



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

**EPİLEPSİLİ ÇOCUK OLGULARDA ANTI-EPİLEPTİK İLAÇ
DÜZEYİNİN KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ
YAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. GÜLDEN AK**

DÜZCE-2019



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

**EPİLEPSİLİ ÇOCUK OLGULARDA ANTİ-EPİLEPTİK İLAÇ
DÜZEYİNİN KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ
YAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. GÜLDEN AK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. KENAN KOCABAY**

DÜZCE-2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her koşulda bizlerle paylaşan, her zaman yardımlarını ve desteklerini hissettiğim, ayrıca tezimin yürütülmesinde de yol göstererek ilgi, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Kenan KOCABAY'a; hem hayata karşı duruşu hem de çocuklara ve hastalara yaklaşımını her zaman örnek aldığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. İlknur ARSLANOĞLU'na; asistanlığım süresince eğitimime katkıları olan, bilimsel desteklerini her zaman hissettiğim hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Önder KILIÇASLAN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi R. Cahit TEMİZKAN'a; ekip ruhu ve dayanışmayı en iyi şekilde hissettiren, pek çok pratik yaklaşım öğrendiğim Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür eder, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın planlama ve hazırlık safhasında her türlü desteklerini gösteren Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ ve ekibine; tez hazırlık ve oluşturma sürecinde güler yüzü ve bilgi birikimiyle manevi ve bilimsel desteklerini eksik etmeyen Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği'nden Sayın Uzm. Dr. Sevim TÜRAY'a, tezin farmakolojik analizlerinin yapılmasında emeği olan Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Ertuğrul KAYA ve ekibine, tezin istatistik verilerinin değerlendirilmesinde her türlü yardımını esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali SUNGUR'a teşekkür ederim.

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım, zor çalışma şartlarını keyifli anlara çeviren asistan arkadaşlarıma; pek çok güzel anı paylaştığımız, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca maddi manevi her türlü desteği sağlayan, her zaman yanımda olduklarını hissettiren canım Anneme, Babama, Kardeşime ve eşim Emre'ye ve ihtisasımın ilk yılında hayatımıza katılarak benimle birlikte zorluklarla savaşmak zorunda kalan, hayatıma anlam ve hekim kimliğime annelik içgüdüleriyle birlikte çok daha fazla empati katmamı sağlayan, yaşama sevincim, gözümün nuru, biricik kızım Gül Cemre AK'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gülden AK

ÖZET

Epilepsili Çocuk Olgularda Anti-Epileptik İlaç Düzeyinin Kemik Metabolizması Üzerindeki Yan Etkilerinin İncelenmesi

Amaç: Epilepsi çocukluk çağında başlayan ve uzun süreli tedavi gerektiren, kişiyi nörobiyolojik ve psikososyal olarak etkileyen kronik bir hastalıktır. Epilepsi tedavisinde kullanılan anti-epileptik ilaçlar uzun süreli kullanıldığı için vücutta metabolizma üzerinde çeşitli yan etkileri vardır. Biz çalışmamızda anti-epileptik ilaçların kemik metabolizması üzerindeki yan etkilerini inceledik.

Gereç yöntem: Düzce Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine epilepsi tanısıyla başvuran hastalardan; çalışma kriterlerine uyan, valproik asit alan 68 (% 61,2), karbamazepin alan 26 (% 23,4) ve fenobarbital alan 17 (% 15,3) toplam 111 olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların poliklinikte rutin kontrol sırasında alınan kan ve idrar numuneleri Düzce Üniversitesi Merkez ve Farmakoloji laboratuvarında çalışılarak biyokimya ve idrar verileri (kan Ca, P, ALP, PTH, 25(OH)D, idrar kalsiyum/kreatinin, ilaç düzeyi) ve kemik dansitometrisi çekilerek tüm vücut BMD ve z skorları elde edildi.

Bulgular: Olgu grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı. Olguların yaş ve tanı yaşları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Olguların tedavi süreleri açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,022$). Kalsiyum, fosfor, PTH, idrar kalsiyum/kreatinin ve z skorları açısından üç ilaç grubu arasında fark saptanmadı. ALP ortanca değerinin fenobarbital alan grupta daha yüksek olduğu, valproik asit alan grupta en düşük olduğu saptandı. Serum vitamin D ortanca değerlerinin tüm gruplarda düşük fakat karbamazepin alan grupta en düşük, fenobarbital alan grupta en yüksek olduğu saptandı. BMD değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmakla birlikte en düşük BMD değerinin fenobarbital alan grupta olduğu saptandı ($p=0,001$).

Sonuç: Epilepsi nedeniyle uzun süre anti-epileptik ilaç kullanan hastalara daha fazla kemik sağlığı bilinci, düzenli kemik dansitesi kontrolü, gerektiğinde kalsiyum ve D vitamini alımı sağlanmalıdır. Hastalara güneş ışığından daha fazla yararlanma ve fiziksel aktivite önerilmesi, hastaların metabolizması için uygun anti-epileptik ilaçların seçilmesi ve riskli hastaları belirleyip erken teşhis edilerek gerekli önlemlerin alınması epileptik hastaların genel yaşam standartlarını iyileştirici etki yaratabilir.

Anahtar kelimeler: Anti-Epileptik İlaç, Çocuk, Epilepsi, Kemik Metabolizması, Kemik Mineral Dansitesi.

ABSTRACT

Investigation of the anti-epileptic drug adverse effects on the bone metabolism in epileptic children

Objective: Epilepsy is a chronic disease that starts in childhood and requires long-term treatment and affects the person neurobiologically and psychosocially. There are adverse effects on metabolism in the body, because of anti-epileptic drugs used in the treatment of epilepsy for a long time. In our study, we examined the adverse effects on bone metabolism in epileptic children.

Method: Patients who were admitted to Düzce University Pediatrics Clinic with the diagnosis of epilepsy; A total of 111 patients who compliance in the criteria, 68 (% 61,2) with valproic acid untake, 26 (% 23,4) with carbamazepine and 17 (% 15,3) with phenobarbital were included in the study. Blood and urine samples which taken during routine control in the outpatient clinic of the pediatrics were investigated pharmacology laboratory and biochemistry in Düzce University Medical Center. Blood and urine analyses (Ca, P, ALP, PTH, 25 (OH) D, urine calcium / creatinine, drug level) were done. Bone densitometry of children were performed to obtain whole body BMD and z scores.

Results: There was no difference in gender distribution between case groups. We found a statistically significant difference between the groups in terms of age and age of diagnosis ($p < 0,001$). There was a significant difference in terms of treatment duration of the patients ($p = 0,022$). Serum calcium, phosphorus, PTH, urine calcium / creatinine and z scores were not different between the three drug groups. The median value of ALP was higher in the phenobarbital group and the lowest in valproic acid group. We found that the median serum vitamin D level was the lowest in all groups but the lowest in the group receiving carbamazepine and the highest in the group with phenobarbital. We found that there was a statistically significant difference between BMD values and the lowest in the phenobarbital group ($p = 0,001$).

Conclusions: Patients who used anti-epileptic drugs for a long time due to epilepsy should be provided by more bone health awareness, regular bone density checks, intake of calcium and vitamin D. If patients provide more benefit from sunlight and physical activity and select appropriate anti-epileptic drugs for patients metabolism and taking necessary measures, we can identify risky patients early and improve general living standards of epileptic patients.

Keywords: Anti-epileptic drugs, Bone metabolism, Bone mineral density, Children, Epilepsy.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epilepsi	2
2.1.1. Tanım.	2
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. Etiyoloji	3
2.1.4. Sınıflandırılması ve klinik izlemi.....	4
2.1.5. Tanı.....	9
2.1.6. Ayırıcı tanı.....	10
2.1.7. Tedavi.....	11
2.2. Anti-Epileptik İlaçların Genel Özellikleri.....	12
2.2.1. Anti-Epileptik ilaçların etki mekanizması.....	12
2.2.2. Anti-epileptik ilaçların sınıflandırılması.....	13
2.2.3. Anti-epileptik İlaçların Nöbet Tipine Göre Kullanım Alanları.....	14
2.2.4. Anti-epileptik ilaçlar.....	15
2.3. Kemik Metabolizması.....	17
2.3.1. Kemik yapısı.....	17
2.3.2. Kemik hücreleri.....	17
2.3.3. Kemik turnover döngüsü (yapım-yıkım döngüsü).....	18
2.3.4. Kemik turnover biyokimyasal belirteçleri.....	18
2.3.5. Kemik metabolizmasına etkili olan faktörler.....	22
2.3.6. Kemik mineral dansitesi ölçüm yöntemleri.....	25
2.4 Anti-epileptik İlaçların Kemik Metabolizması Üzerindeki Etkileri.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi.....	31
3.2. Çalışma Örneklerinin Toplanması ve Analiz Yöntemleri.....	32
3.3. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Grupların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	34

4.2. Biyokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi.....	36
4.2.1. Kalsiyum sonuçlarının değerlendirilmesi.....	37
4.2.2. Fosfor sonuçlarının değerlendirilmesi.....	37
4.2.3. ALP sonuçlarının değerlendirilmesi.....	38
4.2.4. PTH sonuçlarının değerlendirilmesi.....	39
4.2.5. 25(OH)D sonuçlarının değerlendirilmesi.....	40
4.2.6. İdrar Ca / kreatinin sonuçlarının değerlendirilmesi.....	41
4.3. Kemik Dansitometri Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	41
4.4. Gruplara Göre Korelasyon Sonuçların Değerlendirilmesi.....	41
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKLAR.....	53

SİMGELER ve KISALTMALAR

AEİ	: Anti-Epileptik İlaç
ALP	: Alkalen Fosfataz
BMD	: Kemik Mineral Dansitesi (Bone Mineral Density)
BMP	: Kemik Morfojenik Proteini
BMU	: Bone Multicellüler Unit
BSP	: Kemik Sialoproteini
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBZ	: Karbamazepin
DEXA	: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri
DPD	: Deoksipiridinolin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EEG	: Elektroensefalogram
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktör
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GAG	: Glikozaminoglikan
Gla	: Gama-Karboksiglutarat
GGHL	: Glukosil-Galaktosil-Hidroksilizin
GHL	: Galaktosil Hidroksilizin
GM-CFU	: Granülosit Makrofaj Koloni Oluşturma Birimleri
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HYP	: Hidroksiprolin
ISCD	: Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği (International Society for Clinical Densitometry)
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
ILAE	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
OC	: Osteokalsin
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NMDA	: N-metil-D-aspartat

OPG	: Osteoprotegerin
PB	: Fenobarbital
PHT	: Fenitoin
P1NP	: Amino (N-) Terminal Propeptidi (Prokollajen 1-N Terminal)
P1CP	: Karboksi (C-) Terminal Propeptidi (Prokollajen 1-C Terminal: P1CP)
PXR	: Pregnan X Reseptörü
PTH	: Parathormon
PYD	: Piridinolin
RANK	: Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B (RANK)
RANKL	: RANK ligand
RIA	: Radyoimmuno Assay
SXR	: Steroid ve Ksenobiyotik Reseptörleri
TNF	: Tümör Nekrozu Faktör
TRAP	: Tartarat Direçli Asit Fosfataz
VPA	: Valproik Asit
Na	: Sodyum
Ca	: Kalsiyum
K	: Potasyum
P	: Fosfor
Mg	: Magnezyum
25(OH)D	: 25-hidroksi D vitamini
1,25(OH)₂D	: 1,25 dihidroksi D vitamini
Vitamin D3	: Kolekalsiferol
Vitamin D2	: Ergokalsiferol
μSv	: MikroSievert
μm	: Mikrometre
p değeri	: Olasılık Değer
r	: Korelasyon Kat Sayısı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ILAE'nin 2017 Epilepsi Sınıflandırması.

Şekil 2. Kemik yapısı.

Şekil 3. Kemik yapım-yıkım belirteçleri.

Şekil 4. D vitamini metabolizması.

Şekil 5. DEXA cihazı.

Şekil 6. Gruplarda kullanılan etken maddelerin kullanıldıkları yıl olarak tedavi süresi ve ortalama değerleri.

Şekil 7. İlaçları tedavi dozunda kullanan olguların yüzde olarak karşılaştırılması.

Şekil 8. VPA, CBZ ve PB alan olguların serum Ca değerleri ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Şekil 9. VPA, CBZ ve PB alan olguların serum P değerleri ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Şekil 10. VPA, CBZ ve PB alan olguların serum ALP ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Şekil 11. VPA, CBZ ve PB alan olguların serum PTH ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Şekil 12. VPA, CBZ ve PB alan olgularda serum 25(OH)D düzeylerinin yüzde olarak karşılaştırılması.

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. 2017 ILAE Nöbet Tiplerinin Temel Sınıflandırması.

Tablo 2. 2017 ILAE Nöbet Tiplerinin Genişletilmiş Versiyon Sınıflandırması.

Tablo 3. Çocuklarda görülen epilepsi dışı paroksizmal olaylar.

Tablo 4. Anti-epileptik ilaçların etki mekanizmasına göre sınıflandırması.

Tablo 5. Nöbet tiplerine göre ilaç seçimi.

Tablo 6. Serum ALP değerlerinin yaş ve cinsiyete özgü pediatrik referans aralıkları.

Tablo 7. Kemik turnover markerları.

Tablo 8. AEİ alanlarda biyokimyasal değişiklikler.

Tablo 9. Olguların kullandığı ilacın etken maddesine göre grupların demografik özelliklerin karşılaştırılması.

Tablo 10. VPA, CBZ ve PB biyokimyasal değerlerine etkisinin karşılaştırılması.

Tablo 11. VPA, CBZ ve PB alan olgularda plazma 25(OH)D karşılaştırılması.

Tablo 12. VPA Alan Grupta Korelasyon Sonuçların Değerlendirilmesi.

Tablo 13. CBZ Alan Grupta Korelasyon Sonuçların Değerlendirilmesi.

Tablo 14. PB Alan Grupta Korelasyon Sonuçların Değerlendirilmesi.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsinin toplumda görülme sıklığı % 0,5 ile % 1 arasında olup, tüm olguların % 60'ı çocukluk çağında ortaya çıktığından çocukluk çağının önemli kronik hastalıklarından kabul edilir (1). Etiyolojide primer (idiyopatik) tip, genetik nedenler, perinatal problemler, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, tümörler, serebrovasküler hastalıklar, kafa travmaları, dejeneratif beyin hastalıkları, metabolik ve hormonal hastalıklar, ilaçlar, toksik nedenler vb. sayılabilir. Epilepsi tanısında en önemli veri anamnezdir. Epilepside klinik epilepsinin tipine ve çıkış bölgesine göre değişir. Motor belirtiler, emosyonel bulgular veya otonomik semptomlar eşlik edebilir.

Tedavide amaç beyin fonksiyonları olumsuz yönde etkilenmeden, büyüme potansiyeline zarar vermeden hastanın nöbetsiz olmasının sağlanması, tekrarlayan nöbetlerin oluşturduğu hasarın azaltılması ve hastanın günlük aktivitelerini yapmasını sağlamaktır. Bu amaçla anti-epileptik ilaçlar kullanılmaktadır. Tedavide nöbet tipine uygun ve en etkili olduğu bilinen, yan etkisi en az olan, kullanımı kolay ve pahalı olmayan ilaç yaş ve cinsiyet ön planda tutularak seçilmelidir.

Uzun süreli tedavilerde olduğu gibi anti-epileptik ilaç kullanımında da çeşitli yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Anti-epileptik ilaçların özellikle deri, hematolojik sistem, gastrointestinal sistem, bağışıklık sistemi, sinir sistemi, endokrinolojik sistem, üriner sistem ve kemik metabolizması üzerine yan etkileri saptanmıştır. Uzun süreli anti-epileptik ilaç tedavisinin hipokalsemi, hipofosfatemi, serum alkalin fosfataz (ALP) ve paratiroid hormon (PTH) seviyelerinde yükselme, aktif D vitamini düzeylerinde azalma, rikets, osteoporoz ve osteomalazi gibi kemik metabolizması bozukluklarına neden olduğu belirtilmektedir. Osteoporozun laboratuvar ve radyolojik bulgularla gösterilebilmesi için kemik kitlesinin % 30'nun azalması gerekirken, olgularda klinik bulgular kemik kitlesinin % 50 oranında azalmasından sonra ortaya çıkmaktadır (1).

Sonuç olarak kemik metabolizma bozukluğunun klinik bulgular gelişmeden erken dönemde tespit edilmesi, gerekli önlemlerin alınması ve erken tedavi açısından önem taşıdığından bu çalışmada kemik metabolizma bozukluğunun oluşmasında sık kullanılan anti-epileptik ilaçların rolünü incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Tanım

Epileptik nöbet, beyindeki kortikal nöronlarda ani başlayan, hızlı ve kısa süren, anormal senkron deşarjlar sonucu oluşan, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu ve motor hareket fonksiyonlarında geçici değişikliklerin izlendiği klinik durumdur.

Epilepsi ise provoke eden neden olmaksızın (tetiklenmemiş), kronik olarak tekrarlayan nöbetlerle seyreden, nörobiyolojik, bilişsel ve psikososyal sonuçları olan bir hastalıktır. Bu tanım metabolik bozukluklar (hipoglisemi, hiponatremi, hipokalsemi vb), travma, enfeksiyon, ateş vb. neden olduğu uyarılmış nöbetleri kapsamamaktadır. Yenidoğan döneminde görülen nöbetlerin büyük çoğunluğu da tetiklenmiş nöbetler olduğundan bu tanımın dışında tutulmuştur (2,3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından epilepsi; beyinde uyarılabilir duruma gelmiş bir nöron grubunun, tekrar eden anormal deşarjlarına bağlı olarak ani başlangıçlı, geçici, motor, duyusal, istemsiz, bilişsel bir olay ile neticelenen, beynin tamamının ya da bir kısmının fonksiyon bozukluğu şeklinde tanımlanmıştır (4).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE)'ne göre epilepsi, aşağıdaki koşullardan herhangi biri tarafından tanımlanan bir beyin hastalığıdır.

- 1) >24 saat arayla en az iki provoke edilmemiş (tetiklenmemiş) nöbet,
- 2) Tetiklenmemiş bir nöbet ve sonraki 10 yıl içinde meydana gelen iki tetiklenmemiş nöbet sonrası genel rekürrens riskine benzer (en az % 60) başka bir nöbet olasılığı,
- 3) Bir epilepsi sendromunun teşhisi (5).

Önceki tanımlamalara göre en az 24 saat arayla iki nöbet geçiren kişi epilepsi tanısı alırken, yeni tanımlamalarda tek nöbet ile başvuran fakat ikinci nöbet geçirme olasılığı olan hastalara da epilepsi tanısı konabilir. Epilepsi tanısının nöbet sayısına bakılmaksızın hasta bazında incelenmesi gerektiği vurgulanmaktadır. ILAE'nin amacı; ikinci nöbeti beklemenin tanı atlanmasına, tanının geç konmasına ve tedavinin geç başlamasına neden olduğu için bu durumu ortadan kaldırmaktır. Ayrıca yeni tanımlamada son 5 yılı ilaçsız olmak üzere en az 10 yıl nöbet geçirmemişse epilepsi tanısının ortadan kalktığı belirtilmiştir (5).

2.1.2. Epidemiyolojisi

Dünyada epilepsisi olan yaklaşık 50 milyon insan bulunur ve bunların % 75'i tıbbi hizmetlere ve tedaviye erişimi çok az olan ya da hiç olmayan, kaynaklardan yoksun ülkelerde yaşamaktadır. Epilepsi prevalansı ve insidansı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olmaktadır. Epilepsi prevalansı ortalama her 1000 kişide 4-10 iken, insidansı gelişmiş ülkelerde yaklaşık 50/100000, gelişmekte olan ülkelerde 100-190/100000 civarındadır (6,7). Ülkemizde Serdaroğlu ve ark. 2004 yılında yaşları 0-16 arasında değişen 4683 çocuk ile yaptıkları anket tarama çalışmasında epilepsi prevalansı % 0,8 olarak bulunmuştur. Erkek cinsiyetinin, erken doğumun ve doğum sonrası bakımın epilepsi gelişme riskini arttırdığı tespit edilmiştir (8). Kızlarda hayatın ilk 5 yılında görülme sıklığı biraz daha fazla iken, bütün yaşlar değerlendirildiğinde erkeklerde daha sık görülmektedir (9).

2.1.3. Etiyoloji

Epilepsinin etiyolojisi klinik seyir ve prognozun en önemli belirleyicisidir (10). Yaş, cinsiyet, ırk, sosyoekonomik durum ve epilepsi sendromunun tipi etiyolojide rol oynar. Gelişmiş ülkelerde gelişim anomalileri, genetik, vasküler ve dejeneratif hastalıklara bağlıdır. Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonlar, parazitler, kafa travmaları etiyolojide yer alır (11).

Tedavi üzerine etkileri incelenerek pek çok etiyolojik faktör tanımlanmıştır. Bu faktörler yapısal, genetik, enfeksiyon, metabolik, immün ve bilinmeyen (idiyopatik) olarak etiyolojik gruplar altında toplanabilir (12).

Yapısal etiyoloji: Yapısal bir anormalliğin temel dayanağı genetik, edinilmiş veya her ikisi de olabilir. Yapısal lezyonun belirlenmesi için uygun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları gerekir (12).

Genetik etiyoloji: Genetik epilepsi kavramı, nöbetlerin bilinen veya varsayılan bir genetik mutasyondan kaynaklanması anlamına gelir. Bilinen genetik anomalilere sahip hasta sayısı giderek artmaktadır (12).

Enfeksiyöz etiyoloji: Dünyadaki en yaygın etiyolojik nedendir. Enfeksiyöz bir etiyoloji kavramı, nöbetlerin bilinen bir enfeksiyondan doğrudan kaynaklanması veya post-enfeksiyöz olarak epilepsinin gelişmesidir (12, 13).

Metabolik etiyoloji: Metabolik epilepsi kavramı, bilinen veya varsayılan bir metabolik bozukluktan dolayı nöbetlerin oluşmasıdır. Spesifik tedavilerin olması ve neden olabileceği zeka geriliğinin engellenebilir olması nedeniyle epilepsinin spesifik metabolik nedenlerinin belirlenmesi son derece önemlidir (12, 13).

İmmün etiyoloji: İmmün epilepsi kavramı, nöbetlerin temel bir semptomu olduğu bağışıklık sistemi hastalığından kaynaklanmasıdır. Bu otoimmün ensefalitlerin teşhisi, özellikle antikor testine daha fazla erişim ile hızla artmaktadır (12).

İdiyopatik etiyoloji: İdiyopatik (bilinmeyen) etiyoloji demek, epilepsinin nedeninin henüz bilinmediği anlamına gelir. Bir nedenin bulunabilme derecesi, hastaya sunulan değerlendirmenin kapsamına bağlıdır. Farklı sağlık hizmetleri ortamlarında ve ülkeler arasında farklılık gösterir (12). Çocuklar epilepsi dışında sağlıklı olup laboratuvar ve nöro görüntüleme incelemelerinde organik bir lezyon saptanmaz (14).

2.1.4. Sınıflandırılması ve Klinik İzlemi:

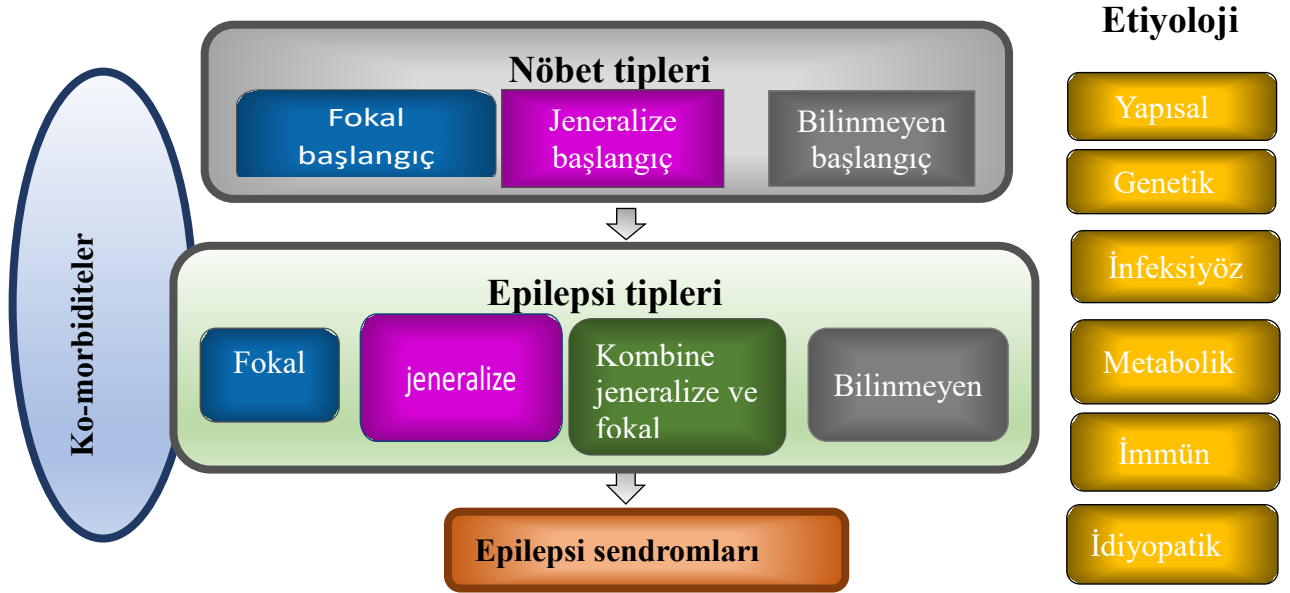
Sınıflandırma tedavi ve prognoz belirlenmesinde oldukça katkı sağlar. ILAE, sınıflandırmaları 2017 yılında revize etmiştir. ILAE'nin yeni sınıflandırma sistemi hastalığın klinik yönlerini de vurgulamaktadır ve farklı klinik ortamlarda epilepsiyi tanımlamak için tasarlanmış çok düzeyli bir sınıflandırmadır (15,16). ILAE, epilepsileri üç seviyede sınıflandırmayı önermektedir. Bunlar nöbet tipleri, epilepsi tipleri ve epileptik sendrom şeklindedir (Şekil 1).

Epilepsi sınıflandırmasında başlangıç noktası nöbet tipidir. Fokal, jeneralize ve bilinmeyen başlangıç olarak sınıflandırılır (12).

İkinci seviye ise epilepsi tipidir. Epilepsi tip düzeyi jeneralize ve fokal epilepsilerin yanı sıra yeni bir 'Kombine Jeneralize ve Fokal Epilepsi' kategorisi ve 'bilinmeyen' kategorisi de içermektedir (12).

Üçüncü seviye bir epilepsi sendromu tanısıdır. Epilepsi sendromu, nöbet tipleri, EEG ve görüntüleme özelliklerini içeren pek çok özellik içerir. Başlangıç yaşı, remisyon durumu, nöbet tetikleyicileri, günlük varyasyonları ve prognoz gibi yaşa bağlı özellikleri de vardır (12).

Komorbiditeler: Epilepsilerin çoğu öğrenme, psikolojik ve davranış problemleri gibi komorbiditeler ile ilişkilidir. Epilepsili her hasta için, etiyoloji gibi sınıflamanın her aşamasında komorbidite varlığının göz önünde bulundurulması erken tanı, tanı ve uygun tedavinin sağlanması açısından önemlidir (12).



Şekil 1. ILAE'nin 2017 Epilepsi Sınıflandırması (12).

Nöbet tipi sınıflaması temel ve genişletilmiş olarak ayrılmıştır. Birinin diğerine göre kullanılması, klinisyenin istediği detay derecesine bağlıdır (17).

Temel sınıflandırma

Tablo 1. 2017 ILAE Nöbet Tiplerinin Temel Sınıflandırması (18).

Fokal başlangıç	Jeneralize başlangıç	Bilinmeyen başlangıç
*Farkındalık (bilinç açık) /bozulmuş bilinç	*Motor	*Motor
*Motor başlangıç/ motor olmayan başlangıç	Tonik- klonik	Tonik- klonik
*Fokal → bilateral tonik- klonik	Diğer motor	Diğer motor
	*Non-motor (absans)	*Non-motor (absans)
		*Sınıflandırılmayan

Nöbetler ilk önce başlangıç tipine göre fokal, jeneralize ve bilinmeyen başlangıç olarak kategorize edilir. Fokal başlangıçlı nöbetler bir hemisferin sınırları içinde ortaya çıkan nöbetler olarak tanımlanır ve subkortikal yapılardan kaynaklanabilir. Fokal nöbet sınıflandırmasının bir sonraki aşaması, farkındalık (bilinç) düzeyindedir. Farkındalık, kendini ve çevreyi bilme olarak tanımlanır. Fokal nöbet sırasında bilinç bozulmamış olacaktır (18). Bilinç, jeneralize nöbetler için bir sınıflandırıcı değildir. Çünkü jeneralize nöbetlerin büyük çoğunluğu bilinç bozukluğu veya bilinç kaybı ile birlikte görülür. Bununla birlikte, bazı jeneralize nöbetler sırasında bilincin kısmen tutulduğu bilinmektedir (17).

Temel sınıflandırma ayrıca motor başlangıçlı veya non-motor başlangıçlı (örneğin duyuşsal) olmak üzere semptomlara göre sınıflandırılır.

Genişletilmiş sınıflandırma

Tablo 2. 2017 ILAE Nöbet Tiplerinin Genişletilmiş Versiyon Sınıflandırması (18).

Fokal başlangıç	Jeneralize başlangıç	Bilinmeyen başlangıç
**Farkındalık (açık bilinç)/bozulmuş bilinç **Motor başlangıç Otomatizm Atonik Klonik Epileptik spazm Hiperkinetik Myoklonik Tonik **Non-motor başlangıç Otonom Davranışsal Emosyonel Sensöriyal Bilişsel **Fokal - bilateral tonik-klonik	**Motor Tonik- klonik Klonik Tonik Myoklonik Myoklonik-tonik-klonik Myoklonik-tonik Atonik Epileptik spazmlar **Non-motor (absans) Tipik Atipik Myoklonik Göz kapağı myoklonisi	**Motor Tonik- klonik Epileptik spazmlar **Motor olmayan (absans) Davranışsal bozukluklar **Sınıflandırılmayan

Fokal Nöbetler

Genişletilmiş sınıflamanın fokal başlangıç sütunundaki ikinci aşamadaki terimler farkındalık (açık bilinç) ve bozulmuş bilinç nöbetleri şeklinde belirtilir. Buradaki farkındalık, kişinin hareketsiz olsa bile nöbet sırasında kendinin ve çevrenin farkında olduğu anlamına gelir (18).

Motor başlangıçlı nöbet tipleri:

Otomatizm: Koordineli, amaçsız, tekrarlayan bir motor aktiviteyi belirtir.

Atonik: Fokal tonus kaybı olmasıdır.

Klonik: Fokal ritmik, düzenli, kalıplaşmış kasılmalarıdır.

Epileptik spazm: Kolların fleksiyon veya ekstansiyonu, gövdenin fleksiyonu.

Hiperkinetik: Proksimal ve aksiyal kasları tutarak düzensiz, ardışık hareketlerdir. Örneğin pedal çevirme.

Myoklonik: Düzensiz, kısa fokal titremelerdir.

Tonik: Fokal tonus artışıdır.

Motor olmayan başlangıçlı nöbet tipleri:

Otonom: Fokal otonomik nöbetler gastrointestinal hisler, ısı veya soğuk algısı, piloereksiyon, çarpıntı, cinsel uyarılma, solunum değişiklikleri ile birlikte bulunur.

Davranışsal: Davranış tutukluğu, hareketin durması ve tepkisizliği içerir. Birçok nöbetin başlangıcında kısa bir davranışsal tutuklama olması yaygındır.

Emosyonel: Korku, endişe, ajitasyon, öfke, paranoya, zevk, neşe, gülme veya ağlama dahil olmak üzere duygusal değişiklikler ile birlikte bulunur.

Sensoriyel: Bir fokal duyuşsal nöbet, somatosensoriyel, koku alma, görme, işitsel, tat alma, soğuk algınlığı veya vestibüler duyular üretebilir.

Bilişsel: Hastada dil bozuklukları oluştuğunda, semptomların nöbetler sırasında daha yüksek kortikal fonksiyonlar ile ilişkilendirildiğinde veya bu semptomlar nöbetin diğer belirtilerinden daha ağır gözlemlendiğinde tanımlanabilir. Dejavu, halüsinasyonlar, yanılsamalar anormal bilişsel örneklerdir.

Jeneralize Nöbetler

Jeneralize nöbetlerin sınıflandırılmasında ana alt bölüm motor nöbet tipleri ve motor olmayan nöbet tipleri olarak 2 bölüme ayrılır.

Motor başlangıçlı nöbet tipleri:

Tonik- klonik: “Grand mal” nöbet tipinin yerini alan terimdir. Kaslarda genellikle otonomik olayların eşlik ettiği, çift taraflı simetrik tonik kasılma, ardından çift taraflı klonik kasılmalardır (19). Bilinç tonus artışı ve jerklerin hareketlerinden önce veya eşzamanlı olarak kaybolur.

Tonik: Jeneralize tonik nöbetler genellikle boyun sertleşmesiyle birlikte, bilateral ekstremiteler sertleşmesi, tonusun artması olarak kendini gösterir. Tonik aktiviteyi klonik hareketler izlemez.

Klonik: Jeneralize klonik nöbetler vücudun her iki tarafında ve genellikle baş, boyun, yüz ve gövdede ekstremitelerin sürekli ritmik sarsılması ile başlar, ilerler ve sona erer.

Myoklonik: Jeneralize miyoklonik nöbetler tonik veya atonik aktivite ile birlikte veya izole olarak ortaya çıkabilir. Miyoklonus, klonustan düzenli ve tekrarlı olmamakla ayrılır.

Myoklonik-tonik-klonik: Jeneralize miyoklonik-tonik-klonik nöbetler birkaç miyoklonik jerkle başlar ve bunu tonik-klonik aktivite izler.

Myoklonik-atonik: Bir miyoklonik-atonik nöbet ekstremitelerin veya gövdenin kısa bir şekilde sarsılmasını ve ardından gevşek bir düşüşü içerir.

Atonik: Jeneralize atonik nöbette alt ekstremiteler tonusu kaybolur ve hasta kalçanın üzerine, öne doğru dizlerine veya yüzüne doğru düşer. Aksine, tonik veya tonik-klonik nöbetler daha tipik olarak hastanın geriye doğru bir düşmesine neden olur.

Epileptik spazmlar: Epileptik bir spazm ani fleksiyon, ekstansiyon veya proksimal ve trunkal kasların fleksiyon-ekstansiyonu şeklinde ortaya çıkar (18).

Motor olmayan başlangıçlı nöbet tipleri (absans) :

Tipik: Bilinç kaybının tam olduğu, 10-20 saniye kadar sürebilen nöbetler olup başlayış ve bitişi ani olur. Hasta bir gün içinde çok fazla nöbet geçirebilir. Hastada fotosensitivite olabilir ve hiperventilasyon ile nöbetler tetiklenebilir (20).

Atipik: Atipik absanslar tipik absanslara göre daha uzun süreli olup, başlayış ve bitişleri belirsiz olabilir. Bilinç tam olarak kaybolmaz fakat nörolojik anormallikler daha sık eşlik eder. Postur ve tonus daha belirgin ve daha sık değişiklik gösterir. Otomatizmler tipik absansa göre belirgindir (20).

Myoklonik: Bir miyoklonik absans nöbeti ritmik, üç saniyelik, miyoklonik hareketler ile beliren absans nöbeti anlamına gelir. Süre genellikle 10-60 sn arasındadır. Bilinç bozukluğu net olmayabilir.

Göz kapağı myoklonisi: Göz kapağı myoklonisi göz kapaklarının miyoklonik gerginlikleri ve gözlerin yukarı doğru kaymasıdır. Sıklıkla gözlerin kapatılmasıyla veya ışıkla sonlandırılır (18).

Bilinmeyen başlangıç nöbetler; motor nöbet veya motor olmayan nöbet şeklinde olabilir. Bu sınıflandırmanın en önemli kullanımı, başlangıcın gizlendiği tonik-klonik nöbetler içindir. Epileptik spazmlar ve davranış tutulması, bilinmeyen başlangıçlı diğer olası nöbet tipleridir.

Bir nöbet yetersiz bilgi ya da diğer nöbet kategorilerine alınamaması nedeniyle sınıflandırılmamış olabilir. Bu sınıflandırma, nöbet olma ihtimali olan ancak başka türlü tanımlanmayan anormal olaylar için ayrılmıştır (18).

2.1.5. Tanı

Tanıyı koymada en önemli araçlar dikkatli bir anamnez, klinik muayene, elektroensefalografi ve uygun nörogörüntülemelerdir.

Epilepsi tanısını koymada birinci basamak, klinik tablonun nöbet olup olmadığına karar vermektir. Hastanın kendisinden, ailesinden veya en önemlisi atağı gören kişiden ayrıntılı bir anamnez alınması gereklidir. Geçirilen atağın öncesi, başlangıcı, kliniği, sonrası, süresi, sıklığı, varsa video kaydı, özgeçmiş, soygeçmiş ve nöbeti tetiklemesi açısından psikososyal özellikleri detaylıca öğrenilmelidir.

İkinci basamak ise fizik muayene ve özellikle nörolojik muayene bulgularını tespit etmektir. Bu basamakta özellikle dikkat edilmesi gereken noktalar bilinç düzeyi, ekstremiteler, göz ve kulak deformiteleri, ciltte bulunan hipo ve hiperpigmente lekeler, ince ve kaba motor hareketler, refleksler sayılabilir.

Üçüncü basamakta ise laboratuvar bulguları, nörogörüntüleme ve en önemlisi elektroensefalogram (EEG) vardır. EEG nöbet olduğu düşünülen her hastada çekilmelidir. Nöbet tipini ve prognozunu belirlemede yardımcı olur. Video-EEG paroksizmal olaylar ile epilepsi ayrımında kullanılabilir. Yapısal nedenleri ortaya çıkarmak için nörogörüntüleme teknikleri kullanılabilir. Bunlardan MRG en sık tercih edilen görüntüleme yöntemidir (2).

Kan ve idrar analizi epilepsi haricindeki tanıları ayırt etmek ve epilepsiye neden olacak durumları belirlemek amacıyla bakılmalıdır (19).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Epilepsi tanısı koyarken hastaların kronik bir hastalık tanısı aldığı düşünülmeli; bu tanının hasta açısından psikolojik, sosyolojik, ekonomik ve toplumsal etkileri göz önünde bulundurulmalı, hastaların yanlış tanı almaması için dikkatli çalışılmalıdır. Ayırıcı tanıda non-epileptik paroksizmal olaylar ilk sıralarda yer almaktadır (21).

Tablo 3. Çocuklarda görülen epilepsi dışı paroksizmal olaylar (22).

Yenidoğan Dönemi	Süt Çocuğu ve Okul Öncesi	Okul Çocukları ve Adolesanlar
1) Asfiktik olaylar	1) Katılma nöbeti	1) Senkop
2) Selim yenidoğan uyku myoklonisi	Palid katılma nöbeti	Vazovagal senkop
3) Hiperpleksi	Siyanotik katılma nöbeti	Kardiyopulmoner senkop
	2) Selim paroksizmal vertigo	Serebrovasküler senkop
	3) Selim paradoksal tortikollis	Ortostatik hipotansiyon
	4) Siklik kusma	2) Hareket bozuklukları
	5) Mastürbasyon	Tik
	6) Gece terörü	Paroksizmal koreatetoz
	7) Uyurgezerlik	3) Migren
	8) Narkolepsi / katapleksi	4) Alternan hemipleji
		5) Psikojenik nöbet

2.1.7. Tedavi

Tedavi ilkeleri:

1. Epilepsi tanısı, nöbet tipi, sendrom özellikleri doğru tanımlanmalı ve tespit edilen tipe göre uygun ilaç seçilmelidir.

2. Tedaviye yaş, cinsiyet, mental durum, ailenin sosyo-ekonomik düzeyi, ilacın maliyeti düşünülerek tek ilaç ile başlanır. Etkili olan en düşük dozla başlayarak, nöbet kontrolünün tam sağlandığı doza yavaş yavaş arttırılmalıdır.

3. Anti-epileptik ilaçların kanda kararlı düzeye ulaşması için ortalama 2 hafta (en az beş yarı ömür zamanı) kadar süre geçmelidir. Bu süre geçmeden ve her ilacın dozu en üst tolere edilen doza ulaşmadan, ilacın hasta açısından etkinliğiyle ilgili karar verilmemeli, ikinci olarak başka bir ilaç başlanmamalı ve eklenmemelidir. Nöbetler kontrol altında iken nedensiz ilaç değişiklikleri yapılmamalıdır.

4. Kombinasyon tedavilerinde veya başka hastalık varlığındaki ilaç kullanımlarında ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

5. İlaçların uzun süreli kullanımında yan etkilerine dikkat edilmelidir.

6. İlaç plazma düzeyi sadece toksik etki durumunda veya tedaviye uyumsuzluk düşüncesi olduğunda kontrol edilmeli ve kan düzeyine bakılarak doz değişikliği yapılmamalıdır.

7. İlk ilaçtan beklenen etki görülmediğinde epilepsi tipine uygun seçilen ikinci ilaç ile monoterapi; tekrar etki görülmediğinde uygun ilaç kombinasyonları uygulanmalıdır.

8. Uygulanan tedavi hastanın psikososyal durumunda göz önüne alarak yaşam kalitesini arttırmaya yönelik olmalıdır.

9. En az iki yıl konvüzyon nöbeti geçirmeyen hastalarda ilaç dozu yavaş yavaş azaltılarak kesilebilir. Aniden kesilmesi durumunda status epileptikus gibi ciddi yan etkiler görülebilir (22, 23, 24).

Aşağıdaki durumlarda AEİ kan seviyelerinin izlenmesi önerilir:

1. Tedavi ilaç uyumu, doz, aile uyumu bakımından gözden geçirildikten sonra hala nöbetler devam ediyorsa,

2. Hastada toksik etki kuşkusu varsa,

3. Nöbetler önceden kontrol altında iken anlamsız şekilde nöbetlerde artış mevcutsa,

4. Kullanılan başka ilaçlar birbiriyle etkileşime girdiğinde,
5. Terapotik doz aralığı dar olanlarda toksik doza yakın olduğu bilinen ilaçların kullanımında (fenitoin),
6. Hastanın kişisel özelliklerinden dolayı (şuur bozukluğu, zihinsel engelli vb.) toksik etkileri ifade edemeyenlerde,
7. Hastanın, ailenin veya bakan kişilerin tedaviye uyumundan şüphelenildiğinde,
8. Kullanılan ilaç etkisiz kalınca, başka bir ilaca başlamadan önce plazma ilaç seviyeleri incelenebilir (24).

Epilepsili çocuklarda ilk nöbet kolaylıkla kontrol altına alındığında 2-4 yıl nöbet görülmezse, ilaç 3-12 ay arasındaki bir sürede ve dozu yavaş yavaş azaltılarak sonlandırılır. Böyle bir tedavi protokolüyle % 70–80 oranında başarı beklenir. Kullanılan ilaç sayısı fazla ise, ilaçlar sıra ile tek tek kesilmelidir (24).

2.2. Anti-Epileptik İlaçların Genel Özellikleri

2.2.1. Anti-epileptik ilaçların etki mekanizması

AEİ'lerin etki mekanizmasını bilmek, özellikle daha önce etkisiz olan bir ajanın yerine kullanılacak alternatif bir ilacı seçerken veya mevcut bir tedavi protokolüne yeni bir ilacı eklerken klinik uygulama için önemlidir (6).

Anti-epileptik ilaçların etki mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir.

1. Beyinde inhibitör olarak etki gösteren GABA-A reseptörlerine bağlanarak klor kanallarını açabilir.
2. T-tipi kalsiyum (Ca) kanalları bloke edilebilir. Böylelikle talamus ve serebral kortekste osilasyonlar düzenlenir.
3. Nöron membranında bulunan voltaja bağlı sodyum (Na) kanallarını inhibe ederek, aksiyon potansiyellerinin oluşması engellenir.
4. GABA transaminaz enzimi inhibe edilir.
5. Eksitator aminoasit olan glutamat ve aspartat inhibe edilir. Sinaptik uyarı sağlayan NMDA (N-metil- D-aspartat) reseptörlerini bloke eder (25,26).
6. Karbonik anhidraz enzimini inhibe eder.
7. Voltaj kapılı K kanallarına etki eder (6).
8. Sinaptik vezikül protein 2A üzerinden etki eder (6).

2.2.2. Anti-epileptik ilaçların sınıflandırılması

Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların nöbetleri durdurma ve tekrarını önlemedeki gücü, göstermiş olduğu etkinin başlama süresi ve kalıcılığı, etki gösterdiği nöbet tipi bakımından birkaç gruba ayrılır.

Major AEİ: Valproik asit, Karbamazepine, Fenobarbital, Pirimidon, Fenitoin.

Minör AEİ: Diazepam, Klonazepam, Lorazepam, Klobazam, Etosüksimid, Sultiam.

Yeni AEİ: Okskarbazepin, Gabapentin, Lamotrijin, Vigabatrin, Topiramat, Tiagabin, Felbamat, Zonisamid, Levetirasetam.

AEİ Etkisi Olan Diğer İlaçlar ACTH, Asetozolamid, Flunarizin, Gamaglobülin, Amantadin, Bromürler, B6 vitamini (27).

Tablo 4. Anti-epileptik ilaçların etki mekanizmasına göre sınıflandırması (6).

AEİ	Na kanalları blokajı	Ca kanalları blokajı	GABA-A reseptör	GABA turnover	K kanalları	Glutamat reseptörler	Karbonik anhidraz	Sinaptik vezikül Protein 2A
Etosüksimid		+++						
Fenitoin	+++							
Fenobarbital		+	+++			+		
Karbamazepin	+++							
Klonazepam			+++					
Valproat	++	++		++				
Felbamat	++	++	++			++		
Gabapentin	+	++		+				
Lamotrijin	+++	++						
Levetirasetam		+	+					+++
Okskarbazepin	+++							
Pregabalin		++						
Tiagabin				+++				
Topiramat	++	++	++		+	++	+	
Vigabatrin				+++				

+++; asıl hedef, ++; muhtemel hedef, +; olası hedef

2.2.3. Anti-epileptik İlaçların Nöbet Tipine Göre Kullanım Alanları

AEİ tedavisi nöbet tipine ve birey özelliklerine göre seçilmeli, nöbetleri kötüleştirecek ilaçlardan kaçınılmalı, maliyet göz ardı edilmemekle birlikte daha uygun standartta ilaçlar reçetelenmelidir.

Tablo 5. Nöbet tiplerine göre ilaç seçimi (6, 24).

	Birinci tercih	İkinci tercih	Yardımcı ilaç	Kaçınılması gereken ilaç
Fokal nöbetler	Karbamazepin Okskarbazepin	Lamotrijine Levetiresetam Sodyum valproat	Klobazam Gabapentin Fenitoin	
Jeneralize tonik - klonik	Karbamazepin Sodyum valproat	Lamotrijine Okskarbazepin Topiramate	Klobazam Levetiracetam	Eğer absans, myoklonik nöbet şüphesi varsa Karbamazepin Gabapentin Okskarbazepine Fenitoin
Absans	Ethosuximide Sodium valproate	Lamotrigine Topiramat	Klobazam	Karbamazepine Gabapentin Okskarbazepine
Myoklonik	Levetiracetam Sodyum valproat	Lamotrijine Topiramate Klonazepam		Karbamazepine Gabapentin Okskarbazepine
Tonik ve atonik	Sodyum valproat	Lamotrigine Topiramat		Karbamazepine Gabapentin Okskarbazepine

2.2.4. Anti-epileptik ilaçlar

VALPROİK ASİT (VPA):

Kullanım alanları: Epilepsinin pek çok tipinde kullanılmaktadır. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerde, absans nöbetlerinde, migren, West Sendromu, Lennox- Gastaut Sendromu, komplike febril konvulziyonlarda kullanılmaktadır. Günlük dozlar ikiye bölünerek, 10-15 mg/kg/gün şeklinde başlanıp, 20-30 mg/kg'a kadar çıkılabilir.

Metabolizması: % 90-95 oranında plazma proteinlerine bağlanarak karaciğerde metabolize edilir. Çoğunluğu idrar ile dışarı atılır. Metabolitlerin bazıları anti-epileptik olarak etki ederken bazıları da hepatotoksik ve teratojeniktir. % 3-4 kadar kısmıda metabolize olmadan atılır. Anne sütündeki düzeyi serum düzeyinin % 1-10'u kadardır (28-31).

Yan etkileri:

Gastrointestinal etkiler: Bulantı, kusma, ishal, iştah ve kilo artışı yapabilir. Karaciğer enzimlerinde doza bağlı yükselme ve hepatotoksisite yapabilir. Doz bağımsız olarak idiyosenkratik fatal hepatit yapabilir. Karnitin eksikliğine neden olabilir. Üre sentezini inhibe ederek hiperamonyemi yapabilir. Amilaz artışına neden olabilir ve nadiren pankreatit vakaları bildirilmiştir (32, 33).

Hematolojik etkiler: Trombositopeni, makrositoz, saf eritrosit aplazileri ve lökopeni görülebilir. Trombosit agregasyonunu inhibe edip kanama zamanını uzatır. Fibrinojen seviyesini düşürür. Kemik iliği depresyonu yapabilir (30,31).

Endokrin etkiler: Menstrüel düzensizlik, polikistik over, hiperandrojenizm, obezite ve insülin direnci gibi hormonal bozukluklar yapabilir (33).

Santral sinir sistemi: Sedasyon, tremor, nistagmus, dizatri ve ataksi görülebilir. Ayrıca halüsinasyon, mani, psikoz, deliryuma da neden olabilir (31, 33).

Diğer sistem etkileri: Saç dökülmesi, saç renginde değişme, hirsutizm, teratojenik etki olarak nöral tüp defektleri, dismorfik bulgulara neden olabilir (30,31).

KARBAMAZEPİN (CBZ):

Kullanım alanları: Fokal nöbetler, jeneralize tonik-klonik nöbetler, trigeminal nevralji ve bipolar affektif nöbetlerde etkili olup absans nöbetleri ve febril konvüzyonlarda etkisi yoktur (34, 35).

Metabolizması: Güçlü bir enzim inhibitörüdür. % 75-80 oranında proteine bağlanır. Karaciğerde sitokrom P-450 enzim sistemince metabolize edilir. Metabolitleri de antikonvülzif özelliğe sahiptir. İdrar ile atılır (34, 35).

Yan etkiler:

Gastrointestinal etkiler: Karın ağrısı, bulantı, kusma, dispepsi, karaciğer enzim yüksekliği yapabilir (3).

Hematolojik etkiler: Lökopeni, trombositopeni, aplastik anemi, agranülositoz (34).

Santral sinir sistemi: Ataksi, baş dönmesi, uyuşukluk, diplopi, nistagmus, tik, distoni olabilir (3, 34).

Anti-kolinergik yan etkiler: Ağızda kuruluk, midriasis, idrar retansiyonu görülebilir.

Diğer sistem etkileri: Toksik epidermal nekroliz gibi ciddi cilt lezyonları, dilüsyonel hiponatremi, sol ventrikül yetmezliği ve dal blokları gibi ciddi kalp-damar bozuklukları, teratojenik olarak kraniofasiyal defektler, tırnak hipoplazisi ve gelişme geriliği yapabilir (34).

FENOBARBİTAL (PB):

Kullanım alanları: Fokal ve jeneralize nöbetlerde etkilidir. Febril konvulziyonlarda, katılma nöbetlerinde ve yenidoğan konvulziyonlarında ilk tercih edilen ilaçtır. Absans epilepside etkisi yoktur. Günde iki doz halinde 1-6 mg/kg/gün kullanılır (34).

Metabolizma: Karaciğerde P450 sitokrom enzim sistemi ile metabolize edilmektedir. % 40-60 proteine bağlıdır. %25'i değişmeden idrar ile atılır.

Yan etkileri:

Santral sinir sistemi etkiler: Sedasyon, ataksi, nistagmus, vertigo, hiperaktivite.

Gastrointestinal etkiler: Bulantı, kusma, uzun dönemde folik asit, D ve K vitaminlerinde eksiklik.

Hematolojik etkiler: Aplastik anemi ve agranülositoz yapabilir.

Endokrin etkiler: T4'ün periferik metabolizmasını artırır. Tiroid bezinden fazla T4 salınımını da sağlayarak ötiroidik bir durum oluşturur (34).

2.3. Kemik Metabolizması

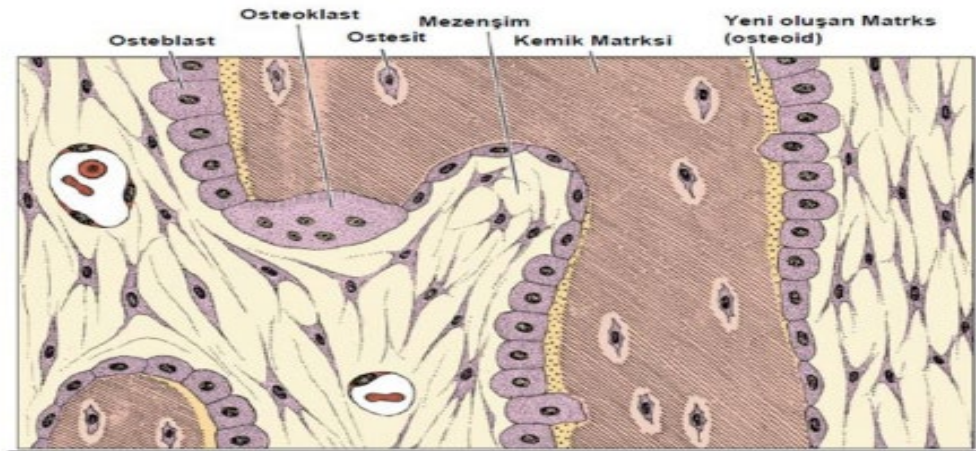
2.3.1 Kemik yapısı

Kemik dokusu matriks (% 30 organik, % 70 inorganik matriks) ve hücrelerden oluşur. Organik matriks; % 90 tip 1 kollajen, % 5 kollajen olmayan glikoproteinler (osteokalsin, osteopontin, fibronectin, osteonektin vb), IGF (insülin benzeri büyüme faktörü), BMP (kemik morfojenik proteini), bFGF (basic fibroblast growth factor) gibi büyüme faktörleri, sitokinler ve proteoglikanlar (hyaluronik asit, kondroitin sülfat, keratan sülfat) tarafından oluşturulur. Geriye kalanı sudur. Kemikğin esnek olmasını sağlar.

İnorganik matriksin % 96'sını Ca ve fosfat tuzlarından meydana gelen hidroksiapatit kristalleri oluşturur. Bu kristaller kollajen fibrillerinin üzerine oturmuş haldedir. Matrikste az miktarda sodyum, sitrat, magnezyum ve karbonat da bulunur. Kemikğin sağlamlığını sağlayan kısımdır (36, 37).

2.3.2. Kemik hücreleri

Kemik sert ve mineralize, dış yüzeyi periost, iç yüzeyi endosteum ile örtülü bir doku olmakla birlikte kan damarları ve çeşitli hücre tiplerini içermektedir. Kemikğin yapımında ve yeniden şekillenmesinde (remodelling) görev alan farklı hücre tipleri bulunmaktadır. Bu hücreler osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır. Osteoklastlar kemik iliğinin hemopoetik hücrelerinden köken alır. Diğer kemik hücreleri kemik iliğinin stromal (mezenkimal) kök hücre popülasyonundan köken alırlar (38,39).



Şekil 2. Kemik yapısı (40).

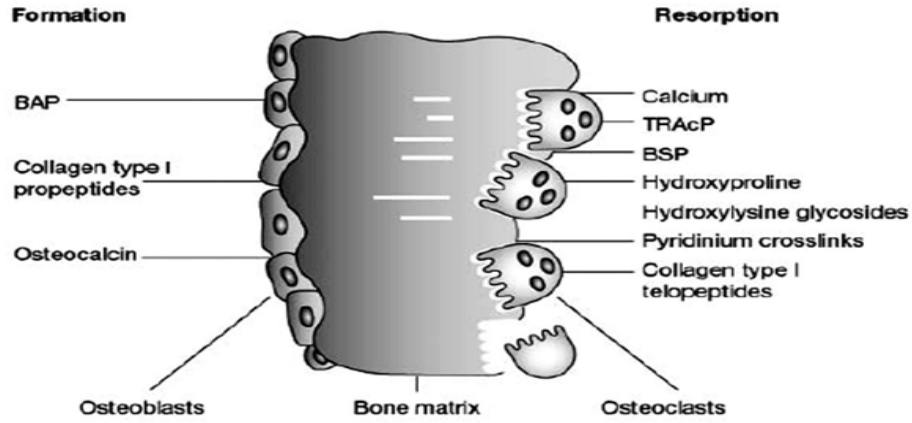
2.3.3. Kemik turnover döngüsü (yapım-yıkım döngüsü)

Kemik dokusu yaşam boyunca devamlı olarak şekil ve modelde biçimlenme (modelling) ve yeniden biçimlenme (remodelling) süreci içindedir. Mineralizasyonu tamamlanmış, yaşlanmış veya deforme bölge osteoklastlar tarafından yıkılırken, osteoblastlar bölgeye gelip yeni kemik dokusunu oluşturur (41). Tipik bir döngüde rezorpsiyon fazı 7-10 gün sürerken, oluşum fazı 2-3 ay sürer (42).

Kemik yapım ve yıkımı BMU (Bone Multicellüler Unit) denilen bölgelerde, peş peşe olur. BMU'lar özellikle kortikal kemikte bulunsada trabeküler kemikte de mevcuttur. Kemikte olan bu turnover mekanizması meydana gelmiş olan mikro hasarların tamiri için gereklidir (43).

2.3.4. Kemik turnover biyokimyasal belirteçleri

Kemik, metabolik olarak aktif bir dokudur ve kemik oluşum ve yıkım oranlarına bağlı olarak hayat boyunca değişir (44). Kemik oluşumu, rezorpsiyon ve mineralizasyon oranlarındaki değişiklikleri yansıtan ve biyokimyasal indeksleri sağlayan kemik turnover markerleri geliştirilmiştir. Bu markerler, kemik metabolizmasının önemli belirleyicileridir (45). Kemik metabolizma markerleri, hem hücrenin hem de hücresel olmayan kemik bölümlerinden elde edilen enzimleri ve enzimatik olmayan peptidleri içermesine rağmen, genellikle yansıttıkları düşünülen metabolik işleme göre kemik yapımı ve kemik yıkımı belirteçleri olarak sınıflandırılırlar (46). Bu belirteçler, kemik dokusundan dolaşıma salınan ve serum veya idrar örneklerinde ölçülebilen bileşiklerdir (47). Bu markerlerden bazıları, tip I kollajen metabolizması sırasında oluşan protein fragmanlarıdır. Osteokalsin ve alkalen fosfataz gibi diğer markerler, kemik oluşumu sırasında osteoblastlardan salınır (45). Ancak idrar hidroksiprolin örneği gibi bazı belirteçler de hem kemik oluşumu hem de rezorpsiyonu yansıtabilir (46).



Şekil 3. Kemik yapım-yıkım belirteçleri (46).

Kemik yapım belirteçleri:

Alkalen fosfotaz (ALP)

ALP özellikle osteoblastların aktif olduklarını gösteren önemli bir enzimdir. Osteoblastların sitoplazmaları ALP enziminden zengindir. Kalsiyumun kalsiyum fosfat halinde matrikste çökmesini sağlayarak matriksin kalsifikasyonunu sağlar (38).

ALP karaciğer, kemik ve plasentada üretilir. Serum ALP, iskelet veya hepatobiliyer sistemdeki hastalığı teşhis etmek veya izlemek için ölçülür. Kandaki ALP aktivitesi karaciğer, kemik, bağırsak ve plasentadan oluşan izoform karışımını temsil eder. Çocukluk ve ergenlik döneminde kemik izoformu baskındır (42).

ALP'nin serum seviyesi yaşla birlikte değişir. Yaşamın ilk 3 ayı boyunca erişkin düzeylerine göre hafifçe yüksektir, ergenlik döneminde iki, üç kat artar ve 1-2 yıl boyunca yetişkin seviyesinin üzerinde kalır. Bu artış ergenlik döneminde kemik büyümesi ile ilişkilidir (48)

Tablo 6. Serum ALP değerlerinin yaş ve cinsiyete özgü pediatrik referans aralıkları (48).

Yaş/ yıl	cinsiyet	alt sınır µ/L	üst sınır µ/L
0.5–1	K/E	104	455
2–8	K/E	111	277
9–14	K/E	76	479
15–18	K	37	222
	E	64	310

Osteokalsin (OC)

Osteoblast, odontoblast ve hipertrofik kondrositler tarafından sentezlenen hidroksiapatit bağlayıcı bir proteindir. Sentezi 1,25-dihidroksivitamin D tarafından uyarılır. Osteokalsin yüksek kemik turnover durumlarında (tirotoksikoz, hiperparatiroidizm) yükselir ve düşük turnover durumlarında (hipotiroidizm, hipoparatiroidizm) azalır (42, 47, 49, 50).

Prokollajen Tip I peptitler

Tip 1 kollajenden elde edilir. Kemikte kollajen, ön prokollajen formunda osteoblastlar tarafından sentezlenir. Hücre dışı boşluğa salgılanmasından sonra, amino (N-) terminal propeptidi (Prokollajen 1-N Terminal: PINP) ve karboksi (C-) terminal propeptidi (Prokollajen 1-C Terminal: P1CP) spesifik propeptidazlar tarafından ayrıştırılır ve dolaşımda serbest bırakılır. Her iki propeptit spesifik radyoimmünolojik testlerle ölçülmektedir (42, 46, 49).

Kemik yıkım belirteçleri:

Tartrata dirençli asit fosfataz dışında, kemik rezorpsiyon belirteçlerinin çoğu kemik kollajenin yıkım ürünleridir. Kemik sialoproteini gibi kollajen olmayan proteinler ve katepsin K ve L gibi osteoklast türevli enzimler de kemik yıkım döngüsünün belirteçleri olarak incelenmiştir (46, 50).

Hidroksiprolin (Hyp)

Tüm kollajen tiplerinde ve dokularda bulunan bir aminoasittir. Kollajenin enzimatik parçalanmasından sonra salınır. Kollajen oluşum hızı, hyp atılımını da etkileyecektir. Çünkü hyp, kemik oluşumu sırasında bölünmüş olan prokollajen uzatma peptitlerinin parçalanması sırasında da salınır. Böylelikle idrar Hyp düzeyleri hem kollajen sentezini hem de yıkımı yansıtır (42, 46, 50).

Hidroksilizin - glikozitler

Hidroksilizin glikozilasyon ile iki glikozide dönebilir. Galaktosil hidroksilizin (GHL) ve glukosil-galaktosil-hidroksilizin (GGHL) prokollajen sentezi sırasında sentezlenir. GHL idrarda HPLC ile ölçülebilir (46, 50).

Tartarat direçli asit fosfataz (TRAP)

TRAP heterojen lizozomal enzim grubundan asit fosfataz ailesine aittir. Kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlar, kemik matriksinin mikroçevresindeki kemik

parçalanma ürünlerini sindirmek için reaktif oksijen türlerini üreten TRAP5b'yi salgılar. Enzimatik ve immünolojik testlerle ölçülebilir (42,46).

Kemik sialoproteini (BSP)

Osteoblast ve odontoblast tarafından sentezlenmektedir. Ekstraselüler matrikste birikimi ve hidroksiapatit kristal oluşumunu uyarır. Serumda RIA veya immünoassay ile ölçülür (22, 42, 51).

Katepsin K

Osteoklastlar tip I kollajen, osteopontin ve osteonektin dahil kemik matriks proteinlerinin bozulması ve kemik rezorpsiyonu için katepsin K'yı salgılar ve bu nedenle kemik rezorpsiyonunda önemlidir. Serumda ELISA ile ölçülür (42, 46).

Osteoprotegerin (OPG), Reseptör aktivator nükleer kappa B (RANK), RANK ligand (RANKL)

OPG anti-resorptif etkili olup osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eden TNF reseptör süper ailesinin bir üyesidir. RANK osteoklastlarda bulunur ve kemik yıkımına neden olan preosteoklastlara RANKL'ın bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. RANKL osteositler, osteoblastlar ve endotel hücrelerinde sentezlenir. RANKL reseptörü RANK ile bağlanır ve osteoklast oluşumu ve aktivitesinde artışa neden olur. OPG ise, RANKL'a bağlanarak RANK ile bağlanmasını engeller. Böylece osteoklast aktivasyonu durdurulmuş olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu yapamaz. OPG ve RANKL serum veya plazmada ölçülebilir (42, 52).

Tip 1 Kollajenin çapraz bağlı telopeptidleri

Tip 1 kollajenin çapraz bağ bölgelerinden kollajen yıkımı sırasında oluşan yıkım ürünlerinin ölçülmesi esasına dayanır. İmmünoreaktif epitoplar aminoterminal (NTP) ve karboksiterminal (CTP) telopeptidten elde edilen peptit fragmanları üzerinde bulunur. Hem NTP hem de CTP epitopları idrarla atılır. İdrar örneklerinde ve serumda ölçülebilir (42, 50).

Kollajen çapraz bağ molekülleri

Piridinyum çapraz bağları, piridinolin (PYD) ve deoksipiridinolin (DPD) iskelet dokularındaki ana çapraz bağlardır. Hem PYD hem de DPD, hem serum hem idrarda HPLC veya doğrudan immünoassay ile ölçülebilir (42).

İdrarda kalsiyum

Kemik matriks yapımı sırasında idrarla atıldığı için spot idrarda Ca / kreatinin oranı da kemik metabolizmasını ölçmede fayda sağlar.

Tablo 7. Kemik turnover markerları.

Kemik yapım markerları	Kemik yıkım markerları
*Kemik alkale fosfat	Kollajen kaynaklı
*Osteokalsin	• Hidroksiprolin
*Prokollajen 1 C-terminal propeptit (P1CP)	• Hidroksilizin-glikozitleri
*Prokollajen 1 N-terminal propeptit (P1NP)	• Kollajen çapraz bağ molekülleri (Pridinolin, Deoksipridinolin)
	• Tip 1 Kollajenin çapraz bağlı telopeptidleri (NTP-CTP)
	• Kollajen 1 alfa 1 helikoidal peptit
	Non-kollajen proteinler
	• Kemik sialoprotein
	• Osteokalsin fragmanları
	Osteoklast enzimleri
	• Tartarat rezistan asit fosfat (TRAP)
	• Katepsin K
	• OPG, RANK

2.3.5. Kemik metabolizmasına etkili olan faktörler

Kalsiyum metabolizması

Kemik dokunun ana minerali Ca olup, vücut Ca % 99'u kemik dokusundadır. Ca ve P birlikte hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10} [\text{PO}_4]_6 [\text{OH}]_2$) kristalleri oluşturarak kemiğin direncini artırır ve acil ihtiyaç halinde kalsiyum deposu olarak görev yapar (41, 44).

Beslenme ile alınan kalsiyumun yaklaşık % 30'u ince barsaklardan absorbe edilir. Serum vitamin D düzeyi, besinin kaynağı, alınan kalsiyum tuzunun şekli emilimi etkilemekle birlikte, büyüme hormonu ve östrojenler barsaktan kalsiyum absorpsiyonu artırır, glukokortikoidler ve tiroid hormonu ise absorpsiyonu azaltır. Atılımı böbreklerden olur. % 98'si geri emilir, % 2'si idrarla atılır (37, 44).

Fosfat metabolizması

Fosfor (P) vücutta % 85'si hidroksiapatit şeklinde kemikte depo halde, geri kalanı da hücre zarında, hücre içinde ve serumda bulunur (43). Serum P düzeyi yaklaşık olarak hücre içindeki serbest P düzeyine eşittir (3-6 mg/dl). İnfantlarda ve erken çocukluk evresinde en yüksek (4-7 mg/dl), orta çocukluk çağı ve ergenlik esnasında erişkin düzeyler olan 2,5-4,5 mg/dl'a iner.

Beslenme ile alınan P emilimi duodenum ve jejunumdan pasif difüzyon veya Na bağımlı, kalsitriol ile uyarılabilen aktif transselüler yol ile olur. Böbrekte ise fosfatın % 85'i proksimal tubulden, geri kalanı ise distal tubulden geri emilir. PTH artışı, böbrekten fosfat geri emilimini azaltarak serum fosfatını düşürür (36, 37).

Parathormon (PTH)

Paratiroid bezinin ana hücrelerinden salgınır. Sentezini ve sekresyonu düzenleyici esas faktör kandaki iyonize Ca konsantrasyonudur. Normal serum PTH düzeyi 10-60 pg/ml kadar olup plazma yarı ömrü kısadır (2-5 dk).

PTH böbrekte proksimal ve distal tubülde fosfat geri emilimini baskılar, idrarla atılımını artırır. Ayrıca proksimal tübüllerde 1α hidroksilaz aktivitesini arttırarak 25 hidroksi vitamin D ($25(\text{OH})\text{D}$)'den 1,25 dihidroksi Vitamin D_3 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) sentezini uyarır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ise distal nefronda kalsiyum taşıyıcı proteinlerinin sayısını arttırır. Böylelikle kalsiyum geri emilimi artar (37, 44).

Kalsitonin

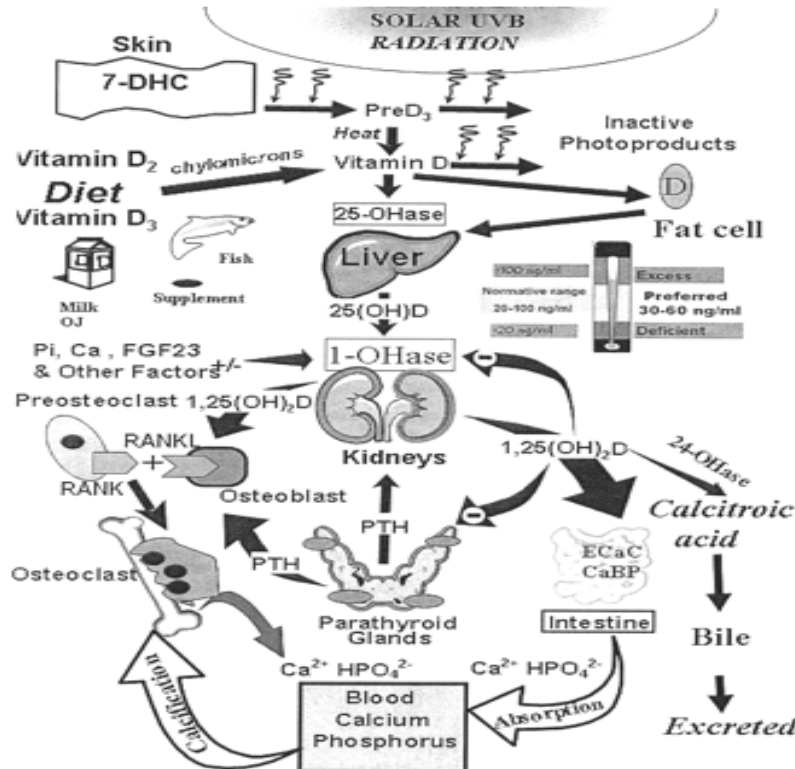
Parafoliküler tiroid bezi hücreleri tarafından yapılan hormondur. Kalsiyum düzeyi yükseldiğinde kalsitonin salınımı artar. Kalsitonin intestinal Ca absorpsiyonunu ve kemikteki osteoklastik aktiviteyi azaltır. Böbrekte Ca ve P atılımını ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ yapımını arttırır. Hiperkalsemi tedavisinde kullanılır (37).

D vitamini

Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol) olarak 2 farklı formu mevcuttur. İlk basamak güneş veya ultraviyole B ışınlarının etkisiyle, ciltte bulunan provitamin D (7-dehidrokolesterol)'nin vitamin D3'e dönüşmesidir. Diyetle alınan D2 ve D3 ise enterositlerden absorbe edilir. Hem deride yapılan hem diyetle alınan biyolojik olarak aktif olmayan D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınarak 25-hidroksilaz enzimi ile $25(\text{OH})\text{D}$ 'ye dönüşür. $25(\text{OH})\text{D}$ böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde 1-alfa hidroksilaz enzimi ile

aktif form olan $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ 'ye dönüşür. D vitamini ve metabolitleri 24-hidroksilaz enzimi tarafından inaktive edilerek safra yoluyla atılır. Serumda D vitamini değerlendirmek için en stabil ve en fazla bulunan, 3 haftalık yarı ömrü olan metaboliti $25(\text{OH}) \text{D}$ en uygun göstergedir.

D vitamini; ince barsaklardan Ca Emilimini arttırıp böbreklerden Ca kaybını azaltarak kan Ca düzeyini korur. İnce barsak ve böbreklerden P Emilimini uyarır. Kemiklerde hem osteoklast sayı ve aktivitesini arttırarak kemik rezorbsiyonuna neden olur hemde osteoblastları uyarır, osteokalsin ve ALP sentezi sağlayarak kemik mineralizasyonuna katkı sağlar. PTH sentezini inhibe eder (53,54). Ayrıca $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ 'nin hücre proliferasyonu ve anjiogenezi inhibe etme, renin üretimini inhibe etme ve insülin üretimini uyarma, nöromusküler iletimdeki görevi gibi biyolojik etkileri de vardır. Kemik iliğinde bulunan D vitamin reseptörleri aracılığıyla eritroid serinin progenitör hücrelerinde stimülasyona neden olduğu için hemoglobin düzeyini artırır. Doğal bağışıklık sistemini özellikle de makrofaj ve monositleri aktive eder (53, 54).



Şekil 4. D Vitamini Metabolizması (55). CaBP, Kalsiyum Bağlayıcı Protein; ECaC, Epitel Kanal Kalsiyumu; FGF23, Fibroblast Growth Faktör 23; Pi, İnorganik Fosfat; OJ, Portakal Suyu; PTH, Paratiroid Hormonu; UVB, Ultraviyole B.

2.3.6. Kemik mineral dansitesi ölçüm yöntemleri

Kemik mineral dansitesi (Bone Mineral Density: BMD) incelemesi; vücutta kemik turnoverini değerlendirmek amacıyla geliştirilen özellikle osteoporozun araştırılmasında kullanılan bir tanı yöntemidir. X ışınlı röntgen % 30 ile % 40 arasında mineral içeriği kaybedildikten sonra osteoporozu gösterir. Aksine, Dual Enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) % 2-5 kemik mineral kaybını tespit edebildiği için “altın standart” olmuştur (56).

Çocuklarda BMD inceleme endikasyonları;

1) Primer veya sekonder kemik hastalığı olanlar incelenebilir. Kronik inflamatuvar hastalıklar, endokrin bozukluklar, çocukluk çağı kanserleri veya böbrek haricinde yapılmış organ transplantasyonu gibi durumlarda BMD ilk muayenede, ilk başvuru sırasında ölçülmelidir.

2) Talasemi majorlu hastalarda BMD, kırık varlığında ve erken yaşta (10 yaşında) ölçülmelidir.

3) Serebral palsy gibi kronik immobilizasyon durumlarında BMD kırık varlığında ölçülmeli, kontraktür nedeniyle pozisyonlama güçlüğü varsa uygulanmamalıdır.

4) Kemik metabolizmasını da ilgilendiren aktif tedavi öncesi ve sonrası (antiepileptikler, steroidler, antidepresan, kumadin vb.) yapılabilir.

5) Osteoporoz nedeniyle farmakolojik tedavi başlanması düşünülen kişiler ve tedavi başlanmış kişilerde tedavi etkinliğinin takibi için kullanılabilir (57).

6) Sağlıklı çocuklarda DEXA çekim kararı kırık hikayesine göre alınır. Boy uzunluğundan daha alçak bir yerden düşme sonucunda gelişen alt ekstremitte tek bir uzun kemik kırığı, vertebral kompresyon kırığı ve üst ekstremitede iki veya daha fazla kemik kırığı varsa çekilebilir (44, 57).

Kemik dansitometrisi çekim işleminde DSÖ'nün osteoporoz tanısında önerdiği standart inceleme yöntemi, en sık kullanılan ve referans gösterilen yöntem DEXA'dır. DEXA çalışma prensibi çift enerjili X-ışınlarının kemiği geçerken bir kısmının kemik tarafından absorbsiyonu sonucu, kalan radyasyon miktarının hassas olarak ölçülmesi ve birim alanda absorbsiyona neden olan kemiğin mineral içeriğinin hesabına dayanır. Çevredeki yumuşak dokuların ölçümlere etkisini ortadan

kaldırmak için çift enerji kullanılır. Kemik mineral içeriğini gram ve kemik alanını cm^2 olarak ölçer. Kemik alanına düşen mineral yoğunluğu g/cm^2 olarak ölçülmektedir (58). Fakat DEXA sonuçları yorumlanırken T ve Z skorları kullanılır.

T skoru, hastanın BMD ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin referans BMD ölçümlerinin ortalamasına göre kıyaslamamanın standart sapmasıdır (43).

T skoru: hasta BMD- genç normal ortalama BMD

Standart sapma (genç normal)

Z skoru ise hastanın BMD ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki referans değerler ile kıyaslanıp kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunun ifadesidir.

Z skoru: hasta BMD- kendi yaş grubu ortalama BMD

Standart sapma (kendi yaş grubu)

T skoru çocuklarda doruk kemik kitlesine ulaşılmadığı için kullanılmamalıdır. Z skoru kullanılmalıdır. Eğer z skoru $-2,0$ 'nın altında ise 'kronolojik yaş için düşük BMD' veya 'yaş için beklenenden düşük BMD' şeklinde ifade edilir (57). Hastaların takiplerinde çekilen DEXA ölçümlerinde, T ya da Z skoru yerine BMD (g/cm^2) ölçümleri kıyaslanmalıdır (59). BMD değerlerinin değişmemiş olması tedavinin etkin olduğunu gösterir (60).

Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği (International Society for Clinical Densitometry-ISCN)'ne göre osteoporoz adolesan ve çocukta sadece BMD ölçümlerine göre tanımlanamaz. Fakat çocuk ve adolesanlarda lokal bir hastalık ya da yüksek enerjili travma olmadan, bir ya da daha fazla vertebrada kompresyon fraktürü olması osteoporoz bulgusudur (58). Vertebra kompresyon fraktürü yokluğunda ise, osteoporoz tanısı için BMD Z-skoru $\leq -2,0$ ve klinik olarak belirgin fraktür öyküsü olmalıdır. Fraktür kriteri olarak 10 yaşına kadar iki ya da daha fazla uzun kemik kırığı ve/veya 19 yaşına kadar üç ya da daha fazla uzun kemik kırığı gösterilir. Ayrıca BMD Z-skoru $> -2,0$ olması demek fragilite ve artmış fraktür riskini dışlamamaktadır (58, 61).

Kemik kitlesi fraktür riskinin en önemli belirleyicisidir ve DEXA ile ölçülen BMD'nin gelecekteki fraktür gelişme riskini öngörme değeri çok yüksektir. BMD değeri azaldıkça fraktür riski artar. BMD'nin erişkinde lumbal vertebralarda her bir standart sapmalık azalması, kırık riskinde 2,3 kat artışa, femur boynunda ise 2,6 kat artışa neden olmaktadır. Fakat çocuklarda BMD değerlerinin fraktür riski ile ilişkisi

hakkında yeterli veriler hala sağlanamamıştır. Bu yüzden terapötik müdahaleler tek bir ölçüme göre yapılmamalıdır (57). BMD ile kırılma riski arasındaki ilişki açıkça ortaya konurken, riski değerlendirmek için yalnızca BMD kullanılması önerilmemektedir. Özgüllüğü yüksek olmasına rağmen, duyarlılık düşüktür (6). Kemik dansitometresi ile osteoporoz ve osteomalazi ayırlamaz. Metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısında kemik biyopsi ile tanıya gidilebilir (60). DEXA ilaçların neden olduğu BMD değişikliklerini de değerlendirebilmektedir, fakat cihazın sensitivitesine bağlı olarak, BMD kayıplarının ölçülebilir olması için en az 6-12 aylık tedavi alımı olması gereklidir. Z-skoru osteoporozun sekonder nedenlerini gösterebilir fakat ilaçlara bağlı gelişen osteoporoz üzerinde güvenilirliği kesin olarak kanıtlanmamıştır (43).

Çocuklarda ölçüm için önerilen bölgeler posterior-anterior lumbal vertebralar ve kafa hariç tüm vücut dansitometrisidir. Çocukluk döneminde henüz doruk kemik kütleline ulaşılmamıştır. Bu yüzden femur proksimali, iskelet sistemi gelişimindeki varyasyonlar nedeniyle çocukta güvenilir ölçüm yeri değildir (58).

Ölçüm sıklığı hastanın klinik bulgularına göre tespit edilir. Uygulanan tedavi etkinliğinin takibinde bir yıl, stabil seyreden hastalık halinde daha uzun aralıklarla takip yeterli olur. Kemik mineral kaybını hızlandıran steroid gibi ilaçlar kullanan hastalarda 3 aydan az olmamak üzere daha sık aralıklarla takip önerilir. Çocuk ve adolesanda takip amaçlı BMD ölçümlerinde takip aralığı en az 6 ay olmalıdır (57).

DEXA uygulama esnasında hastanın aldığı radyasyon dozu görüntü sayısı, hastanın kilosu, vücut kitle indeksi, cihazın tasarımı, tüp akımı, ışın filtrasyonu, görüntüleme hızı, uzunluğu ve genişliği gibi birçok parametreye bağlı olarak değişmekle birlikte çok düşük düzeyde olup, 1-10 μSv (MikroSievert)'tir (58,62). Akciğer grafisi dozunun 1/10'u kadardır. Alınan günlük doğal radyasyon dozu 7 μSv düzeyinde olduğu için diğer tetkiklere nazaran çok düşük olduğu aşikardır (57).

Şekil 5. DEXA cihazı.



2.4. Anti-epileptik İlaçların Kemik Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Epilepsili çocuklar, tedavilerinin doğrudan etkileri ve ayrıca güneş ışığından mahrum kalma, düşük D vitamini düzeyleri, fiziksel aktivite eksikliği, genetik ve etnik faktörler, hormonal durum, kalsiyum ve D vitamini alımı ve ağırlık gibi diğer faktörler ve ek birçok faktörden dolayı kemik sağlığı açısından risk altındadır (63, 64, 65). Erkek cinsiyet, genç yaş ve daha uzun AEİ kullanım süresi ve dozu BMD'yi olumsuz yönde etkilediği bulunmuştur (64, 66).

AEİ'lerin kemik yoğunluğu üzerine olumsuz etkileri henüz tam olarak netleştirilmemiş olmakla birlikte BMD azaltıcı ve fraktür riskini artırıcı pek çok mekanizmayı etkilediği ileri sürülmüştür. Sitokrom p450 enzim indüksiyonu ya da inhibisyonu, D vitamini metabolizmasının artışı, kemik turnoverinin artışı, barsak Ca absorpsiyonunun azalması, idrar Ca atılımının azalması ve PTH direnci meydana getirmesi tespit edilen mekanizmalar olarak sayılabilir (67, 68). Ayrıca seks steroid metabolizma değişiklikleri ve K vitamini eksikliği gibi farklı mekanizmalar yoluyla da kemikleri etkileyebilirler (67). Hipokalsemi, hipofosfatemi, düşük D vitamin düzeyleri, ALP ve PTH artışı şeklinde sonuçlanır.

AEİ kemik metabolizması üzerindeki etkileri özetle:

*D vitamini inhibisyonu: Fenitoin ve karbamazepin karaciğer enzim indüksiyonu yaparak; fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital pregnan X reseptör (PXR) aktivasyonu ile D vitaminini inhibe eder. Karaciğerde CYP24A1 enzimlerinin indüksiyonu ile D vitamininin inaktif metabolitlere dönüşümü artar (43).

*Kalsiyum metabolizma değişiklikleri: VPA barsak katyon transportunu azaltarak vitamin D'ye bağlı kalsiyum absorpsiyonunun azalmasına neden olur.

*PTH düzeyinde artış: Fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin vitamin D yetersizliği ve PTH hücrel düzeyde direnç oluşturarak etki eder.

*Fenitoin ve fenobarbital vitamin K eksikliğine neden olarak çok farklı kemik yapım proteinlerinin posttranslasyonel karboksilasyonunda bozukluğa neden olur.

*Kalsitonin düzeyinde düşmeye neden olurlar.

*İdrar Ca sekresyonunu arttırırlar.

*Karbamazepin, fenitoin ve VPA seks steroidleri ve seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) metabolizmasında değişiklikler yaparak etki eder. Leydig hücrelerinde testosteron yapımı azalır. SHBG artarak, serbest androstenedion,

testosteron ve estradiol seviyesinde azalma ve dolayısıyla aromataz aktivitesinde gereken androjenleri azaltarak kemik yıkımını artırır.

*Homosistein düzeyini artırarak, büyüme faktörlerinde azaltarak indirek olarak da kemik metabolizmasına etkileyebilirler (67).

Valproat sitokrom P450 enzim inhibitörü olmasına rağmen, kemik turnover markerlerini arttırdığı, osteoblastları direk inhibe ettiği ve karaciğer mitokondrisinde D vitamini üzerindeki 25-hidroksilaz aktivitesini inhibe ettiği için farklı mekanizmalar ile de kemik üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir (1, 65, 69-79).

Fenobarbital hepatik sitokrom p450 enzimini indükleyerek D vitamini katabolizması arttırdığı ve intestinal kalsiyum emilimini azaltarak hipokalsemiye neden olduğu bu etki ile hiperparatiroidizm ve kemik demineralizasyonuna yol açtığı bilinmektedir (80-82).

AEİ ile ilişkili kemik kaybı risk faktörleri olarak yaş (çocuklar ve yaşlılar), cinsiyet, kronik ilaç kullanımı, epilepsi ile ilişkili yan etkiler (depresyon, serebral palsi, travma yatkınlığı vb.), politerapi, sigara ve alkol alımı, ailede osteoporoz gibi kemik bozukluklarının öyküsü, kırık hikayesi, zayıf beslenme ve sedanter yaşam tarzı sayılabilir (83).

Osteomalazi: Kemik korteks ve trabekülanın mineralizasyon bozukluğu olup kemik ağrıları ve kas güçsüzlükleri gibi şikayetlerle başvururlar. Büyüme durduktan sonra oluştuğu için sadece kemik dokusu etkilenmiştir. Laboratuar bulgularında Ca, P ve aktif D vitamini düşüktür.

Rikets: Büyüme çağında epifizyal füzyondan önce mineral ve vitamin eksikliğine bağlı oluşan osteoid doku artışı, epifizyel plağın mineralizasyon bozukluğu ve deformasyonu ile ortaya çıkan kemiğin metabolik hastalığıdır. Hastalık 3 evrede değerlendirilir. İlk evre osteopeni ve hipokalsemi olur. İkinci evrede D vitamini düşer, PTH'un yükseldiği görülür. Artmış PTH kemikten kalsiyum mobilizasyonu yapar ve hipokalseminin düzelmesini sağlar. ALP artar. Üçüncü evrede kemik değişiklikleri belirginleşir ve hipokalsemi tekrar gelişir. Hipofosfatemi görülür. PTH ve ALP daha da artar (44).

Osteoporoz: Ciddi ağrı, kırık ve tedavi edilmezse hareket kısıtlılığına neden olabilen bir hastalıktır. Çocukluk çağında net olarak tanımlanamamakla beraber kemik mineral dansitesinin < -2 SD olması ve patolojik kemik kırığı sayısına dayandırılarak ifade edilebilir. Çocukluk çağında gelişen kemik mineral yoğunluğunda azalma erişkin dönemde osteoporoz riskini arttıracaktır (44).

Epilepsi hastalarında iyi bir anamnez alınmalı, osteoporoz riskinin yüksek olduğu düşünülenlerde eski anti-epileptik ilaçların yerine kemik üzerine daha güvenilir olan yeni anti-epileptik ilaçlar verilmelidir. Belirli anti-epileptik ilaçlar D vitamini eksikliğine neden oldukları için 25(OH)D düzeyleri takip edilmeli, gerektiğinde D vitamini alımı sağlanmalıdır (43). AEİ kullanan hastalarda tespit edilen biyokimyasal anormallikler Tablo 8’de gösterilmiştir (84).

Tablo 8. AEİ alanlarda biyokimyasal değişiklikler.

Kalsiyum	Serum seviyesinde azalma
Fosfat	Serum seviyesinde azalma
25(OH) D seviyeleri	Serum seviyesinde azalma
PTH	Serum seviyesinde artma
Kemik yapım markerleri	Serum seviyesinde artma
Kemik yıkım markerleri	Serum ve idrar seviyesinde artma

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim dalı Laboratuvarı tarafından yürütüldü. Bu çalışma için Düzce Üniversitesi Etik Kurulu 17.04.2017 tarih ve 2017/07 karar numarası ile ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 18.05.2017 tarih ve 93189304-514.05.01-E.108347 sayı ile onayları alındı. Bu çalışma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Kurulu tarafından 21.07.2017 tarih ve 2017.04.03.602 proje numarası ile desteklendi.

3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine epilepsi tanısıyla başvuran, valproik asit (VPA), karbamazepin (CBZ) ve fenobarbital (PB) etken maddeli ilaçlardan birini en az 6 aydır kullanan, kliniğimizde çalışan ve araştırma ekibi içinde yer almayan hekimler tarafından veya başka merkezlerde çalışan hekimler tarafından tedavisi yürütülen, yaşları 2–18 arasında değişen, aşağıda belirtilen çalışma kriterlerine uyan 52 kız, 59 erkek, toplam 111 çocuk hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara herhangi ilave bir anti-epileptik ilaç tedavisi uygulanmadı, takip ve tedavi yürüten hekimin önerdiği ilacın adına, dozuna, kullanım şekline, miktarına vb. hiçbir şekilde müdahale edilmedi ve rutinde kullandığı ilaç düzeyi gözlemsel ilaç çalışması olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara ilk önce detaylı bilgilendirme yapıp, bilgilendirme olur formları hem hekim, hem de hasta ve hastanın velisi tarafından birer nüsha kendilerinde kalacak şekilde imza altına alındı ve hasta bilgi formu dolduruldu.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri:

- a) 2 yaş ile 18 yaş arasındaki epilepsi tanısı nedeniyle en az 6 aydır ilaç kullanmakta olan hastalar dahil edildi.
- b) Günlük aktivitelerini yapabilen,
- c) Normal diyet ile beslenen,

d) Kalsiyum metabolizmasını etkileyen herhangi bir ilaç almayan ve kalsiyum metabolizmasını etkileyen herhangi bir hastalığı olmayan,

e) Birden fazla anti-epileptik ilaç kullanımı olmayan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri:

a) İki yaştan altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

b) Günlük aktivitelerini yapamayan,

c) Özel diyet ile beslenen,

d) Kalsiyum metabolizmasını etkileyen herhangi bir ilaç kullanan ve kalsiyum metabolizmasını etkileyen herhangi bir hastalığı olan,

e) Birden fazla anti-epileptik ilaç kullanan,

f) Serebral palsi (CP) tanısı olan hastalar günlük aktivitelerinde kısıtlama yaşadıkları, özel diyet mama ile beslenebildikleri, ek ilaç veya birden fazla ilaç kullanımlarının olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Çalışma Örneklerinin Toplanması ve Analiz Yöntemleri:

Çalışmaya dahil edilen hastaların poliklinikte rutin kontrol sırasında alınan kan numuneleri önce Düzce Üniversitesi Merkez Laboratuvarında Beckmann Coulter Au680 isimli biyokimya cihazında çalışılarak serum Ca, P, ALP değerleri, daha sonra aynı kan numuneleri Beckmann Coulter DxI 600 isimli hormon cihazında çalışılarak PTH ve 25(OH)D değerleri elde edildi. Aynı laboratuvar da idrar numuneleri ise Urised isimli cihazda çalışılarak idrarda Ca ve idrar kreatinin değerleri elde edildi. Hastalardan kan numunesi alındığı gün anti-epileptik ilacını almamış olmasına, sabah aç iken kan numunesi vermiş olmasına ve mümkün olduğunca sabah ilk idrarı vermiş olmasına dikkat edildi.

Düzce Üniversitesi Merkez Laboratuvarında çalışılmış olan kan numuneleri Düzce Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalında Shimadzu DGU-20A3R ve Shimadzu Upgrade with UF-Lens LC-MS/MS 8030/8040 isimli LC-MS/MS cihazıyla çalışılarak fenobarbital, valproik asit ve karbamazepinin serumdaki ilaç düzeyleri kantitatif olarak ölçüldü. Bu amaçla literatür eşliğinde aşağıdaki yöntem uygulandı (85-87).

Öncelikle serumdan ekstraksiyon yapıldı. Bu amaçla 500 µL seruma 250 µL metanol ve 250 µL asetronitril eklenerek 1 dk vortekste karıştırıldı. 5 dk 14500 rpm'de

santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant alınarak 0,22 µm filtreden geçirilip 10 µL LC-MS/MS cihazına enjekte edildi. Bu 3 ilacın standartları Sigma'dan temin edilerek kullanıldı. İlaçlar için analiz yöntemleri ayrı ayrı geliştirildikten sonra yöntemler birleştirilerek simultane analiz yapıldı. Analiz sonunda gönüllülerden alınan serumlardan elde edilen sonuçlar kalibrasyon grafiğinde yerine konarak kantitatif sonuç verildi.

Hastalar kan ve idrar numuneleri alındıktan sonra, kemik dansitometrisi çekilmesi için çekim odasına yönlendirildi. DEXA adlı General Electric markalı Lunar DPX Modeli, seri numarası 73789/TAEK24139, lisans numarası 7244-001-001-001-KB-21-L olan cihaza yaş, ağırlık ve boy bilgileri tanımlanarak tüm vücut dansitometrisi çekilmiş olup z skoru ve BMD sonuçları normal pediatrik standartları ile otomatik olarak karşılaştırılarak elde edildi DEXA kemik kaybının ölçümünde çabuk, acısız ve ağrısız bir işlemdir. DEXA çekimi sırasında sabit durmayan hastalara herhangi bir anestezi sedasyon verilmeyip, hastalar sakinleştirilip veya uyutulup çekim yapıldı.

Bütün veriler her bir hasta için hazırlanmış olan dosyada muhafaza edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testiyle incelendi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis test ve anlamlı farklılık görülmesi durumunda ardından Dunn post hoc test ile yapıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkiler Pearson Chi-Square test ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için frekans ve yüzde şeklinde verildi. Sürekli değişkenlerin korelasyonu Spearman korelasyon analizi ile incelendi. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapıldı ve istatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak dikkate alındı.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, yaşları 2-18 arasında değişen, 52'si (% 46,8) kız, 59'u (% 53,1) erkek toplam 111 olgu alındı. 35 (% 51,5) erkek, 33 (% 48,5) kız, toplam 68 (% 61,2) olgu VPA etken maddeli ilacı; 15 (%57,7) erkek, 11 (% 42,3) kız, toplam 26 (% 23,4) olgu CBZ etken maddeli ilacı; 9 (% 52,9) erkek, 8 (% 47,1) kız toplam 17 (% 15,3) olgu PB etken maddeli ilacı kullanmaktaydı. Cinsiyet açısından VPA, CBZ ve PB kullanımını olarak 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,864$) (Tablo 9). Tüm olguların beslenme ve fizik muayeneleri doğaldı.

Olguların yaşları incelendiğinde VPA kullanan olguların yaşları 2 ile 18 yıl arasında değişmekte olup ortanca değeri 7,5 yıl olarak, CBZ kullanan olguların yaşları 4 ile 18 yıl arasında değişmekte olup ortanca değeri 12,5 yıl olarak, PB kullanan olguların yaşları 2 ile 15 yıl arasında değişmekte olup ortanca değeri 3 yıl olarak saptandı. Olguların başvuru anındaki yaş özellikleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 9).

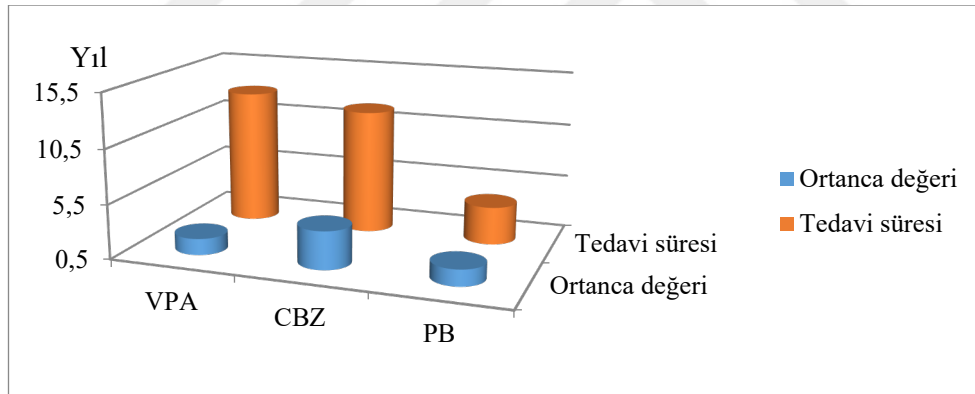
Olguların tanı yaşları incelendiğinde VPA kullanan olguların tanı yaşı 0,2 ile 15 yıl arasında değişmekte olup ortanca değeri 4,0 yıl olarak, CBZ kullanan olguların tanı yaşları 0,5 ile 17 yıl arasında değişmekte olup ortanca değeri 5,0 yıl olarak, PB kullanan olguların tanı yaşları 0,5 ile 3 yıl arasında değişmekte olup ortanca değeri 1,0 yıl olarak tespit edildi. Olguların tanı yaşları açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Olguların kullandıkları ilaçların yıl olarak tedavi süreleri incelendiğinde VPA kullanan olguların kullanım süresi 0,5 ile 13 yıl arasında değişmekle birlikte, ortanca değer olarak 2 yıldır kullandığı saptandı. Karbamazepin kullanan olguların tedavi süreleri ise 0,5 ile 12 yıl arasında değişmekle birlikte ortanca değer olarak 4 yıldır ilaç kullandığı, PB kullanan olguların tedavi süreleri ise 0,5 ile 4 yıl arasında değişmekle birlikte ortanca değer olarak 2 yıldır ilaç kullandığı saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,022$) (Şekil 6) (Tablo 9).

Tablo 9: Olguların kullandığı ilacın etken maddesine göre grupların demografik özelliklerin karşılaştırılması.

	Valproik asit (n=68) (%)	Karbamazepin (n=26) (%)	Fenobarbital (n=17) (%)	p
Cinsiyet,				
Erkek	35 (51,5)	15 (57,7)	9 (52,9)	0,864
Kız	33 (48,5)	11 (42,3)	8 (47,1)	
Yaş (yıl)				
Ortanca(min.-maks.)	7,5 ^a (2-18)	12,5 ^b (4-18)	3,0 ^c (2-15)	<0,001
Tanı yaşı (yıl)				
Ortanca(min.-maks.)	4,0 (0,2-15)	5,0 (0,5-17)	1,0 (0,5-3)	<0,001
Tedavi süresi (yıl)				
Ortanca(min.-maks.)	2,0 ^{ab} (0,5-13,0)	4,0 ^a (0,5-12,0)	2,0 ^b (0,5-4,0)	0,022

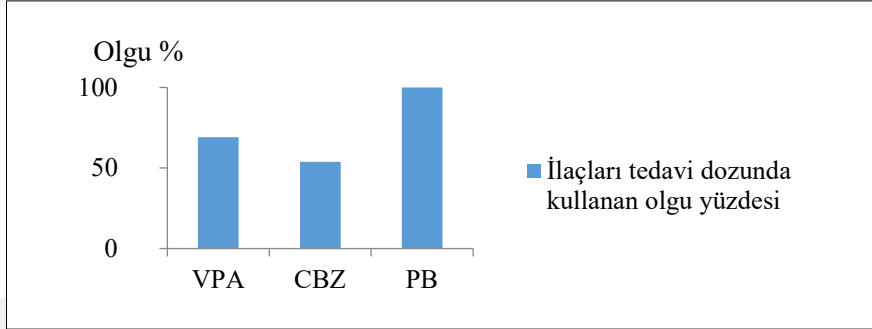
a, b, c: Üst simge olarak kullanılan harflerin her biri gruplar arasında 0,05 düzeyinde anlamlı farklılığı belirtir.



Şekil 6. Gruplarda kullanılan etken maddelerin kullanıldıkları yıl olarak tedavi süresi ve ortanca değerleri.

Olguların kullandıkları etken maddeye göre mg/kg/gün cinsinden günlük dozları incelendiğinde VPA kullanan olguların 6,6 mg/kg/gün ile 42 mg/kg/gün (Tedavi doz aralığı: 15-60 mg/kg/gün) arasında ilaç kullandığı ve ortanca değeri 20 mg/kg/gün olduğu tespit edildi. 68 olgunun 21'i (% 30,8) düşük dozda ilaç kullanmaktaydı. Karbamazepin değerleri incelendiğinde olguların 4,7 mg/kg/gün ile 21,1 mg/kg/gün (Tedavi doz aralığı: 10-30 mg/kg/gün) arasında ilaç kullandığı ve ortanca değerinin 10 mg/kg/gün olduğu tespit edildi. Karbamazepin kullanan 26 olgudan 12'si (% 46,1) düşük dozda ilaç kullanmaktaydı. Bu hastaların nöbetleri

kullanılan dozlarda kontrol altında idi. Fenobarbital değerleri incelendiğinde olguların 1,5 mg/kg/gün ile 5,8 mg/kg/gün (Tedavi doz aralığı: 1-5 yaş: 6-8 mg/kg/gün; 6-12 yaş: 4-6 mg/kg/gün; >12 yaş: 1-3 mg/kg/gün) arasında ilaç kullandığı ve ortanca değerin 4 mg/kg/gün olduğu tespit edildi. Fenobarbital kullanan olguların tamamının (% 100) doz aralığı tedavi doz aralığında bulundu (Şekil 7).



Şekil 7: İlaçları tedavi dozunda kullanan olguların yüzde olarak karşılaştırılması.

4.2. Biyokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi

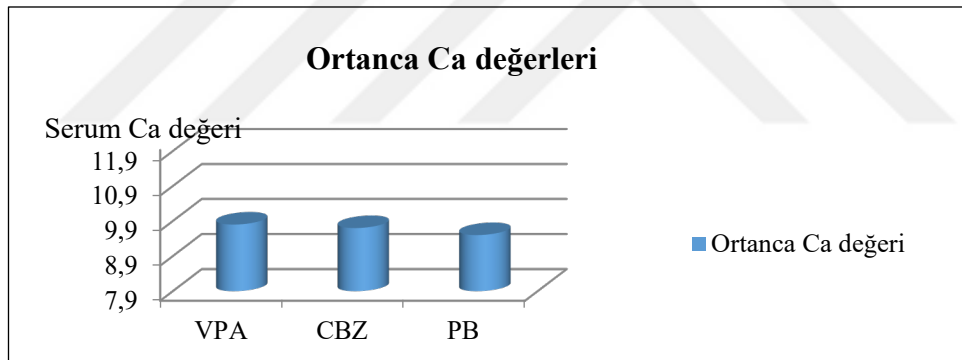
Tablo 10. VPA, CBZ ve PB biyokimyasal değerlerine etkisinin karşılaştırılması.

	Valproik asit (n=68)	Karbamazepin (n=26)	Fenobarbital (n=17)	p
Kalsiyum (mg/dl) Ortanca(min.- maks.)	9,8 (7,9-11,0)	9,7 (8,8-10,9)	9,5 (9,0-12,2)	0,091
Fosfor (mg/dl) Ortanca(min.- maks.)	4,7 (3,0-6,1)	4,6 (3,0-6,0)	4,7 (3,7-5,3)	0,742
Alkalen fosfataz (µ/L) Ortanca(min.- maks.)	175 ^a (5-394)	225 ^a (5-563)	265 ^b (158-1376)	0,001
Parathormon (pg/ml) Ortanca(min.- maks.)	37,2 (10,2-134,4)	44,7 (19,7-117,7)	41,6 (13,0-95,8)	0,154
25(OH)D (ng/ml) Ortanca(min.- maks.)	14,6 ^{ab} (6,7-40,3)	10,7 ^a (7,0-32,3)	19,4 ^b (7,0-31,6)	0,018
İdrar kalsiyum/kreatinin Ortanca(min.- maks.)	0,029 (0,002-0,266)	0,034 (0,02-0,132)	0,057 (0,012-0,52)	0,260
Kemik z-skor Ortanca(min.- maks.)	0,5 (-2,5-3,4)	0,0 (-1,7-2,3)	0,0 (0,0-0,7)	0,556
BMD (gr/cm²) Ortanca(min.- maks.)	0,94 ^a (0,76-1,34)	0,89 ^a (0,76-1,24)	0,79 ^b (0,74-0,87)	0,001

a, b, c: Üst simge olarak kullanılan harflerin her biri gruplar arasında 0,05 düzeyinde anlamlı farklılığı belirtir.

4.2.1. Kalsiyum sonuçlarının değerlendirilmesi

Kalsiyum değerleri VPA kullanan grupta 7,9 mg/dl ile 11 mg/dl arasında değişmekle birlikte ortalanca değeri olarak 9,8 mg/dl olarak saptandı. Valproik asit kullanan 68 olgudan yaş aralıklarına göre değişen normal referans aralıkları (2 yaş-12 yaş: 8,8–10,8 mg/dl; 12-18 yaş: 8,4–10,2 mg/dl) baz alınarak 1 olguda (% 1,4) hipokalsemi, 7 olguda (% 10,2) hiperkalsemi saptandı. Karbamazepin kullanan grupta ise serum Ca değeri 8,8 mg/dl ile 10,9 mg/dl arasında değişmekle birlikte ortalanca değeri 9,7 mg/dl olarak saptandı. Karbamazepin kullanan 26 olgudan 4'ünde (% 15,3) hiperkalsemi saptandı, hiçbir olguda hipokalsemi saptanmadı. Fenobarbital kullanan grupta ise serum Ca değeri 9,0 mg/dl ile 12,2 mg/dl arasında değişmekle birlikte ortalanca değer 9,5 mg/dl olarak saptandı (Şekil 8). Fenobarbital kullanan 17 olgudan 1 olguda (% 5,8) hiperkalsemi saptandı, hiçbir olguda hipokalsemi saptanmadı. Kalsiyum değerleri açısından her üç grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,091$) (Tablo 10).

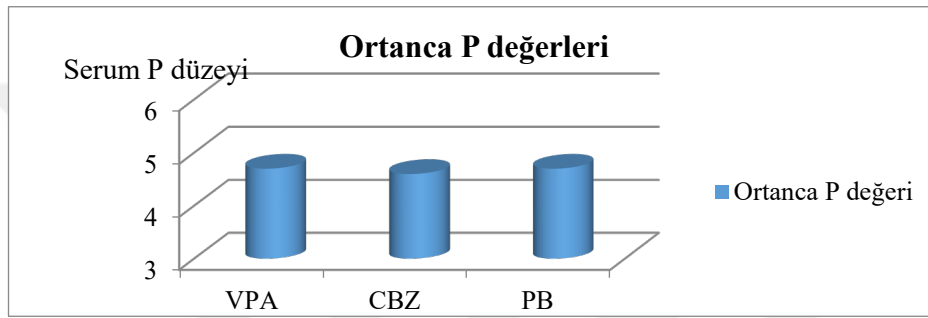


Şekil 8. VPA, CBZ ve PB alan olguların serum Ca değerleri ortalanca değerlerinin karşılaştırılması.

4.2.2. Fosfor sonuçlarının değerlendirilmesi

Fosfor değerleri VPA kullanan grupta 3,0 mg/dl ile 6,1 mg/dl arasında değişmekle birlikte ortalanca değeri olarak 4,7 mg/dl olarak saptandı. Valproik asit kullanan 68 olgudan yaş aralıklarına göre değişen normal referans aralıkları (0- 9 gün: 4,5-9,0 mg/dl; 10 günlük-24 ay: 4,0-6,5 mg/dl; 3 yaş-9 yaş: 3,2 – 5,8 mg/dl; 10 - 15 yaş: 3,3–5,4 mg/dl; >15 yaş: 2,4- 4,4 mg/dl) baz alınarak 4 olguda (% 5,8) hiperfosfatemi saptandı, hiçbir olguda hipofosfatemi saptanmadı. Karbamazepin

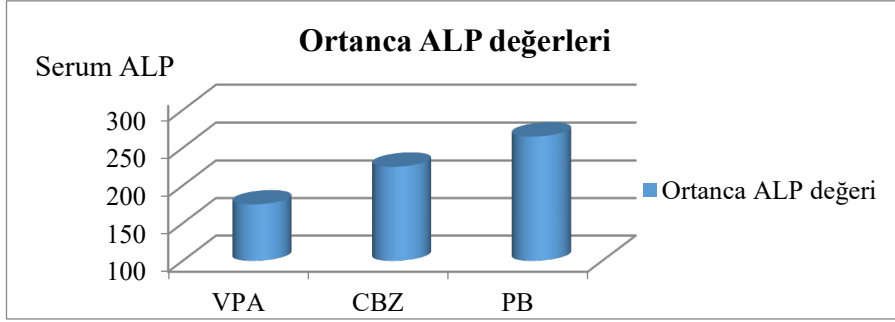
kullanan grupta serum P değerleri 3,0 mg/dl ile 6,0 mg/dl arasında değişmekle birlikte ortanca değeri olarak 4,6 mg/dl olarak saptandı. Karbamazepin kullanan 26 olgudan 3 olguda (% 11,5) hiperfosfatemi saptandı, hiçbir olguda hipofosfatemi saptanmadı. Fenobarbital kullanan grupta ise serum P değerleri 3,7 mg/dl ile 5,3 mg/dl arasında değişmekle birlikte ortanca değeri olarak 4,7 mg/dl olarak saptandı (Şekil 9). Fenobarbital kullanan 17 olgudan hiçbir olguda hiperfosfatemi saptanmadı, 1 olguda (% 5,8) hipofosfatemi saptandı. Serum P değerleri üç grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,742$) (Tablo 10).



Şekil 9. VPA, CBZ ve PB alan olguların serum P değerleri ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

4.2.3. ALP sonuçlarının değerlendirilmesi

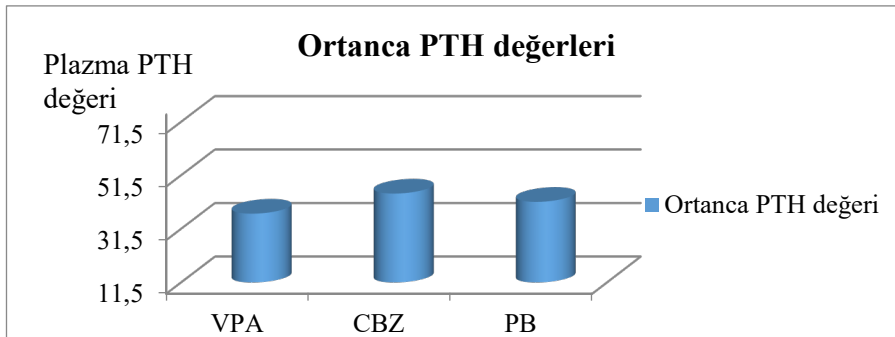
ALP değerleri VPA kullanan grupta 5 μ /L ile 394 μ /L arasında değişmekle birlikte ortanca değeri olarak 175 μ /L olarak saptandı. Valproik asit kullanan 68 olgudan normal referans aralıkları baz alınarak 4 olguda (% 5,8) hiperfosfatazya saptandı, 10 olguda (% 14,7) hipofosfatazya saptandı. Karbamazepin kullanan grupta serum ALP düzeyi 5 μ /L ile 563 μ /L arasında değişmekle birlikte ortanca değeri olarak 225 μ /L olarak saptandı. Karbamazepin kullanan 26 olgudan 4 olguda (% 15,3) hiperfosfatazya, 4 olguda (% 15,3) hipofosfatazya saptandı. Fenobarbital kullanan grupta ise serum ALP düzeyi 158 μ /L ile 1376 μ /L arasında değişmekle birlikte ortanca değeri 265 μ /L olarak saptandı (Şekil 10). Fenobarbital kullanan 17 olgudan 2 olguda (% 11,7) hiperfosfatazya saptandı, hiçbir olguda hipofosfatazya saptanmadı. ALP değerleri üç grup arasında karşılaştırıldığında yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı ($p=0,001$) (Tablo 10).



Şekil 10. VPA, CBZ ve PB alan olguların serum ALP ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

4.2.4. PTH sonuçlarının değerlendirilmesi

Plazma PTH değerleri VPA kullanan grupta 10,2 pg/ml ile 134,4 pg/ml arasında değişmekle birlikte ortanca değeri 37,2 pg/ml olarak saptandı. Normal değer aralığı 11,5-78,4 pg/ml arasında değişmekle birlikte VPA kullanan 68 olgudan 5 olguda (% 7,3) PTH yüksekliği, 1 olguda (% 1,4) PTH düşüklüğü saptandı. Karbamazepin kullanan grupta plazma PTH düzeyi 19,7 pg/ml ile 117,7 pg/ml arasında değişmekle birlikte ortanca değeri 44,7 pg/ml olarak saptandı. Karbamazepin kullanan 26 olgudan 3 olguda (% 11,5) PTH yüksekliği saptandı ve hiçbir olguda PTH düşüklüğü saptanmadı. Fenobarbital kullanan grupta ise plazma PTH düzeyi 13,0 pg/ml ile 95,8 pg/ml arasında değişmekle birlikte ortanca değeri 41,6 pg/ml olarak saptandı (Şekil 11). Fenobarbital kullanan 17 olgudan 1 olguda (% 5,8) PTH yüksekliği saptandı ve hiçbir olguda PTH düşüklüğü saptanmadı. Plazma PTH değerlerini üç grup arasında karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,154$) (Tablo 10).



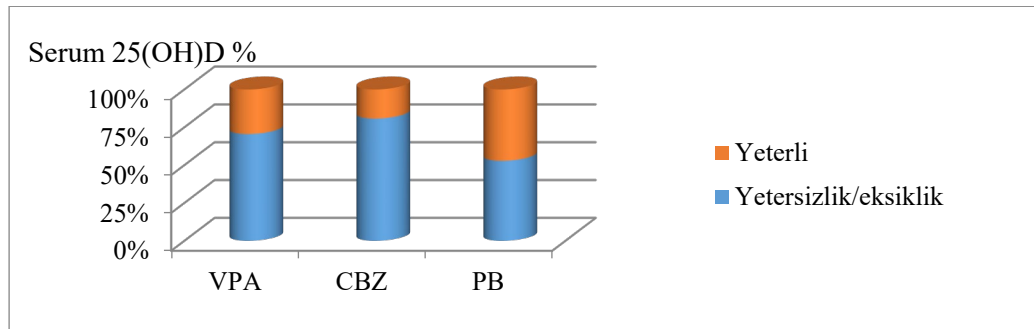
Şekil 11. VPA, CBZ ve PB alan olguların serum PTH ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

4.2.5. 25(OH)D sonuçlarının değerlendirilmesi

Plazma 25(OH)D değerleri VPA kullanan grupta 6,7 ng/ml ile 40,3 ng/ml arasında değişmekle birlikte ortanca değeri 14,6 ng/ml olarak saptandı. Karbamazepin kullanan grupta ise plazma 25(OH)D düzeyi 7,0 ng/ml ile 32,3 ng/ml arasında değişmekle birlikte ortanca değeri olarak 10,7 ng/ml olarak saptandı. Fenobarbital kullanan grupta ise plazma 25(OH)D düzeyi 7,0 ng/ml ile 31,6 ng/ml arasında değişmekle birlikte ortanca değeri olarak 19,4 ng/ml olarak saptandı. Plazma 25(OH)D değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,018$) (Tablo 10). Plazma 25(OH)D düzey aralıkları >20 ng/ml ise yeterli, 12-20 ng/ml yetersizlik; 5-12 ng/ml eksiklik, <5 ng/ml ise ağır eksiklik arasında değişmekle birlikte VPA kullanan 68 olgudan 20 olguda (% 29,4) yeterli düzey D vitamini, 48 olguda (% 70,6) yetersizlik/eksiklik saptandı. Karbamazepin kullanan 26 olgudan 5 olguda (% 19,2) yeterli düzey D vitamini, 21 olguda (% 80,8) yetersizlik/eksiklik saptandı. Fenobarbital kullanan 17 olgudan 8 olguda (% 47,1) yeterli düzey D vitamini, 9 olguda (% 52,9) yetersizlik/eksiklik saptandı. D vitamini yeterlilik ve yetersizlik/eksiklik olarak üç grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,148$) (Şekil 12) (Tablo 11).

Tablo 11. VPA, CBZ ve PB alan olgularda plazma 25(OH)D düzeylerinin karşılaştırılması.

Plazma 25(OH)D düzeyi	Valproik asit (n=68) (%)	Karbamazepin (n=26) (%)	Fenobarbital (n=17) (%)	p
Yeterli	20 (29,4)	5 (19,2)	8 (47,1)	0,148
Yetersizlik/eksiklik	48 (70,6)	21 (80,8)	9 (52,9)	



Şekil 12. VPA, CBZ ve PB alan olgularda serum 25(OH)D düzeylerinin yüzde olarak karşılaştırılması.

4.2.6. İdrar Ca / kreatinin sonuçlarının değerlendirilmesi

İdrar Ca / kreatinin oranı süt çocuğunda $< 0,5$, çocukluk döneminde $<0,2$ olması normal, bu sonuçların üzerinde olması hiperkalsiüriyi düşündürür. Her üç etken maddeyi kullanan tüm olgu grupları karşılaştırıldığında VPA (% 1,4) ve PB (% 5,8) alan olgulardan birer olguda idrar Ca/ kreatinin oranları üst sınırdı bulundu. İdrar Ca/ kreatinin değerleri üç grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,260$) (Tablo 10).

4.3. Kemik Dansitometri Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Kemik dansitometrisi z skoru sonuçlarına göre VPA kullanan 68 olgudan 50 (% 73,5) olguda DEXA çekilebildi, 1 (% 2) olguda ‘yaş için beklenenden düşük BMD’ olarak nitelendirilen z skoru -2 SD altında bulundu. 4 (% 8) olguda z skoru -1 ile -2 SD arasında tespit edildi. Karbamazepin kullanan 26 olgudan 23 (% 88,4) olguda DEXA çekilebildi, hiçbir olguda z skoru -2 SD altında tespit edilmedi, 4 olguda (% 17,3) z skoru -1 ile -2 SD arasında tespit edildi. Fenobarbital kullanan 17 olgudan 9 (% 52,9) olguda DEXA çekilebildi, 9 olguda normal (% 100) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0, 556$) (Tablo 10).

BMD değerleri olarak 3 grup incelendiğinde BMD değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Fenobarbital alan grubun BMD değerlerinin en düşük seviyede olduğu, VPA alan grupta ise BMD değerlerinin en yüksek düzeyde olduğu saptandı.

4.4. Gruplara Göre Korelasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Valproik asit ($n=68$) alan grupta olguların kullandığı ilaç dozu, günlük total doz ve kanda farmakolojik olarak tespit edilen doz parametrelerinin korelasyonu değerlendirildiğinde olguların kullandığı tedavi dozu ile BMD arasında korelasyon vardı ($r= -0,321$; $p=0,023$). Yani doz arttıkça BMD azalmaktadır.

Günlük total doz ile fosfor arasında korelasyon vardır ($r= -0,448$; $p <0,001$). Günlük total doz ile 25(OH)D arasında korelasyon vardır ($r= -0,419$; $p <0,001$). Günlük total doz ile parathormon arasında korelasyon vardır ($r= 0,321$; $p= 0,008$). Günlük total doz ile BMD arasında korelasyon vardır ($r= 0,494$; $p<0,001$)(Tablo 12).

Tablo 12. VPA alan grupta korelasyon sonuçların değerlendirilmesi.

Valproik asit (n=68)		Doz (mg/kg/gün)	Günlük doz (mg/gün)	Serum ilaç düzeyi
Kalsiyum (n=68)	r	-0,068	0,050	-0,113
	p	0,583	0,687	0,358
Fosfor (n=68)	r	0,025	-0,448	-0,075
	p	0,840	<0,001	0,541
Alkalen fosfataz (n=68)	r	-0,124	-0,193	-0,022
	p	0,314	0,114	0,856
Parathormon (n=68)	r	-0,077	0,321	0,059
	p	0,532	0,008	0,634
25(OH)D (n=68)	r	0,141	-0,419	0,015
	p	0,251	<0,001	0,906
İdrar Ca /kreatinin (n=62)	r	0,178	-0,071	-0,015
	p	0,166	0,585	0,909
Kemik z-skor (n=50)	r	-0,173	-0,073	0,193
	p	0,229	0,616	0,179
BMD (n=50)	r	-0,321	0,494	0,233
	p	0,023	<0,001	0,103
Serum ilaç düzeyi (n=68)	r	0,117	0,220	
	p	0,344	0,072	

Karbamazepin (n=26) alan grupta olguların kullandığı doz ve serumda tespit edilen ilaç dozu ile hiçbir biyokimya parametresi arasında korelasyon görülmedi. Günlük total doz ile fosfor arasında korelasyon vardır (r= -0,415; p=0,035). Günlük total doz ile BMD arasında korelasyon vardır (r=0,595; p=0,003) (Tablo 13).

Tablo 13. CBZ alan grupta korelasyon sonuçların değerlendirilmesi.

Karbamazepin (n=26)		Doz (mg/kg/gün)	Günlük doz (mg/gün)	Serum ilaç düzeyi
Kalsiyum (n=26)	r	-0,321	-0,212	-0,041
	p	0,110	0,299	0,844
Fosfor (n=26)	r	-0,055	-0,415	-0,163
	p	0,791	0,035	0,427
Alkalen fosfataz (n=26)	r	0,207	-0,050	0,178
	p	0,311	0,810	0,384
Parathormon (n=26)	r	0,003	0,130	0,070
	p	0,988	0,527	0,735
25(OH)D (n=26)	r	-0,133	-0,209	-0,018
	p	0,516	0,307	0,932
İdrar Ca / kreatinin (n=23)	r	0,077	-0,051	-0,188
	p	0,726	0,817	0,390
Kemik z-skor (n=23)	r	0,250	0,322	-0,005
	p	0,251	0,134	0,983
BMD (n=23)	r	0,112	0,595	0,064
	p	0,610	0,003	0,772
Serum ilaç düzeyi (n=26)	r	0,199	0,271	
	p	0,330	0,180	

Fenobarbital (n=17) alan grupta olguların kullandığı doz ile hiçbir biyokimya parametresi arasında korelasyon görülmedi. Günlük total doz ile serum ilaç düzeyi arasında korelasyon vardır (r=0,541; p=0,025). Serumda tespit edilen ilaç düzeyi ile kalsiyum arasında korelasyon vardır (r= -0,558; p=0,020) (Tablo 14).

Tablo 14. PB alan grupta korelasyon sonuçların değerlendirilmesi.

Fenobarbital (n=17)		Doz (mg/kg/gün)	Günlük doz(mg/gün)	İlaç düzeyi
Kalsiyum (n=17)	r	-0,336	-0,265	-0,558
	p	0,188	0,304	0,020
Fosfor (n=17)	r	0,238	0,088	-0,175
	p	0,358	0,737	0,502
Alkalen fosfataz (n=17)	r	-0,121	-0,240	-0,125
	p	0,645	0,354	0,632
Parathormon (n=17)	r	-0,019	0,147	0,125
	p	0,942	0,575	0,632
25(OH)D (n=17)	r	0,175	-0,024	-0,304
	p	0,502	0,927	0,235
İdrar Ca /kreatinin (n=10)	r	-0,049	-0,216	-0,006
	p	0,892	0,549	0,987
Kemik z-skor (n=9)	r	-0,052	-0,053	0,414
	p	0,894	0,892	0,268
BMD (n=9)	r	0,139	0,190	0,377
	p	0,722	0,625	0,318
İlaç düzeyi (n=17)	r	0,352	0,541	
	p	0,166	0,025	

5. TARTIŞMA

Epilepsi dünyada % 0,5-1 arasında görülen ve 50 milyon kişiyi etkilediği bilinen, uzun süre anti-epileptik ilaç kullanılmasını gerektiren, genellikle çocukluk çağında başlayan kronik bir hastalıktır.

Çocukluk çağı kemik mineralizasyonunun sağlanması için en önemli dönemdir. Epilepsi ve tedavisinde kullanılan anti-epileptik ilaçların kısa zamanda ortaya çıkan etkilerinin yanında uzun dönemde endokrin sistem üzerine çeşitli etkileri de vardır. Kemik metabolizması üzerindeki yan etkisi ise multifaktöriyeldir. Çocukluk çağında kemik kütlesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (73).

AEİ ile ilgili ilk çalışmalar 1970 yılında ortaya koyulmuştur (88, 89). Gün geçtikçe genişleyen literatür çalışmalarında pek çok bulgular saptanmıştır (73). Çalışmamızda günümüzde klasik anti-epileptikler sık kullanıldığı ve bunların içinde de en yaygın kullanılan anti-epileptikler VPA, CBZ ve PB olduğu için kemik metabolizması üzerindeki yan etkilerini inceledik.

Çalışmamızda cinsiyet açısından 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Fakat grupların hepsinde erkek cinsiyetin daha fazla olduğu görüldü. Literatürde Shellhaas ve ark. (90) ile Fong ve ark. (91) AEİ'ların kemik metabolizması üzerindeki yan etkilerini inceledikleri çalışmalarda kız cinsiyeti daha riskli bulunmuştur. Tsukahara ve ark. (92) ise AEİ alan çocuklarda osteopeni insidansını % 71 oranında erkek olgularda tespit etmişlerdir.

Olguların başvuru anındaki yaş özellikleri açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Grupları incelediğimizde PB etken maddesinin küçük yaşlarda daha sık kullanıldığını, CBZ kullanımının adolesan dönemde daha sık olduğunu ve VPA'nın tüm çocukluk sürecinde dağılarak daha geniş bir yaş aralığında kullanıldığını saptadık. Yaş büyüdükçe nöbet ayırımının, hasta izlemi ve kooperasyonun daha kolay olması, kognitif yan etkilerinin hayat kalitesi üzerindeki olumsuz etkisinin daha fazla olması (okul başarısı vb.) ve ayrıca küçük yaşta nöbet yatkınlığının daha fazla olması nedeniyle PB küçük yaşta daha fazla tercih edilmektedir.

Olguların tanı yaşları açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Gruplarda PB kullanan olguların tanı yaşı 3 yaş altında iken, VPA ve CBZ kullanan olguların tanı yaşlarının infant döneminden adolesan döneme kadar geniş bir yaş aralığında dağıldığı saptandı.

Çalışmamızda olguların kullandığı tedavi dozunu incelediğimizde CBZ alanların % 46,1'inin, VPA alanların ise % 30,8'inin normal tedavi doz aralığının altında ilaç dozu kullandıkları tespit edildi. Fenobarbital kullanan hastaların % 100'ü ilaçlarını tedavi dozunda kullanmaktaydı. Fakat bu hastalarda kullandıkları ilaç dozlarında nöbetler kontrol altında idi. Yaş arttıkça kullanılan ilaç dozunun azalmasının nedeni olarak, ailelerin çocuklarının hastalıklarının takibini çocuklar büyüdükçe aksatabileceği, kontrollerin yeterli yapılamadığı, kontrol yetersizliğinden dolayı ilaç dozlarının çocukların kilo artışları göz önüne alınarak güncellenmediği veya takip edildikleri merkez tarafından olguların nöbet geçirmediği için kullanılan dozun yeterli görülmesi olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Tedavi süreleri olarak 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,022$). CBZ ile tedavi edilen olguların çok daha uzun süre tedavi aldığı, PB kullanan olguların ise daha kısa süredir tedavi aldığı görüldü. Bunun nedeni PB tedavisi küçük yaşta daha fazla kullanılmakta ve genelde yaş büyüdükçe kognitif yan etkilerinden dolayı değiştirilmektedir.

Kalsiyum ve fosfat metabolizması kemik metabolizmasının yapısını oluşturan iki temel bileşenidir. Literatürde AEİ kaynaklı hipokalsemi % 3 ile % 30 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (84, 93). Çalışmamızda sadece VPA kullanan 1 olguda (% 1,4) hipokalsemi saptandı. Çalışmamızda Ca ve P değerleri açısından 3 grup arasında istatistiksel bir fark saptanmadı. Fakat PB kullananların Ca ortalama değerinin en düşük olduğu, CBZ kullanan olguların orta düzeyde, VPA kullanan olguların en yüksek Ca ortalama değerine sahip olduğu görüldü. İlaç gruplarında CBZ ile tedavi gören olguların VPA ve PB ile tedavi görenlere göre P ortalama değerinin daha düşük olduğu görüldü.

Yapılan meta-analizler ve yayınlarda görüldüğü üzere bizim çalışmamıza benzer pek çok çalışmada kalsiyum ve fosfat metabolizmasının AEİ kullanımından etkilenmediği görülmüştür (1, 65, 70, 75, 90, 92, 94-102). Shellhaas ve ark. (90)

yaptığı 2010 yılındaki çalışmada ve ülkemizde 1998 yılında Akın ve ark. (65), 1999 yılında Kafalı ve ark. (69), 2005 yılında Saltık ve ark. (95) ile Giray ve ark. (1) ve 2008 yılında Yeşiltepe ve ark.(98) yaptıkları çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilerek VPA, CBZ ve PB kullanımına bağlı serum Ca ve P seviyelerinin değişmediği saptanmıştır. Zhang ve ark. (100)'nın 2015'de yayınladıkları meta-analizde 22 çalışma incelenmiş olup Ca, P ve PTH seviyelerinin değişmediği belirtilmiştir. Fakat literatürde çocuklarda hipokalsemi ve hipofosfatemi tespit edildiğini bildiren pek çok yayında mevcuttur (70, 76, 79, 89, 91, 103, 104). 2016 yılında Fong ve ark. (91), 2017 yılında Hasaneen ve ark. (103) ile Chaudhuri ve ark. (76) yayınladığı çalışmalarda, ülkemizde ise Erbayat ve ark. (79) ve Ecevit ve ark. (70) yaptığı çalışmalarda AEİ tedavisi alanlarda serum Ca ve P seviyelerinin düşük olduğu görüldü.

Kemik metabolizmasını incelediğimizde hipokalsemiye cevap olarak PTH seviyeleri artmaktadır. PTH ise distal renal tübüllerde kalsiyum alımını artırarak, kalsiyumun bağırsaktan absorpsiyonunu artırarak ve kemik rezorpsiyonunu artırarak serum kalsiyum düzeyini arttırmaktadır. AEİ tedavisinin hiperparatiroidizme neden olduğu bildirilmiştir (93). Çalışmamızda PTH açısından 3 ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Fakat CBZ kullanan grupta % 11,5 oranında, VPA kullanan grupta % 7,3 oranında, PB kullanan grupta % 5,8 oranında PTH artışı tespit edildi.

Ülkemizde yapılan pek çok çalışmada AEİ tedavisi alan çocuklarda bizim çalışmamıza benzer PTH artışı saptanmıştır. 2005 yılında Giray ve ark. (1)'nin VPA ve CBZ tedavisi alan ve 2006 yılında Tekgül ve ark. (96)'nın VPA, CBZ ve PB tedavisi alan çocuk olgular ile ilgili çalışmalarında PTH artışı tespit edilmiştir. 2008 yılında Yeşiltepe ve ark. (98) yaptığı çalışmada CBZ kullanan olgularda % 12, VPA kullanan olgularda % 5,3 hiperparatiroidi saptanmıştır. Kumandas ve ark. (105) 2006 yılında yaptıkları çalışmada ise PTH değerleri CBZ ile tedavi edilen grupta VPA ile tedavi gören gruba göre yüksek saptanmıştır. Fakat Zhang ve ark. (100) ve Coppola ve ark. (94) yaptığı analizlerde ve ülkemizde ise Erbayat ve ark. (79), Sönmez ve ark. (102) ve Saltık ve ark. (95) yaptıkları çalışmalarda AEİ tedavisi alan çocuk olgularda PTH düzeylerinde farklılık saptanmamıştır.

Çocuklarda serumdaki ALP'nin çoğunluğu büyümenin sonucu olarak kemik kökenlidir. Total serum ALP aktivitesi osteoblastik aktiviteyi değerlendirmek için ve kemik oluşumu için biyokimyasal bir marker olarak kullanılmaktadır (106, 107). Çalışmamızda ALP değerleri 3 grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. PB tedavisi alanların ALP değerlerinin en yüksek olan grup olduğu, VPA ile CBZ sonuçlarının benzer olduğu, CBZ ile tedavi görenlerin VPA ile tedavi görenlere göre ALP değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda CBZ alan grupta % 15,3; VPA alan grupta % 5,8; PB alan grupta ise % 11,7 oranda ALP yüksekliği tespit ettik. 2007 yılında Tayvan'da Chou ve ark. (108), 2013 yılında İran'da Razazizan ve ark. (109) ve 2018'de Sreedharan ve ark. (74) yayınlanan çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde CBZ tedavisi alan olgularda ALP'nin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. İran'da 2014 yılında Yaghini ve ark. (101) yayınladıkları çalışmada ise CBZ, PB gibi enzim indükleyen AEİ tedavisinin VPA gibi enzim indükleyici olmayan AEİ tedavisine göre ALP'yi daha fazla arttırdığını belirtmişlerdir. Literatürde ülkemizde yapılan çalışmaları incelediğimizde Kumandas ve ark. (105) serum ALP değerlerini CBZ ile tedavi edilenlerde VPA ile tedavi gören gruba göre daha yüksek; 2004 yılında Ecevit ve ark. (70) yaptığı çalışmada ise CBZ kullanan grupta normal, VPA kullananlarda ise yüksek seviyede tespit edilmiştir. Farklı olarak ise Sönmez ve ark. (105), Akın ve ark. (65), Saltık ve ark. (95), Yeşiltepe ve ark. (98), Bostancıoğlu ve ark. (99), Serin ve ark. (75), Coppola ve ark.(94)'nın yaptıkları pek çok çalışmada ALP düzeyinde farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızda ilaç gruplarını plazma 25(OH)D değerleri üzerindeki etkisi bakımından karşılaştırdığımızda anlamlı fark saptandı. CBZ etken maddesinin plazma 25(OH)D düzeyini en fazla azaltan grup, PB ise en az azaltan grup olduğu görüldü. Çalışmamızda ilaç gruplarının plazma 25(OH)D değerleri üzerindeki etkisini yeterlilik ve yetersizlik/eksiklik olarak karşılaştırdığımızda anlamlı fark saptanmadı. CBZ tedavisi gören olgularda % 80,8, VPA ile tedavi görenlerde %70,6, PB tedavisi görenlerde ise % 52,9 yetersizlik/eksiklik saptandı. Literatürde serum D vitamini düzeyi ile AEİ arasındaki ilişki çelişkilidir (72, 110). Sreedharan ve ark. (74) 2018'de yayınladıkları çalışmada, Chaudhuri ve ark. (76) 2017'de yayınladıkları çalışmada ve ülkemizde Kumandas ve ark. (105) yaptıkları çalışmada serum 25(OH)D düzeylerinin CBZ alan olgularda VPA alan çocuklara göre bizim

çalışmamıza benzer şekilde daha düşük olduğu gösterildi. Farhat ve ark.(82) PB gibi enzim indükleyici AEİ tedavisinin, Nicolaidou ve ark. (110) ise 2006'da hem VPA hem CBZ monoterapisinin 25(OH)D vitamini düzeyini azalttığını bildirmişlerdir. Fakat 2005 yılında Saltık ve ark. (95), 2013 yılında Turan ve ark.(73), 2015 yılında Ginige ve ark. (78), İran'da 2014 yılında Yaghini ve ark.(101)'nın yayınladıkları çalışmalarda serum D vitamini düzeyi ile VPA, CBZ ve PB tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Uzun süreli kullanılan AEİ, hastalarda pek çok yan etki oluşturmaının yanında, kemik gücünü etkileyen kemik mikro mimarisini ve BMD'yi karmaşık bir şekilde etkileyerek osteopeni, osteoporoz ve dolayısıyla kırık riskini de arttırmıştır. Hastalara nöbetleri durdurmak için uygulanan kronik tedavi rejimi ve politerapi, kemik kütlesini tehlikeye atar (67,83). DEXA çocuklarda BMD'yi değerlendirmede güvenli noninvaziv bir yöntemdir (103). Çalışmamızda 3 grup arasında BMD değerleri açısından anlamlı fark saptandı. PB grubunun BMD değerlerinin en düşük seviyede olduğu, VPA ile CBZ arasında benzerlik olduğu fakat CBZ grubunda daha düşük düzeyde olduğu görüldü. Bunun nedeni PB tedavisi alanların yaş ortalamalarının diğer AEİ tedavisi alan gruplara göre daha düşük olduğundan kaynaklanabilir. Z skorlarına göre ise istatistiksel anlamlı fark saptanmadı fakat VPA monoterapisi gören 1 olguda yaş için beklenenden daha düşük BMD tespit edildi.

Ülkemizde Giray ve ark. (1), Kafalı ve ark. (69), Ecevit ve ark. (70) ve Saltık ve ark. (95) yaptığı çalışmalarda BMD değerleri VPA tedavisi alanlarda CBZ alanlara göre düşük bulunmuştur. Ayrıca Tsuhakara ve ark. (92) ve Sheth ve ark.(111) VPA tedavisi alanlarda daha düşük BMD değerleri tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Tayvan'da 2007 yılında Chou ve ark. (108) yayınladıkları araştırmada BMD değerlerinin CBZ alan grupta VPA monoterapisi alan çocuklara göre daha düşük bulduklarını belirtmişlerdir. Chung ve ark. (112) ve Gissel ve ark. (113) ise yaptıkları sistematik araştırmalarında BMD değerleri düşüklüğünü 2 yıldan fazla süre PB kullananlarda daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Erbayat ve ark. (79), Bostancıoğlu ve ark. (99), Serin ve ark. (75) ve Akın ve ark. (65) yaptıkları çalışmalarda ise VPA ve CBZ alan hastalar arasında DEXA sonuçlarında farklılık bulamamışlardır. Bu sonuçlara göre ise uzun süreli AEİ ilacı alan hastalarda önemli bir kemik kaybı olmadığını bildirmişlerdir. Timperlake

ve ark. (114) yaptıkları çalışmalarda PB tedavisi alan çocuklarda, Suzuki ve ark. (81) ise VPA, CBZ ve PB monoterapileri alan çocuklarda BMD değerlerinin etkilenmediğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda CBZ'nin hem olguların aldıkları ilaç dozu hemde kanda tespit ettiğimiz doz açısından hiçbir biyokimyasal markerler, BMD değerleri ve z skoru ile korelasyon bulamadık. VPA'nin hem olguların aldıkları ilaç dozu olarak hem de kanda tespit ettiğimiz doz olarak değerlendirdiğimizde olguların kullandığı tedavi dozu ile BMD arasında negatif yönlü zayıf düzeyde korelasyon olduğunu saptadık. Yani ilaç tedavi dozu arttıkça BMD değerleri düşmekteydi. Çalışmamızda PB alanların ilaç tedavi dozu ile hiçbir biyokimyasal parametre arasında korelasyon görülmedi. Fakat kanda tespit ettiğimiz ilaç düzeyi ile kalsiyum arasında negatif yönlü orta düzeyde korelasyon vardı. Yani kandaki PB ilaç düzeyi arttıkça Ca düşme gösteriyordu.

AEİ kullanımının kemik metabolizması üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptığımız bu çalışmada AEİ'ların farklı düzeylerde kemik metabolizmasını etkileyebileceğini saptadık. Bu nedenle epilepsi tedavisinde sadece AEİ etkinliğinin değerlendirilmesi yeterli değildir. Özellikle çocuklar gelişen organizmaya sahip olduklarından ilaç kullanımına bağlı kemik metabolizması bozukluklarının saptanması büyük önem taşımaktadır. AEİ'ların kemiklere yan etkileri, özellikle osteopeni ve osteoporoz ciddi olma eğilimi gösterdiğinden, önemli sağlık hizmetleri ve finansal maliyetleri içerdiğinden daha fazla dikkat gösterilmesi ve bunların taranması ve tedavisi için kılavuzlar oluşturulması gerekmektedir. Bu bilgiler ışığında çocuk nörologlarının ve pediatristlerin AEİ'ların yan etkileri konusunda farkındalıklarının artırılması, gerektiğinde kalsiyum ve vitamin D desteği yapmalarının uygun olacaktır.

AEİ'ların kemik metabolizması üzerine yan etkilerini değerlendirebilmek için daha geniş araştırma serilerine ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Epilepsi tedavisinde anti-epileptik ilaçlar uzun süreli kullanıldığından yan etki bakımından yakın takip edilmesi gerekmektedir. Biz bu çalışmada anti-epileptik ilaçlardan en sık kullanılan VPA, CBZ ve PB'in kemik metabolizması üzerinde yarattığı yan etkilerini inceledik ve şu sonuçları saptadık.

1) Çalışmamıza 52 (% 46,8) kız, 59 (% 53,1) erkek toplam 111 olgu incelendi. 68 (% 61,2) olgu VPA, 26 (% 23,4) olgu CBZ ve 17 (% 15,3) olgu PB kullanmaktaydı.

2) VPA, CBZ ve PB tedavisi alan olgularda cinsiyet açısından istatistiksel farklılık saptanmadı.

3) Olguların yaş özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ($p < 0,001$). PB kullanan olguların yaş ortanca değerlerinin en düşük, CBZ alan olguların ise daha çok adolesan dönemde olduğu saptandı.

4) Olguların aldıkları tedavi dozu karşılaştırıldığında VPA ve CBZ tedavisi alan olguların normal tedavi aralığının altında, düşük dozda AEİ kullandıkları, PB kullanan olguların hepsinin tedavi aralığında olduğu saptandı.

5) Olguların tedavi süreleri incelediğimizde 3 grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.

6) Serum ALP değerlerinin PB alan grupta en yüksek olduğu, VPA alan grupta da en düşük olduğu saptandı.

7) Vitamin D değerlerinin tüm gruplarda oldukça düşük olduğu saptandı. CBZ alan grupta en düşük, PB alan grupta da en yüksek olduğu saptandı.

8) BMD değerleri incelediğinde en düşük değerlerin PB alan grupta olduğu görüldü. CBZ ve VPA alan gruplarda BMD değerleri birbirine yakın olmakla birlikte CBZ alan grupta daha düşük olduğu saptandı.

9) Valproik asit dozu ile BMD arasında negatif yönlü zayıf düzeyde korelasyon saptandı. Valproik asit tedavi dozu arttıkça BMD değeri azalmaktaydı.

10) Fenobarbital alan olgu grubunda olguların kullandığı tedavi dozu ile biyokimyasal ve DEXA verileri arasında korelasyon saptanmadı. Kanda tespit edilen AEİ düzeyi ile serum kalsiyum düzeyi arasında negatif yönlü orta düzeyde korelasyon saptandı.

AEİ tedavisine başlarken politerapi, ek hastalık varlığı, ek ilaç tedavisi olması vb. risk artıracak durumları tanımlayarak hastalara fiziksel egzersiz, güneş ışığı maruziyetinin arttırılması, dengeli beslenme, günlük kalsiyum ve D vitamini takviyesi önerilmelidir. Ayrıca adolesan olgularda sigara ve alkolden uzak durulması ve ağır kafeinli içeceklerden kaçınılması önerilmelidir.

AEİ tedavisinde 6-12 ay arasındaki sürede 25(OH)D ve diğer biyokimyasal değerleri kontrol edilmeli, normal değerler saptandığında parametreler yıllık olarak değerlendirilmeli, biyokimyasal verilerin olumsuz değişikliği saptanmasında ise BMD değerlendirilmesi DEXA ile kontrol edilmelidir.

Tedavi ihtiyacı durumunda Çocuk Endokrinoloji bölümüyle birlikte değerlendirilmesi önerilir. Kapsamlı epilepsi bakımı için kalite ölçütleri kapsamında AEİ tedavinin hem akut hem de kronik yan etkilerini izlemenin ve tedavi etmenin gerekliliği vurgulanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Giray T, Vitrinel A, Cömert S, Deniz NÇ, Erdağ GÇ, Kesler E, Sadıkoğlu S, Akın Y. The Evaluation Of The Effects Of Antiepileptic Drugs On Bone Metabolism. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 221-6.
2. Çocuk ve ergende nörolojik hastalıklara yaklaşım rehber kitabı 2015, <https://www.noroloji.org.tr>.
3. Rudolph' s Pediatrics. Ed: Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA. Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Murat Yurdakök. pp. 2198, McGraw-Hill, 2013.
4. Epilepsy in the WHO Eastern Mediterranean Region Bridging the gap. https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/emro_report.pdf.
5. RS Fisher, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel Jr J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshe SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. A practical clinical definition of epilepsy *Epilepsia*. 55(4):475–482, 2014.
6. Rugg-Gunn FJ, Stapley HB. Epilepsy 2017 From Bench to Bedside A Practical Guide to Epilepsy Lecture Notes. Sixteenth Edition 2017.
7. Neligan A, Sander J.W. The incidence and prevalence of epilepsy. <https://www.epilepsysociety.org.uk/sites>.
8. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydın 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.
9. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: Contributions of population based studies from Rochester, Minnesota, Mayo Clinic Proceeding 1996; 71: p. 576-87.
10. Shorvon SD. *Epilepsia*. 2011 Jun;52(6): 1052-7.
11. Ilgınel MT, Laflı Tunay D, Güneş Y. Epilepside Perioperatif Yönetim ve Anestezi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. *Archives Medical Review Journal* 2018;27(1): 39-69.
12. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshe S L, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang Y, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the

ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4):512–521, 2017.

13. Falco-Waltera JJ, Scheffer IE, Fishera RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research* 139 (2018) 73-79.

14. Dervent A, Gökyiğit A. Idiopathic Generalised Epilepsies with Onset in Childhood and Adolescence. *Epilepsi* 2014;20(Ek 1): 13-22.

15. Chang RS, Leung CYW, Ho CCA, Yung A. Classifications Of Seizures And Epilepsies, Where Are We? – A Brief Historical Review And Update. *Journal of the Formosan Medical Association* (2017) 116, 736e741.

16. Ali, A. (2018). Global Health: Epilepsy. *Seminars In Neurology*, 38(02), 191–199.

17. Fisher RS, Cross JH, French J A, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshe SL, Peltola J, Perez ER, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*,58(4):522–530, 2017.

18. Fisher RS, Cross JH, D’Souza C, French J A, Haut S R, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshe SL, Peltola J, Perez ER, Scheffer IE, Schulze-Bonhage A, Somerville E, Sperling M, Yacubian EM, Zuberi SM. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*,58(4):531–542,2017.

19. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015 Kılavuzu

Ed: Yeni SN, Gürses C. Türk Nöroloji Derneği 2015.

20. Engel J Jr, Pedley TA, Aicardi J, Dichter MA, Moshe S, Perucca E, Trimble M. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 557–625.

21. Akdağ G, Algin Dİ, Erdinç OO. Epilepsi. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2016;38 (Özel Sayı 1): 35-41.

22. *Pediatric*. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. Nobel tıp kitabevleri,4. baskı sf: 1683-1687, 2010.

23. Vanlı Yavuz EN, Baykan B. Epilepsi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

<https://docplayer.biz.tr/1352282-epilepsi-tedavisinde-güncel-yaklaşımlar>.

24. Saltık S. Çocukluk Epilepsilerinde Tıbbi Tedavi Epilepsi 2014; 20: 50-55.
25. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003; 53: 1–17.
26. Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ: Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem* 2005; 1: 3–14.
27. Turanlı G. Konvülsiyonlu hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri, Pediatri Özel Dergisi* 2003; 2: 148-154.
28. Kusunoki M, Yamamura T, Ichii S, et al. The effects of sodium valproate on plasma somatostatin and insülin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1060-1063.
29. Rowan AJ. Valproate. In: *Epilepsy. A Comprehensive Textbook*. Ed: Jr Engel J, Pedley TA. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998: 1599-1607.
30. FD. Bourgeois Blaise, ed. Wyllie E. Valproate. In: *The Treatment of Epilepsy Principles and Practice*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2001. p.843-53.
31. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: Past, Present, and Future. *CNS Drug Reviews* Vol. 9, No. 2, pp. 199–216.
32. Castro-Gago M, Camina F, Rodriguez-Segade S. Carnitine deficiency caused by valproic acid. *J Pediatr* 1992; 120: 426.
33. Apa F, Çulha Ateşci F, Sözeri Varma G. Valproic acid induced hyperammonemic encephalopathy: A case report. *Klinik Psikiyatri* 2018; 21: 102-106.
34. Holland KD. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurologic Clinics*, 2001; 19: 2.
35. Alrashood, S. T. (2016). Carbamazepine. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 133–321.
36. Ömeroğlu H. Composition, function, healing of the basic anatomic structures in the musculoskeletal system and the bone metabolism. *TOTBİD Dergisi* 2010. 9(2):78- 84.
37. Alparslan B. Osteoporoz, Modül 4 – Temel Patoloji. www.totbid.org.tr.
38. Topaloğlu U, Ketani MA, Saruhan BG. Kemik Doku ve Kemikleşme Çeşitleri, *Dicle Üniv Vet. Fak. Dergisi*. 2017;10(1):62-71.

39. Rudolph' s Pediatrics. Ed: Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA. Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Murat Yurdakök. pp: 2097-2102, McGraw-Hill, 2013.
40. Junqueira LC, Carneiro J. Ed. Mescher A (2013). Basic Histology text atlas. 10. Baskı, International Yayıncılık, Amerika.
41. Klinik Pediyatrik Endokrinoloji El Kitabı, Ed: Brook CGD, Dattani MT, Wilwy-Blackwell, Çeviri Ed: Cinaz P, Nobel Tıp Kitabevi, İkinci Baskı, 2014.
42. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical Markers Of Bone Turnover - Uses And Limitations. Ann Clin Biochem. 2014 Mar; 51(Pt 2):189-202.
43. Metabolik Kemik Hastalıkları Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Ed. Sözen T, Gogas Yavuz D. 2013.
44. Çocuk Endokrinolojisi, Ed: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar BN, Abacı A, Akçay T. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul 2013:525-534.
45. Levine MA. Biochemical markers of bone metabolism: application to understanding bone remodeling in children and adolescents. J Ped Endocrinol Metab 2003; 16: 661-72.
46. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. Clin Biochem Rev. 2005 Nov;26(4): 97-122.
47. Schönau E, Rauch F. (2003). Biochemical Markers of Bone Metabolism. Pediatric Bone, 339–357.
48. Ridefelt P, Gustafsson J, Aldrimer M, Hellberg D. (2014). Alkaline Phosphatase in Healthy Children: Reference Intervals and Prevalence of Elevated Levels. Hormone Research in Paediatrics, 82(6), 399–404.
49. Szulc P, Seeman E, Delmas P D. (2000). Biochemical Measurements of Bone Turnover in Children and Adolescents. Osteoporosis International, 11(4), 281–294.
50. Seibel MJ. (2003). Biochemical Markers Of Bone Remodeling. Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America, 32(1), 83–113.
51. Kargın F, Fidancı UR. Kemik Metabolizmasının İzlenmesinde Biyokimyasal Belirteçler ve Klinik Önemi Türk Veteriner Hekimliği Dergisi, 2002; 14(1): 52-55.
52. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Osteoprotegerin, Rank and Rank Ligand Review Article. Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem 2007; 32 (4) ; 178–184.
53. Sürücü Kara İ, Aydın Peker N. Çocukluk Çağında D Vitamini. Erzincan Tıp Dergisi, Cilt:1 Sayı:1, Nisan 2018.

54. Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A. Calcium&Mineral Metabolism, Extrasketal Effects Of Vitamin D And The Use Of Nutritional Vitamin D İn Chronic Kidney Disease Ankara Med J, 2014, 14(4): 162-171 162.
55. Holick MF, Chen TC. Vitamin D Deficiency: A Worldwide Problem With Health Consequences. The American Journal Of Clinical Nutrition, Volume 87, Issue 4, April 2008, Pages 1080s–1086s.
56. Sheth R D, Harden C L. (2007). Screening for bone health in epilepsy. *Epilepsia*, 48, 39–41.
57. Erselcan T, Özen A, Yüksel D, Durmuş Altun G, Öztürk E, Balcı TA, Karayalçın B. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü Uygulama Kılavuzu. *Türk J Nucl Med* 2009;18(1).
58. Sindel D, Gula G. Osteoporozda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. *Türk J Osteoporos* 2015;21(1):23-29.
59. Osteoporoz Ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ed: Güllü S, 13. Baskı, 2018.
60. Doç. Dr. H. Gonca Tamer, Kemik Mineral Yoğunluğunun Yorumlanması [Http://Gunceltipdernegi.Org/İmages/Stories/Gonca_Tamer.Pdf](http://Gunceltipdernegi.Org/İmages/Stories/Gonca_Tamer.Pdf).
61. Yaşar E, Adıgüzel E, Arslan M, Matthews D J. Basics of Bone Metabolism And Osteoporosis İn Common Pediatric Neuromuscular Disabilities .*European Journal Of Paediatric Neurology*, 22(1), 17–26.
62. Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield S B. (2017). Body Composition By Dxa. *Bone*, 104, 101–105.
63. Mcnamara NA, Romanowski EMF, Olson DP, Shellhaas RA, Bone Health And Endocrine Comorbidities İn Pediatric Epilepsy, *Seminars İn Pediatric Neurology*, Semin Pediatr Neurol. 2017 Nov;24(4):301-309.
64. Gude D. Epilepsy, Anti-Epileptic Drugs And Bone Health İn Children. *J Pediatr Neurosci*. 2011 Jan;6(1):93.
65. Akın R, Okutan V, Sarıcı U, Altunbas, A, Gökçay E. Evaluation Of Bone Mineral Density İn Children Receiving Antiepileptic Drugs. *Pediatr Neurol* 1998;19: 129-131.

66. Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased Bone Turnover In Prepubertal, Pubertal, And Postpubertal Patients Receiving Carbamazepine. *Epilepsia*. 2002 Dec;43(12):1488-92.
67. Aydın Özemir Z, Yalçın AD. The Effects Of Antiepileptic Drugs On Bone Density And Metabolism. *Epilepsi* 2017;23(1):1-6.
68. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Doñe S, Randall A, Seale C, Shane E. Bone Mass And Turnover In Women With Epilepsy On Antiepileptic Drug Monotherapy. *Ann Neurol*. 2005 Feb; 57 (2):252-7.
69. Kafalı G, Erselcan T, Tanzer F. (1999). Effect Of Antiepileptic Drugs On Bone Mineral Density In Children Between Ages 6 And 2 Years. *Clinical Pediatrics*, 38(2), 93–98.
70. Ecevit Ç, Aydoğan A, Kavaklı T, Altinöz S. Effect Of Carbamazepine And Valproate On Bone Mineral Density. *Pediatric Neurology*,(2004). 31(4),279–282.
71. Pack A. Bone Health In People With Epilepsy: Is It Impaired And What Are The Risk Factors? *Seizure*. 2008 Mar;17(2):181-6.
72. Nicolaidou P, Georgouli H, Kotsalis H, Matsinos Y, Papadopoulou A, Fretzayas A, Syriopoulou V, Krikos X, Karantana A, Karpathios T. Effects Of Anticonvulsant Therapy On Vitamin D Status In Children: Prospective Monitoring Study *Journal Of Child Neurology* 2006; 21: 205-209.
73. Turan M, Cayir A, Ozden O, Tan H. An Examination Of The Mutual Effects Of Valproic Acid, Carbamazepine, And Phenobarbital On 25-Hydroxyvitamin D Levels And Thyroid Function Tests. *Neuropediatrics*. 2014 Feb;45(1):16-21.
74. Sreedharan M ,Devadathan K ,Mohammed Kunju Pa, Sasidharan B,Pillai Jp, Vasumathy Amma Ma, Muthubeevi S. Vitamin D Deficiency In Ambulant Children On Carbamazepine Or Sodium Valproate Monotherapy. *Indian Pediatr*. 2018 Apr 15;55(4):307-310.
75. Serin HM, Koç ZP, Temelli B, Esen İ. The Bone Mineral Content Alterations In Pediatric Patients Medicated With Levetiracetam, Valproic Acid, And Carbamazepine. *Epilepsy Behav*. 2015 Oct; 51:221-4.

76. Chaudhuri JR, Mridula KR, Rathnakishore C, Balaraju B, Bandaru Vs.
Association Of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency İn Pediatric Epileptic Patients.
Iran J Child Neurol. 2017 Spring;11(2):48-56.
77. Krishnamoorthy G, Karande S, Ahire N, Mathew L, Kulkarni M. Bone
Metabolism Alteration On Antiepileptic Drug Therapy.
Indian Journal Of Pediatrics. 2009 Apr;76(4):377-83.
78. Ginige N, Ksh S, Wanigasinghe JK, Gunawardane NS, Munasinghe TMJ.
Effects Of Long Term Anti Epileptic Drugs On Serum Vitamin D Levels And Bone
Profile İn A Cohort Of Sri Lankan Children. International Journal Of Pediatric
Endocrinology. 2015; 2015(Suppl 1): P66.
79. Erbayat Altay E, Serdaroğlu A, Tümer L, Gücüyener K, Hasanoğlu A.
Evaluation Of Bone Mineral Metabolism İn Children Receiving Carbamazepine And
Valproic Acid Journal Of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 13, 933-939
(2000)
80. Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone And Calcium
Metabolism And Antiepileptic Drugs. Clin Neurol Neurosurg. 2010 Jan;112(1):1-10.
81. Suzuki K, Ueda S, Umezu R, Matsuoka H, Sugihara S. Evaluation Of Bone
Mineral Density Using Digital Image Processing İn Children Receiving
Anticonvulsants. No To Hattatsu. 2007 Sep;39(5):351-5.
82. Farhat G, Yamout B, Mikati M A, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G.
(2002). Effect Of Antiepileptic Drugs On Bone Density İn Ambulatory Patients.
Neurology, 58(9), 1348–1353.
83. Khanna S, Pillai KK, Vohora D. Insights Into Liaison Between Antiepileptic
Drugs And Bone. Drug Discov Today. 2009 Apr;14(7-8):428-35.
84. Pack A, The Association Between Antiepileptic Drugs And Bone Disease.
Epilepsi Curr . 2003 Mayıs; 3 (3): 91-95.

85. Linder C, Andersson M, Wide K, Beck O, Pohanka A. A LC-MS/MS Method For Therapeutic Drug Monitoring Of Carbamazepine, Lamotrigine And Valproic Acid In DBS. *Bioanalysis*. 2015;7(16):2031-9.
86. Deeb S, Mckeown DA, Torrance HJ, Wylie FM, Logan BK, Scott KS. Simultaneous Analysis Of 22 Antiepileptic Drugs In Postmortem Blood, Serum And Plasma Using LC-MS-MS With A Focus On Their Role In Forensic Cases. *J Anal Toxicol*. 2014 Oct;38(8):485-94.
87. La Marca G, Malvagia S, Filippi L, Luceri F, Moneti G, Guerrini R. A New Rapid Micromethod For The Assay Of Phenobarbital From Dried Blood Spots By LC-Tandem Mass Spectrometry. *Epilepsia*. 2009 Dec;50(12):2658-62.
88. Dent CE, Richens A, Rowe DJF, Stamp TCB. Osteomalacia With Long-Term Anticonvulsant Therapy In Epilepsy. *Br Med J*. 1970 Oct 10; 4(5727): 69–72. PMID: 5312062.
89. Hunter J, Maxwell JD, Stewart DA, Parsons V, Williams R. Altered Calcium Metabolism In Epileptic Children On Anticonvulsants. *Br Med J*. 1971 Oct 23;4(5781):202-4.
90. Shellhaas Ra, Barks Ak, Joshi Sm. Prevalence And Risk Factors For Vitamin D Insufficiency Among Children With Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2010 Jun;42(6):422-6.
91. Fong CY, Kong AN, Poh B K, Mohamed AR, Khoo TB, Ng RL, Cititel M, Nadarajaw T, Ong LC (2016). Vitamin D Deficiency And Its Risk Factors In Malaysian Children With Epilepsy. *Epilepsia*, 57(8), 1271–1279.
92. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, Ohshima Y, Hiraoka M, Shigematsu Y, Mayumi M. (2002). Bone Mineral Status In Ambulatory Pediatric Patients On Long-Term Anti-Epileptic Drug Therapy. *Pediatrics International*, 44(3), 247–253.
93. Menon B, Mehndiratta MM. Bone Health In Epilepsy *International Journal Of Epilepsy* 2017; 04(01):059-064.
94. Coppola G, Fortunato D, Auricchio G, Mainolfi C, Operto FF, Signoriello G, Pascotto A, Salvatore M. Bone Mineral Density In Children, Adolescents, And Young Adults With Epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2140-6.

95. Saltık S, İşgüven P, Ergüven M, Dursun F, Özlü S. Evaluation Of Bone Metabolism İn Children Receiving Carbamazepin And Valproic Acid. *Epilepsi* 2005;11(2-3):77-8.
96. Tekgul H, Serdaroglu G, Huseyinov A, Gökben S. Bone Mineral Status İn Pediatric Outpatients On Antiepileptic Drug Monotherapy. *J Child Neurol*. 2006 May;21(5):411-4.
97. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakcı H. (2006). Adverse Effects Of Antiepileptic Drugs On Bone Mineral Density. *Pediatric Neurology*, 35(3), 177–181.
98. Yeşiltepe Mutlu GR, Vitrinel A, Ağzıkuru T, Cömert S, Edağ GÇ, Akın Y. Serum Hormone Levels Of Children Receiving Anticonvulsants. *Ege Journal Of Medicine* 47(1) : 47 - 50, 2008 47.
99. Bostancıoğlu M, Öner N, Küçükuşurluoğlu Y, Kaya M, Aladağ N, Çeltik C, Karasalihoğlu S. Does Valproate Therapy Decrease The Bone Mineral Density İn One-Year Follow-Up İn Children? *Trakya Univ Tip Fak Derg* 2009;26(1):24-28.
100. Zhang Y, Zheng YX, Zhu JM, Zhang JM, Zheng Z. Effects Of Antiepileptic Drugs On Bone Mineral Density And Bone Metabolism İn Children: A Meta-Analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015 Jul;16(7):611-21.
101. Yaghini O, Tonekaboni S H, Amir Shahkarami S M, Ahmad Abadi F, Shariat F, Abdollah Gorji F. (2014). Bone Mineral Density İn Ambulatory Children With Epilepsy. *The Indian Journal Of Pediatrics*, 82(3), 225–229.
102. Sönmez FM, Dönmez A, Namuslu M, Canbal M, Orun E. (2015). Vitamin D Deficiency İn Children With Newly Diagnosed Idiopathic Epilepsy. *Journal Of Child Neurology*, 30(11), 1428–1432.
103. Hasaneen B, Elsayed RM, Salem N, Elsharkawy A, Tharwat N, Fathy K, El-Hawary A, Aboelenin HM. Bone Mineral Status İn Children With Epilepsy: Biochemical And Radiologic Markers. *J Pediatr Neurosci*. 2017 Apr-Jun;12(2):138-143.
104. Gniatkowska-Nowakowska A. Fractures İn Epilepsy Children. *Seizure*. 2010 Jul;19(6):324-5. Doi: 10.1016/J.Seizure.2010.04.013.

105. Kumandas S, Koklu E, Gümüş H, Koklu S, Kurtoglu S, Karakukcu M, Keskin M. Effect Of Carbamazepine And Valproic Acid On Bone Mineral Density, IGF-I And IGFBP-3. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 Apr;19(4):529-34.
106. Sönmez AB, Arifoğlu İ, Yıldırım A, Tütüncüler F. Benign Transient Hyperphosphatasemia İn An İnfant During Zinc Supplementation. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53: 120-3.
107. Turan S, Topcu B, Gökçe I, Güran T, Atay Z, Omar A, Et Al. Serum Alkaline Phosphatase Levels İn Healthy Children And Evaluation Of Alkaline Phosphatasez-Scores İn Different Types Of Rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3: 7–11.
108. Chou IJ, Lin KL, Wang HS, Wang CJ. Evaluation of bone mineral density in children receiving carbamazepine or valproate monotherapy. *Acta Paediatr Taiwan*. 2007 Nov-Dec;48(6): 317-22.
109. Razazizan N, Mirmoeini M, Daeichin S, Ghadiri K. Comparison Of 25-Hydroxy Vitamin D, Calcium And Alkaline Phosphatase Levels İn Epileptic And Non-Epileptic Children. *Acta Neurol Taiwan*. 2013 Sep;22(3):112-6.
110. Nettekoven S, Ströhle A, Trunz B, Wolters M, Hoffmann S, Horn R, Hahn A. (2008). Effects Of Antiepileptic Drug Therapy On Vitamin D Status And Biochemical Markers Of Bone Turnover İn Children With Epilepsy. *European Journal Of Pediatrics*, 167(12), 1369–1377.
111. Sheth Rd, Wesolowski Ca, Jacob Jc, Penney S, Hobbs Gr, Riggs JE, Bodensteiner Jb. Effect Of Carbamazepine And Valproate On Bone Mineral Density. *J Pediatr*. 1995 Aug;127(2):256-62.
112. Chung S, Ahn C. (1994). Effects Of Anti-Epileptic Drug Therapy On Bone Mineral Density İn Ambulatory Epileptic Children. *Brain And Development*, 16(5), 382–385.
113. Gissel T, Poulsen CS, Vestergaard P. (2007). Adverse Effects Of Antiepileptic Drugs On Bone Mineral Density İn Children. *Expert Opinion On Drug Safety*, 6(3), 267–278.
114. Timperlake RW, Cook SD, Thomas KA. Effects Of Anti-Epileptic Drug Therapy On Bone Mineral Density On A Pediatric Population. *J Pediatr Orthop* 1988; 8: 467-70.

