erken saptanmaması gelişimi ve rehabilitasyonu olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle SP risk faktörlerini taşıyan bebeklere rutin olarak işitme testi yapılmalıdır (33).

8. Davranış Bozuklukları: SP'li çocuklarda normal çocuklara kıyasla beş kat daha fazla görülür (%25). SP'li hastalarda görülen spesifik davranış bozuklukları arasında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, inatçılık, bağımlılık sayılabilir (33).

9. Uyku Bozuklukları: Olguların %50 kadarında görülür. Çoğunlukla uykuda bölünmeler ve geceleri sık uyanma şeklinde ortaya çıkar. Uykuya dalmada ve devam ettirmede güçlük, uyku apnesi diğer uyku problemleridir (32).

10. Ortopedik Bozukluklar: Spastisite nedeniyle skolyoz, kalça çıkığı, eklem kontraktürleri görülebilir. SP'li çocuklarda kalıcı hareket bozukluğuna bağlı immobilizasyon, yetersiz beslenme ve kalsiyum alımı, yetersiz güneş çıkma, antikonvülzan ilaç kullanımı, kemik mineral dansitesini azaltmakta ve patolojik kırık riskini artırmaktadır (34).

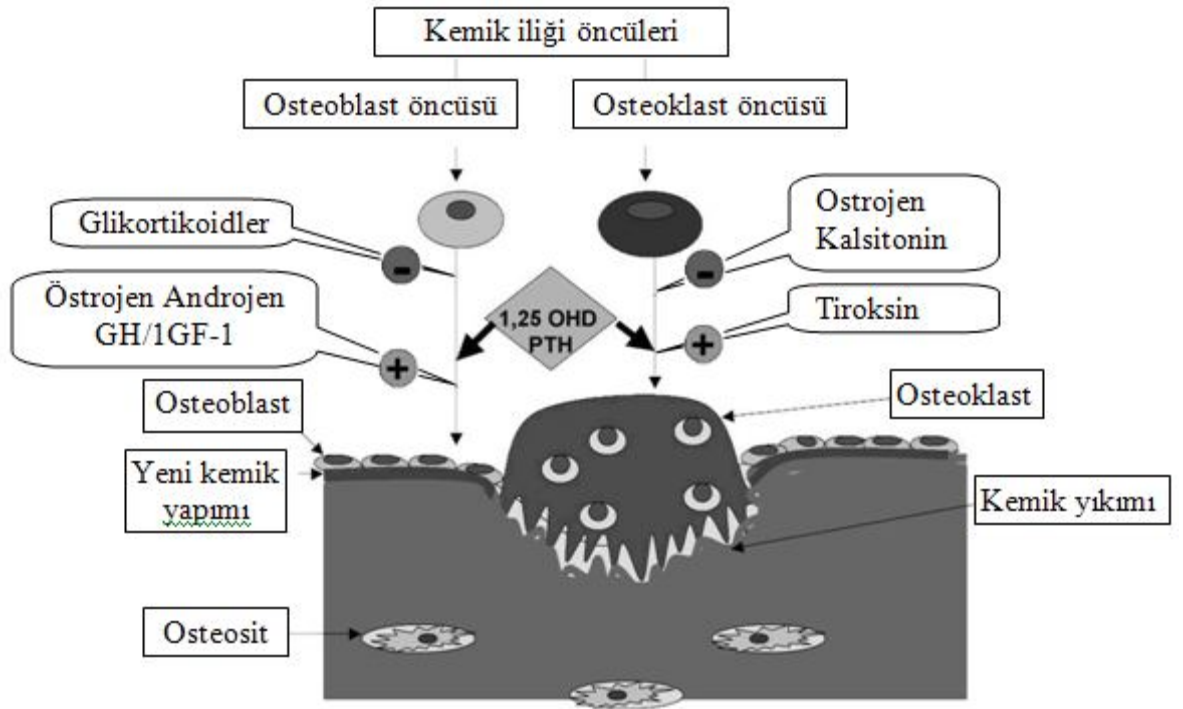
1.3 KEMİK YAPISI VE METABOLİZMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Kemik; hızlı turnover yeteneği olan, ağırlık taşıyabilen ve çeşitli fiziksel aktivitelerdeki strese karşı koyabilen dinamik bir organdır, yaşam boyunca sürekli yenilenmektedir. Sürekli olarak oluşur (modeling), yıkılır ve tekrar oluşur (remodeling). İskelet iki tip kemikten oluşur; kortikal kemik; yetişkin iskeletinin yaklaşık %80'ini oluşturur ve uzun kemiklerin gövdesinde bulunur. Trabeküler kemik ise diğer %20'lik kısmını oluşturur ve vertebra cisimlerinde, kostalarda, pelviste ve uzun kemiklerin uçlarında bulunur. Kortikal kemik iskeletin mekanik ve koruyucu işlevlerini, trabeküler kemik metabolik işlevleri üstlenir. Kemik dokusu, kemik yapım ve yıkımından sorumlu olan "temel çok hücreli birim" (Basic Multicellular Unit-BMU) topluluğundan oluşur. Bu hücreler temel olarak osteoblast, osteoklast ve osteositlerdir (35, Şekil 1)

Osteoblastlar: Kemik iliğindeki pluripotent ana hücreden gelişir ve başta kollajen olmak üzere kemik matriksinin hemen tüm elemanlarını sentezler. Hücre dışı matriksin sentezinden (tip 1 kollajen, proteoglikan ve glikoproteinler) ve kemik mineralizasyonundan sorumludur. Matriksin kollajen dışı proteinlerinin (osteonektin, osteokalsin, osteopontin, sialoproteinler, kemik morfojenik protein, prostaglandinler, kollajen inhibitörleri ve plazminojen aktivatörleri gibi) üretiminden sorumludur. Osteoblastlar, karakteristik olarak alkalin fosfataz enzimince zengindir. Osteoblastlar osteoklast birikimi ve aktivitesi için gerekli sistemik uyarıları düzenler (35).

Osteoklastlar: Temel görevleri kemik yıkımıdır. Mononükleer fagositik hücre ailesinin bir üyesidir. Kemik hem mineral, hem de organik matriksini yıkar. Kemik yıkım yeteneği çok çeşitli sistemik hormonlar ve lokal faktörlerin yoğun denetimi altındadır (35).

Osteositler: Kemik hücreleri içinde sayıları en çok olan hücre grubunu oluştururlar. Özellikle fiziki strese maruz kalan kemikte ilk etkilenen hücre grubu osteositlerdir. Osteositler osteoblastları, osteoblastlar da osteoklastları aktive ederek kemik rezorpsiyonu başlatılır (35).



Şekil 1: Kemik iliğinden osteoblast ve osteoklast gelişimi (GH: Büyüme hormonu, IGF :İnsulin benzeri büyüme faktörü, PTH: Paratiroid hormonu) (35).

1.3.1. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik döngü belirteçleri; osteoblastlar tarafından oluşturulan kemik yapımı ve osteoklastlar tarafından kontrol edilen kemik yıkım ürünleri olmak üzere ikiye ayrılır. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerini etkileyebilecek faktörler ise; kalsiyum alımı gibi diyet alışkanlıkları, sigara, egzersiz, yatak istirahati gibi yaşam tarzı alışkanlıkları, hormon replasman tedavisi gibi ilaç alımları olabilir (36,37).

Çocuklarda kemik döngü belirteçlerinin yorumlanması, büyüme hızındaki değişiklikleri ve yeniden yapılanmayı yansıttıkları için daha zordur (37). Tablo IV ve V’de kemik yapım ve yıkım belirteçleri görülmektedir.

Tablo IV: Kemik Yapım Göstergeleri (36,37)

Gösterge	Ölçüm	Açıklama
ALP (Alkalen Fosfataz)	Serum	Osteoblastlar ve karaciğer, Barsak ve böbreklerden salgılanır. Çocuklarda ALP nin %80'i kemikten köken alır.
Osteokalsin	Serum	Osteoblastlar ve kondrositler sentezler. Kemik extraselüler matriksinde depolanır.
PICP (Tip 1 Prokollejenin karboksi terminal propeptidi)	Serum	Kollajen molekülü kollejen fibrillerini oluşturmada önce prokollajen tip 1 den açığa çıkar.
PINP (Tip 1 kollajen aminoterminal propeptidi)	Serum	Kollajen molekülü kollejen fibrillerini oluşturmada önce prokollajen tip 1 den açığa çıkar.

Tablo V : Kemik Yıkım Göstergeleri (36,37)

Gösterge	Ölçüm	Açıklama
Hidroksi prolin (OH-Pro)	İdrar	Kemik ve diğer yumuşak doku kollajenlerinde bulunan aminoasit, kemiğe özgü değil
ICTP (Tip I kollajenin çapraz bağlı C terminal Telopektidi)	Serum	Tip 1 kollajen yıkım ürünü
Ntx (Tip I kollajenin çapraz bağlı N terminal Telopektidi)	Serum	Kemikten köken alan tip 1 kollajen yıkım ürünü
Kalsiyum	İdrar	Kemik matrix yıkımı sırasında atılır
Total ve serbest deoksiprolidine	Serum-idrar	Kemik için spesifik, kollajen yapısındadır.
Serum tartarat rezistan asid fosfotaz	Serum	Osteoklastlar için spesifik

1.4. D VİTAMİNİ VE METABOLİZMASI

D vitamininin, deride sentezlenen kolekalsiferol (Vitamini D₃) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (Vitamini D₂) olmak üzere iki ana kaynağı vardır. Vitamin D₂ ve D₃ benzer yol ile metabolize olduklarından D vitamini olarak isimlendirilir. Vitamin D nin tüm formları serumda vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak taşınır ve total vitamin D nin %1-3'ü serbest formdadır. Vitamin D hedef dokudaki reseptörlerde etkili olabilmesi için önce karaciğerde 25 Hidroksilaz enzimi (CYP27A1) ile 25OHD₃ ye dönüşür. 25OHD₃ böbrekte 1 α hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1-25(OH)₂ vitamin D'ye (aktif vitamin D) dönüşür. Bununla birlikte 1 alfa hidroksilaz enzimi yolu ile aktif vitamin D sentezi böbrek dokusu dışındaki bir çok dokuda da gerçekleşmektedir (38). 25OHD₃ vitaminin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gündür ve bu nedenle organizmadaki D vitamini durumunu (sentez, alım ve harcanma) en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir (39).

Diyetteki Ca yetersiz olduğunda aktif vitamin D osteoblastlar üzerinde bulunan vitamin D reseptörü (VDR) ile etkileşime girerek Ca homeostazisinin idamesini sağlamaktadır. Bunu vitamin D, kemik dokudan bazı peptid yapısındaki molekülleri aktive ederek gerçekleştirmektedir. Bu peptid yapısındaki moleküllerin en önemlileri osteoblastlar tarafından sentez edilirler, osteoprotegerin (osteoklastojenezis inhibitör faktör) ve osteoprotegerin-ligand (OPGL, RANKL) ve osteogenez farklılaşma faktörüdür. Bu peptidler vitamin D nin yanı sıra bir çok diğer hormon ve sitokinlerin etkisi altında osteoklast prekürsörleri üzerine bulunan nükleer faktör kapa B aktivasyon (RANK) reseptörü üzerinden etki yaparak osteoklast farklılaşmasını etkilerler. Böylece kemik yapımı ve yıkımı bir denge halinde hayat boyu devam etmektedir (40,41).

Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. Özellikle içine katılmadıkça besinlerle alınan vitamin D nin büyük bir önemi yoktur. Yine biyoyararlanımı yüksek olsa da anne sütünün vitamin D içeriği (12-60 U/L) özellikle maternal depoların yetersiz olması durumunda bebeğin vitamin D ihtiyacını karşılayamamaktadır. Bu nedenle vitamin D sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Güneşten yeterince faydalanılırsa ilave D vitamini almaya gerek yoktur. D vitamini düzeyi 35mg/ml altında olan anne bebekleri; üzerlerinde yalnızca bez varken 10-30 dk/hafta, sadece baş açıkken 30dk - 2saat/hafta güneşlenmeleri optimal vitamin D sentezi için yeterli bulunmuştur. Bununla birlikte, Amerikan Pediatri Akademisi cilt kanseri riski nedeniyle 6 ayın altındaki bebeklerin doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmamalarını önermektedir (41).

1.4.1. Vitamin D Eksikliği ve Yetersizliği

Normal serum 25OH D₃ düzeyi serum PTH düzeyi ile yakından ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda sağlıklı insanlarda normal serum 25 OH D₃ düzeyi 10-55 ng/ml (25-137 nmol/L) arasında değişmektedir (41) Serum PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25 OH konsantrasyonu normal vitamin D düzeyi olarak kabul edilmektedir. Subklinik D vitamini yetersizliği rikets bulguları yokken 25OHD₃ vitamini düşüklüğü ve PTH yüksekliği ile oluşan tablodur ve kemik sağlığına olumsuz etkileri mevcuttur. Serum 25OHD₃ vitamini düzey düşüklüğü yalnızca basit bir biyokimyasal bozukluk olmayıp; beraberinde PTH salınımında artma, kemik yapım-yıkım hızında artma, osteoporoz, hafif osteomalazi ve kalça ya da diğer kemiklerde kırık olasılığında artma gibi fizyolojik, klinik ve patolojik bulgulara yol açmaktadır (40,41). Vitamin D eksikliği tanımı için alt sınır olarak erişkinlerde 20 ng/ml, çocuklarda ise 11 ng/ml ortak görüş olarak kabul görmektedir (42).

1.4.2. Vitamin D eksikliği Tedavisi

Nutrisyonel rikets tedavisinde D vitamininin verilme şekli, süresi ve miktarı konusunda genel olarak iki tedavi yaklaşımı vardır:

1- Düşük dozda uzun süreli D vitamini tedavisi: Bu tedavi şeklinde 6-12 hafta süre ile günde 1000-2000 IU D veya 3-4 hafta süre ile günde 2000-5000 IU D vitamini önerilmektedir. Bu tedaviden sonra günlük 400 IU D vitamini verilmesi önerilmektedir Bu şekilde uygulanan D vitamini tedavisi ile biyokimyasal düzelme bir-iki haftada, radyolojik düzelme üç-dört haftada olurken, tam düzelme için iki-üç aylık süre gerekmektedir. Bu tür tedavi şeklinde tedaviye hasta uyumsuzluğu olabileceği ve hipokalsemik tetani riskinin yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (40,41,42).

2- Kısa süreli ve yüksek dozda D vitamini tedavisi: “Stoss tedavisi” olarak bilinen bu tedavi yönteminde 150.000–300.000 IU dozunda D vitamini ağızdan veya kas içine enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Malnütrüsyonlu veya enfeksiyon hastalığı olan çocukların daha fazla D vitaminine ihtiyaç duydukları belirtilmektedir. Bir çok çalışmada 150-300.000 ünite D vitamini uygulamasının etkin ve emin bir tedavi metodu olduğu bildirilmektedir. Bu tedavi ile klinik cevap hızlıdır, biyokimyasal düzelme birkaç gün, radyoloji düzelme 10-15 günde sağlanmaktadır (40,41,42).

Kalsiyum tedavisi: Kemik dokunun yeniden mineralizasyonu sırasında oluşabilecek hipokalsemiyi (aç kemik sendromu) önlemek için D vitamini tedavisinin ilk 10 gününde ek olarak 50mg/kg/gün dozunda elementer Ca verilmesi de önerilmektedir (40,41,42).

1.4.3 KALSİYUM METABOLİZMASI

İnsan vücudunda yaklaşık 1 kg Ca bulunur. Bunun %99'u kemiklerde amorf kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat ve hidroksiapatit kristalleri şeklinde yer alır. Hücre içi ve dışı sıvılarda bulunan %1'lik kısmı ise plazma membran potansiyeli ve çeşitli biyokimyasal olaylarda (koagülasyon, endokrin sekresyon ve enzimatik reaksiyonlar) önemli rol oynar. Serumdaki Ca'un %50'si iyonize halde bulunurken, %40'ı proteinlere, %10'u ise sitrat ve fosfat gibi anyonlara bağlı bulunur. Günlük Ca ihtiyacı; süt çocukluğu döneminde 500–600 mg iken daha büyük çocuklarda 800–1200 mg'dır (43,44). Vücut Ca homeostazını sağlayan en önemli mekanizma barsaktan Ca emilimidir.

Kalsiyumun barsaktan emilimini düzenleyen etmenler; D vitamini Ca'nın barsaklardan emilimini artırır. PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini artırarak indirekt olarak etkiler. Kalsitonin, normal koşullarda etkisizdir; büyüme, gebelik ve laktasyon sırasında $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini artırarak indirekt olarak etkili olur. Seks steroidleri: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini uyarak indirekt olarak etkiler. Glukokortikoidler: Direkt etki ile barsaktan Ca emilimini inhibe eder. Diyetteki laktoz miktarı ve Ca/P oranının iki olması Ca absorpsiyonu artırır. Fitat, oksalat, stearik ve palmitik asit barsaklardan Ca absorpsiyonunu azaltır (43,44).

Kemikte Ca metabolizmasını düzenleyen etmenler; D vitamini kemikte reseptörü olmamasına rağmen kemik üzerinde indirek etkileri mevcuttur. Akut olarak yüksek doz D vitamini, monositlerden osteoklast yapımını uyarak kemikten Ca mobilizasyonunu artırır. Düşük dozda ve uzun süreli verildiğinde ise yeterli kan Ca ve P düzeyini sağlayarak kemik mineralizasyonunu artırır. PTH, osteoklastik aktiviteyi uyarak kemikten Ca rezorpsiyonunu artırır. Kalsitonin; Kalsitoninin en önemli görevi hızlı büyüme, gebelik ve laktasyon döneminde osteoklastik aktiviteyi azaltarak iskeleti korumaktır. Prostaglandinler; düşük dozda kemik oluşumunu, yüksek dozda ise kemik rezorpsiyonunu uyarmaktadır (43,44);

Böbrekte Ca metabolizmasını düzenleyen etmenler; Sağlıklı bireylerde böbreklerden atılan Ca miktarı çok çeşitli etkenlere bağlıdır. Diyetle alınan Ca miktarı idrarla atılan Ca miktarını sınırlı bir şekilde etkiler. Glomerüllerden ultrafiltre olan Ca'un, %50-70'i proksimal tubülden, %30-40'ı proksimal tubülün son kısmı ile distal tubülden, %10 kadarı ise distal tubülden olmak üzere %97-99'u geri emilir. Ultrafiltrattaki sitrat, fosfat, glukonat ve sülfat gibi anyonlarla kompleks yapmış Ca'a göre, iyonize Ca tubül hücreleri tarafından daha kolaylıkla reabsorbe edilebilir. İdrar pH'sı düşüğe anyonlarla kompleks yapmış Ca miktarı azalır ve iyonize Ca miktarı artar. Hücre dışı sıvı miktarının arttığı durumlar, idrarla atılan Ca miktarını etkiler. Mineralokortikoid hormonlar hücre dışı sıvı miktarını artırarak idrarla atılan Ca miktarını artırır. Akut ya da kronik serum P yükselmesi idrarla atılan Ca atılımını azaltırken

serum P düzeylerindeki düşme hiperkalsiüri ile sonuçlanır. Hem PTH, hem de D vitamini idrarla atılan kalsiyum miktarını azaltır. PTH'nın proksimal ve özellikle distal tübülüs bölgelerini etkileyen antikalsiürik etki gösterdiği bilinmektedir. PTH etkisiyle proksimal tübülüs hücrelerinde sentez edilen 1,25(OH)2D3 ise, distal tübülüsler üzerindeki bu antikalsiürik etkiyi artırır. D vitamini veya PTH'dan herhangi birinin yokluğunda idrarla atılan Ca miktarında artış olabileceği, her ikisinin de eksikliğinde ise hiperkalsiürinin daha da belirginleşeceği bildirilmektedir (43,44).

1.4.4 FOSFOR METABOLİZMASI

Vücudumuzda organik ve inorganik bileşikler halinde bulunan P'un %85'i kemiklerde bulunurken %15'i hücre içi ve hücre dışı sıvılarda bulunur. Serumda P'un %15'i proteine bağlı iken, %85'i serbest halde bulunur. Süt, süt ürünleri, et ve tahıllarda yeterli miktarda P bulunur. Fosfor homeostazını etkileyen en önemli mekanizma, böbrekten P atılımının kontrolüdür. Fosfor konsantrasyonu, yaşla beraber diğer elektrolitlerden daha fazla oranda değişir. Çocukluktaki yüksek fosforun açıklaması, büyümeyi kolaylaştırmak için fosfora duyulan ihtiyaçtır (44).

1.4.5 SERUM ALKALEN FOSFATAZ

Alkalen fosfataz (ALP), kemikte pirofosfatı hidrolize ederek, hidroksiapatit kristallerinde depolanmak üzere gerekli olan fosfatı sağlar ve mineralizasyonu aktive eder. Kemik yapımının belirleyicisidir. Barsak, plasenta ve kemik-karaciğer-böbrek olmak üzere üç farklı genden kaynaklanan izoenzimler şeklinde bulunur. Kemik, karaciğer ve böbrek izoenzimleri aynı genin ürünü olmakla birlikte, her birinde farklı karbonhidrat yan zincirleri gibi dokuya özgü değişimler bulunur. Dolaşımdaki ALP aktivitesinin çoğunluğu kemik ve karaciğer izoenzimleri ile ilişkili olup, barsak izoenziminin katkısı azdır. ALP'nin serum düzeylerinin artışı mineralizasyon kusurunu gösterebileceği gibi, karaciğer izoenzimini arttıran durumları da yansıtabilir. Sağlıklı çocuklarda süt çocukluğunda yüksek iken daha sonraki dönemde yaşla paralel olarak azalır. Çocuklarda % 80 kemik kaynaklıdır (44,45).

1.4.6 PARATİROİD HORMON

PTH'nın sentez ve sekresyonunda majör rol, dolaşımdaki Ca konsantrasyonudur. PTH serum kalsiyumun normal fizyolojik düzeylerin altına düşmesini önler. PTH ve Ca arasında sigmoidal ters bir ilişki vardır. Kan iyonize kalsiyumun azalması, hiperfosfatemi PTH salgılanmasını uyaran ana faktörlerdir. Ancak çok yüksek Ca düzeylerinde bile PTH salgılanması tam olarak baskılanamaz. Mg ile PTH salgısı arasında ters bir ilişki olmakla birlikte, kronik hipomagnezemi olgularında PTH salınımı azalmaktadır (45).

1.5. OSTEOPOROZ

Osteoporoz, kemik kitlesindeki azalma veya kemiğin yapısındaki bozulma sonucunda ortaya çıkan ve kırık riskinde artış ile sonuçlanan sistemik bir hastalıktır. Çocukluk çağında primer bir kemik hastalığı ve ya, diğer hastalıklar/ tedavilere ikincil oluşabilir (Tablo VI).

Tablo VI : Çocuklarda Düşük KMD Nedenleri (46)

Primer kas-iskelet Bozuklukları

Juvenil Osteoporoz (İdyopatik)
Osteogenezis Imperfekta
Ehler Dahlos
Marfan Sendromu
Homosistinüri
Hiperkalsiüri

Endokrin Bozukluklar

Hipogonadizm
Büyüme Hormon Eksikliği
Turner Sendromu
Hipertiroidizm
Juvenil Diabetes Mellitus
Hiperparatroidizm

Kronik Hastalıklar

Kistik Fibrozis
Lösemi
Talasemi
Orak Hücreli anemi
Anoreksia Nevroza
Bayan atlet (amenoreli)
İnflamatuvar Barsak Hastalığı
Çölyak Hastalığı
SLE

Nöromuskuler Hastalıklar

Serebral Palsi
Muskuler Distrofi
Parapleji

İatrojenik Glukokortikoidler/Antikonvulzanlar/metotraksat/siklosporin

Osteoporoz sıklıkla erişkin hastalığı olarak tanımlanmakta ise de, doğru tanımlama; “Sonuçları erişkin hayatta ortaya çıkan çocukluk çağı hastalığı” şeklinde olmalıdır (47). Bunun nedeni, osteoporoz patogeneğinde “Zirve kemik kitlesi kazanımı” kavramının önemli yer tutmasıdır. “Zirve kemik kitlesi” normal büyüme neticesinde kemik kitlesinde erişilen en üst nokta olarak tanımlanır. Erişkin yaşlarda herhangi bir zamanda ölçülen kemik kitlesini belirleyen iki faktörden bir tanesi zirve kemik kitlesi, diğeri de zirve kemik kitlesi kazanımından sonra gerçekleşmiş olan yapım/yıkım dengesidir. Kemik mineral kitlesi (KMK) ölçümlerinde ulaşılan en üst noktanın %96’ sı, kemik mineral dansitesi (KMD) için ise % 97,4’ü 18 yaşına kadar kazanılmıştır (46,47).

1.6. KEMİK MİNERAL DENSİTESİNİN ÖLÇÜLMESİ

Kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri; Single foton absorbsiyometri, dual foton absorbsiyometri, dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA), kantitatif bilgisayarlı tomografi, kantitatif ultrason, nöron aktivasyon analizi, magnetik rezonans görüntülemesidir. Günümüzde nispeten düşük radyasyon dozu (5-10 μ Sv), kolay kullanımı ve infantlara uygulanabilmeleri, hızlı (tüm vücut taraması yaklaşık 4 dakika), doğru ve tekrarlanabilir özelliğinden dolayı kemik mineralizasyonunu değerlendirmek için genellikle DEXA kullanılmaktadır (48).

DEXA yöntemi sonucunda elde edilen veriler kemik mineral kitlesi(gr), kemik mineral içeriği(gr/cm), KMD(gr/cm²) ve kemik hacim dansitesi(gr/cm³) şeklindedir. Bunlar içerisinde en çok kabul göreni KMD' dir. Osteoporoz ve osteopeni tanımlanırken verilerin T ve Z skoruna dönüştürülmüş halleri kullanılmalıdır (48,49).

DEXA ile total vücut KMD, lomber vertebra ve femoral KMD çocukluk çağında kemik kitlesini değerlendirmek için en çok ölçülen bölgelerdir. Bilgiler sıklıkla KMD z-skor olarak raporlanır. KMD z-skor aynı yaş ve cins için oluşturulmuş ortalama ve standart deviasyona göre hesaplanır. Yetişkinler için ise 20-29 yaş arası sağlıklı genç erişkinlerden oluşturulmuş zirve kemik kitlesini yansıtan T-skor kullanılır. Yeni doğan ve infantlarda kemik mineralizasyonunu değerlendirmek için tüm vücut kemik mineral konsantrasyonu (KMK) önerilmektedir. Keza çocuk ve adölesanlar için de tüm vücut KMK bölgesel ölçümlerden daha doğru ve güvenilir (50). Lomber vertebra KMD'si kız ve erkek çocuklarda 3 yaşından 15 yaşına kadar yaklaşık iki kat artar. Pubertede femoral boyun KMD'si yaklaşık 1,5 kat artış gösterir. Pik KMD ve KMK'ye her iki cinste 18-20 yaşlarında ulaşılır. Çocukluk çağı için osteopeni ve osteoporoz sınır değerleri konusunda fikir birliği yoktur. Bu nedenle son zamanlara kadar halen erişkinler için belirlenmiş olan değerler çocuklar için de kabul edilmiştir. Z veya T skoru -1 ile -2,5 arasında ise osteopeni, <-2,5 ise osteoporozdan söz edilir. Ölçümü yapılacak birey zirve kemik kitlesine ulaşacak yaşta değilse T skorları kullanılmaz (48,49). Genellikle yaş ve cinse göre oluşturulmuş standartlardan -2 SDS altında olanlar anormal düşük kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü erişkinlerde DEXA ile saptanan KMD değerlerine göre 4 evreli tanısal sınıflama önermiştir:

1. Normal, T-skor -1 SD'dan daha düşük olmayan KMD
2. Osteopeni, T-skor -1 SD ile -2,5 SD arasında olan KMD
3. Osteoporoz, T-skor -2,5 SD'dan daha düşük KMD
4. Yerleşmiş veya ciddi osteoporoz, -2,5 SD'dan daha düşük KMD ve eşlik eden bir veya daha fazla vertebra kırığı

1.7. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ

AEİ'ların büyüyen ve gelişen çocuk metabolizmasında endokrin sistem ve kemik metabolizması üzerine etkileri, bu etkilerin klinik yansımaları ve uzun dönemdeki sonuçları halen tartışılmakta olup, etyopatogeneze yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır (51-57,73).

Antiepileptik ilaç kullanımına bağlı kemik hastalıklarının nedeni ile ilgili olarak birçok teori öne sürülmesine karşın mekanizması kesin olarak bilinmemektedir (52,53).

AEİ'ların temel olarak hepatik oksidaz enzim sistemini indükleyerek 25OH-D₃'ün biyolojik olarak inaktif metabolitlere dönüşümünü arttırarak D vitamini eksikliğine yol açtığı ve buna bağlı hipokalsemi, ALP ve PTH seviyesinde artmaya neden olarak, iskeletten kalsiyumun mobilizasyonuna neden olduğu bildirilmektedir. Bu AEİ kullanan hastalarda D vitamini eksikliğinde, KMD deki azalmayı açıklamaktadır (51-53). Bununla birlikte antiepileptik kullanan bazı hastalarda vitamin D eksikliğinden bağımsız olarak KMD sinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda ortak görüş olarak; antiepileptik ilaçların iskelet sistemini; kemik hücrelerini direk olarak etkilemek, intestinal sistemden kalsiyum emilimini inhibe etmek, üriner kalsiyum sekresyonunu azaltmak ve PTH direnci oluşturmak, seks steroidlerinin metabolizmasını değiştirmek ve K vitamini eksikliği, gibi, bir çok değişik mekanizmalarla etkileyebileceği öne sürülmüştür(51,52,54-56,73).(tablo VII)

VPA'nın, hepatik enzim inhibitörü olup, osteoklastik aktiviteyi artırması, osteoblastlar üzerine direk inhibisyon yapması, bağırsaktan Ca emilimini azaltması, idrarla kalsiyum atılımını artırması öne sürülen başlıca etki mekanizmalarıdır (51,73).

Hepatik enzim indükleyen AEİ'lar; sex steroidleri ve sex hormon bağlayıcı protein (SHBG)'nin plazma seviyesinde değişikliğe neden olur. Bazı hayvan çalışmalarında Karbamazepin, fenitoin ve VPA'nın Leydig hücrelerindeki testosteron sentezini azalttığı bildirilmiştir. Kronik CBZ ve fenitoin kullanımın SHBG seviyesini artırarak, serbest testosteron, estradiol ve androstenedion hormon seviyesinde azalmaya neden olduğu dolayısıyla aromataz aktivitesinde gerekli olan androjen seviyesini azaltmak suretiyle kemik kaybını hızlandırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (51,73).

K vitamini, osteokalsinin de içinde bulunduğu çok çeşitli kemik yapım proteinlerinin posttranslasyonel karboksilasyonunda rol alır. Fenitoinin, K vitamini eksikliğine yol açarak, K vitamini bağımlı matriks proteinlerinin postranslasyonel karboksilasyonunu azaltmak suretiyle kemik kaybına neden olabileceği bildirilmiştir (51,73).

Pregnan X reseptör (PXR)'ü, vitamin D reseptörü (VDR) ile benzer DNA içerir ve barsak, böbrek, karaciğerden exprese edilir. PXR' nin ilaç metabolizmasında da rol oynayan CYP2, CYP 3 ve sitokrom P450 enzimlerinin indüksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin ve rifampisin PXR aktivasyonu yapabileğİ bildirilmiştir (51,73).

Tablo VII : AEİ'ların kemik metabolizmasına etkileri (51)

1. Vitamin D inhibisyonu; Karaciğer enzim indüksiyonu (Fenitoin-Karbamazepin), PXR aktivasyonu ile; (Fenitoin-karbamazepin-Fenobarbital)
2. Kalsiyum metabolizma değışiklikleri (DPH); Bağırsak emiliminin azalması, Vitamin D'ye bağılı kalsiyum emiliminin azalması, Bağırsak katyon transportunun azalması (VPA)
3. PTH düzeyinde yükselme; Vitamin D yetersizliğı, PTH'ya hücresele yanıtta azalma (Fenobarbital, fenitoin, karbamazepin,)
4. Vitamin K eksikliğı (Fenitoin, fenobarbital)
5. Kalsitonin düzeyinde düşme
6. Osteoblast inhibisyonu (Valproik asit)
7. Seks steroidleri ve Sex hormon bağlayıcı protein metabolizma değışiklikleri (Karbamazepin, fenitoin, Valproik asit)
8. Aromataz enzim aktivasyonunda değışiklik (Karbamazepin, Fenitoin)

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalında kasım 2009 - nisan 2011 tarihleri arasında, epilepsi, serebral palsy ve epilepsi-serebral palsy tanılarıyla izlenen, takipleri düzenli yapılan ve kayıtları yeterli bulunan, yaşları 3-14 arasında değişen toplam 122 hasta (54 erkek, 68 kız) aşağıdaki ölçütlere göre çalışmaya alındı:

1. Tanner evrelemesine göre pubertal gelişim Evre 1; 'prepubertal' olması.
2. Kemik metabolizmasını etkileyebilecek -AEİ dışında- ilaç kullanımı olmaması.
3. Epilepsi tanısıyla izlenen olguların kullandığı antiepileptiği en az 2 yıl süreyle, uygun dozda, kesintisiz, düzenli almış olması.
4. Serebral palsy tanılı olgulardan KMFSS'ne göre seviye 3, 4 ve seviye 5 olanlar.

Kromozom anomalisi saptananlar, renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, kemik metabolizma hastalığı veya aile öyküsü, kronik ilaç kullanımı (antiepileptikler dışında), D vitamini- Kalsiyum tedavisi alan olgular, Postnatal 1. aydan sonra enfeksiyon, travma vb gibi nedenlerle sekel olarak immobilizasyon gelişen hastalar, nörometabolik hastalık tanısı alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu, endokrin bozukluk öyküsü ve kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir hastalık semptom ve bulgusu taşımayan, ilaç kullanmayan, başka sebeplerle genel çocuk polikliniğine başvuran benzer yaş grubundaki epilepsi ve serebral palsy tanısı taşımayan sağlıklı prepubertal çocuklar arasından randomize olarak seçilen 30 çocuktan oluştu.

ADÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 25/11/2009 tarih ve 010-267sayılı onay kararı ile çalışmaya başlandı (EK 1). Çalışmaya gönüllü katılmayı kabul eden ailelere aydınlatılmış hasta onam formu okutuldu ve dolduruldu (EK 3).

Ortalama Ca alım miktarları; ≤ 500 , 500-1000, ≥ 1000 mg olarak, yenilen içilen gıdalar sorgulanarak belirlendi (57). Bazı gıdaların D vitamini içeriklerinin bilinmemesi ve hesaplamadaki güçlükler nedeniyle D vitamini alımları sorgulanmadı. Yeterli güneş ışığı alınıp-alınmadığı, fraktür öyküsü, fizik tedavi alma durumu, epilepsi olan grupta nöbet tipi, tedavi süresi, kullanılan ilaç/ilaçlar sorgulandı.

Fizik muayenede antropometrik değerleri (Boy, kilo, Vücut kitle indeksleri [(ağırlık (kg)/boy(cm²)], standart deviasyon değerleri) hesaplandı. 4 yanlı ekstremelerde kas tonus artışı ve motor kayıp olanlar spastik tetraparezi, alt ekstremelerde üst ekstremetelerden daha

fazla spastise ve motor kayıp olan hastalar diparezi, vücudun bir yarısındaki ekstremelerde tonus artışı ve motor kayıp olan hastalar hemiparezi olarak gruplandı (24).

Her hastanın Gomez formülü ile Gomez değeri hesaplanarak nutrisyon durumu değerlendirildi.

GOMEZ FORMÜLÜ: Hastanın ağırlığı/aynı yaştaki sağlıklı bir çocuğun 50. persentile denk gelen ağırlık değeri x 100)

Olgular gomez değerine göre şu şekilde sınıflandırıldı (58). (Tablo VIII)

Tablo VIII: GOMEZ skorlaması

Gomez Puanı	Gomez Sınıfı
<70	3. Derece Malnutrisyon
70-79	2. Derece Malnutrisyon
80-89	1. Derece Malnutrisyon
90-109	Normal kilolu
110-120	Fazla kilolu
120<	Obez

Kemik yaşını değerlendirmek üzere sol el bilek grafisi çekildi.

Çalışmaya Antiepileptik ilaçlardan valproik asit, karbamazepin, okskarbazepin, topiramat, levetirasetam, lamotrijin tedavisini tekli yada ikili-üçlü kombine alanlar dahil edildi.

Biyokimyasal bulgular için periferik venöz kan örnekleri alındı. Örneklerde çalışılan parametreler; kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkale fosfat (ALP), 25-OH-Vitamin D₃, paratiroid hormon (PTH) olup, ADÜ Uygulama ve Araştırma hastanesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Abbott Firmasına ait rutin biyokimya testlerinin yapıldığı Aeroset C-8000 otoanalizöründe yapıldı. PTH düzeyleri hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında bulunan IMMULATE 2000 hormon analizöründe çalışıldı. 25 OHD₃, İmmun Diagnostik firmasına ait ELISA kiti ile saptandı. Örnekler önce ekstraksiyon edilip, -80 derecede saklanarak ELISA yöntemi ile bakıldı.

Serum total kalsiyum normal değeri 8,8–10,4 mg/dL olarak kabul edildi (59).

Serum Parathormon normal değeri 12–65 pg/ml olarak kabul edildi (59).

Serum 25OHD₃ vitamin düzeyi 10 ng/ml altı olanlar D vitamini eksikliği;10 ile 20 ng/ml arası D vitamini yetersizliği olarak kabul edildi (40,41,42).

Serum P ve ALP değerlerinin yaşa göre normalleri tablo IX ve X’da verilmiştir (59).

Tablo IX : Yaşa göre normal serum P değerleri

<u>Yaş Grupları</u>	<u>P(mg/dl)</u>
Yenidoğan	4.8-8.2
1-3 Yaş	3.8-6.5
4-11 Yaş	3.7-5.6
12-15 Yaş	2.9-5.4

Tablo X: Serum ALP değerleri

<u>Yaş</u>	<u>ALP</u>	
	<u>Kız</u>	<u>Erkek</u>
1-9	145-420	145-420
10-11	130-560	130-560
12-13	105-420	200-495

Kemik mineral dansitesi hastanemiz nükleer tıp ünitesinde, Hologic QDR Explorer (Hologic inc, Bedford, MA, U.S.A) cihazını kullanarak çekildi. DEXA ile lumbal (L1-L4) ve/veya femur boynu bölgesi ölçümleri alındı. Sonuçlar (gr/cm²) Göksen ve ark (60). tarafından yapılmış olan Türkiye'deki sağlıklı çocukların KMD verileri kullanılarak KMD Z-skorları tekrar hesaplandı.

Z skoru: Hastanın KMD değeri- yaş ve cinsiyete göre olması gereken KMD/ Standart sapma

KMD: Z-skoru –1 ile –2.5 arasında ise osteopeni, <-2.5 ise osteoporoz olarak tanımlandı (47).

2.1. İstatistiksel Yöntemler

Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için grup sayısına göre tek yönlü varyans analizi ve bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ise ortalama±standart sapma biçiminde gösterildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise grup sayısına göre Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ise medyan (25-75 persantil) biçiminde gösterildi. Nicel değişkenler arasındaki ilişkinin analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Ayrıca nitel verilerin kıyaslanmasında ki-kare analizi kullanıldı.

3.BULGULAR

3.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 152 olgudan, Epilepsili 54 hastanın (31 kız, 23 erkek) yaş ortalaması 123 ± 27 ay, serebral palsili 30 hastanın (19 kız, 11 erkek) yaş ortalaması 100 ± 40 ay. Serebral palsy-epilepsi birlikteliği olan 38 hastanın (18 kız, 20 erkek) yaş ortalaması $112,8 \pm 39,2$ aydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 96 ± 24 aydı.

Serebral palsy ve serebral palsy-epilepsili hastaların Kilo-Boy SDS, VKİ, VKİ SDS değerleri, epilepsi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0,05$). Tablo XI’de tüm olguların kilo-boy SDS, VKİ ve VKİ SDS oranları dağılımı görülmektedir.

Tablo XI : Olguların antropometrik özelliklerinin dağılımı

	Epilepsi (n=54)	Serebral Palsi (n=30)	Epilepsi-SP (n=38)	Kontrol (n=30)	P
Kilo SDS	$-0,3 \pm 1,9$	$-2,8 \pm 2,7$	$-2,5 \pm 2,5$	$-0,2 \pm 2,8$	< 0.05
Boy SDS	$-0,7 \pm 1,6$	$-2,2 \pm 2$	$-2,0 \pm 2,23$	$-0,8 \pm 2,0$	< 0.05
VKİ(kg/m ²)	$18,2 \pm 4,2$	$14,5 \pm 3,4$	$15,3 \pm 5,37$	$19,2 \pm 4,5$	< 0.05
VKİ SDS	$0,23 \pm 1,73$	$-2,0 \pm 3,3$	$-1,5 \pm 3,2$	$0,3 \pm 2,1$	< 0.05

Beslenme durumları Gomez skoruna göre değerlendirildiğinde; 3.Derece malnutrisyon epilepsili hastaların 6’sında (%11), serebral palsili hastaların 11’inde (%36,7), epilepsi-serebral palsy birlikteliği olan hastaların 17’sinde (%44,7) saptandı (Tablo XII).

Tablo XII: Olguların GOMEZ’e göre beslenme durumlarının dağılımı.

GOMEZ	Epilepsi (n=54)	Serebral palsy (n=30)	Epilepsi + Serebral palsy (n=38)
3. derece malnutrisyon	6 (%11)	11 (%36,7)	17 (%44,7)
2. derece malnutrisyon	1 (%1,8)	5 (%16,6)	7 (%18,4)
1. derece malnutrisyon	7 (% 12,9)	7 (%23,3)	3 (%7,8)
Normal kilolu	27 (% 50)	6 (%20)	5 (% 13,1)
Fazla kilolu	4 (% 7,4)	0	3 (% 7,9)
Obez	9 (%16,6)	0	3 (% 7,9)

Epileptik nöbet tipine bakıldığında, epilepsi grubunda, 12 hastada (%23) fokal, 40 hastada (%76,9) jeneralize nöbet saptanırken, serebral palsy-epilepsi grubunda 4 hastada (%10,2) fokal, 35 hastada (%89,7) jeneralize nöbet saptandı (Tablo XIII).

Ortalama AEİ kullanım sürelerine bakıldığında;

Epilepsili hastalarda $3,1 \pm 1,4$ yıl olup, monoterapi alan hastalarda $3,17 \pm 1,5$, politerapi alan hastalarda $3,2 \pm 1,2$ yıl idi.

Serebral palsy-epilepsili hastalarda $3,8 \pm 1,7$ yıl olup, monoterapi alanlarda $3,6 \pm 1,6$, politerapi alanlarda $4,1 \pm 1,7$ yıl idi. (Tablo XIII)

Tablo XIII: Epilepsili hastalarda nöbet tipi ve ortalama AEİ süreleri

	Epilepsi	Serebral Palsy-Epilepsi
Nöbet Tipi		
Fokal	12 (%23)	4 (%10,2)
Jeneralize	40 (%76,9)	35 (%89,7)
AEİ süresi (yıl)		
Monoterapi	$3,1 \pm 1,4$	$3,8 \pm 1,7$
Politerapi	$3,17 \pm 1,5$	$3,6 \pm 1,6$
	$3,2 \pm 1,2$	$4,1 \pm 1,7$

Kullanılan antiepileptik ilaç sayısı ve antiepileptik ilaç tiplerine bakıldığında;

Epilepsili hastaların; 42'si (%77,8), tek ilaç, 11'i (%20,4) 2 ilaç, 1'i (%1,9) 3 ilaç kullanmaktaydı.

Bu hastaların; 32'si (%59,3) Valproik asit (VPA), 3'ü (%5,6) Karbamazepin (CBZ) , 11'i (%20,4) Okskarbazepin (OXC) , 8'i (%14,8) Levetirasetam (LTA) , 14'ü (%26,9) Topiramet (TPM) kullanmaktaydı.

İki ilaç kullanan olguların tümü Valproik asit kullanmaktaydı. Kombine edilen ilaçlar CBZ 1, OXC 3, LTA 6, TPM 4 idi.

Epilepsi-Serebral Palsili Hastaların; 20'si (%52,6) tek ilaç, 15'i (%39,5) 2 ilaç, 3'ü (%7,9) 3 ilaç ve üzerinde kullanmaktaydı.

Olguların 23'ü (%60,5) Valproik asit, 7'si (%18,4) Karbamazepin, 11'i (%28,9) Okskarbazepin, 12'si (%31,6) Levetirasetam, 6'sı (%15,3) Topiramet, 2'si (%5,3) Lamotrijin (LTG) kullanmaktaydı.

Kombine edilen ilaçlar CBZ: 4, OXC: 6, LTA: 10, , LTG: 2, TPM: 4 idi. (Tablo XIV).

Tablo XIV: Epilepsili ve Epilepsi-Serebral Palsili gruplarında kullanılan Antiepileptik İlaçlar

	VPA (n=55)	CBZ (n=10)	OXC (n=22)	LTG (n=2)	LTA (n=20)	TPM (n=20)
EPİLEPSİ	32	3	11	-	8	14
Monoterapi	21	2	8		2	10
Politerapi	11	1	3		6	4
E + SP	23	7	12	2	12	6
Monoterapi	8	4	5	-	2	2
Politerapi	15	3	6	2	10	4

Serebral Palsi ve serebral palsy-epilepsi birlikteliği olan olguların KMFSS'ne göre sınıflandırılması, fizik tedavi alma durumu, mental retardasyon oranı, beslenme güçlüğü tablo XV'de gösterilmiştir.

3. Derece malnutrisyon KMFSS seviye 3 olan hastaların %10'unda, seviye 4 olan hastaların %17'sinde, seviye 5 olan hastaların %65'inde saptandı. KMFSS seviyesi arttıkça, malnutrisyon oranının arttığı saptandı ($p<0,05$).

Tablo XV: Epilepsi ve Epilepsi-serebral Palsi grubunda KMFSS, FTR, MR, beslenme durumlarına göre değerleri

	Serebral palsy	Epilepsi+serebral palsy
KMFSS		
Seviye 3	4 (%13,3)	6 (%15,7)
Seviye 4	5 (% 16,6)	7 (% 18,4)
Seviye 5	21 (%70,1)	24 (%63,1)
FTR		
Alan	20 (%66,6)	24 (%63,1)
Almayan	10 (%33,4)	14 (%36,9)
MR		
Yok	1 (%3,33)	7 (%23,3)
Hafif	12 (%40)	5 (%16,7)
Orta	13 (%43,3)	9 (%30,0)
Ağır	12 (%40)	9 (%30,0)
Beslenme Güçlüğü		
Var	7 (%23,3)	5 (%13,1)
Yok	23 (%76,6)	32 (%84,2)
N/G	-	1 (%2,6)

3.2 Biyokimyasal Parametreler

Serebral palsy ve Epilepsi-serebral palsy grubunun serum Ca değerleri, epilepsi ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p=0,001$). Epilepsi ve kontrol grubu Ca değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$)

Serum P ve PTH değerlerinde hasta grupları ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

ALP değerleri, Epilepsi ve epilepsi-serebral palsy grubunda, serebral palsy ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken ($p=0,021$), serebral palsy ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

25 OHD₃ değerleri, tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük saptanırken, epilepsi-serebral palsy grubunda, epilepsi ve serebral palsy grubuna göre daha düşüktü ($p=0,003$) (tablo XVI)

Tablo XVI: Hasta ve kontrol gruplarının Ca, P, ALP, ve 25 OH-D₃ değerleri.

	Epilepsi	Serebral Palsy	Epilepsi-SP	Kontrol	P
Ca	9,7 (9,5-10)	9,6 (9,4-9,9)	9,4 (9,3-9,7)	9,9 (9,5-10,2)	=0.001
P	4,6 (4,2-5)	4,56 (4,2-5,1)	4,51(4,2-5)	4,7(4,3-5,2)	>0,05
ALP	224(185-265)	193(153-237)	233(176-283)	190(154-212)	=0,021
PTH	61,7(41,7-77,6)	58,2(32-76,5)	73,4(26,7-116)	50,3(29-70)	>0,05
25OHD ₃	19,1(11,2-25)	17,3 (8,3-21)	15,7(9-26,5)	24,3(14,7-34)	=0,003

VPA kullanan hastalar içinde; E + SP grubunda serum Ca değeri, kontrol ve epilepsi grubundan belirgin olarak düşük saptandı ($p<0,001$). Epilepsi ve kontrol grubu Ca değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Serum P, ALP, PTH arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). 25OH D₃ hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo XVII).

Tablo XVII: VPA kullananlarda Ca,P, ALP,25OHD3 değerleri

	Epilepsi (n=32)	E+SP (n=23)	Kontrol (n=30)	P
Ca	9,8 (9,5-10)	9,36 (9,3-9,6)	9,9 (9,5-10,2)	<0,001
P	4,6 (4,1-4,9)	4,6 (4,2-5,1)	4,8 (4,3-5,2)	>0,05
ALP	202 (174-243)	215 (167-271)	190 (154-212)	>0,05
PTH	54 (40-71)	56 (21-72)	51 (29-69)	>0,05
25OHD3	20 (12-25)	20 (9,6-31)	25(15-33)	>0,05

CBZ kullanan hastalarda; Ca, P, ALP ve PTH değerlerinde gruplar arasında ve kontrol grubunda fark saptanmazken, 25OHD3; E+SP grubunda anlamlı düşük saptandı (Tablo XVIII).

Tablo XVIII: CBZ kullananlarda Ca, P, ALP,25OHD3 değerleri

	Epilepsi (n=3)	E+SP (n=7)	Kontrol (n=30)	P
Ca	9,5(9,2-9,7)	9,5(9,3-9,7)	9,9 (9,5-10,2)	>0,05
P	4,8(4,4-5)	4,7(4,2-5)	4,8 (4,3-5,2)	>0,05
ALP	260(282-337)	238(196-294)	190 (154-212)	>0,05
PTH	84(57-97)	78(25-124)	51 (29-69)	>0,05
25OHD3	23(10-31)	18(5-32)	25(15-33)	<0,05

OXC kullanan hastalarda, grubunda, epilepsi ve kontrol grubuna göre serum Ca değeri düşük (p=0,019), ALP ve PTH, E+ SP ve epilepsi gruplarında kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptandı. 25OHD3, E + SP grubunda kontrol grubuna göre belirgin düşüktü (Tablo XIX).

Tablo XIX: OXC kullananlarda Ca,P, ALP,25OHD3 değerleri.

	Epilepsi (n=11)	E+SP (n=11)	Kontrol (n=30)	P
Ca	9,6(9,3-10)	9,2(8,7-9,5)	9,9 (9,5-10,2)	=0,019
P	4,7(4,4-5)	4,6(4,3-4,9)	4,8 (4,3-5,2)	>0,05
ALP	216(182-270)	260(167-378)	190 (154-212)	=0,006
PTH	65(29-99)	73(27-108)	51 (29-69)	=0,009
25OHD3	18(9,5-25)	15(8,3-21)	25(15-33)	=0,001

LTA kullanan hastaların serum Ca değeri E-SP grubunda belirgin düşük saptandı. ALP her iki grupta da kontrol grubuna göre yüksekti. 25OH D3 hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo XX).

Tablo XX: LTA kullananlarda Ca,P, ALP,25OHD3 değerleri.

	Epilepsi (n=8)	E+SP (n=12)	Kontrol (n=30)	P
Ca	9,7(9,4-10)	9,3(9,3-9,7)	9,9 (9,5-10,2)	=0,034
P	4,6(4-5)	4,3(4-4,8)	4,8 (4,3-5,2)	>0,05
ALP	243(199-254)	266(198-337)	190 (154-212)	=0,011
PTH	57 (43-70)	74 (26-109)	51 (29-69)	>0,05
25OHD3	18(12-24)	18,6(6-29)	25(15-33)	>0,05

TPM kullanan hastalarda E-SP grubunda Ca değeri belirgin düşük saptandı (P=0.009). P, ALP, PTH, 25OHD3 değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (tablo XXI).

Tablo XXI: Topiramet kullananlarda Ca,P, ALP,25OHD3 değerleri

	Epilepsi (n=14)	E+SP (n=6)	Kontrol (n=30)	P
Ca	9,6(9,3-10)	9,2(8,75-9,5)	9,9 (9,5-10,2)	P=0,009
P	4,7(4,47-5)	4,9(4,3-4,9)	4,8 (4,3-5,2)	p>0,05
ALP	216(182-270)	260(167-378)	190 (154-212)	p>0,05
PTH	65(29-100)	77(19,5-142)	51 (29-69)	p>0,05
25OHD3	18(9,5-25)	22,4(10-36)	25(15-33)	p>0,05

Monoterapi alanlarda, Epilepsi grubunda, serum Ca, P, ALP, PTH ve 25 OHD3, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi; E + SP grubunda, serum Ca ve 25 OH D3, epilepsi ve kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü (p<0,05, tablo XXII)

Tablo XXII: Monoterapi alanların serum Ca, P, ALP ve 25 OHD3 değerleri

Monoterapi	Epilepsi	E + SP	Kontrol	P
Ca	9,6 (9,5-10)	9,4(9,2-9,7)	9,9 (9,5-10,2)	=0,002
P	4,6 (4,4-4,9)	4,6 (4,3-5,1)	4,8 (4,3-5,2)	>0,05
ALP	225 (180-266)	199 (149-271)	190 (154-212)	>0,05
PTH	62 (42-77)	76 (26-134)	51 (29-69)	>0,05
25OHD3	20 (13-25)	16(10-22,5)	25(15-33)	=0,030

Politerapi alanlarda, Epilepsi ve E+SP grubunda Ca ve 25OHD3 kontrol grubuna göre düşüktü (p<0,05). Epilepsili, politerapi alan grubun 25OHD3 seviyeleri, monoterapi alan gruba göre anlamlı düşük saptandı (p<0,05). E+SP grubunda, monoterapi ve politerapi alanların 25OHD3 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05, tablo XXIII).

Tablo XXIII: Politerapi alanların serum Ca, P, ALP ve 25 OHD3 değerleri

	Epilepsi	E + SP	Kontrol	P
Ca	9,5(9,2-10)	9,34(9,3-9,4)	9,9 (9,5-10,2)	=0,006
P	4,6(4-5)	4,34 (4,1-4,9)	4,8 (4,3-5,2)	>0,05
ALP	209 (187-253)	270 (204-336)	190 (154-212)	>0,05
PTH	58 (40-77)	71 (32,5-96)	51 (29-69)	>0,05
25OHD3	16 (9-25)	18 (7,5-33)	25(15-33)	=0,037

Her bir grup içinde antiepileptik ilaçların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması bazı ilaçların sayılarının yetersiz olması nedeniyle, istatistiksel olarak anlamlı olmayacağı için yapılmadı.

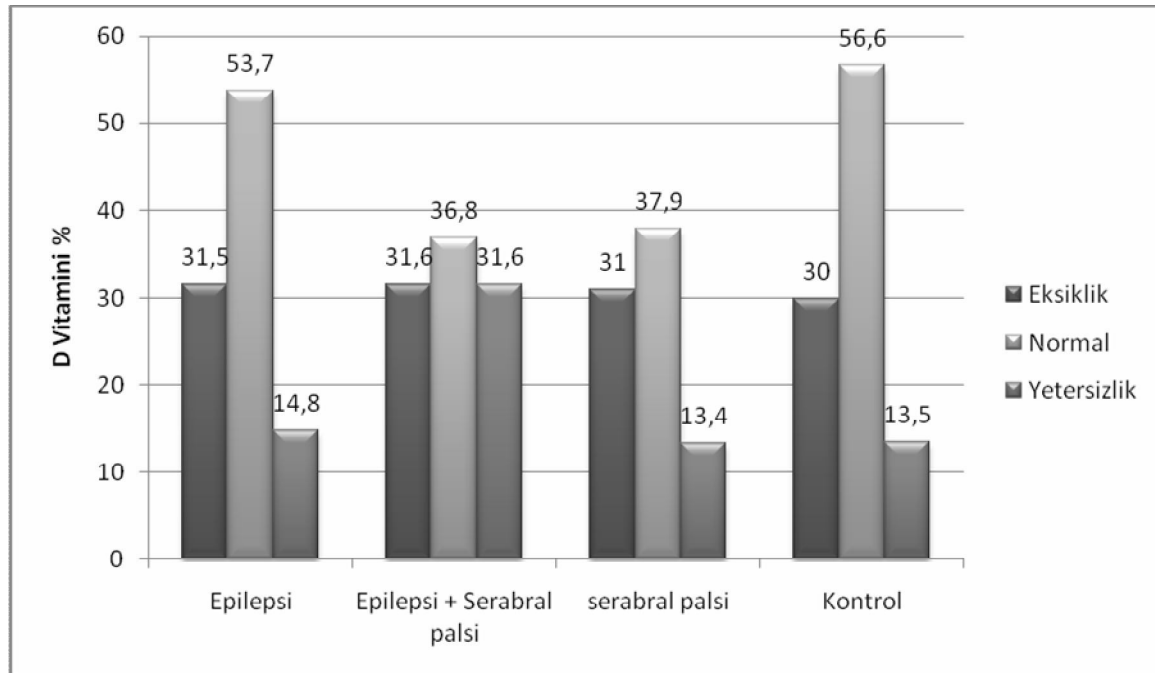
Epilepsili hastalarda D vitamini düzeyleri; 29 (%53,7)'unda normal, 17 (%31,5)'sinde eksik, 8 (%14,8)'inde yetersiz saptandı.

E+SP'li hastalarda D vitamini düzeyleri; 14 (%36,8)'ünde normal, 12'sinde (%31,6) eksik, 12 (%31,6)'sinde yetersiz saptandı.

Serebral Palsili hastalarda D vitamini düzeyleri; 11 (%37,9)'inde normal, 9 (%31)'unda eksik, 9(%31)'unda yetersiz saptandı.

Kontrol grubunun D vitamini düzeyleri 17 (% 56,6) olguda normal, 9 (%30) olguda eksik, 4 (%13,3) olguda yetersiz saptandı (Şekil 2).

D vitamini düzeyleri mevsimler arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).



Şekil 2: Hasta ve kontrol gruplarının D vitamini düzeyleri

Hasta gruplarında Ca alımı ve güneşe çıkma süreleri tablo XXIV’ de görülmektedir.

Tablo XXIV: Hasta gruplarında Ca alımı ve güneşe çıkma sürelerinin gösterilmesi.

	Epilepsi	Epilepsi-SP	Serebral Palsi
Kalsiyum Alımı (mg/gün)			
<500	12	20	16
500-1000	24	16	9
>1000	16	3	3
Güneşe çıkma Süresi			
Yeterli	41	15	13
Yetersiz	11	24	17

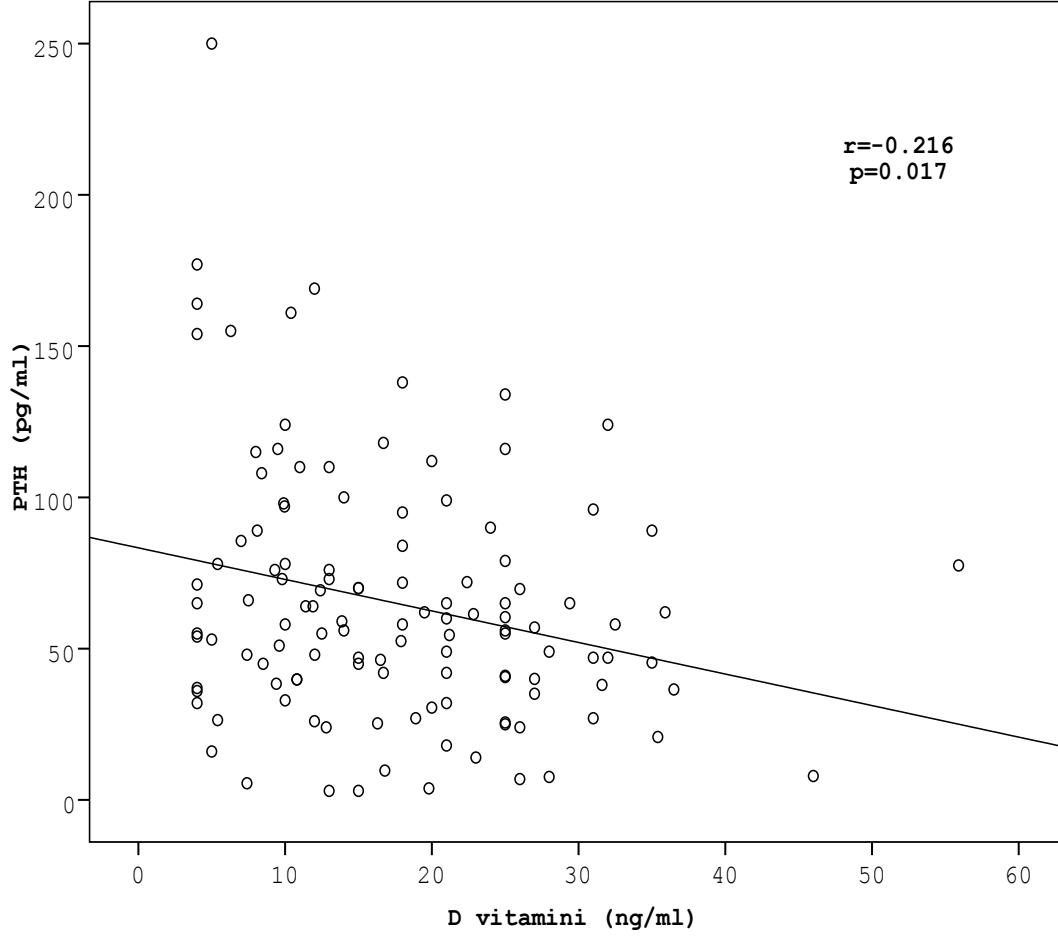
Serum Ca düzeyi ile serum ALP, 25 OH D₃ düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0,05$), günlük 500 mg altı Ca alanlarda, serum Ca ve 25OHD₃ değerleri anlamlı düşük saptandı ($p=0,009$, $p=0,007$), P, ALP ve PTH arasında anlamlı ilişki saptanmadı (tablo XXV).

Güneşe maruziyet ile Serum Ca, P, ALP, 25OHD₃ ilişkisine bakıldığında; yeterli güneş ışığı alanlarda 25-OH-D₃ (ort:18,7±9,8), almayanlara göre (ort: 15,8± 9,9) anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Ca, P, ALP değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo XXV: Ca alımı ve güneşe çıkma süreleri ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	ALP (mg/dl)	PTH (mg/dl)	25OHD ₃ (mg/dl)
KALSİYUM ALIM (mg/gün)					
<500	9,3± 0,6	4,5 ± 0,6	217,6 ± 95	67,5± 47	16 ± 9,6
500-1000	9,7± 0,33	4,7 ± 0,5	221 ± 71,5	64 ± 42	18 ± 9,6
>1000	9,7± 0,38	4,7 ± 0,5	217,2 ± 45	59 ± 27	19,5 ± 11
p	=0,009	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	=0,007
Güneşe çıkma Süresi					
Yeterli	9,7± 0,5	4,6 ± 0,6	223± 76	64 ± 35	18,7± 9,8
Yetersiz	9,6± 0,52	4,4 ± 0,53	219± 83	66 ± 50	15,8± 9,9
p	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	=0,001

PTH ile D vitamini arasında ters orantı vardı. D vitamini azaldıkça PTH artıyordu ($P<0.05$, Şekil 3).



Şekil 3: PTH ile D vitamini arasındaki korelasyon.

3.3 Kemik Mineral Dansitesi Ölçüm Sonuçları

Lomber vertebra bölgesi kemik mineral dansitesi ölçümlerinin, Türk çocuklarına göre oluşturulmuş verileri ile düzeltilmiş DEXA Z skoru hesaplamasına göre;

Epilepsili hastaların 8'inde (%14,8) osteopeni, 2'sinde (%3,7) osteoporoz saptanırken, 44'ü (%81,5) normal olarak değerlendirildi.

Serebral Palsili hastaların 10'unda (%33,3) osteopeni, 15'inde (%50) osteoporoz saptanırken, 5 tanesi (%16,7) normal olarak değerlendirildi.

E+SP'li hastaların 11'inde (%28,9) osteopeni, 15 (%39,5)'inde osteoporoz saptanırken, 12 (%31,5)'i normal olarak değerlendirildi (tablo XXVI).

Tablo XXVI: Hasta gruplarında Düzeltilmiş DEXA skorlarının değerlendirilmesi

	Epilepsi (n=54)	E + SP (n=38)	Serebral Palsi (n=30)	TOPLAM
Osteopeni	8 (%14,8)	11 (%29)	10 (%33,3)	29
Osteoporoz	2 (%3,7)	15 (%39,5)	15 (%50)	32
Normal	44 (%81,5)	12 (%31,5)	5 (%16,7)	61

KMD değerleri ve düzeltilmiş z skorları; E+SP ve serebral palsi grupları arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$), E+SP ve serebral palsi grubunda, epilepsi grubuna göre belirgin olarak düşük saptandı ($p<0.001$). (Tablo XXVII)

Tablo XXVII: Hasta gruplarına göre KMD ölçümleri ve Z skorları değerleri

	Epilepsi	Epilepsi- Serebral Palsi	Serebral Palsi	p
KMD femur (g/cm ²)	0,60 ± 0,12	0,49 ± 0,18	0,41 ± 0,14	<0,001
Zskor femur	0,40 (0,025-1,20)	-1,9(-2,2- 0,5)	-2(-3-(-1,2))	<0,001
KMD L1-L4 (g/cm ²)	0,591 (0,50-0,64)	0,464(0,35-0,51)	0,42(0,354-0,483)	<0,001
Zskor lumbar	-0,17 ± 1,13	-1,29 ± 1,57	-2,1 ± 1,36	<0,001

Epilepsili hastalarda; KMD bozuklukları (osteopeni-osteoporoz) saptanan kişi sayıları monoterapi ve politerapi alan gruplarda özellik göstermezken,

E+SP'li hastalarda; KMD bozuklukları gösteren hasta sayısı, tüm ilaç gruplarında politerapi alanlarda, monoterapi alanlara göre yüksek saptandı. (Tablo XXVIII).

Tablo XXVIII: AEİ'ları mono-politerapi alma durumlarına göre KMD sonuçları

	OSTEOPENİ	OSTEOPOROZ	NORMAL
EPİLEPSİ			
VPA (32)			
Monoterapi	3	-	18
Politerapi	1	1	9
CBZ (3)			
Monoterapi	1	-	1
Politerapi	-	-	1
OXC (11)			
Monoterapi	-	-	8
Politerapi	-	1	2
LTA (8)			
Monoterapi	1	-	1
Politerapi	1	-	5
TPM (14)			
Monoterapi	2	1	7
Politerapi	-	-	4
E + SP			
VPA (23)			
Monoterapi	5	3	-
Politerapi	4	6	5
CBZ (7)			
Monoterapi	-	2	2
Politerapi	1	2	0
OXC (11)			
Monoterapi	1	1	3
Politerapi	1	2	3
LTA (12)			
Monoterapi	-	2	-
Politerapi	3	2	5
TPM (5)			
Monoterapi	1	1	-
Politerapi	-	3	-

Lamotrijin tedavisi alan E-SP'li 2 hasta mevcuttu, 1 hasta LTA ve diğer hasta OXC ile kombine olarak kullanılmaktaydı. LTG-LTA kombine olarak alan hastada osteoporoz saptanırken, LTG-OXC kombine kullanan hastanın KMD'si normaldi.

VPA alan hastaların KMD ve z skorları değerleri E+SP grubunda, Epilepsi grubuna göre anlamlı düşüktü ($P<0,001$) (tablo XXVIX)

Tablo XXVIX: VPA kullananlarda KMD ve Z skor değerleri.

VPA	Epilepsi (n=32)	Epilepsi-Serebral Palsi (n=23)	p
KMD fem (g/cm ²)	0,604(0,544-0,677)	0,445(0,298-0,537)	<0,001
Zskor fem	0,56 ± 0,99	-1,42 ± 1,52	<0,001
KMDL1-L4 (g/cm ²)	0,565(0,499-0,63)	0,435(0,35-0,496)	<0,001
Zskor lumb	-0,10(-0,78-0,8)	-1,65(-2,4-(-1))	<0,001

CBZ kullanan olgularda KMD ve skorları arasında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0,05$, tablo XXX).

Tablo XXX: CBZ kullananlarda KMD ve Z skor değerleri

CBZ	Epilepsi (n=3)	Epilepsi-Serebral Palsi (n=7)	p
KMD fem (g/cm ²)	0,595 (0,385-0,824)	0,469 (0,268-0,725)	>0,05
Zskor fem	-0,3 (-0,8-0,2)	-0,8 (-2,5-1,2)	>0,05
KMDL1-L4 (g/cm ²)	0,767 (0,438-1,20)	0,487 (0,385-0,527)	>0,05
Zskor lumb	-0,52 (-1,2-0,2)	-1,3 (-2,7-(-0,4))	>0,05

OXC kullanan hastalarda KMD ve Z skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$, tablo XXXI).

Tablo XXXI: OXC kullananlarda KMD ve Z skor değerleri

OXC	Epilepsi (n=11)	Epilepsi-Serebral Palsi (n=11)	p
KMD femur (g/cm ²)	0,614 (0,543-0,701)	0,596 (0,460-0,766)	>0,05
Zskor femur	0,40 (0,15-1,27)	-0,604 (-2,9-1,2)	>0,05
KMDL1-L4 (g/cm ²)	0,59 (0,55-0,65)	0,538 (0,446-0,649)	>0,05
Zskor lumbar	-0,09 (-0,5-1,02)	-0,18 (-2-1,7)	>0,05

LTA kullanan hastaların lomber ve femur z skorları epilepsi-serebral palsi grubunda anlamlı düşüktü ($P<0.05$, tablo XXXII).

Tablo XXXII: LTA kullananlarda KMD ve Z skor değerleri

LTA	Epilepsi (n=8)	Epilepsi-Serebral Palsi (n=12)	p
KMD fem (g/cm ²)	0,568 (0,490-0,655)	0,495(0,340-0,613)	>0,05
Zskor fem	0,71 (-0,16-1,5)	-3,8 (-2-(-0,2))	=0,007
KMDL1-L4 (g/cm ²)	0,485 (0,448-0,518)	0,463 (0,353-0,569)	>0,05
Zskor lumb	0,017 (-0,95-1,2)	-1,1 (-0,9-1,2)	=0,047

TPM kullanan hastalarda, E+SP grubunda KMD ve z skorları değerleri epilepsi grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$, tablo XXXIII).

Tablo XXXIII: Topiramat kullananlarda KMD ve Z skor değerleri

TPM	Epilepsi (n=14)	Epilepsi-Serebral Palsi (n=5)	p
KMD fem (g/cm ²)	0,559 (0,486-0,609)	0,373 (0,280-0,454)	<0,001
Zskor fem	0,233 (-0,85-1,20)	-2,10 (-2,9-(-1,3))	=0,008
KMDL1-L4 (g/cm ²)	0,642 (0,514-0,728)	0,367 (0,327-0,396)	<0,001
Zskor lumb	-0,17 (-0,950-0,575)	-2,36 (-2,85-(-1,9))	=0,022

Serebral palsili hastalarda FTR alma durumu ile KMD bozuklukları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

MR derecesi hafif olan olgularda KMD değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,010$).

KMFSS seviye 5'te, 3 ve 4'e göre osteoporoz oranı anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Tüm hasta gruplarında, yetersiz Ca alanlarda osteoporoz-osteopeni görülme oranı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,017$).

Yeterli güneş ışığı alma durumu ile KMD bozuklukları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta gruplarında; KMD si normal olan hastaların %48,3 ünde D vitamini düzeyi yeterli saptanırken, %30’unda eksiklik, %21,6’ sında yetersizlik mevcuttu.

D vitamini ile KMD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde geçirilmiş fraktür öyküsü yoktu.

4. TARTIŞMA

Epilepsi, 16 yaşından küçük tüm çocukların % 0,5-1'ini etkileyen kronik bir hastalıktır (3). Epilepsili hastalar uzun dönem, bazen de hayat boyunca AEİ kullanmak zorundadırlar (52). Günümüzde kullanılan ve geliştirilmekte olan antiepileptik ilaçların santral sinir sistemi, kemik iliği, bağ dokusu, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, endokrin ve immün sistem üzerine olan yan etkilerine yönelik bir çok çalışma yapılmıştır (6-8,11-13). Antiepileptik ilaçların kemik metabolizması üzerine yan etkileri bildirilmiş olup, bu etki özellikle büyüme döneminde olan çocuklar için daha fazla önem taşımaktadır (51-54).

Kemik metabolizması üzerine değişiklik yapan en önemli antiepileptik ilaçlar fenitoin ve fenobarbital olarak bildirilmiştir (8,9,54,55). Yeni nesil antiepileptik ilaçlarla kemik metabolizması üzerine yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır (53,55,72,73) Oysa son yıllarda yan etkilerinin ve ilaç etkileşimlerinin daha az olması sebebiyle yeni nesil antiepileptikleri kullanan hasta sayısı giderek artmaktadır (11).

Antiepileptik ilaçlara bağlı en sık görülen laboratuvar değişiklikleri hipokalsemi, hipofosfatemi, ALP yüksekliği, 25-OHD3 vitamin azalması, serum PTH artışı ve sonucunda KMD'de azalmadır (51-53). Çocukluk yaş grubunda AEİ kullanımına bağlı Ca, P ve ALP değerlerinde normal veya farklılık olduğunu bildiren çeşitli sonuçlar bulunmaktadır (61-73).

Bir hepatik enzim indükleyici olan karbamazepin (CBZ) ve hepatik enzim inhibisyonu yapan valproik asit (VPA) ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; Voudris ve ark. (61), Verotti ve ark. (63), prepubertal ve pubertal CBZ ve VPA alan hastalarda, ALP değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptarken, Ca ve P değerlerinde anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Voudris ve ark. (62), diğer çalışmasında CBZ tedavisi başlanan prepubertal 22 çocukta başlangıçta ve 3-6-12. aylarda serum Ca, P ve ALP düzeylerine bakılmış, Ca ve P düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmazken, total-kemik-karaciğer ALP izoenzim düzeylerinin γ - glutamil transferaz ile birlikte anlamlı olarak yükseldiği ve bu yükselmenin karaciğerde enzim uyarılmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada ALP değerlerinin erken dönemde yükseldiği fakat 6 ve 12. aylarda bu değerlerin düşme eğiliminde olduğu ve CBZ gibi karaciğer enzim indüksiyonu yapan AEİ'lerin erken dönemde kemik metabolizmasında değişiklikler yapabileceği öne sürülmüştür.

Misra ve ark. (64), prepubertal CBZ kullanan hastalarda, 6 ayın sonunda Serum Ca düzeyinde bir değişiklik olmazken, ALP ve PTH düzeyinde anlamlı bir yükselme olduğunu bulmuşlar. Hipokalsemi gelişmemesini sekonder hiperparatroidiye bağlamışlardır.

Ülkemizde VPA ve CBZ kullanan prepubertal hastalar üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında; Bazı çalışmalarda serum Ca, P ve ALP değerlerinde anlamlı farklılık saptanmazken (55,65-67), Kumandaş ve ark. (68), Kafalı ve ark. (69), Erbayat ve ark. (70), VPA ve CBZ alanlarda serum Ca ve P değerlerinde anlamlı farklılık saptamazken, CBZ alanlarda total serum ALP düzeylerinin, kontrol ve VPA tedavisi alan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

OXC ile ilgili çalışmalara bakıldığında; Cansu ve ark. (53), OXC başlanmış olan hastalarda 18 ay sonra bakılan Ca, P, ALP, PTH değerlerinin başlangıç değerlerine göre düşük, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Babayiğit ve ark. (71), VPA, CBZ ve OXC alan çocuklarda yaptıkları çalışmada; Ca, PTH ve 25-OHD3 düzeylerinde kontrol grubuna göre her üç grupta da fark saptanmadığını bildirmişlerdir.

Nettekoven ve ark. (52), 3 ayın üzerinde VPA, CBZ, OXC, LTG, LTA ve TPM kullanan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, PTH'nın kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğu bulmuşlar. Bu sonucun PTH'nın diyet, alınış zamanı, renal fonksiyon, fiziksel aktivite ya da AEİ'lara bağlı anormal paratroid bez cevabına bağlı olarak değişebilmesine bağlamışlardır.

Coppola ve ark (72). Epilepsi ve E+ SP birlikteliği olan VPA, CBZ, OXC, LTG ve LTA kullanan hastalarda yaptığı çalışmada vit D, Ca, P, ALP ve PTH değerlerinde anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Bir çalışmada lamotirjin, topiramet, vigabatrin ve gabapentinin erişkinlerde kemik metabolizması üzerinde etkisi araştırılmış, önemli bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır (56). Diğer bir çalışmada lamotirjinin monoterapisi alan genç kadınlarda kalsiyum düzeylerinde önemli bir düşme gözlenmediği belirtilmiştir (73).

Çalışma gruplarındaki farklı sonuçların, yaş gruplarının karışık olması, kullanılan AEİ cinsine ve kullanım süresine göre değiştiği dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda Epilepsi grubunda, serum Ca değerleri, diğer çalışmalara benzer şekilde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi (53,55,62- 67,71,72). VPA, OXC, LTA, TPM kullanan hastalarda ise epilepsi grubunda fark saptanmazken, E +SP grubunun serum Ca değerleri kontrol ve epilepsi grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). Hipokalseminin AEİ'lerden çok serebral palsili hastalarda var olan, malnutrisyon, Ca alım azlığı ve D vitamini eksikliği gibi faktörlere bağlı etkisinden kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızda, Serum P ve PTH değerlerinde Cansu (53), Babayiğit (71), Coppola ve ark. (72), çalışmalarına benzer şekilde, hasta grupları ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Serum ALP değerlerinin, epilepsi ve E+SP grubunda, serebral palsi ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanması, antiepileptik ilaçların etkisine bağlandı. Bu etkinin CBZ gibi enzim uyarılması yapan AEİ'larda vitamin D metabolizmasında artış, bağırsaktan Ca emiliminin azalmasına bağlı olduğu, VPA gibi enzim uyarılması yapmayanlarda ise osteoblastlar üzerine doğrudan inhibitör etki ile olduğu düşünülebilir (51, 56, 62, 81).

VPA, TPM ve CBZ kullanan hastalarda, epilepsi, E+SP ve kontrol grupları arasında serum ALP değerlerinde, bazı çalışmalara benzer şekilde (55, 65-67, 72), anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda, bazı çalışmalardan farklı olarak (52,53,71,72) OXC kullanan hastalarda ALP ve PTH değerleri, hasta gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,006$, $p=,009$). LTA alan hastalarda ALP, hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,011$). OXC ve LTA kullanan hastalarda 25OHD3 düzeylerinin de düşük saptanması, bu ilaçların D vitamini eksikliğine yol açması ve buna bağlı hipokalsemi, ALP ve PTH seviyesinde artmaya neden olabileceğini düşündürmektedir.

Verrotti ve ark. (63) 2 yıllık CBZ kullanımının pre-pubertal, pubertal ve post- pubertal evrelere göre etkisini incelemişler ve 25OHD₃ vitamin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadığını, 2 yıl sonraki değerlerin başlangıç değerlerine göre düşük olmakla beraber istatistiksel anlamlılık göstermediğini bildirmişlerdir. Tekgül ve ark. (67) pre-pubertal ve pubertal dönemde CBZ ve VPA kullanımının D vitamini düzeylerinde anlamlı farklılık oluşturmadığını bildirmişlerdir. Başka bir kesitsel çalışmada ise, pre-pubertal dönemde en az iki yıl CBZ ve VPA tedavisi alan olgularda 25OHD₃ vitamin düzeyleri CBZ alan grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur (68).

Nettekoven ve ark. (52) VPA, KMZ, OXC, LTG, LTA ve TPM kullanan prepubertal 82 epilepsi ve 44 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada AEİ kullanan hastaların %75 inde D vitamini eksikliği olduğu, tek yada çoklu ilaç alan hastalar karşılaştırıldığında; politerapi alan hastaların %80 inde, monoterapi alan hastaların ise %60 ında D vitamini eksikliği olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada özellikle politerapi alan hastalarda D vitamini eksikliğinin büyük bir risk oluşturduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda Nettekoven ve ark. (52), çalışmasına benzer şekilde politerapi alanlarda, 25OHD₃ değerleri kontrol grubuna ve monoterapi alanlara göre anlamlı olarak

düşüktü ($p=0,037$). Özellikle politerapi alan hastalarda D vitamini eksikliğinin büyük bir risk oluşturduğunu düşünmekteyiz.

Bazı çalışmalarda, antiepileptik kullanımı ile 25OHD₃ arasında korelasyon saptanmamıştır (63,67,72,74). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde, VPA, TPM ve LTA kullanan hastalarda 25OHD₃ değerlerinde, hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Cansu ve ark (53). 18 ay süre ile okskarbazepin kullanan hastalardaki çalışmasında; 25OHD₃; başlangıç değerlerine göre anlamlı düşük bulunmuş, 25OHD₃ ile KMD ve PTH arasında ilişki saptanmadığını bildirmişlerdir. CBZ ile kıyaslandığında minimal karaciğer indüksiyonu yapan OXC' nin 25 OH D₃ düzeylerini CBZ kadar düşürmesini, OXC nin P450C1 ve P450C24 enzim indüksiyonları yapmasına bağlayan hipotezden yola çıkarak, bir karaciğer enzim indikatörü olan γ -glutamil transferaz düzeylerini ölçmüşler ve serum γ -glutamil transferaz düzeyi ile 25-OHD₃ düzeyleri arasında korelasyon saptanmadığını, bu nedenle OXC'nin kemik metabolizmasını KC enzim indüksiyonundan başla bir mekanizma ile etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir.

Misra ve ark. (64) CBZ kullanan 32 prepubertal hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; 6 ayın sonunda 25OHD₃ düzeyinde % 21.7'lik bir azalma olduğu, 25OHD₃ ve PTH arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir

OXC ve CBZ kullanan hastalarda 25OHD₃ değerleri, E+SP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı, bu hastalarda politerapi kullanımının fazla olması ve bu iki ilacın kombine edilme oranının yüksek olmasının da sonucu etkilediğini, bununla birlikte; CBZ alan gruptaki hasta sayımızın az olmasının sonucu etkileyebileceğini ve CBZ grubunda sayının artırılarak karşılaştırmaların yapılmasının daha anlamlı olacağını düşünmekteyiz.

Normal serum 25OHD₃ düzeyi serum PTH düzeyi ile yakından ilişkili bulunmuştur. Serum PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25OHD₃ konsantrasyonu normal vitamin D düzeyi olarak kabul edilmektedir. Sublinik D vitamini yetersizliği rikets bulguları yokken 25OHD₃ vitamini düşüklüğü ve PTH yüksekliği ile oluşan tablodur ve kemik sağlığına olumsuz etkileri mevcuttur (40,41). Bizim çalışmamızda, bu bilgiyi doğrular nitelikte olup, Misra ve ark.(64) çalışmasından farklı olarak, PTH ile D vitamini arasında ters orantı vardı. D vitamini azaldıkça PTH artıyordu (şekil 3).

25 OHD₃ değerleri, tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük saptanırken, epilepsi-serebral palsi grubunda, epilepsi ve serebral palsi gruplarına göre daha düşüktü. E+SP grubunda hastaların, daha çok kombine AEİ kullanmaları, KMFSS seviye 5 hasta oranının yüksek olması (%63) ve güneşe ışığı ve Ca yetersizliğinin 25 OHD₃ düşüklüğü ile

ilişkili olduğu düşünöldü. Kontrol grubunda da Vit D'nin eksik ve yetersiz olma oranının yüksek olması (% 43,3), bunun genel bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir.

Vucutta bir çok dokuda D vitamini reseptörü bulunmakta ve aktif D vitamini sentez edilebilmektedir. Güneş ışınlarının D vitamini sentezi üzerinde büyük etkisi vardır. Güneş ışınları mevsimlere göre de farklılık göstermektedir. Bu bakımdan deriye ulaşan UV ışın miktarını etkileyen bütün durumlar vitamin D eksikliği riskini artırmaktadır(40,41,42). D vitamini eksikliğinin çeşitli kanser (barsak, meme, prostat), otoimmün hastalıklar (multiple skleroz, tip 1 diyabet), hiperproliferatif deri hastalıkları (psöriazis), hipertansiyon ve infeksiyöz hastalıklar için risk oluşturduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (40). Bir çalışmada ise vitamin D nin beyinde direkt antikonvülzan rol oynayabileceği belirtilmiştir (75). Bu bilgiler ışığında en uygun kemik sağlığı ve diğer kronik hastalıklardan korunmak için D vitamininin normal değerlerde olması gerekliliğı daha da önem kazanmıştır.

Kış aylarında güneş ışınlarının atmosfere daha eğik girmesi, havanın genellikle bulutlu olması ve hava kirliliğinin artması yeryüzüne ulaşabilen UV ışın oranını ve etkisini azaltmaktadır. Belirtilen bu nedenlerle insan kanında 25OHD₃ miktarı yazın ve sonbaharda yüksek, kışın ve ilkbaharda düşük bulunmuştur (77).

Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada doğal ultraviyole ışınlarıyla karşılaşma sonucu serum 25OHD₃ düzeyinde iki buçuk kat artış, ALP aktivitesinde belirgin azalma saptanmış, serum P düzeyinde ise belirgin bir değişiklik olmamıştır (76). İsveç'te yapılan bir çalışmada da serum 25OHD₃ düzeyinin güneş ışını alınması ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (78).

Bir çalışmada AEİ alan 82 hastada, güneşe maruziyet ile 25OHD₃ arasındaki ilişkiye bakıldığında, hastaların %63 ünün yeterli güneş ışığı aldığı ve 25OHD₃ seviyesi az güneşlenen hastalarda anlamlı olarak düşük olduğu, mevsimler arası 25OHD₃ düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (52). Benzer şekilde çalışmamızda olguların D vitamini düzeyleri ile mevsimler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Bu sonucun çalışma yaptığımız bölgenin dört mevsim güneşli olmasına bağlı olabileceğı düşünöldü.

Güneşe maruziyet ile Ca, P, ALP ve D vitamini ilişkisine bakıldığında;25 OHD₃ yeterli güneş ışığı alanlarda, almayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,001).

Ca, P, ALP değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05).

Antiepileptik ilaç kullanımına ikincil gelişen kemik metabolizması bozukluklarının erken dönemde tanınmasında biyokimyasal belirleyicilerin rolü sınırlıdır. Kırıkla beraber olmayan osteoporozu radyolojik yöntemle saptamak zordur. Ancak %30-50 arasında kemik kaybı olduğu takdirde görüntülenebilir. Bu büyüklükteki kemik kitle kaybı ise önemli bir kırık

riski oluşturur. Kemik kaybını henüz kırık oluşturmaya yetecek kadar bir azalma olmadan saptamak büyük önem taşır (46,47,48).

KMD değerleri çocukluk döneminde boy, yaş, ağırlık artışına bağlı olarak sürekli değişebilmektedir. Pre-pubertal, pubertal dönemlerde KMD'de oldukça hızlı bir artışın olduğu bilinmektedir (48). Literatürde kullanılan AEİ türüne, kullanım süresine ve hasta grubunun özelliğine göre (erişkin, çocuk-pre-pubertal/pubertal) DEXA yöntemi ile yapılan çalışmalarda KMD değişikliklerinin % 60'a varabilen oranlarda görülebileceği bildirilmiştir (61-74).

Sheth ve ark. (79) pre-pubertal ve pubertal çocuklarda 1.5 yıldan uzun süreli VPA kullanımında, KMY'nun L2-L4'de % 14, radius-ulna'da ise % 10 azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada CBZ kullananlarda böyle bir etki görülmediği bildirilmiştir. Tsuhakara ve ark. (74) prepubertal ve pubertal yaş grubundaki olgularda uzun süreli CBZ veya VPA alımına bağlı KMD değerlerini kontrol grubuna göre % 9 düşük bulmuşlardır.

Akın ve ark. (55), Kumandaş ve ark. (68) VPA veya CBZ tedavisi alan prepubertal çocukları KMY değerleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve anlamlı farklılık saptamamışlardır. Farhat ve ark (80). 29 çocuk ve adölesanda yaptığı çalışmada, Enzim indükleyici AEİ'larda 25OHD3 seviyeleri daha düşük bulunurken, KMD enzim indüklemeyen AEİ larda daha düşük saptanmış. KMD ile vitamin D seviyeleri arasında korelasyon olmadığını belirtmişlerdir.

Sheth ve ark (81). yaşları 8-18 arasında olan, 82 epilepsi ve 32 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; epilepsi grubunda (≥ 1 yıl), ortalama Z skorunu, kontrol grubuna göre belirgin düşük bulmuşlar. Epilepsi ve AEİ kullanma süresi arttıkça KMD'sinde anlamlı bir düşme olduğunu belirtmişlerdir.

Coppola ve ark.(72) Epilepsili ve SP-epilepsi birlikteliği olan çocuk, adölesan ve genç erişkenlerde yaptığı çalışmada; epilepsi-serebral palsili grupta anormal KMD oranları daha yüksek bulunurken, istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış. Ciddi mental retardasyonu olan ve yürüyemeyen hastalarda anlamlı düşük KMD saptanmış. Osteopenili hastalarla kıyaslandığında osteoporozlu hastaların anlamlı olarak daha uzun süre AEİ kullandıkları saptanmış. Diğer ilaçlara ek olarak topiramat tedavisi alan hastalarda KMD anlamlı düşük bulunurken, VPA, Lamotrijin, fenobarbital alan grupta KMD belirgin düşük olup, istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış. Politerapi alan grupta, monoterapi alan gruba göre anlamlı derecede düşük KMD saptanmış. Antiepileptik süresi uzadıkça osteopeni oranının arttığı belirtilmiş.

Çalışmamızda; Lomber vertebra bölgesi kemik mineral dansitesi ölçümlerinin, Türk çocuklarına göre oluşturulmuş verileri ile düzeltilmiş DEXA z skoru hesaplamasına göre (60); osteopeni + osteoporoz olarak değerlendirilen 61 olgunun % 40,9'u serebral palsili, % 42,6'sı epilepsi-serebral palsili, %16,3'ü epilepsili idi. E+SP ve serebral palsy grubundaki KMD değerleri ve düzeltilmiş z skorları, epilepsi grubuna göre belirgin olarak düşük saptandı.

KMD ölçüm skoru ile antiepileptik ilaç kullanım süresi arasında ters orantılı ilişki olduğu, özellikle politerapinin KMD'yi olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (52,72,81). Bu çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda, KMD bozuklukları saptanan hasta sayısı, politerapi alan gruplarda, monoterapi alanlara göre yüksek saptandı. Politerapi alan hastalarda D vitamini düzeylerinin belirgin düşük olması ve antiepileptiklerin kemik metabolizması üzerine etkisi olduğu ileri sürülen, D vitamininden bağımsız başka mekanizmaların, bir veya bir kaçının biraraya gelmesinden dolayı, kemik kaybını artırmasına bağlı olduğu düşünüldü.

VPA, LTA, TPM alan hastaların KMD ve z skorları değerleri E+SP grubunda, Epilepsi ve serebral palsy grubuna göre anlamlı düşüktü ($p<0,05$). CBZ ve OXC kullanan olgularda KMD ve z skorları, Cansu ve ark. (53), Sheth ve ark. (81) çalışmalarına benzer şekilde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) Çalışmamızda, KMD ile D vitamini arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması, ($p>0,05$). D vitamin düşüklüğü yapmayıp, KMD'sinde azalma yapan ilaçların, kemik hücrelerini direk olarak etkilemek, intestinal sistemden kalsiyum emilimini inhibe etmek, üriner kalsiyum sekresyonunu azaltmak ve PTH direnci oluşturmak, seks steroidlerinin metabolizmasını değiştirmek gibi D vitamininden bağımsız başka mekanizmalarla kemik metabolizmasını etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Yeni antiepileptiklerden lamotrijinin kemik üzerine etkilerini bildiren çalışmalara bakıldığında; Guo ve ark(82). çalışmasında LTG nin VPA ile kombine, 2 yıldan fazla tedavi alanlarda boy kısalığı, düşük KMD ve kemik minerilizasyonunda azalma olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Coppola ve ark. (72) çalışmalarında LTG ve VPA kombine tedavisinde, bu ilaçları monoterapi olarak alanlara göre anlamlı derecede düşük KMD saptamışlar. Sheth ve ark.(83) Lamotrijin kullanan hastalarda yaptıkları çalışmada; LTG ve kontrol grubunun KMD si normal aralıkta saptanmış, politerapi alan grupta, özellikle 6 yıldan daha fazla politerapi alanlarda anlamlı olarak düşük KMD saptanmış. Pack ve ark.(73) premenapozal kadınlarda yaptıkları çalışmada lamotrijinin kemik metabolizması üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda; LTG tedavisi alan E-SP'li 2 hasta mevcuttu, 1 hasta LTA ve diğer hasta OXC ile kombine olarak kullanılmaktaydı. LTG-

LTA kombine olarak alan hastada osteoporoz saptanırken, LTG-OXC kombine kullanan hastanın KMD'si normaldi.

Kemik metabolizması bozukluğunun en önemli sonuçlarından biri fraktürdür. Epilepsili hastalarda genel populasyona göre 2-6 kat daha fazla fraktür geliştiği bildirilmiştir (84). Semptomatik epilepsisi ve sık nöbetleri olan, uzun zamandır antiepileptik ilaçlarla politerapi alan, fiziksel engelli ve nörolojik defisiti olan hastalar kemik metabolizma bozukluğu yönünden risk altındadır. Kontrol edilemeyen nöbetlere bağlı sık düşmeler olabileceğinden kırıklara da sık rastlanmaktadır (85). Hastanın kalsiyum alımı ile ilişkili diyeti, beslenme durumu, yaşanan ülkenin mevsimsel özellikleri, güneşte kalma süresinin kemik metabolizmasını etkileyen diğer bazı faktörler olduğu bilinmektedir (84,85).

Danimarkada 124,655 kemik fraktürlü hasta ve 373,962 kontrol grubuyla yapılmış bir çalışmada, AEİ'larla fraktür riskinin anlamlı olarak birlikteliği saptanmış (odds ratio 1.14-1.79). Karaciğer enzim indükleyici ilaçlarda, indüklemeyen ilaçlara göre fraktür riskinin anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir. Etoksüksimit, Lamotrijin, Fenitoin, primidon, Tiagabin, topiramet ve vigabatrin kullanan hastalarda fraktür açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (85). Souverin ve ark.(84) karaciğer enzim indükleyen ve indüklemeyen AEİ arasında fraktür gelişimi açısından fark saptamamışlar.

Çalışma grubumuzdaki hastaların hiçbirinde geçirilmiş fraktür öyküsüne rastlanmadı. Bu durum yaş ortalamasının düşüklüğü ve hareketsiz hasta sayısının fazla olması dolayısıyla hareketsiz hastaların, mekanik olarak daha az kırık riskine maruz kalmasına bağlı olabilir.

Epilepsi tedavisinde, SP'li olgular diğer epileptik hastalar ile karşılaştırıldığında daha çok politerapiye ihtiyaç duymaktadır. Literatürde politerapi kullanım oranı %25-66.1 arasında değişmektedir (94). Bizim çalışmamızda serebral palsili hastalarda politerapi oranı %47,3 olarak bulunmuştur. Politerapi alan olguların tümünün kombinasyonunda Valproik asit vardı ve en sık eklenen ikinci ilaç ise %25 ile Levetirasetam idi.

SP'li hastalarda, immobilité, beslenme azlığı, yetersiz Ca ve D vitamini, AEİ kullanımı gibi bir çok faktör nedeniyle düşük KMD sık görülmektedir. Aynı hastada bu risk faktörlerinden bir veya daha fazlası bulunabildiğinden hangi faktörün KMD'ni ne derece etkilediğini ortaya koymak güçtür (89).

Bir çalışmada 10 yaşındaki KMFSS 3-4-5 olan serebral palsili çocukların ≥ 95 inin yaşa göre düzeltilmiş DEXA skoru -2 ve altında saptanmış. Beslenme güçlüğü, hareketsizliğin, AEİ kullanımının SP'li hastalarda KMD üzerindeki olumsuz etkiyi arttırdığı bildirilmiştir (90).

Henderson ve ark.(91) orta ve ciddi derece SP'li 117 çocuk ve adölesan üzerinde yaptıkları çalışmada; % 77 oranında osteoporoz saptamışlar. Klinik ve nutrisyonel faktörlerin düşük KMD sinde etkili olduğunu belirtmişlerdir, hastaların %41,6 sı AEİ alırken, %30'u almıyormuş. Hareketsizliğin osteopenide major rol oynadığı belirtilmiş.

Orta ve ciddi SP' li hastaların incelendiği bir çalışmada distal femur z skoru ort. -3,4 ve lumbal -0,8 saptanmış (92). SP de KMD sinin incelendiği diğer bir çalışmada, distal femur KMD ile KMFSS, beslenme güçlüğü, fraktür öyküsü ve antikonvülzan kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanırken, yaş, cinsiyet, kalsiyum alımı, serum 25-OH D3, Ca,P,ALP ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (93).

SP' li çocuklarda fraktür insidansını gösteren bir prospektif kohort çalışmasında yıllık fraktür insidansı yıllık %4 olarak saptanmış. Bu oran sağlıklı çocuklarda %2,5 civarında olan fraktür insidansından yüksek olduğu, sağlıklı çocuklarda oyun alanlarında düşme alanlarındaki fraktürler fazlayken, SP li çocuklarda yürümeye çalışırken ya da tekerlekli sandalyeden düşme sonucu görüldüğü söylenmiştir (91).

Günlük Ca alımı ile KMD arasındaki ilişkiyi inceleyen yayınlara bakıldığında Henderson ve ark. günlük 500 gr dan daha az Ca alanların kemik mineral dansite değerlerinin 500 üzeri alanlara göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır (93). Bir çalışmada epilepsi-serebral palsy birlikteliği olan çocuklara 500 mg elementer Ca tedavisi verilmiş, 9 aylık tedavi sonrası KMD de anlamlı yükselme saptanmış (96). Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalara benzer şekilde, yetersiz Ca alanlarda osteoporoz-osteopeni görülme oranı anlamlı olarak yüksek saptandı. Serebral palsili hastalarda kalsiyum alımının ve serum kalsiyum düzeyi düşüklüğünün osteoporozla ilişkisi olduğu düşünüldü($p<0,05$). Güneş ışığı yeterlilik durumu ile KMD bozuklukları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p<0,05$).

Coppola ve ark. (72),spastik tetraparazili-epilepsi birlikteliği olan hastalarda %58 oranında osteopeni veya osteoporoz görüldüğü bildirilirken, benzer şekilde; King ve ark (95). Politerapi alan spastik tetraparezili hastaların %58 inde z skorunun -2 ve altında olduğunu, fraktür oranı %39 oranında olduğu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, politerapi alan E+ SP hastalarının %39'unda düzeltilmiş z skoru -2 ve altındaydı.

Serebral palsy'li hastalarda malnutrisyon sıklıkla artmış spastisiteye bağlı yüksek kalori ihtiyacına karşın, zayıf oral motor fonksiyon sonucu yetersiz kalori alımına bağlı gelişir. Stevenson ve ark.(86)'nın 171 olgu üzerinde yaptığı bir çalışmada malnutrisyon oranı %38, Kabakuş ve ark. (87)'nin yaptığı çalışmada %40 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da SP'li hastalarımızda malnutrisyon oranı bu çalışmalara benzer şekilde %41 olarak saptandı.

SP’de KMFSS seviyesi arttıkça malnutrisyon oranı da artmaktadır (88). Bizim çalışmamızda da 3. Derece malnutrisyon KMFSS seviye 3 olan hastaların %10’unda, seviye 4 olan hastaların %17’sinde, seviye 5 olan hastaların %65’inde saptandı, KMFSS seviyesi arttıkça, malnutrisyon oranının arttığı saptandı.

Sonuç olarak, bu çalışmada serebral palsili çocuklarda; hareketsizlik başta olmak üzere, beslenme bozuklukları, malnutrisyon, yetersiz Ca alımı ve yetersiz güneş ışığı görme, mental retardasyon gibi risk faktörleriyle bağlantılı olarak D vitamini eksikliği ve osteopeni-osteoporoz oranı yüksek saptandı. Epilepsi-serebral palsy birlikteliği olan hastalarda D vitamini eksikliğinin ve KMD bozukluklarının daha fazla oranda görülmesi AEİ’lerin kemik üzerine olan olumsuz etki ettikleri görüşünü desteklemektedir.

AEİ türüne göre gruplara bakıldığında; OXC ve CBZ kullanan hastalarda D vitamini düşüklüğünün daha belirgin olduğu, KMD’inde anlamlı farklılık olmadığı saptandı.

VPA, LTA, TPM kullananlarda D vitamini düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmazken, KMD’sinin epilepsi-serebral palsy grubunda anlamlı düşük olduğu saptandı. Bu ilaçların kombine tedavide daha fazla kullanılmalarına bağlandı. Politerapi AEİ kullananlarda D vitamini eksikliği ve KMD bozuklukları daha fazla oranda saptandı.

Pre-pubertal epileptik çocuklarda AEİ’lerin kemik metabolizmasına zararlı etkilere neden olması, zaman içinde kemik yapımındaki azalma nedeniyle doruk kemik kütlesinin kaybı ve erişkin dönemde osteoporoz gelişme riskinin artışı ile sonuçlanabilir. Büyümenin en hızlı olduğu prepubertal dönemde AEİ alımının çocukluk dönemine olan etkilerinin takibinde hangi parametrelerin kullanılacağına dair standart protokoller henüz oluşturulmamıştır. Risk grubundaki hastalarda kemik metabolizması ve dansitesindeki değişikliklerin erken dönemde saptanması, koruyucu tedavinin başlanması, osteoporozun önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamız boyunca, eksik ve yetersizlik saptanan 80 hastaya D vitamini ve kalsiyum tedavisi başlandı, osteoporoz saptanan 32 olgu endokrinoloji bölümüne yönlendirildi, bu hastaların 8 tanesine bifosfonat tedavisi başlandı.

Türkiye’deki diğer bölgelere göre, güneşli günlerin daha fazla olduğu bölgemizde dahi, kontrol grubunda da D vitamin eksikliğinin yüksek oranda saptanması bunun genel bir sağlık problem olduğunu göstermektedir. D vitamini yetersizliğinin önlenmesi için aileler ve çocukların D vitamini ve eksikliği hakkında bilgilendirilmesi ve korunmak için gerekli beslenme, güneşlenme ve fiziksel aktivitenin önemi anlatılmalıdır. Bu durumla mücadele için bir sağlık politikası oluşturulmalı ve besinlere D vitamini takviyesi gerekliliği konusunda girişimde bulunulmalıdır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalında Kasım 2009 - nisan 2011 tarihleri arasında, epilepsi, serebral palsi ve epilepsi-serebral palsi tanılarıyla izlenen, yaşları 3-14 arasında değişen toplam 122 olgu ve 30 kontrol grubu çalışmaya alındı ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Epilepsili 54 hastanın (31 kız, 23 erkek) yaş ortalaması 123 ± 27 ay, serebral palsili 30 hastanın (19 kız, 11 erkek) yaş ortalaması 100 ± 40 ay. Serebral palsi-epilepsi birlikteliği olan 38 hastanın (18 kız, 20 erkek) yaş ortalaması $112,8 \pm 39,2$ aydı.
2. Serebral palsi ve serebral palsi-epilepsili hastaların Kilo-Boy SDS, VKİ, VKİ SDS değerleri epilepsi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$).
3. 3.Derece malnutrisyon epilepsili hastaların 6'sında (%11,1), epilepsi-serebral palsi birlikteliği olan hastaların 17'sinde (%44,7), serebral palsili hastaların 11'inde (%36,7) saptandı. KMFSS seviyesi arttıkça, malnutrisyon oranının arttığı saptandı ($p<0,05$). KMFSS seviye 3 olan hastaların %10'unda, seviye 4 olan hastaların %17'sinde, seviye 5 olan hastaların %65'inde 3. Derece malnutrisyon mevcuttu.
4. Epilepsi grubunda 12 olguda (%23) fokal, 40 olguda (%76,9) jeneralize nöbet saptanırken, serebral palsi-epilepsi grubunda 4 olguda (%10,2) fokal, 35 olguda (%89,7) jeneralize nöbet saptandı.
5. Epilepsili hastalarda ortalama AEİ kullanım süresi $3,1 \pm 1,4$ yıl olup, monoterapi alan hastalarda $3,17 \pm 1,5$, politerapi alan hastalarda $3,2 \pm 1,2$ yıl idi. Serebral palsi-epilepsili hastalarda ortalama AEİ kullanım süresi $3,8 \pm 1,7$ yıl olup, monoterapi alanlarda $3,6 \pm 1,6$, politerapi alanlarda $4,1 \pm 1,7$ yıl idi.
6. Serebral palsi ve Epilepsi-serebral palsi grubunun serum Ca değerleri, epilepsi ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p=0,001$).

7. Serum P ve PTH değerlerinde hasta grupları ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).
8. ALP değerleri, Epilepsi ve epilepsi-serebral palsi grubunda, serebral palsi ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken ($p=0,021$), serebral palsi ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
9. 25 OHD₃ değerleri, tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük saptanırken, epilepsi-serebral palsi grubunda, epilepsi ve serebral palsi grubuna göre daha düşüktü.
10. VPA kullanan hastalar içinde E + SP grubunda serum Ca değeri, kontrol ve epilepsi grubundan belirgin olarak düşük saptandı ($p<0,001$). P, ALP, PTH arasında anlamlı farklılık gözlenmezken ($p>0,05$), 25OH D₃ hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.
11. CBZ kullanan hastalarda; Ca, P, ALP ve PTH değerlerinde gruplar arasında ve kontrol grubunda fark saptanmazken, 25OHD₃; E+SP grubunda anlamlı düşük saptandı.
12. OXC kullanan hastalarda, E+ SP grubunda, epilepsi ve kontrol grubuna göre serum Ca değeri düşük ($p=0,019$), ALP ve PTH, kontrol ve epilepsi grubuna göre belirgin yüksek saptandı. 25OHD₃, E + SP grubunda kontrol grubuna göre belirgin düşüktü.
13. LTA kullanan hastaların serum Ca değeri E + SP grubunda belirgin düşük saptandı. ALP her iki grupta da kontrol grubuna göre yüksekti. 25OH D₃ hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.
14. TPM kullanan hastalarda E+SP grubunda Ca değeri belirgin düşük saptandı ($P=0.009$). P,ALP,PTH, 25OHD₃ değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.
15. Politerapi alanlarda, Epilepsi ve E+SP grubunda Ca ve 25OHD₃ kontrol grubuna göre düşüktü. Epilepsili, politerapi alan grubun 25OHD₃ seviyeleri, monoterapi alan gruba göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$).

16. Epilepsili hastalarda D vitamini düzeyleri; 29 (%53,7)'unda normal, 17 (%31,5)'sinde eksik, 8(%14,8)'inde yetersiz saptandı. E+SP'li hastalarda D vitamini düzeyleri; 14 (%36,8)'ünde normal, 12'sinde (%31,6) eksik, 12 (%31,6)'sinde yetersiz saptandı. Serebral Palsili hastalarda D vitamini düzeyleri; 11 (%37,9)'inde normal, 9 (%31)'unda eksik, 9(%31)'unda yetersiz saptandı. Kontrol grubunun D vitamini düzeyleri 17 (% 56,6) olguda normal, 9 (%30) olguda eksik, 4 (%13,3) olguda yetersiz saptandı.
17. D vitamini düzeyleri mevsimler arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).
18. Ca alımı ile serum ALP, 25 OH D3 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmazken, günlük 500 mg altı Ca alanlarda, serum Ca değerleri düşük, P değerleri yüksekti ($p=0,009$).
19. 25 OHD3 düzeyleri, yeterli güneş ışığı alanlarda (ort:18,7±9,8), almayanlara göre (ort: 15,8± 9,9) anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Ca, P, ALP değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
20. PTH ile D vitamini arasında ters orantı vardı. D vitamini azaldıkça PTH artıyordu .
21. Osteoporoz saptanan 32 olgunun 15'i (%46,8) serebral palsili, 15'i (%46,8) epilepsi-serebral palsili, 2'si (%6,3) epilepsili idi.
22. E+SP ve serebral palsy grubundaki KMD değerleri ve düzeltilmiş z skorları, epilepsi grubuna göre belirgin olarak düşük saptandı ($p<0.001$).
23. Epilepsili hastalarda; KMD değerleri VPA, OXC ve TPM tedavilerini monoterapi alan gruplarda, politerapi alanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($P<0.05$). CBZ de fark saptanmazken, LTA da politerapi alan grupta, monoterapi alanlara göre daha yüksek saptandı. E+SP'li hastalarda; KMD değerleri tüm ilaç gruplarında politerapi alanlarda, monoterapi alanlara göre anlamlı olarak düşük saptandı.

24. Lamotrijin tedavisi alan E-SP'li 2 hastanın, bir tanesi LTG'yi LTA, diğeri OXC ile kombine kullanmaktaydı, LTA ile kombine alanın osteoporozu mevcut olup, OXC ile combine alanın KMD si normal saptandı.
25. OXC ve CBZ kullanan hastalarda KMD ve Z skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$). VPA, TPM ve LTA kullanan hastalarda, E+SP grubunda KMD ve z skorları değerleri epilepsi grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$).
26. Serebral palsili hastalarda FTR alma durumu ile KMD bozuklukları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$),
27. Mental retardasyon derecesi hafif olan olgularda KMD değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,010$).
28. Tüm hasta gruplarında, yetersiz Ca alanlarda osteoporoz-osteopeni görülme oranı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,017$).
29. Yeterli güneş ışığı alma durumu ile KMD bozuklukları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
30. D vitamini ile KMD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
31. SP'li çocuklarda malnutrisyon erken dönemde başlayarak zaman içerisinde ilerleme gösterir. Bu nedenle erken dönemde beslenme durumunun iyi değerlendirilmesi ve ailelere gerekli eğitimin verilmesi gerekmektedir.
32. Hareket yeteneği zayıf olan, geçmişte fraktür öyküsü olan, ağır mental retarde olan, beslenme güçlüğü ve antiepileptik ilaç kullanımı öyküsü olan serebral palsili hastalar düşük KMD açısından artmış riske sahiptir. Böyle hastalarda aralıklı periyodlarla D vitamin düzeyleri ve KMD'si değerlendirilmelidir. Özellikle politerapi kullanan hastalara koruyucu D vitamini başlanmalıdır.

ÖZET

SEREBRAL PALSİLİ, EPİLEPSİLİ VE SEREBRAL PALSİ EPİLEPSİ BİRLİKTELİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA KEMİK MİNERAL DENSİTESİ BOZUKLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, takip ettiğimiz epilepsili, serebral palsili ve epilepsi-serebral palsi birlikteliği olan çocuklarda klinik bulgular ortaya çıkmadan kemik mineral bozukluklarını ortaya koyabilmek için serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, 25 OHD₃, paratiroid hormon düzeylerini ve dual enerji X-ray absorpsiometri (DEXA) yöntemi ile kemik mineral dansitesi değerlerini saptamak, immobilizasyon, mental retardasyon, yetersiz kalsiyum ve D vitamini eksikliği, kullanılan antiepileptik ilaçlar gibi olası risk faktörlerinin etkisini belirlemek, osteoporoz gelişebilecek hastalarda koruyucu tedavinin gerekliliğinin araştırılması.

GEREÇ VE YÖNTEM: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalında kasım 2009 - nisan 2011 tarihleri arasında, serebral palsi, epilepsi ve epilepsi-serebral palsi tanılarıyla izlenen, yaşları 3-14 arasında değişen toplam prepubertal 122 hasta ve 30 kontrol grubu çalışmaya alındı.

BULGULAR: 3.Derece malnutrisyon, epilepsili hastaların %11'inde, serebral palsili hastaların %36,7'sinde, epilepsi-serebral palsi birlikteliği olan hastaların %44,7'sinde mevcuttu. KMFSS seviyesi arttıkça, malnutrisyon oranının arttığı saptandı ($p < 0,05$). Serebral palsi ve Epilepsi-serebral palsi grubunun serum Ca değerleri, epilepsi ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p = 0,001$). D vitamini eksik ve yetersizliği oranı en fazla epilepsi-serebral palsili grupta (%63,2) saptandı. Serum D vitamin seviyeleri birden fazla antiepileptik ilaç kullananlarda, tek ilaç kullanan hastalara göre anlamlı olarak düşük saptandı. D vitamin düzeyleri ile güneş ışığı, Ca alımı, KMFSS arasında anlamlı ilişki saptanırken ($p < 0,05$), serum Ca düzeyi, KMD ve mevsimler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Olguların 61 tanesinde (% 50) KMD anormalliği mevcuttu. Osteoporoz, epilepsili hastaların 2'sinde (%3,7), serebral palsili hastaların 15'inde (%50), Epilepsi-serebral palsi birlikteliği olan hastaların 15'inde (%39,5) saptandı. Hareketsizlik, ciddi mental retardasyon, AEİ kullanım süresi uzunluğu, VPA, TPM ve LTA kullanımı düşük KMD ile anlamlı olarak korele bulundu.

SONUÇ: Hareket yeteneği zayıf olan, geçmişte fraktür öyküsü olan, ağır mental retarde olan, beslenme güçlüğü ve antiepileptik ilaç kullanımı öyküsü olan serebral palsili hastalar düşük KMD açısından artmış riske sahiptir. Böyle hastalarda aralıklı periyodlarla D vitamin düzeyleri ve KMD'si değerlendirilmelidir. Özellikle politerapi kullanan serebral palsili ve epilepsili hastalara koruyucu D vitamini başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: *Serebral palsy, epilepsi, kemik mineral dansitesi*

ABSTRACT

ASSESSMENT OF BONE MINERAL DENSITY DISORDERS IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY, EPILEPSY AND CEREBRAL PALSY WITH EPILEPSY

AIM: The aim of this study was searching bone metabolism and mineral density disorders; determining the effect of possible risk factors such as immobilization, mental retardation, calcium and vitamin D deficiency, anti-epileptic drug using in children with cerebral palsy, epilepsy and cerebral palsy- epilepsy before clinical findings arise; investigating the demand of prophylactic treatment in patients who may develop osteoporosis.

MATERIAL AND METHOD: Between of 2009 November and 2011 April, prepubertal 122 patient aged 3-14 with cerebral palsy, epilepsy and cerebral palsy-epilepsy diagnosis and a control group of 30 patients were included in this research at Adnan Menderes University Medical Faculty - Pediatric Neurology Department. Serum calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), 25 OHD3, parathormone (PTH) levels were evaluated and bone mineral density were assessed by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA).

RESULTS: 3th Class malnutrition was existent in %11 of patients with epilepsy, %36,7 of patients with cerebral palsy, %44,7 of patients with cerebral palsy concomitant with epilepsy. It was detected that higher KMFSS level causes high malnutrition rates ($p < 0,05$). Serum Ca levels of cerebral palsy and epilepsy-cerebral palsy group was detected significantly lower than epilepsy and control group. Highest ratio (%63,2) of vitamin D deficiency and insufficiency was detected in epilepsy-cerebral palsy group. The mean serum 25 OHD3 level was significantly lower in patients receiving more than one anticonvulsant than in those receiving a single drug ($p < 0.05$). Significant correlation was detected in between vitamin D levels and sunlight, Ca levels, KMFSS; however, there was no significant correlation between Ca, KMD and seasons ($p > 0,05$). Abnormal BMD was found in 61 patients (50%). Lack of autonomous gait, mental retardation, long duration of AED, VPA, TPM and LTA adjunctive therapy significantly correlated with abnormal BMD.

IN CONCLUSION: Cerebral palsy patients who have low daily activity, fracture history, mental retardation, nutrition disorder and antiepileptic drug history have higher risk for lower KMD. Vitamin D levels should be evaluated in such patients and these patients must be assessed for KMD periodically. Prophylactic vitamin D should be initiated particularly in patients with cerebral palsy and epilepsy who prescribed polytherapy.

Key words: *Cerebral palsy, epilepsy, bone mineral density*

KAYNAKLAR

1. Johnston MV. Seizures in Childhood. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th Edition. Philadelphia: WB Saunders, 2007. p. 2460-2470.
2. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews. 2002; 8: 171–181.
3. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydin K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. Journal of Child Neurology 2004; 19(4): 271 -274.
4. Daoud AS, Batieha A, Bashtawi M, EL-Shanti H: Risk factors for childhood epilepsy: A case –control study. Seizure 2003; 12: 171–4.
5. ILAE Commission Report: The epidemiology of the epilepsies: Future directions. Epilepsia, 1997; 38: 614–618.
6. Sande JW. The Use of Antiepileptic Drugs-Principles and Practice. Epilepsia 2004; 45(6): 28–34.
7. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. Epilepsy Research 2003; 53: 1–17.
8. Oğuz Kayaalp. Antiepileptik İlaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2009, 12.baskı: 884-901.
9. Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. Current Topics in Medical Chemistry 2005; 1: 3–14.
10. Bazil CW, Pedley TA. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. Clinical Neuropharmacology 2003; 26: 38–52.
11. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia, 2004; 45: 401–409.
12. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: Overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. CNS Drugs. 2003; 17: 781–91.
13. Meo R, Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: a review of the evidence. Drugs. 2003; 63: 1185–227.

14. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B et al; Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47(8):571-6.
15. Sankar C, Mundkur N. Cerebral palsy- definition, classification, etiology and early diagnosis. *Indian J Pediatr* 2005;72:865-8.
16. Serdaroğlu A, Cansu A, Ozkan S, Tezcan S. Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:413-6.
17. Grether JK, Nelson KB. Possible decrease in prevalence of cerebral palsy in premature infants. *J Pediatr* 2000;136:133.
18. Ayten Yakut. Serebral Palsi. Çocuk Nörolojisi. Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği Ankara: Alp Ofset Matbaacılık, 2006;420-84.
19. Grether JK, Nelson KB. Possible decrease in prevalence of cerebral palsy in premature infants. *J Pediatr* 2000;136:133.
20. Shevel MI. The 'Bermuda triangle' of neonatal neurology: cerebral palsy, neonatal encephalopathy, and intrapartum asphyxia. *Semin Pediatr Neurol* 2004;11(1):24-30.
21. Nelson KB. The epidemiology of cerebral palsy in term infants. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(3):146-50.
22. Takahashi R, Yamada M, Takahashi T, Ito Takeshi, Nakae S, Kobayashi Y et al. Risk factors for cerebral palsy in preterm infants *Early Hum Dev* 2005;81:545-53.
23. Surveillance of cerebral palsy in Europe SCPE Collaborative Group. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:816-824.
24. Yakut A. Serebral Palside Yeni Gelişmeler Türkiye Klinikleri *J Pediatr Sci* 2008; 4(4):127-38.
25. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23.
26. Sala DA, Grand AD. Prognosis for ambulation in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1995;37(11):1020-6.
27. Harberg B, Harberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. eighth prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta pediatr* 2001;90(3):271-7.
28. Menkes JH, Sarnat HB, Mari BL. *Child neurology*. Lippincott Williams and Wilkins. Seventh eds. Philadelphia 2006, p:367-431.

29. Zelnik N, Kompnicki M, Bennett-Back O, Castel-Deutsch T, Tirosh E. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. *Eur J PAediatr Neurol* 2010;14:67-72.
30. Ertem D, Pehlivanoglu E. Nörolojik sorunu olan çocuklarda beslenme. *Klinik Pedatri* 2009;4(3):36-43.
31. Duman Ö, İmad F, M, Kızılay F, Yücel İ, Balkan S, Haspolat Ş. Serebral palsili hastaların işlevsel kapasitelerine göre görme sorunlarının değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:130-5.
32. Fitzgerald DA, Follett J, Asperen PPV. Assessing and managing lung disease and sleep disordered breathing in children with cerebral palsy. *Paediatr Res Rev* 2009;10:18-24.
33. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: Incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil* 2006;28(4):183-91.
34. Iwasaki T, Takei K, Nakamura S, Hosoda N, Yokota Y, Ishii M. Secondary osteoporosis in long-term bedridden patients with cerebral palsy. *Pediatrics International* 2008;50:269-7.
35. Dempster DW, Shane E. Bone quantification and dynamics of turnover. In: Becker KL(ed): Principles and practice of endocrinology and metabolism. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 2001, pp. 541–8.
36. M.J.Seibel, *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 83-113
37. Levine MA. Biochemical markers of bone metabolism: application to understanding bone remodeling in children and adolescents. *J Ped Endocrinol Metab* 2003; 16: 661-72.
38. Valdivielso JM, Ferrandez E. Vitamin D receptor polymorphism and diseases. *Clinica Chemica Acta*. 2006;371:1-12.
39. Vieth R. D vitamini supplementation, 25-hidroksyD vitamini concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842–856.
40. Holick MF. Recurrence of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical investigation*. 2006;116(8):2062-2072.
41. Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46:224-41.
42. Özkan B, Yıldırım Z.K. Rikets. *Güncel Çocuk Sağlığı*. 2008;1(3):158-170.
43. Popovtzer MM, Knochel JP, Kumar R. Disorders of calcium, phosphorus, D vitamini and parathyroid hormone activity. In Schrier RW (ed). *Renal and electrolyt disorders* 5. edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997: 241–319.
44. Greenbaum LA. Electrolyte and Acid-Base Disorders. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson textbook of Pediatrics*. 18 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2007; pp. 267-290.

45. Hochberg Ze'ev, Tiosano D. Disorders of Mineral Metabolism. In: Pescovitz OH, Eugster EA(eds). Pediatric endocrinology, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004;1:614-640.
46. Bogunovic L, Doyle SM, Vogiatzi MG. Measurement of bone density in the pediatric population. Curr Opin Pediatr, 2009; 21(1):77-82.
47. Rabinovich CE. Osteoporosis: a pediatric perspective. Arth Rheu, 2004; 50:1023-1025.
48. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, Lorenc RS, Tosi LL, Ward KA, Ward LM, Kalkwarf HJ. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. J Clin Densitom, 2008; 11(1):43-58.
49. Grampp S. Densitometry in clinical practice: Radiology of Osteoporosis. 1st. Ed. Baert AL, Sartor K (eds) Springer-Verlag, Heidelberg-Germany 2003, S: 167-174.
50. Rauch F. Watching bone cells at work: what we can see from bone biopsies. Pediatr Nephrol, 2006; 21(4):457-62.
51. Valsamis HA, Arora SK, Labban B and Mc Farlane S. Antiepileptic drugs and bone metabolism. Nutrition & Metabolism 2006; 3: 36.
52. Nettekoven S. Ströhle A. Trunz B. Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. Eur J Pediatr 2008;167:1369-1377.
53. Cansu A. Yeşilkaya E. Serdaroğlu A. Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine 2008;39:266-271.
54. Gissel T. Poulsen CS. Vestergaard P. Advers effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children. Expert Opin Drug Saf 2007;6:267-278.
55. Akın R, Okutan V, Sarıcı Ü, Altunbaş A, Gökçay E. Evaluation of Bone Mineral Density in Children Receiving Antiepileptic Drugs. Pediatr Neurol 1998;19:129-131.
56. Pack AM. Barry G. Vazoquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2004;71:42-48.
57. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri, Türkiye Özgü Beslenme Rehberi, 2006.
58. Mascarenhas MR, Zemel B, Stallings VA. Nutritional assessment in pediatrics. Nutrition 1998;14:105-15.
59. Pesce MA. Reference Ranges for Laboratory Tests and Procedures. In Berhman RE (ed.). Nelson Textbook of Pediatrics 18 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2007: p 2943-2948.

60. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom*, 2006; 9(1):84-90.
61. Voudris K, Moustaki M, Zeis PM, Dimou S, Vagiakou E, Tsagris B&Skardoutsou A. Alkaline phosphatase and its isoenzyme activity for the evaluation of bone metabolism in children receiving anticonvulsant monotherapy. *Seizure* 2002; 11: 377–380.
62. Voudris K, Atillakos A, Katsarou E et al. Early Alteration in Bone Metabolism in Epileptic Children Receiving Carbamazepine Monotherapy Owing to the Induction of Hepatic Drug-Metabolizing Enzymes. *J Child Neurol* 2005;20:513–516.
63. Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia* 2002; 43: 1488-99.
64. Misra A, Aggarwal A, Singh O, Sharma S. Effect of carbamazepine therapy on vitamin D and parathormone in epileptic children. *Pediatr Neurol* 2010;43:320-324.
65. Sonmez FM, Demir E, Orem A, Yildirmiş S, Orhan F, Aslan A, Topbaş M. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipids, lipoprotein(a), and liver. *J Child Neurol* 2006; 21: 70–74.
66. Giray T, Vitrinel A, Cömert S, Deniz NÇ, Erdağ GÇ, Kesler E, Sadıkoğlu S, Akın Y. Antiepileptik ilaçların kemik metabolizmasına etkilerin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40:221–6.
67. Tekgul H, Serdaroğlu G, Huseyinov A, Gökben S. Bone mineral status in pediatrics outpatients on antiepileptic drug monotherapy. *J Child Neurol* 2006, 21(5): 411–414.
68. Kumandaş S, Koklu E, Gümüş H, Koklu S, Kurtoğlu S, Karakukçu M and Keskin M. Effect of carbamazepine and Valproic Acid on Bone Mineral Density, IGF-1 and IGFBF-3. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19; 529-534.
69. Kafalı G, Erselcan T, Tanzer F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999; 38:93–8.
70. Erbayat Altay E, Serdaroğlu A, Tumer I, Gücüyener K, Hasanoğlu A. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 933-9.
71. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakcı H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 177–181.
72. Coppola G, Fortunato D, Auricchio G. Bone mineral density in children, adolescents, and young adult with epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(9):2140–2146.

73. Pack AM, Morell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Done S. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 2005; 57(2): 252–7.
74. Tsukahara H. Kimura K. Todoroki Y. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term anti-epileptic drug therapy. *Pediatrics International* 2002; 44: 247–253.
75. Kalueff AV, Minasyan A, Tuohimaa P. Anticonvulsant effects of 1,25-dihydroxyvitamin D in chemically induced seizures in mice. *Brain Res Bull* 2005;67:156-160.
76. Sedrani SH, Elidrissy AW, El Arabi KM. Sunlight and D vitamini status in normal Saudi objetcs. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 129–132.
77. Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliyl JM. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child* 2002; 87: 111–113.
78. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Wilske J et al. Sunlight increases serum 25(OH) D vitamini concentration whereas 1,25(OH)₂ D₃ is unaffected. Result from a general population study in Goteborg, Sweden (The WHO MONICA Project). *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 400–407.
79. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S et all: Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995; 127: 256–262.
80. Farhat G. Yamaut B. Mikati MA. Demirjian S.Sawaya R. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58:1348-1353.
81. Sheth RD. Binkley N. Hermann BP. Progressive Bone Deficit in epilepsy. *Neurology* 2008;70:170-176.
82. 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;42:1141-7.
83. Sheth RD, Hermann BP. Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediat Neurol* 2007;37:250-254.
84. Souverin PC. Webb DJ. Petri H. Weil J. Van Staa TP. Egberts T. Incidence of fractures among apilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the General Practice Research Database. *Epilepsia* 2005;46:304-310.
85. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004;45:1330-1337.

86. Stevenson RD, Hayes RP, Cater LV, Blackman JA. Clinical correlates of linear growth in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994;36(2):35-42.
87. Kabakuş N, Açık Y, Kurt A, Özdiller D, Kurt AN, Aygün AD. Serebral palsili hastalarımızın demografik, etiyolojik ve klinik özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:125-9.
88. Hurvitz EA, Green LB, Hornyak JE, Khurana SR, Koch LG: Body mass index measures in children with cerebral palsy related to gross motor function classification: a clinic-based study. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:395–403.
89. Mergler S, Heleen M.E. Boot A, Man S. Epidemiology of low bone density and fractures in children with severe cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51:773-778.
90. Hough J, Boyd R, Keating JL. Systematic Review of Interventions for Low Bone Mineral Density in Children With Cerebral Palsy. *Pediatrics* 2010;125:670-678.
91. Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatrics*.2002; 110 (1)
92. Henderson RC, Kairalla JA, Barrington JW, Abbas A, Stevenson RD. Longitudinal changes in bone density in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *J Pediatr* 2005; 146: 769–75.
93. Henderson RC, Kairalla J, Abbas A, Stevenson RD. Predicting low bone density in children and young adults with quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 416–19.
94. Zelnik N, Kompnicki M, Bennett-Back O, Castel-Deutsch T, Tirosh E. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:67-72.
95. King W, Levin R, Schmidt R, Oestreich A, Heubi JE. Prevalence of reduced bone mass in children and adults with spastic quadriplegia. *Dev Med Child Neurol* 2003;45: 12–16.
96. Vrhovšek MJ, Kocijancic A, Preželj 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.



T.C.
AYDIN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
AYDIN



Sayı : B.30.2.ADÜ.0.20.05.00/ 010-267
Konu : Çalışmanız hk.

25.11.2009

Sayın, Yrd.Doç.Dr. Ayşe TOSUN
Çocuk Sağ. ve Hast. AD

Aydın Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.11.2009 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 2 nolu karar ilişikte sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

Prof.Dr. Mustafa BİRCİOĞLU
Etik Kurul Başkanı

KARAR 2

Protokol No : 2009/00333

Sorumlu Yürütücü : Yrd.Doç.Dr. Ayşe TOSUN – Çocuk Sağ. ve Hast. AD

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Ayşe TOSUN'un "Serebral palsili, epilepsili ve serebral palsili ve epilepsi birlikteliği olan çocuklarda, kemik mineral dansitesi bozukluklarının değerlendirilmesi" isimli araştırması görüşüldü.

Sonuçta, çalışmanın protokolü, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme formu ve ekli bulunan diğer belgeler dikkate alınarak incelenmiş ve adı geçen araştırmaya başlanmasında Etik Kurulca sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Ayrıca çalışmadaki gönüllülere sunulan bilgilendirilmiş olur formu ile bilgilendirilmiş olur metni formlarının gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.

Kurulumuzca bu çalışmada olduğu gibi **Ön onay verilen** çalışmaların sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Tüm yürütücülere web sayfamızda yer alan metnin burada bir kez daha duyurulmasına gereksinim duyulmuştur. Çalışmaları TÜBİTAK, DPT, v.b. veya ADÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunca kabul edilen ve Etik Kurula başvuran tüm (ilaç, ilaç dışı, retrospektif, anket veya doku "hasta, kadavra v.s." materyali ile ilgili çalışmalar) klinik araştırmaların bütçelerinin desteklendiğine dair belgenin bir örneğinin dosyaya konulmak üzere Etik Kurula gönderilmesi gerekmektedir.

Adres: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Merkez Kampüsü – Kepez Mevkii- AYDIN
Tel: 256- 225 31 66
Faks : 256-212 31 69
Web : <http://www.site.adu.edu.tr/med/insanetikkurulu/> e-posta: etik@adu.edu.tr

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR METNİ

Serebral felç (SF) gelişmekte olan beynin doğum öncesi, doğum esnasında veya doğumdan kısa süre sonra çeşitli nedenlerle hasarlanmasına bağlı gelişen ,çocukluk çağıının en sık görülen nörolojik özürlülük nedenidir. Bu olgularda kemik yoğunluğunun azalmasına bağlı kolay kırık gelişebilir. Serebral felçli çocuklarda kalıcı hareket bozukluğuna bağlı hareket edememe, yetersiz beslenme ve kalsiyum alımı, yetersiz güneşe çıkma ve nöbeti önlemeye yönelik ilaç kullanımı osteoporoz riskini daha da arttırmaktadır.

Epilepsi, çocukluk çağıının en sık görülen nörolojik bozukluklarından birisidir ve tedavide antiepileptiklerin önemi tartışmasızdır. Uzun dönem kullanılan antiepileptik ilaçlar çeşitli mekanizmalarla osteoporoza yol açmaktadırlar.

Osteoporoz, osteopeni azalmış kemik kitlesi, kemik dokusunun bozulması ve kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik hastalıktır. Osteoporozun var olan radyolojik ve biyokimyasal yöntemlerle ortaya konabilmesi için kemik kitlesinin %30'nun kaybolması gerekirken, klinik bulgular kemik kitlesinin %50 oranında kaybolmasından sonra ortaya çıkmaktadır. Klinik bulgular ortaya çıkmadan osteoporozun saptanması, gerekli tedbirlerin alınması ve tedavi yaklaşımı açısından önemlidir.

Bu çalışmanın amacı; Serebral palsy, epilepsili çocuklarda klinik bulgular ortaya çıkmadan kemik mineral bozukluklarını ortaya koyabilmek için serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), Alkalen fosfat (ALP), 25 OH vitamin D, paratiroid hormon(PTH) düzeylerini ve kemik mineral dansitesi değerlerini saptamak, immobilizasyon, yetersiz kalsiyum ve D vitamini eksikliği, kullanılan antiepileptik ilaçlar gibi olası risk faktörlerinin katkısını belirlemek, osteoporoz gelişebilecek hastalarda koruyucu tedavinin gerekliliğini araştırmaktır. Yapılacak biyokimyasal ve kemik mineral dansitesi tetkiklerinde anormal bulgular saptanması durumunda koruyucu tedavi başlanması planlanmıştır. Erken tedavi ile hastaların yaşam kalitesini daha da bozabilecek durumların gelişmesi önlenecektir.

Çalışmada kullanılacak ilaç, testler ve diğer tetkiklerin ücretleri tarafınıza ve kurumunuza ödetilmeyecektir. Tüm çalışma boyunca tarafımızdan karşılanacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı, İmzası, Tarih, Adresi (telefon no, varsa faks no.)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı, İmzası, Tarih,
Adresi (telefon no varsa faks no)

Açıklamalar yapan araştırmacının **Adı**, İmzası, Tarih

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı, İmzası, Tarih,
Görevi:

* Çalışmadaki gönüllülere sunulan bilgilendirilmiş olur metni formlarının gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.

+ Bu belgenin birer kopyası gönüllüye ve hekime verilecek ve hasta dosyasına eklenecektir.

EK 3

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

1. Aşağıda imzası olan ben “ serebral palsili, epilepsili ve serebral palsy ve epilepsi birlikteliği olan çocuklarda, kemik mineral dansitesi bozukluklarının değerlendirilmesi” başlıklı çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.
2. Bu çalışmayı yürüten Yrd.Doç.Dr. Ayşe Tosun, Araş. Gör. Dr. Seda Erişen, çalışmanın yapısı, amacı ve muhtemel süresi, ne yapmam istendiği ve yan etkilerle karşılaşsam ne yapmam gerektiği hakkında ayrıntılı sözlü ve yazılı bilgi verdi.
3. Yrd.Doç.Dr. Ayşe Tosun, Araş. Gör. Araş. Gör. Dr. Seda Erişen, çalışmasıyla ilgili her soruyu sorma fırsatını buldum. Cevapları ve bana verilen bilgiyi anladım.
4. Yrd.Doç.Dr. Ayşe Tosun Araş. Gör. Dr. Seda Erişen., hastalığımızın geçmişini ve kullandığım ilaçları anlattım ve onu bu bilgilerin ayrıntılarını açıklamaya, hasta ve doktor arasındaki sınırları koruması şartıyla yetkili kılıyorum.
1. Çalışma boyunca tüm kurallara uyacağıma, Yrd.Doç.Dr. Ayşe Tosun, Araş. Gör. Dr Seda Erişen ile tam bir uyum içinde çalışacağıma ve sağlığımla ilgili herhangi bir sorun çıktığında hemen onu arayacağımı kabul ediyorum.
2. Bu çalışmanın sonuçlarının kullanılmasını kısıtlamayacağımı ve özellikle dünya çapında tıp yetkililerine verebileceğini kabul ediyorum.
3. Bu çalışmadan istediğim zaman çıkabileceğimi anladım.

OKUDUM VE ONAYLADIM.

Hastanın adı, soyadı, adresi .

İmza, tarih :

Doktorun adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :

Tanığın adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :

*Çalışmadaki gönüllülere sunulan bilgilendirilmiş olur formunun gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.

* Bu belgenin birer kopyası gönüllüye ve hekime verilecek ve hasta dosyasına eklenecektir.

Ek 4

SEREBRAL PALSİLİ, EPİLEPSİLİ VE SEREBRAL PALSİ VE EPİLEPSİ BİRLİKTELİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA, KEMİK MİNERAL DENSİTESİ BOZUKLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

OLGU RAPOR FORMU

ADI SOYADI:

Cinsiyet: Kız Erkek

Yaş (ay):

Kilo:

Boy:

BMI:

Kilo sds:

Boy sds:

BMI sds:

TARİH: .../.../...

DOSYA NO:

Nöroloji Dosya No:

CP - CP+EPİLEPSİ

EPİLEPSİ

Puberte evresi: A)prepubertal

B) pubertal

C) postpubertal

İlaç sayısı: A) Tek ilaç

B) 2 ilaç

C)3 ve üzeri

Kullanılan İlaçlar: 1. Valproat

2. Karbamazepin

3. Okskarbazepin

4. Lamotrijin

5. Levetirasetam

6. Topiramat

NÖBET TİPİ: A)Fokal

B)Jeneralize

Antiepileptik Kullanım Süresi:

Beslenme Güçlüğü: A)Yok B) Var C)N/G ile D) NJ TÜP

Kalsiyum Alımı: A)<500 B)500-1000 C)>1000

Güneşe Çıkma Süresi: A) Yeterli B) Yetersiz

Fraktür Öyküsü: A)Var B)Yok

FTR A) Alıyor B)Almıyor C)Önce almış.

CP Sınıflaması: A)Hemiparezi B)Diparezi C)Tetraparezi

Yürüme A)Var B)Yok

Mental Retardasyon: A)Var B)Yok

GMFCS: 1)Kısıtlama yok

2) Kısıtlılıkla Yürüme

3) Mobil cihazı kullanma

4) Kendi kendine mobilitede kısıtlama

5) Tekerlekli iskemle

Ca:

Fosfor:

Alkalen Fosfataz:

25 OHD:

PTH:

Kemik yaşı:

Düzeltilmiş Z SKORU:

Değerlendirme: A)Normal B) Osteopeni C)Osteoporoz

Tedavi: