

40347

T.C  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

UZUN SÜRELİ ANTİKONVULSAN İLAÇ KULLANIMININ  
KEMİK MİNERAL DENSİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

TEZ YÖNETİCİSİ  
PROF.DR.KAMİL GÖNCÜ

DR.M.ERKAN KOZANOĞLU  
UZMANLIK TEZİ

ADANA-1995

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	.....	01
2. GENEL BİLGİLER	.....	02-21
A. KEMİK YAPININ ORGANİZASYONU	.....	
B. KALSİYUM METABOLİZMASI	.....	
C. OSTEOPENİ	.....	
D. KEMİK MİNERAL ÖLÇÜMÜ	.....	
E. EPİLEPSİ VE ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR	.....	
F. ANTİKONVULSANLARA BAĞLI OSTEOPENİ	.....	
3. MATERYAL VE METOD	.....	22-23
4. BULGULAR	.....	24-27
5. TARTIŞMA	.....	28-33
6. SONUÇLAR	.....	34
7. ÖZET	.....	35
8. SUMMARY	.....	36
9. KAYNAKLAR	.....	37-41

## GİRİŞ VE AMAÇ

Tekrarlayan kasılmalar ile karakterize ve çeşitli semptomlar kompleksinden oluşan epilepsinin tedavisinde kullanılan ilaçların, kemik metabolizması üzerinde bazı etkileri olduğu bilinmektedir(31). Antikonvulsan ilaçlar, özellikle fenobarbital, difenilhidantoin ve primidon karaciğerde enzim indüksiyonu yaparak vitamin D ve aktif metabolitlerinin katabolizmasını arttırmırlar(6,8,16,17). Difenilhidantoin'in ayrıca, barsak kalsiyum transportunu; vitamin D metabolizmasına olan etkilerinden bağımsız olarak bozduğu gösterilmiştir(15). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarla, antikonvulsan ilaçların kemik hücresi üzerine olan direkt etkilerinin kemik kaybına yolaçtığı, ayrıca yüksek dozlarda antikonvulsan kullanımının kalsitonin sekresyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir(37,46).

Rutin radyografik teknikler erken dönemde kemik kitlesi kaybını saptamada yetersiz olduğundan, çeşitli dansitometrik yöntemler bu amaçla kullanılmaktadır. 1987'den itibaren rutin kullanıma giren Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) günümüzde en fazla tercih edilen metodlardan biridir(4,7,14,25).

Bu çalışmada, epilepsi tanısı ile izlenen ve uzun süre antikonvulsan ilaç kullanan hastalarda, kemik mineral dansitesi ölçümleri ile bu ilaçların kemik üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

### A.KEMİK YAPININ ORGANİZASYONU

İnsan iskeletinin temel elemanı olan kemik, makroskopik olarak fildişi gibi dens bir yapı (*kompakt kemik, kortikal kemik*) ile geniş boşluklardan oluşan, bal peteği şeklinde veya çubuk ve plaklardan oluşmuş (*trabeküler, kansellöz veya süngerimsi kemik*) bir yapıdır. Kompakt kemik, genellikle olgun kemiklerin kortekslerine sınırlıdır ve dayanıklılığı sağlayan önemli bir unsurdur. Kalınlığı ve yapısı, farklı kemiklerde genel biçime, pozisyona ve fonksiyonel rollere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bunun aksine trabeküler kemik, temel olarak iç kısımlarda yer alır ve özellikle uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerinde bulunur. Kansellöz kemik ilave güç sağlar ve kemik iliğindeki dokuları destekler. Ayrıca yüzey alanı daha fazla olduğundan, metabolik kalsiyum ve fosfat için bir depo görevi de vardır. Uzun kemiklerde, kalın silindirik kompakt kemik ile, geniş uç kısımlarda daha az oranda trabeküler kemik bulunurken, özellikle kostalar gibi yassı kemiklerin iç kısımları tamamıyla kansellözdür, bunlarda kompakt kemik sadece yüzeyi oluşturur(52).

Kortikal kemik, medüller kanala giren ve kemiğe kan temin eden arteriyol ve kapiller damarları içeren periosteal membran ile kuşatılmıştır. Kemiğe yapışma bölgelerinde, tendon ve ligament lifleri periosta karışır (entheses). İnfant ve çocuklarda periosteal membran daha kalın ve gevşekçe tutunmuşken, yetişkinlerde daha incedir ve kemiğe daha sıkı yapışmıştır. Kemiklerin içinde ise myeloid, yağsı veya her ikisini de içeren bir ilik bulunmaktadır(35).

Mikroskopik olarak kemik, sıkı bir kalsifiye matriks içine gömülmüş hücrelerden oluşmuştur. Bunlar: osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler, bone lining cells ve osteoklastlardır. Ayrıca damar ve sinir sistemi hücreleri ile periosteum, endosteum ve iliğin diğer komponentleri vardır(52).

**Osteoprogenitör hücreler:** Kemik formasyonu öncesinde osteoblastlara prolifer ve differansiye olabilen sürekli, migratuvar stem hücreleridir. Genç fibroblastlara benzerler, mezenşimal orijinlidirler. İntramembranöz kemikleşme sırasında, osteoblastlara dönüşmeden önce biraraya toplanıp, prolifer olurlar. Endokondral kemik formasyonu esnasında ise kan damarlarının gelişimi ve ilerlemesi ile birlikte perikondriumdan, dejenere olan kartilaj alanlarının içine doğru göç ederek osteoblastlara dönüşürler(35,52).

**Osteoblastlar:** Bazofilik, kabaca küboidal biçimde ve 15-30  $\mu\text{m}$  boyunda ve temel olarak olgunlaşan veya remodelling'e uğrayan kemiğin yüzeyinde tek katlı bir tabaka oluşturacak şekilde bulunurlar. Adult kemiklerde esas olarak periosteal yüzeylerden ziyade endosteal yüzeylerde bulunurlar. Osteoblastlar kemik matriksinin sentezi, depolanımı ve mineralizasyonundan sorumludurlar ve sonuçta osteositlere dönüşürler. Osteoblastların yüzeyi, membrana lokalize yüksek alkalin fosfataz aktivitesine sahiptir. Kollajen ve mukopolisakkarid üretimi için şarttır. Örneğin tipI kollajen ve çeşitli makromoleküllerin (osteokalsin, osteonektin gibi) sentezi ve salgılanmasında rol oynarlar. Fakat paratiroid hormon (PTH) gibi kemik rezorpsiyonu stimülatörleri varlığında osteoblastlar, osteoklastları aktive eden çeşitli enzimler salgırlar. Bazı durumlarda ise

osteoblastların kendileri osteoprogenitör hücrelere de-differansiye olur(13,35,52).

**Osteositler:** Matür kemiğin matriksi içine yayılmış fakat sayısız uzantılar ile kompleks bir hücresel ağ oluşturacak biçimde bağlantılar kuran majör hücre tipidir. Matriks tarafından kuşatılmakla birlikte, yaşam süreleri boyunca birbirleriyle ve kemik yüzeyindeki diğer hücreler ile bağlantılarını kaybetmezler(52). Ortalama 25  $\mu\text{m}$ 'lik uzun aksları ile çevredeki kemik lamellere paralel olarak uzanırlar. Preosteoblast ve osteoblastlardan köken alırlar(13,35,52). Yaklaşık ömürleri 25 yıldır. Tam fonksiyonları bilinmemekle birlikte, kemiğin devamlılığında ve matriks sentezinde rolleri vardır. Ayrıca kemik yüzeyindeki hücreler ile bağlantıları nedeniyle, kemiğin mekanik ve kimyasal değişikliklerinin lokal algılayıcıları olarak görev alabildikleri ve bu bağlamda kemik erozyonunu başlatabilecekleri iddia edilmektedir(35,52).

**Bone lining cells:** Kemiğin diğer kısımlarında bulunan yassı, epitel benzeri hücrelerdir ve birbirleriyle temas ederek devamlı bir tabaka oluştururlar. Ayrıca çeşitli bağlantılar sayesinde komşu osteositler ile de temastadırlar. Endosteal yüzde kemik iliği dokusunun dış sınırını oluştururlar. Periosteal yüzde de belirirler ve osteonlar içinde vasküler kanallar sistemini sınırlandırırırlar. Görevleri kesin olarak bilinmemekle birlikte, uygun stimulus ile aktifleşebilen inaktif osteoblastlar olduklarına inanılmaktadır. Ayrıca osteoprogenitör hücrelerin differansiasyonunda düzenleyici rol oynayabilmektedirler(35,52).

**Osteoklastlar:** Geniş (20  $\mu\text{m}$  veya daha fazla), yuvarlak biçimli ve değişken sayıda (sıklıkla 15-20), oval çekirdeğe sahip hücrelerdir. Kemikte aktif erozyonun olduğu

yerlerde, "rezorpsiyon körfezleri veya Howship lakünaları" denen çukurlarda kemik yüzeyi ile yakın ilişkide olacak şekilde sıralanırlar. Osteoklastlar çok sayıda mitokondri ve büyük kısmı asit fosfataz pozitif lizozomlardan oluşan vakuoller içerirler. Mineralize kemiği rezorbe eden makrofaj benzeri hücrelerdir. Osteoklastlar, kemik iliğinde mononükleer hücrelerin füzyonu ile oluşurlar. Kemik rezorpsiyonu tamamlandığında, tekrar uygun bir stimulus ile karşılaştıklarında aktif osteoklastları yeniden oluşturmak üzere füzyona uğrayabilen mononükleer hücrelere ayrışırlar. Osteoklastları kemik rezorpsiyonu için stimüle eden birçok ajan arasında, osteoblastlar ve muhtemelen makrofajlar ve lenfositler gibi diğer hücrelerden salınan faktörler vardır(13,35,52).

**Kemik matriksi:** İçinde genellikle paralel olarak dizilmiş sayısız kollajen liflerin olduğu, yüksek oranda mineralize temel madde içeren kemiğin ekstrasellüler materyalidir. Matür kemikte matriks orta derecede hidratedir, kitlesinin %10-20'si sudan oluşur; kuru ağırlığının %60-70'i inorganik mineral tuzları (hidroksiapatit benzeri kristaller ve amorf kalsiyum fosfat), %30-40'ı kollajen ve geri kalanı da (yaklaşık %5) temel olarak glikoproteinler (osteonektin, osteokalsin,  $\alpha$ 2HS-glikoprotein vb) şeklinde konjuge olmuş protein ve karbonhidrattan oluşur. Bu komponentlerin oranı, yaş, bölge ve metabolik durum ile değişkenlik gösterir. Kemik formasyonunun erken dönemlerinde mineralizasyondan önceki matriks osteoid olarak isimlendirilir. Defektif mineralizasyonun olduğu osteomalazi gibi durumlarda osteoid miktarı belirgin olarak artar(35,52).

Kemikte de diğer konnektif dokulara benzer şekilde Tip I kollajen bulunur. Kemikte farklı olarak, moleküler yapısı daha güçlü internal çapraz bağlantılara sahiptir

ve lifler arasındaki açıklıklar biraz daha geniştir. Bu özellikler Tip I kollajeni, daha güçlü ve kimyasal olarak daha inert yapar. Hidroksiapatit kristallerinin %50'ye yakın kısmının kollajen lifleri arasındaki açıklıklara yerleştiği tahmin edilmektedir. Kollajen, kemiğin mekanik gücüne katkıda bulunmanın yanı sıra hafif bir elastikiyet te sağlar. Kollajen lifleri ayrıca, matriks mineralizasyonuna da katkıda bulunarak kemik gelişiminde vital önem arzederler. Kollajen lifleri osteoblastlar tarafından sentezlenir. Primer kemikte kompleks, iç içe geçmiş bir ağ yaparlar (*non-lamellar kemik*), daha sonra yerlerini düzenli laminar paralel liflere bırakırlar (*lamellar kemik*). Periosteumdaki kollajen lifleri kortikal kemiği delerek (*Sharpey lifleri*), bu fibrosellüler tabakayı yüzeye bağlar(52).

Matrikste ayrıca, kollajen liflerine ve çevredeki kemik kristallerine bağlanmış, çeşitli kompleks makromoleküller küçük miktarlarda bulunur:

Osteonektin, osteoblastlar tarafından salınan ve kemiğe özgü fosforile bir glikoproteindir. Kollajenin kemik kristalleri ve osteositlere bağlanmasında rol oynar.

Osteokalsin, osteoblastlardan sentezlenen diğer bir glikoproteindir ve kalsiyum depolanımında rol oynar.

$\alpha$ -2HS glikoprotein, karaciğerde sentezlenen ve kemikte konsantre olan bir maddedir.

Fosfolipidler, glikozaminoglikanlar, fosfoprotein ve diğer bazı organik maddeler de matriks içerisinde düşük miktarlarda bulunur. Bu maddeler, erken mineralizasyon ve matür kemikte kalsiyum tuzlarının korunmasında önemlidir(35,52).

Kemik matriksinin inorganik komponentini oluşturan kemik tuzları, kemiğe sertlik



verirler. Bu gruptaki majör iyonlar: kalsiyum, fosfat, hidroksil ve karbonat; daha az olarak ise sitrat, magnezyum, sodyum, potasyum, fluor, klor, demir, bakır, çinko, alüminyum, kurşun, stronsiyum, silikon ve bor bulunur. Matür kemiğin mineral kısmı, genel olarak hidroksiapatit kristalleri  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  ve az miktarda amorf kalsiyum fosfattan oluşmuştur. Bu kristaller, elonge iğne biçimli, ince plaklar halinde veya yaklaşık 10nm uzunluğunda, 1.5-3nm kalınlığında yaprak benzeri şekildedir. Sıklıkla uzun aksları komşu kollajen liflerine paralel veya onların arasında uzanır tarzda, sıkıca paketlenmiş şekilde bir arada bulunurlar. Kristaller arasındaki dar aralıklarda su ve organik makromoleküller bulunur(13,35,52).

**Kemiğin mikroskopik organizasyonu:** Kemikte iki ana farklı tip organizasyon bulunur: Primer kemikte gelişen kemik doku, kollajen lifler ve kemik kristallerinin immatür dokusu düzensiz bir biçimde dağılmıştır (woven kemik). Diğer tüm durumlarda, kollajen lifleri ve kemik tuz kristalleri, kemiğe güç verecek tarzda lamellar veya yassı plaklar şeklinde yüksek bir düzen içindedirler. İskeletin %80'i kortikal, %20'si trabeküler kemikten oluşur(13,23,25,52).

*Kompakt kemik:* Adult kemiği, içinde osteositlerin bulunduğu plaklar veya lamellar tarzda düzenlenmiş kollajen lifleri ve hemen hemen tamamen mineralize matriksten oluşur. Birçok kemikte bu lamellerden birkaçı yüzeyde devamlı tabakalar oluşturur, buna sirkumferansiyel lameller denir. Bunun yanı sıra, büyük bir kısmı nörovasküler kanallar etrafında konsantrik silindirler şeklinde uzanır (Haversian kanalları) ve kemik yapının temel birimlerini oluşturur (Haversian sistemi veya osteon). Osteonlar sıklıkla spiral, dallı

veya birbirleri ile bağlantılıdır, bazıları ise kör biçimde sonlanır. Transvers bir kesitte 100-400  $\mu\text{m}$  çapında, yuvarlak veya elips biçimli olarak görünürler ve lamel sayısı genellikle 6 civarındadır. Daha geniş osteonlarda bu sayı 15'e kadar çıkar. Santral osteonik kanallar ortalama 50  $\mu\text{m}$  çapındadırlar, ilik boşluğu yakınındakiler ise bir parça daha geniştir. Osteonik kanallar, Volkmann kanalları denen yapılar vasıtasıyla direkt veya indirekt olarak medüller kavite ile bağlantı kurar. Volkmann kanalları osteonların yönüne oblik veya transvers olarak uzanır ve bunlar kemiğin konsantrik lamelleri ile çevrilmemiştir.

*Trabeküler kemik:* Bu doku, temel olarak lamellar olmakla birlikte, medüller alanları sınırlayan çeşitli genişlik ve boyda, dallanan ve anastomoz yapan çubuklar, plaklar biçimindedir ve endosteal doku ile çevrenmiştir. Trabeküler kemik, total iskelet hacminin sadece %20-25'ini oluşturmasına rağmen, total yüzey alanının %60'ından fazlasını sağlar. Trabeküller sıklıkla, normal stress alanlarında fazla sayıda ve belirgindir. Kansellöz ve kortikal kemik arasındaki majör farklılık osseöz dokunun porozitesidir(13,35,52).

*Remodelling:* Biyomekanik ve metabolik olarak yeterli dokunun devamı için, non-lamellar kemiğin daha kompakt olan lamellar kemiğe dönüşümü gereklidir. Bu remodelling prosesi gençlerde maksimum düzeyde olup, yaşam boyunca azalan oranlarda devam eder. Herhangi bir yaşta çeşitli hastalıklar oluştuğunda metabolik uyarılar kemik remodelling'inin hızlanmasına yol açar.

Frost, temel multisellüler ünite olarak adlandırılan kemik modelling üniteleri

kavramını ortaya atmış ve bu ünitelerin 2 tipinin var olduğunu öne sürmüştür; birinde rezorpsiyon diğerinde kemik formasyonu major aktivitedir. Her bir temel multisellüler ünite içinde şu sıra ile olaylar oluşur:

1) Ünite aktive olur, 2) Osteoklastlar belirir ve kemiği rezorbe etmeye başlar (bu olay ortalama 2 hafta sürer), 3) Osteoblastlar osteoid sentezler (ortalama 6 hafta sürer), 4) Yeni kemiğin mineralizasyonu oluşur. Tüm bu proses 3-5 ay gerektirir. Sağlıklı durumda, temel multisellüler ünite içinde kemik formasyon ve rezorpsiyon oranları arasında kararlı bir denge vardır. Kortikal kemikte, temel multisellüler ünitelerin yaptığı remodelling belirgin olarak Haversian sistemde oluşur; trabeküler kemikte ise remodelling öncelikle Howship lakünalarında oluşur(13,35,52).

### **B.KALSİYUM METABOLİZMASI**

Yetişkin bir insan vücudunda yaklaşık 1-2 kg kalsiyum vardır ve bunun %98'inden fazlası iskelettendir. Sağlıklı yetişkinlerde plazma kalsiyum konsantrasyonu 2.2-2.6mmol/L (8.8-10.4mg/dL)'dir. Kan kalsiyum düzeyi diyet, kemik gelişimi ve remodelling'deki büyük değişikliklere rağmen korunur(5,52). Plazma kalsiyumu 3 formdadır; serbest iyon formu, plazma proteinlerine bağlı form ve az bir kısmı da diffüze olabilen kompleksler halindedir. Serbest kalsiyum iyonlarının konsantrasyonu ortalama 1.2mmol/L (4.8mg/dL) olup, birçok hücre fonksiyonu etkilemektedir ve başta PTH olmak üzere sıkı hormonal kontrol altındadır. Dolaşan iyonize kalsiyum konsantrasyonlarındaki değişiklikler, PTH ve kalsitoninin sekresyon hızını ayarlama en önemli sinyaldir. Serum kalsiyumunun bağlandığı proteinlerin %70'ini albumin oluşturur(5,13,32).

Kalsiyum, plazmaya barsaktan absorpsiyon ve kemikten mineral iyonlarının rezorpsiyonu ile girer; Plazmayı, gastrointestinal kanala sekresyon (yaklaşık 100-200mg/gün), idrarla atılım (yaklaşık 50-300mg/gün), kemik mineralinde depolanım, terleme ile kayıp (100mg/gün'e kadar) yoluyla terkeder. Birçok yetişkin diyetinde ortalama günlük kalsiyum alımı 15-20mmol/gün (0.6-0.8gr/gün)'dür. Diyetle önerilen Ca/PO<sub>4</sub> oranı 1 olmalıdır. Ancak ortalama diyetlerde bu oran 0.3-0.9 arasında değişmektedir. Ca ve PO<sub>4</sub>'ın barsaktan emilimi vitamin D eksikliğinde azalır, vitamin D fazlalığında ise artar. Kalsiferol miktarına bağlı olarak net kalsiyum absorpsiyonu, diyetle alınanın %15-70'i arasında değişir. Kalsiyum absorpsiyonu çocuklarda hızlı büyüme dönemlerinde, gebelikte ve emzirmede artar, yaşlılıkta azalır. Kalsiyum en fazla duodenumdan emilir, distal barsak segmentlerine doğru bu emilim azalır. Aynı zamanda kalsiyum, gastrointestinal kanala sekrete edilir, bu sekresyon sabittir ve absorpsiyondan bağımsızdır(5,13,32).

400mg'lik kalsiyum diyetinde, 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı erişkin erkekte 6.2mmol (250mg) ve kadında 5.0mmol (200mg)'dan az olmalıdır. 1000mg'lık kalsiyum diyeti ile bu üst limitler sadece 1.2mmol (50mg/gün) kadar artar. Ilıman iklimlerde ortalama üriner kalsiyum atılımında mevsimsel değişiklikler vardır; atılım Ağustos ayında zirveye ulaşırken, Aralık'ta en aza iner. Eğer hastaya tiazid diüretikleri (renal kalsiyum atılımını azaltır) veya etakrinik asit, furosemid gibi loop diüretikleri (renal kalsiyum atılımını artırır) verilirse, kalsiyumun renal ekskresyonu aniden değişebilir(5,32).

Normal erişkinde, kemiğe ekstrasellüler sıvıdan geçen kalsiyum (kemik appozisyonu) ve kemikten ekstrasellüler sıvıya geçen kalsiyum (kemik repozisyonu) yaklaşık 0.2mmol (8mg/kg vücut ağırlığı/gün) miktarındadır(5).

Kalsiyum dengesinin idamesi, barsak absorpsiyonun etkinliğine bağlıdır. PTH veya vitamin D eksikliği, barsak hastalığı veya diyetle şiddetli kalsiyum eksikliği ve böbreğin bunu yeterince kompanse edememesi sonucunda negatif kalsiyum dengesi oluşur. Plazmada serbest kalsiyum iyonu konsantrasyonunda düşme, nöromüsküler irritabilite artışı ve tetaniye; ayrıca pareteziler, karpopedal spazm, pozitif Erb, Chvostek, Trousseau belirtilerine ve EKG'de Q-T aralığının uzamasına yol açar. Total serum kalsiyum artışları genellikle serum kalsiyum iyon artışları ile birlikte dir. İştahsızlık, bulantı, kusma, kabızlık, depresyon ve nadiren de komaya yol açar(5,13,32).

PTH, serum kalsiyum konsantrasyonunu; kemik ve böbrekteki mineral transportuna direkt etkileri ve barsaktaki mineral transportuna da sekonder etkisiyle (direkt olarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D tarafından ayarlanır) regüle eder. Hiperkalsemi, kalsitonin konsantrasyonunu artırır. Ancak hiperkalsemi yoğun osteoklastik aktivite artışı ile birlikte olmadıkça, kalsitoninin hiperkalsemiye cevapta önemli bir etkinliği yoktur(5).

VitD<sub>2</sub> (ergokalsiferol) veya VitD<sub>3</sub> (kolekalsiferol)'ün insanlarda benzer biyolojik özellikleri vardır ve vitamin ihtiyacı diyet ya da endojen kaynaklardan karşılanabilir (deride 7-dehidrokolesterolden sentez yoluyla).

Vitamin D, karaciğer ve böbrekte aktif metabolitlerine dönüşerek etkinleşir. Karaciğer'de 25 hidroksilasyona uğrayarak 25(OH)D olur, daha sonra böbrekte bunun

veya diğerk vitamin D analoglarının 1 $\alpha$  hidroksilasyonu sonucunda 1,25(OH)<sub>2</sub>D (vitamin D nin bilinen en güçlü doğal metaboliti) oluşur. 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin dolaşımdaki normal konsantrasyonu, 25(OH)D'nin yaklaşık binde biri kadardır. İnce ve kalın barsak boyunca kalsiyum transportu vitamin D ile düzenlenir. Kalsiferoller ayrıca kemik üzerinde direkt anabolik etkilere sahiptir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü kesin değildir. Kalsitriol'ün yarı ömrü 1-3 gündür. Normal veya vitamin D eksikliği olan yetişkinlere günlük 1 $\mu$ gr verilmesi, intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırır(5,13,52).

### C.OSTEOPENİ

Osteopeni, aynı yaş, cins ve ırktaki bireyler için normal değerlere oranla kemik kitlesindeki azalmayı ifade eden klinik bir tanıdır(14,25). Yetişkinlerde osteopeninin ayırıcı tanısında; osteoporozis, glukokortikoidlere bağlı osteopeni, osteomalazi, osteitis fibroza, hipertiroidizm, kemiği ilgilendiren diffüz malignansiler ve osteogenezis imperfekta tarda gibi hastalıklar akla gelmelidir(13).

Osteopenik kemik hastalıklarından olan *osteomalazi*, kalsiyum ve fosfat düzeylerinin, kemik matriksinin normal mineralizasyonu için gerekli miktarın altına düşmesiyle oluşan, mineralize kemiğin patolojik kaybıdır. Osteoid sentezi ve mineralizasyonu arasındaki 5-10 günlük normal süre, üç aya kadar uzayabilir.

Şiddetli kemik ağrısı, iskelet deformitesi ve fraktürler ile karakterize olan ve tüm klinik, laboratuvar ve radyografik parametrelerin pozitif olduğu osteomalazi tablosu seyrekdir. Bu vakalarda özellikle kalça çevresi kas gruplarında belirgin olan kas güçsüzlüğü vardır. Ancak osteomalazinin daha yaygın olarak karşılaşılan alt gruplarında,

hasta nisbeten asemptomatik olduğundan tanı güçtür. Bu durumda osteomalaziye yol açan hastalık öyküsü ve laboratuvar incelemeleri yardımcıdır.

### Osteomalazi sebepleri şu şekilde sınıflandırılabilir(14):

---

#### **Vitamin D Eksikliği**

##### *Azalmış absorpsiyon*

- \*Besinsel eksiklik (seyrek)
- \*Yağ malabsorpsiyonu olan durumlar
  - Çölyak hastalığı
  - Pankreatik yetersizlik
  - Hepatobiliyer bozukluklar

##### *Defektif metabolizma*

- \*Antikonvulsan ilaçlar, sedatifler, rifampin
- \*Kronik böbrek yetmezliği
- \*VitD'ye bağımlı rickets

##### *Etkinin azalması*

- \*Hücre reseptörlerinin yetersizliği

#### **Kronik Hipofosfatemi (Normal VitD ile birlikte)**

##### *Primer renal fosfat kaybı yapan sendromlar*

- \*Familyal hipofosfatemik rickets
- \*Kalıtsal ya da akkiz mikst renal tübüler defektler
  - Fanconi sendromu, Tip1 renal tübüler asidoz

##### *Kronik fosfat eksikliği*

- \*Fazla antiasit kullanımı
- \*Kronik parenteral beslenme

#### **Normal Kalsiyum, Fosfat ve VitD ile Birlikte Olan Defektif Mineralizasyon**

##### *Alüminyum toksisitesi*

##### *Hipofosfazya*

##### *Fibrogenesis imperfecta ossium*

---

Osteopeninin değerlendirilmesinde anamnez, fizik muayene, iskeletin ilgili kısımlarının rutin radyografik incelemeleri, kemik kitlesinin hassas ölçümleri (Dual-energy X-ray absorptiometry, Quantitative Computerized Tomography gibi) ve serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat düzeyleri, ayrıca tiroid, hepatik ve renal fonksiyon testlerine bakılır. Serum osteokalsin, 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi, idrar hidroksiprolin düzeyi de önemli parametrelerdendir. Osteopenisi olup, bu testlere rağmen tanının tam

kesinleşmediği vakalarda iliak kanattan yapılan kemik biyopsisi sıklıkla faydalıdır. Hastalarda genellikle hafif düşük veya azalmış kalsiyum düzeyi, hipofosfatemisi, artmış alkalen fosfataz, hafif PTH yüksekliği, 25(OH)D seviyelerinde azalma bulunur. X-ray'de çocuklarda; erken dönemde büyüme plaklarında hafif aksiyel genişleme, daha ileri dönemde ise bu plaklarda ve metafizde genişleme ile metafizin çanaklaşması görülür. Uzun kemiklerde de eğilme vardır. Yetişkinlerde; artmış trabeküler belirginleşmeler ile jeneralize demineralizasyon ve patognomonik olarak ta, kemik yüzeyine dik olarak uzanan psödofraktür hatları (Looser zone) izlenir(13,14,23).

#### **D.KEMİK MİNERAL ÖLÇÜMÜ**

Rutin radyografik teknikler, kemik kitlesinin %30-50'si kaybolduktan sonra jeneralize osteopeniyi saptamada başarılıdır. Trabeküler kemik, yüzey/hacim oranının yüksekliği nedeniyle kompakt kemikten yaklaşık 8 kat fazla turnover hızına sahiptir. Bu nedenle jeneralize osteopenide kemik kaybının radyolojik kanıtları, genellikle ilk olarak en yüksek trabeküler kemik içeriği olan iskelet alanlarında (vertebra, pelvis, kostalar ve uzun kemiklerin metafizleri gibi) görülür.

Kemik kaybının gidişini veya tedavi sonrası olan düzelmeyi tam olarak yansıtmak yeterli biyokimyasal parametre bulunmamaktadır. Osteokalsin, idrar kalsiyum düzeyi veya serum alkalen fosfataz gibi biyokimyasal parametreler sadece kemik turnover'nun düzeyini yansıtır(4,14,25,26,39).

Osteopenide, iskeletin kantitatif değerlendirilmesi için birçok metod değişikliği precision, accuracy ve sensitivity ile kullanılmaktadır. *Precision*, seri çalışmalarda



longitudinal verimliliği; *accuracy*, ölçülen değerin gerçek mineral içeriğini yansıtmasındaki güvenilirliği; *sensitivity* ise normal popülasyondan anormal bir hastayı kolayca ayırdetme ya da bir hasta veya bir toplumda zamanla oluşan değişiklikleri kolayca saptama kapasitesini ifade etmektedir(25,49).

İskeleti kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla birçok yeni metodun geliştirilmesine çalışılmaktadır. Bu alandaki teknolojinin gelişmesine bağlı olarak günümüzde en fazla kullanılan dansitometrik ölçümler, radiogrammetry, photodensitometry, single-energy photon absorptiometry (SPA), dual-energy photon absorptiometry (DPA), dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), Quantitative computed tomography (QCT)'dir(4).

*Radiogrammetry*'de, elin standart antero-posterior X-rayleri kullanılarak metakarpal veya diğer tübüler kemiklerin kortikal kalınlığı ölçülür. Ancak, saf kemik mineral kontentini (BMC) güvenilir biçimde yansıtmaz ve intrakortikal kemik mineral porozitesini ölçmez. Bu nedenle sadece, yaşa bağlı anatomik değişiklikler gibi kemik hacmindeki nispi değişiklikler hakkında bilgi verir.

*Photodensitometry*: Kemik tarafından foton absorpsiyonunun bir göstergesi olarak standart X-ray filmi üzerindeki kemik mineral imajını kullanır, böylece indirekt olarak BMC ölçümü yapar. Bu teknik nisbeten ucuz ve potansiyel olarak yaygın kullanılabilirliğe sahiptir; fakat sadece appendiküler iskeletin çalışabilmesi ve çeşitli sebeplere bağlı hataların yüksek olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir(4,45,49).

*Single-energy photon absorptiometry (SPA)*: Genellikle radius veya calcaneus ölçülür. Metodun precision'ı %1-2 ve accuracy'si yaklaşık %5'tir.

*Kantitatif komputerize tomografi (QCT)*: Trabeküler kemiği, çevresindeki kortikal kemikten bağımsız olarak, iskeletin herhangi bir kısmında ölçmeye imkan sağlar. QCT sonuçları, yağ infiltrasyonlarına bağlı olarak daha düşük çıkabilir. QCT'nin precision'ı %1-2, accuracy'si %5-10'dur. Tekniğin önemli bir dezavantajı da yüksek radyasyon dozuna sahip olmasıdır.

*Dual energy photon absorptiometry (DPA)*: İki enerji düzeyinde foton emisyonu yapan radyoizotopun kullanıldığı, single-energy tekniğinin bir modifikasyonudur. Bu metod tarama alanında belirli bir yumuşak doku kalınlığına ihtiyaç göstermez. Omurga gibi single-energy photon absorptiometry'nin uygun olmadığı yerlerde kullanılma avantajına sahiptir. Yaşlılarda spinal alandaki osteofitler, end-plak hipertrofisi, disk dejenerasyonu, aortik kalsifikasyonlar ve fraktürler gibi birçok artefaktlar kantitatif problemlere ve imajın gizlenmesine yol açar(4).

*Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)*: Son zamanlarda DXA ile kemik dansitometrisi ölçümü tercih edilmektedir. Kemik mineral dansitometrisi için X-ray temeline bağlı tekniğin 1960 ve 1970'lerde geliştirilmiş olmasına rağmen, yaygın kullanımına 1987'de ilk ticari X-ray temeline dayalı dual enerjili kemik dansitometrisinin üretilmesi ile başlamıştır(7). Bu tip dansitometri için kullanılan birçok akronimler vardır; DER (Dual-energy radiography), DRA (Dual-energy radiographic absorptiometry), QDR (Quantitative digital radiography), DEXA (Dual-energy X-ray

absorptiometry) en çok kullanılanlarıdır. DXA ölçümü hızla yapılabilir (hem omurga hem de kalça için 15-20 dk.) ve yüksek verimliliğe sahiptir. Total absorbe edilen radyasyon dozu ortalama 1-3 mREM olup, QCT'nin %0.5-1'i kadardır. DXA'nın kemik kitlesi kaybını saptama eşiği vertebrada %1-3, femur boynunda %2-5'tir(4,7,25,26).

QCT ve DPA'nın ise kemik kaybını saptama eşikleri yaklaşık %5-7'dir. DXA ölçümü omurga, kalça veya total vücut olarak yapılabilir. Omurgada ölçümler genellikle anteroposterior projeksiyonla yapılmaktadır. Burada L<sub>1</sub>'den L<sub>4</sub>'e kadar her vertebral seviye tek tek değerlendirilir. Kalçada ise değişik alanlar incelenebilir. Bunlar; femur boynu, büyük trochanter, intertrochanteric bölge, Ward's üçgenidir. İntertrochanteric bölge ve Ward's üçgenindeki ölçümler, anterior ve posterior femoral yüzde temel olarak trabeküler kemik alanlarındaki yoğunluğu yansıtır. Diğer bölgelerde, omurga anteroposterior ölçümlerine benzer şekilde hem kortikal hem de trabeküler kemik değerlendirilir. DXA'nın en önemli dezavantajı kombine kortikal ve trabeküler kemik ölçümlerinde, aortik kalsifikasyonlar ve osteofitlerin sonucu etkileyebilmesidir. DXA sonuçları, BMC (Bone mineral content) veya BMD (Bone mineral density) olarak rapor edilebilir. BMC, aksiyal uzunluğun santimetresindeki kuru kemik ağırlığıdır. BMD, ölçümün yapıldığı kemik alanına düşen kemik mineral içeriğidir. Z değeri ise, hastanın kendi yaş grubunun ortalama değerinden standart sapmasını ifade etmektedir. Bu sonuçlara göre hastanın normal popülasyondan farkı ve kemiğin kantitatif değerlendirilmesi yapılır. Sonuçlar yorumlanırken, hastanın klinik özellikleri ve tekniğe bağlı dezavantajlar göz önünde tutulmalıdır(4,7,14,25,26, 39).

## E.EPİLEPSİ VE ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Epilepsi, paroksizmal olarak başlayan ve genellikle kendiliğinden geçen, bazen bilinç kaybına neden olan fokal ve/veya jeneralize kasılmaların ve duyuşsal bozuklukların eşlik ettiği, nöbetler şeklinde seyreden nörolojik bir hastalıktır. Çeşitli ülkelerde insidansı farklı olup, ortalama 200-400 kişide bir görülür. Konvulsif bozuklukları olan hastaların yaklaşık %75'inde antiepileptik ilaç tedavisiyle ataklar tamamen kontrol edilebilir veya sıklığı ve şiddeti azalır. Belli tip epilepsilerde belli ilaçların etkinliği fazla olduğundan, uygun ilaçları optimum dozlarda ve uygun endikasyonda kullanmak gereklidir(1,10,22,31,33). Antiepileptik ilaçların temel etki mekanizmaları şu şekilde sınıflandırılabilir: a) Fenitoin ve benzeri "antimaksimal elektroşok etkili" ilaçlar, nöron depolarizasyonunda önemli rol oynayan  $Na^+$  ve  $Ca^{++}$  influksunu azaltırlar. Bu şekilde lokal anestetiklerin veya kalsiyum antagonistlerinin yaptığına benzer şekilde, nöron ve diğer eksitabl hücrelerin membranını stabilize ederler. b) Hücreden potasyum efluksunun arttırılması, hiperpolarizasyona yol açar. Valproik asidin yüksek dozda bu etkiyi oluşturduğu ve bunun diğer etkiler yanında, antiepileptik etkinliğe katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. c)  $GABA_A$ /benzodiazepin reseptör kompleksinin aktive edilmesi ve klorür konduktansının arttırılması önemli bir mekanizmadır. Antiepileptik ilaçların birçoğu terapötik veya daha yüksek konsantrasyonda, içindeki klorür kanalının açılmasını sağlayan bu kompleksi aktive ederek nöronlarda hiperpolarizasyona (inhibisyona) neden olurlar. Benzodiazepinler, barbitüratlar ve valproik asit başta olmak üzere etosüksimid, trimetadion ve fenitoin gibi ilaçlar, derecesi ilaca göre değişmek üzere  $GABA_{\alpha 1}$

aşırıını güçlendirerek etki ederler. Ayrıca GABA-T enziminin inhibitörü olan vigabatrin ve GABA uptake inhibitörü THPO maddeleri de antiepileptik etkinlik gösterirler. **d)** Adenozinerjik nöromodülatör sistemin aktivasyonu antiepileptik etkinliğe katkısı olabilecek bir olaydır. Karbamazepin'in bu sistemle etkileştiği ve bunun da ilacın antiepileptik etkinliğine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. **e)** Eksitatör aminoasitlerle etkileşme: Glutamerjik sinapslarda aşırıının inhibe edilmesi antikonvulsan etkinliğe yol açar. Fenitoin, fenobarbital,  $Mg^{++}$  ve adenzin glutamerjik etkinliği antagonize ederler.

Bunların dışında diğere nöromediyatör sistemlerle etkileşme yoluyla ve tam aydınlatılmamış bazı mekanizmalarla da antiepileptik etkinlik oluşmaktadır(1,31).

Günümüzde çeşitli antiepileptik ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlardan yaklaşık 13 tanesi, beş temel kimyasal grup içinde sınıflandırılır: Barbitüratlar, hidantoinler, oksazolidindionlar, süksinimidler ve asetilüre grubu. Karbamazepin, valproik asit ve benzodiazepinler ise kimyasal yapı olarak diğerelelerinden farklıdır(31).

Antiepileptik ilaçlar esas olarak, hepatic mekanizmalar ile dolaşımdan temizlenir. Primidon ve benzodiazepinler gibi birçok antiepileptik ilaç, yine karaciğerelemeden elimine edilen aktif metabolitlere dönüşürler. Plazma klerenslerinin nisbeten yavaş olması nedeniyle birçok antikonvulsan ilaç orta ve uzun etkili olarak kabul edilir. Çoğunun yarı ömrü 12 saatten daha uzundur. Fenobarbital ve karbamazepin, hepatic mikrozomal enzim aktivitesinin potent indükleyicileridir(22,31,33).

## F.ANTİKONVULSANLARA BAĞLI OSTEOPENİ

Yıllarca ilaç kullanma durumunda olan hastalarda toksik etkiler önemli oranda morbiditeye yol açar. Toksik etkiler 4 grupta incelenir: İdiyosenkrotik etkiler (allerji), akut dozla ilişkili etkiler (intoksikasyon), kronik toksik etkiler ve teratojenite. Birçok epileptik birey hastalıklarının kontrolü için uzun süreli antikonvulsan tedaviye gereksinim duyarlar. Antikonvulsan ilaçların kronik toksik etkilerinden önemli bir tanesi de metabolik kemik hastalığıdır(40,42).

Antikonvulsan ilaçlar, özellikle de fenobarbital, difenilhidantoin ve primidon hepatik mikst fonksiyonlu oksidaz enzim sistemini indüklerler. Böylece vitamin D ve onun biyolojik aktif metabolitlerinin katabolizması artar. Buna bağlı olarak, uzun süreli antikonvulsan ilaç kullanan hastalarda hipokalsemi, serum alkalemi fosfataz düzeyinde artış, serum 25-hidroksivitaminD (25OHD) seviyelerinde azalma, serum immunreaktif PTH düzeylerinde artmanın daha fazla görüldüğü bildirilmektedir(6,8,16,17,19,28, 36,50). Antikonvulsan tedaviye bağlı olarak gelişen kemik hastalığının insidansı %19-56 arasında değişmektedir. Bu grup hastalarda radyolojik olarak rickets ya da osteomalazinin kanıtları ise %8 oranında görülür(21).

Antikonvulsanlara bağlı kemik hastalığı temel olarak vitamin D eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizime bağlı olsa da, son zamanlarda antiepileptik ilaçların kemik hücreleri üzerine olan direkt etkilerinin de kemik kaybına yol açtığı ileri sürülmektedir(46).

Difenilhidantoin'in ayrıca in vivo barsak kalsiyum transportunu, vitamin D metabolizmasına olan etkilerinden bağımsız olarak bozduğu ve kombine difenilhidantoin-

fenobarbital tedavisinin farelerde vitamin D aracılığı ile olan barsak kalsiyum transportunu inhibe ettiği gösterilmiştir(15). Yüksek dozlarda antikonvulsan kullanımının kalsitonin sekresyonunu da inhibe ettiği bildirilmektedir(37). Fenitoin'i yüksek dozlarda, uzun süre ve özellikle diğer antikonvulsanlar ile birlikte kullanan bireylerde osteomalazi zamanla oluşabilir. Ancak diyeti yeterli olan ve ciltleri yeterince güneş ışığına maruz kalan bireylerde osteomalazi kliniği ve belirgin hipokalsemi saptanmaz, sadece kemik dansitesi normalden düşüktür(12,32). Belirgin hipokalsemi oluşan hastalarda ise, bu durum epileptik nöbetleri arttırabileceğinden dikkatli olunmalıdır(42).

Antikonvulsan ilaç kullanımı, özellikle vitamin D eksikliği olan bireyler için daha önemlidir. Bunlar; nonambulator ve eve bağımlı, kronik rekürren enfeksiyonu olan, gastrektomi geçiren, intestinal malfonksiyonu bulunan hastalardır. Şiddetli antikonvulsan osteopenisi olan hastaların düzelmesi için bir yıl ya da daha fazla süre, günde 4000-20000 İÜ vitamin D kullanması gerekir. Rutin profilaksi için, günlük 800-1000 İÜ. vitamin D alımı, diyetle kalsiyum alımının regülasyonu ve kişinin yeterince güneş ışığına maruz kalması sağlanmalıdır(14,23).

## MATERYAL VE METOD

Antiepileptik ilaçların, kemik metabolizması üzerine olan etkilerini göstermek amacıyla prospektif olarak planlanan çalışmaya, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Pediatrik Nöroloji Anabilim Dalı polikliniklerinde takipte olan 54 epileptik hasta (33 kadın, 21 erkek) alındı. Hastalar 13-49 yaş arasındaydı (ortalama 27.03). Kadın hastaların yaş ortalaması 25.21, erkek hastaların yaş ortalaması 29.90 idi. Tüm hastalar, uzun süreli antiepileptik tedavi almaktaydı. Bütün hastalara demografik bilgilerin yanısıra, ortalama hastalık süreleri, kullandıkları antiepileptik ilaçlar; bunları kullanım süreleri, diyetSEL alışkanlıkları, alkol ve sigara öyküsü, güneş ışığına maruziyetleri, kullandıkları diğer ilaçları sorgulayan formlar dolduruldu.

Kullanılan antiepileptiklerin serum konsantrasyonları terapötik düzeylerde idi. Hastaların 32'si kombine, 22'si tek antiepileptik ilaç almaktaydılar. Bireyler normal aktivite düzeyinde, ayaktan izlenen poliklinik hastalarıydı. Hastalarda kalsiyum ve kemik metabolizmasını etkileyen başka bir ilaç kullanımı ve hastalık öyküsü bulunmamasına, kadın hastaların premenapozal dönemde olmasına ve düzenli siklusları bulunmasına dikkat edildi. Kadın hastalarda oral kontraseptif ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Aynı dönemde, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniği'nde, hasta grubu ile demografik özellikleri uyumlu 42 sağlıklı bireyden (26 kadın, 16 erkek) kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubu, 11-49 yaş



arasında idi (ortalama 28.73). Kontrol grubunda da kemik ve mineral metabolizmasını etkileyen herhangi bir ilaç kullanımı ve hastalık öyküsü yoktu. Kadınlar premenapozal dönemde ve düzenli siklusa sahiptiler.

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

Tüm hastalara ve kontrol grubuna detaylı bir fizik muayene uygulandıktan sonra laboratuvar incelemeleri yapıldı; 12 saatlik açlıktan sonra alınan venöz kan örneklerinde, Coulter Counter STKS cihazı ile hemoglobin, beyaz küre ve trombosit değerlerine bakıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı tespit edildi. Ayrıca Olympus AU-5200 otoanalizörü ile serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, üre kreatinin, SGOT, SGPT, açlık kan şekeri, total protein, albümin düzeylerine bakıldı. 24 saatlik idrarda kalsiyum analizi yapıldı. Hastalar ve kontrol grubunun iki yönlü lumbosakral ve ön-arka her iki el grafileri değerlendirildi.

Kemik mineral dansitesi, Hologic QDR-1500 Whole Body X-ray Bone Densitometer cihazı kullanılarak, DXA metodu ile lumbal omurgadan (L<sub>1-4</sub> vertebralar) ölçüldü. Her iki grup sonuçları arasındaki farklılığın değerlendirilmesinde t testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan ve düzenli takipte olan 54 epileptik hasta (33 kadın, 21 erkek) grubunun yaş, cins, ortalama tedavi süresi ve ilaç kullanım şekli Tablo I'de gösterilmiştir. Hastaların ilaç kullanım süreleri 3-27 yıl (ortalama  $8.37 \pm 5.49$ ) arasında değişmekteydi.

	Hasta (n=54)	Kontrol (n=42)
Cinsiyet (erkek/kadın)	21/33	16/26
Yaş (yıl)	$27.3 \pm 11.05$	$28.73 \pm 11.05$
Ortalama tedavi süresi(yıl)	$8.37 \pm 5.49$	----
İlaç kullanım şekli (tek/kombine)	22/32	----

**Tablo I:** Hasta ve kontrol grubu demografik bilgileri

Tablo II'de hastaların ve kontrol grubunun serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri gösterilmiştir. Bu değerler için, her iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte, hasta grubunun alkalen fosfataz düzeyleri kontrol grubuna göre bir miktar yüksek bulunmuştur. Serum kalsiyum düzeyi; hasta grubunda  $10.03 \pm 0.79$  mg/dL, kontrol grubunda  $9.66 \pm 0.96$  mg/dL, serum inorganik fosfor düzeyi; hasta grubunda  $3.98 \pm 0.69$  mg/dL, kontrol grubunda  $3.87 \pm 0.74$  mg/dL ve serum alkalen fosfataz düzeyi; hasta grubunda  $255.22 \pm 163.24$  U/L, kontrol grubunda ise  $199.23 \pm 169.84$  U/L olarak gözlenmiştir.

	Hasta (n=54)	Kontrol (n=42)
Kalsiyum (mg/dL)	10.03 ± 0.79	9.66 ± 0.96
İnorganik fosfor (mg/dL)	3.98 ± 0.69	3.87 ± 0.74
Alkalen fosfataz (U/L)	255.22 ± 163.24	199.23 ± 169.84

**Tablo II: Serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri**

Hasta ve kontrol gruplarının dansitometrik ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo III'de gösterilmektedir. Hasta grubunun ortalama BMD değeri;  $0.83 \pm 0.16$ , kontrol grubununki ise  $0.99 \pm 0.14$  olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Yine, hasta grubunun Z değeri  $-1.69 \pm 1.33$  iken, kontrol grubunun Z değeri  $-0.22 \pm 1.07$  ( $p < 0.001$ ) olarak bulundu. Antikonvulsan ilaç alan hastaların BMD ve Z değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu görülmektedir.

	Hasta (n=54)	Kontrol (n=42)
BMD değerleri (gr/cm <sup>2</sup> )	$0.83 \pm 0.16^*$	$0.99 \pm 0.14$
Z değerleri	$-1.69 \pm 1.33^*$	$-0.22 \pm 1.07$

**Tablo III: Hasta ve kontrol grubunun dansitometrik ölçümleri**

\* $p < 0.001$

Genel olarak grupların değerlendirilmesinin yanısıra, erkek ve kadın hastalar ile kontrol grupları kendi aralarında da karşılaştırılmıştır. Tablo IV kadın hasta ve kontrolleri, Tablo V ise erkek hasta ve kontrolleri göstermektedir. Kadın hastaların BMD değerleri ortalama  $0.83 \pm 0.15$ , kadın kontrollerinki ise  $0.95 \pm 0.13$  ( $p < 0.05$ ) iken, Z değerleri sırasıyla  $-1.56 \pm 1.37$  ve  $-0.35 \pm 0.98$  ( $p < 0.001$ ) idi. Erkek hastaların BMD değerleri ortalama  $0.82 \pm 0.18$ , erkek kontrollerinki ise  $1.04 \pm 0.16$  ( $p < 0.001$ ) idi. Z değerleri ise sırasıyla  $-1.90 \pm 1.27$  ve  $-0.02 \pm 1.20$  ( $p < 0.001$ ) şeklinde bulundu. Aynı cinsteki hasta ve kontroller arasında da, hastalar lehine BMD ve Z değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü.

	Hasta (n=33)	Kontrol (n=26)
BMD değerleri ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ )	$0.83 \pm 0.15^{**}$	$0.95 \pm 0.13$
Z değerleri	$-1.56 \pm 1.37^*$	$-0.35 \pm 0.98$

**Tablo IV:** Kadın hasta ve kontrol grubunun dansitometrik ölçümleri

\* $p < 0.001$

\*\* $p < 0.05$

	Hasta (n= 21)	Kontrol (n= 16)
BMD değerleri (gr/cm <sup>2</sup> )	0.82±0.18*	1.04±0.16
Z değerleri	-1.90±1.27*	-0.02±1.20

**Tablo V:** Erkek hasta ve kontrol grubunun dansitometrik ölçümleri

\*p < 0.001

Genel olarak, hem hasta hem de kontrol grubunda diyetsel kalsiyum alımı ve güneş ışığına maruziyetlerinde belirgin farklılık bulunamadı. Zararlı alışkanlık olarak sigara kullanımı her iki grupta da yüksek oranda idi. Bunun yanısıra hasta ve kontrol grubunda düzenli egzersiz ve sportif aktivite alışkanlığının düşük düzeylerde olduğu görülmüştür.

Hastalar, ilaç kullanım şekilleri ve sürelerine göre biyokimyasal parametreler, BMD ve Z değerleri açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

## TARTIŞMA

Antikonvulsan ilaç kullanımı ile raşitizm veya osteomalazi birlikteliğinin ilk olarak 1967 yılında Schmid tarafından tanımlanmasından sonra aynı konuda birçok araştırmacı çeşitli çalışmalar yapmıştır(2,46,51).

Antikonvulsan ilaçlar, temel olarak hepatik mikst fonksiyonlu oksidaz enzim sistemini indükleyerek 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin biyolojik olarak inaktif metabolitlere dönüşümünü artırır ve akkiz vitamin D eksikliğine yol açarlar(32,34,44). Baran ve arkadaşları, in vitro hepatik perfüzyon sistemi kullanarak sıçan karaciğerinde 5 günlük fenobarbital tedavisinin, vitamin D<sub>3</sub>'ün ve 25 hidroksivitamin D<sub>3</sub>'ün polar inaktif ürünlere dönüşümünü uyardığını göstermişlerdir(6). Bir diğer çalışmada fenobarbital, difenilhidantoin ve primidon ile tedavi edilen epileptiklerde 25(OH)D'nin biyolojik inaktif metabolitlere dönüşümünün hızlandığı ve serum 25(OH)D düzeylerinin azaldığı bildirilmektedir(28).

Ayrıca, antikonvulsan ajanlar hipokalsemi oluşturdukları için kalsitonin sentez ve sekresyonunu azaltırlar. Bir çalışmada, yüksek dozlarda alınan antikonvulsan ajanların kalsitonin sekresyonunu inhibe ettiği ifade edilmiştir. Cooper ve arkadaşları ise, antikonvulsanların sadece yüksek dozlarda kalsitonin sekresyonunu inhibe ettiğini belirtmişlerdir(37).

Wahl ve arkadaşları, antikonvulsan ilaçların (özellikle difenilhidantoin ve fenobarbital) fraksiyone kalsiyum absorpsiyonunu, normal serum 25(OH)D düzeyleri ve PTH'a normal yanıtlar oluşmasına rağmen azalttıklarını göstermişlerdir. Bu nedenle,

antikonvulsanların dolaşan 25(OH)D düzeyleri ile korele olmayan ve bu yüzden vitamin D eksikliğine bağlanamayan bu etkisinin, kalsiyum transportunun değişmesi ile ilgili olduğunu iddia etmişlerdir(48). Benzer şekilde Shafer ve arkadaşları, kronik antikonvulsan alan 28 epileptik hastada yaptıkları çalışmada, bunların 12'sinde (%43) kalsiyum absorpsiyonunun azaldığını bulmuşlardır(41). Villareale ve arkadaşları, difenilhidantoin'in kalsiyumun duodenal absorpsiyonunu; serum kalsiyum bağlayıcı protein ve serum kalsiyum düzeyini; ayrıca kemik kitlesini azalttığını belirterek, bu ilacın embriyonik civciv barsağında kalsiyum bağlayıcı protein sentezini ve kalsiyum alımını inhibe ettiğini, D vitaminine gereksinimin artarak, normal mineralizasyon ve gelişimin bozulduğunu iddia etmişlerdir(47). Robinson ve arkadaşları antiepileptik ilaçların, endokondral kemik büyümesinde rolü olan epifizyal kıkırdağı etkileyerek çocuklarda büyüme geriliğine yol açtığını iddia etmişlerdir. Bu amaçla sıçanlarda yaptıkları çalışmada, bu ilaçların kondrosit proliferasyonu ve matriks sentezini azalttıklarını göstermişlerdir(38). Kruse ve arkadaşları da 40 epileptik çocukta yaptıkları çalışmada, antikonvulsanların indüklediği düşük serum kalsitonin düzeyleri ve buna sekonder hiperparatiroidizmin, kemikten PTH'ın aracılık ettiği kalsiyum kaybını hızlandırdığını öne sürmüşlerdir(24).

Antikonvulsan ilaçların sebep olduğu kemik hastalığı temel olarak vitamin D eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizme bağlansa da, son zamanlarda bu ilaçların kemik hücresi üzerinde direkt inhibitör etkileri olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca difenilhidantoin'in vitamin D metabolizması üzerine etkilerinden bağımsız olarak, in vivo

barsak kalsiyum transportunu inhibe ettiği gösterilmiştir(15,46).

Antikonvulsan ilaç kullanımı ve kemik hastalığı arasındaki ilişki en fazla fenitoin ve fenobarbital kullananlarda gösterilmiş olup, diğer antiepileptiklerin bu konudaki etkileri tartışmalıdır. Örneğin, karbamazepin'in bazı çalışmalarda osteopenik etkisinin olmadığı belirtilirken, Pirmohamed ve arkadaşları farelerde yaptıkları bir çalışmada, karbamazepin'in otoindktr olarak CYP3A adlı sitokrom P450 enzimini uyarıp, D vitamini metabolizmasını etkileyebileceğini ileri sürmüşlerdir(30,34).

Ala-Houhala ve arkadaşları antiepileptik alan, ambulatuvar pubertal 28 hastada yaptıkları çalışmada serum kalsiyum, inorganik fosfor, alkalen fosfataz ve PTH düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı olmadığını bulmuşlardır(3). Crosley ve arkadaşlarının ambulatuvar pediatrik populusyonda yaptıkları çalışmada (74 hasta, 95 kontrol) hastaların %42'sinde anormal artmış alkalen fosfataz düzeyi varken, kalsiyum ve fosfor anormallikleri hem hasta hem de kontrol grubunda hafif düzeylerde bulunmuş ve hastaların sadece bir tanesinde belirgin hipokalsemi saptanmıştır(9). Harrington ve arkadaşları antikonvulsan alan yaşlı, 19 psikiyatrik hastayı 37 kontrolle karşılaştırdıklarında; total ve karaciğer alkalen fosfataz düzeyleri dışında kalsiyum, fosfor ve diğer biyokimyasal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır(18). Schmitt ve arkadaşları antikonvulsan alan 12-47 yaşları arasında 56 kişilik hospitalize hasta grubunun %29'unda hipokalsemi, %27'sinde alkalen fosfataz yüksekliği, %9 hastada da hem hipokalsemi hem de alkalen fosfataz yüksekliği bulmuşlardır(40). Hahn ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise kalsiyum ve inorganik



fosforda anlamlı düşme, total serum alkale fosfatazında da anlamlı yükselme olduğu belirtilmiştir(15). Bizim çalışmamızda serum kalsiyum, inorganik fosfor ve alkale fosfataz düzeylerindeki değişiklikler hasta ve kontrol grubu arasında minimal farklılık göstermekte olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Belirgin hipokalsemi ve hipofosfate mi bulunmaması, hastaların diyetle alımlarının yeterli olmasına, ılıman iklimde yaşamaları nedeniyle güneş ışığına yeterli maruziyetlerine bağlanabilir. Nitekim, Aladjem ve arkadaşlarının 34 epileptik pediatrik hastada yaptıkları çalışmada, raşitizmin belirgin biyokimyasal ve radyolojik bulgularının olmaması hastaların güneş ışığına yüksek maruziyetlerine bağlanmıştır(2).

Antiepileptik ilaçların kemik ve vitamin D metabolizması üzerine olan etkileri ortaya konmakla birlikte, klinik olarak belirgin osteomalazi tablosu seyrekdir. Çeşitli yayınlarda antikonvulsanlara bağlı kemik hastalığı insidansı %19-56 arasında rapor edilmişken, Crosley ve arkadaşlarının çalışmasında radyolojik olarak raşitizm kanıtı %8 hastada bulunmuştur(9,21). Deda ve arkadaşları da çalışmalarında %8 oranında raşitizm bulmuş ve radyolojik bulguların da minimal olduğunu ifade etmişlerdir(11). Williams ve arkadaşları 450 hospitalize, mental retarde ve antikonvulsan alan çocukta yaptıkları çalışmada bazı biyokimyasal değişiklikler dışında osteomalazi veya raşitizmin radyolojik kanıtına hiçbir hastada rastlamamışlardır(51). Klinik ve laboratuvar olarak belirgin kemik hastalığı oluşumunda antikonvulsan alımının yanısıra başka faktörlerin de etkisi olduğu belirtilmektedir. Örneğin, Hoikka ve arkadaşlarının 31 hospitalize epileptik hastada yaptıkları çalışmada, yüksek doz veya kombine antiepileptik kullanımının,

immobilizasyonun ve güneş ışığına daha düşük maruziyetin antikonvulsan kemik hastalığı patogeneğinde önemli olduğu vurgulanmıştır(20). Yine, Morijiri ve arkadaşları vitamin D alımı yeterli olsa bile, bu hastalarda güneş ışığı yetersizliğinin serum 25(OH)D eksikliğine neden olduğunu göstermişlerdir(28).

Antiepileptik ilaç kullananlarda kemik kaybı, eski teknolojiler kullanarak daha çok radial ve femoral alanlarda gösterilmiştir(3,9,17,21,28,43,51). Lumbal omurga ve/veya femoral alanlarda DXA kullanılarak yapılan ölçümler günümüzde daha fazla tercih edilmektedir(46). DXA'nın lumbal bölgede vertebral kemik kaybını saptama eşiği %1-3, femur boynunda %2-5'tir(14). Bu nedenle daha az veya erken dönemdeki kemik kaybını saptamak amacıyla çalışmamızda lumbal ölçüm tercih edildi. Hasta grubumuzun BMD ve Z değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük düzeylerde idi. Valımkı ve arkadaşlarının çalışmasında sadece fenitoin alan kadın hasta grubunda femur boynu ve Ward's üçgeninden DXA ile yapılan ölçümlerde BMD değerleri anlamlı oranda düşük bulunmuştur(46). Timperlake ve arkadaşlarının 20 epileptik poliklinik hastasında, DPA kullanarak femur boynundan yaptıkları ölçümlerde BMD değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamamışlardır(44).

Ayrıca, Timperlake ve arkadaşlarının 5-20 yaş arası ortalama 51.4 aydır (9-124 ay arası) antiepileptik alan 20 çocukta DPA kullanarak yaptıkları çalışmada ilaç kullanım süresi ile kemik dansitesi arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bunun yanısıra hastaları fenitoin ve fenobarbital alanlar olarak iki gruba ayırmışlar, her iki grup arasında kemik dansitesi açısından da anlamlı farklılık görememişlerdir(44).

Hahn ve arkadaşları ambulatuvar 56 epileptik çocukta yaptıkları çalışmada, kronik fenobarbital ve difenilhidantoin tedavisinin ister tek isterse kombine kullanılsın, kemik kitlesinde belirgin azalma yaptığını göstermişlerdir(17). Sotaniemi ve arkadaşları 1-25 yıl boyunca antikonvulsan alan 17-63 yaş arasında (ortalama 36.4) 91 yetişkin epileptik hastada yaptıkları çalışmada, kombine veya tek ilaç alımı ile radyolojik değişiklikler arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulamamış fakat kombine ilaç kullananlarda serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin düşük, alkalen fosfataz düzeylerinin ise belirgin olarak yüksek olduğunu vurgulamışlardır(43).

Bizim çalışmamızda ortalama ilaç kullanım süresi  $8.37 \pm 5.49$  yıl idi. İlaç kullanım süresi ile kemik dansitesi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Yine, hastalarımızın 32'si kombine, 22'si ise tek antiepileptik almaktaydı ve ilaç kullanım şekli ile kemik dansitesi arasında da anlamlı farklılık yoktu.

Uzun süreli antikonvulsan tedavi alan hastalarda, osteopeni ve fraktür riskinin(29) artabileceği, nöromüsküler eksitabiliteyi provoke edebilecek hipokalseminin oluşabileceği, tedavi süresince veya tedavi kesilirken hatırdaki bulundurulmalıdır(27).

## SONUÇLAR

Uzun süre antikonvulsan ilaç tedavisi alan hastalarda görülen osteopeninin araştırıldığı ve bu hastaların sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı çalışmadan elde edilen sonuçları şu şekilde sıralayabiliriz:

1.Serum kalsiyum, inorganik fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı olmamakla birlikte, alkalen fosfataz düzeyleri hastalarda kontrol grubuna göre bir miktar yüksek bulundu.

2.Hasta grubunun DXA ile ölçülen BMD ve Z değerleri sırasıyla  $0.83 \pm 0.16$  ve  $-1.69 \pm 1.33$  iken, kontrol grubunkiler  $0.99 \pm 0.14$  ve  $-0.22 \pm 1.07$  olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Kadın ve erkek hastalar, kendi cinslerindeki kontroller ile karşılaştırıldığında da BMD ve Z değerleri hastalarda anlamlı derecede düşük bulundu.

3.Hastaların ilaç kullanım süreleri ve şekilleri ile biyokimyasal parametreler ve dansitometrik ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

Çalışmamızın sonucu, uzun dönemli antikonvulsan ilaç kullanımı olan hastalarda biyokimyasal parametreler normal veya minimal bozuk olsa bile, erken dönemdeki kemik kaybının saptanması açısından dansitometrik ölçümün önemini göstermiştir.

## ÖZET

Uzun süreli antikonvulsan tedavinin kemik metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Antikonvulsanlara bağlı osteopeni temel olarak, vitamin D'nin ve aktif metabolitlerinin hepatik katabolizmasının artmasına ve barsak kalsiyum transportunun bozulmasına sekonder olarak oluşmaktadır.

Çalışmamızda, uzun süreli antikonvulsan alan hastaların kemik mineral dansitesinin ölçülmesi ve normal kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. 13-49 yaşları arasında (ortalama 27.03) 33 kadın, 21 erkekten oluşan 54 epileptik poliklinik hastası ile 11-49 yaşları arasında (ortalama 28.73) 26'sı kadın ve 16'sı erkek 42 normal bireyden oluşan kontrol grubu çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubunda kalsiyum ve kemik metabolizmasını etkilediği bilinen başka ilaç kullanımı ve hastalık öyküsü bulunmamasına dikkat edildi. Tüm gruba tam kan sayımı, rutin biyokimyasal analizler, idrar analizi ve lumbal omurgadan dual-energy x-ray absorptiometry ile ölçülen kemik dansitometrisi tetkikleri yapıldı.

Serum kalsiyum, inorganik fosfor, alkalen fosfataz düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemekteydi. Hasta grubunun BMD değerleri, kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulundu ( $p < 0.001$ ).

Sonuç olarak, antikonvulsan ilaç alan hastalarda görülen osteopeninin, fraktür riskini arttırması ve oluşabilen belirgin hipokalseminin de konvulsiyonları tetikleyebilmesi nedeniyle bu potansiyel komplikasyonlar daima hatırdta tutulmalıdır.

## SUMMARY

Long term anticonvulsant therapy has been shown to affect the bone metabolism. Reduction of bone mass can lead to an increase in clinically significant osteopenia in epileptic patients.

In this study, we aimed to measure the bone mineral density (BMD) of patients receiving long term anticonvulsant therapy and compare with normal controls.

We studied 54 epileptic outpatients (33 female, 21 male) aged 13-49 years (mean 27.03). None had other diseases or were receiving further medication known to affect calcium metabolism. At the same time 42 normal subjects (26 female, 16 male) served as controls (mean age 28.73). Complete blood count, routine blood chemistry, urine analysis were made and BMD at the lumbar spine was measured by dual-energy X-ray absorptiometry.

Serum calcium, inorganic phosphorus and alkaline phosphatase levels in the patient group did not differ significantly from those of the control group. In the anticonvulsant group BMD values were significantly ( $p < 0.001$ ) lower than healthy controls.

Our study indicates that, the bone mass is reduced by antiepileptic treatment. Physicians should be aware of this, since it may be hazardous concerning the convulsions due to hypocalcemia and increased risk of fractures of epileptics who would be receiving anticonvulsants throughout their lives.

## KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M: Principles Of Neurology, New York, Mc Graw-Hill Information Services Company, 1989.p.249
2. Aladjem M, Shohat M, Orda S: Enhanced renal tubular calcium reabsorption independent of parathormone activity, in children on long term anticonvulsant therapy. Acta Pediatr Scand 69:311,1980
3. Ala-Houhala M, Korpela R, Koivikko M: Long-term anticonvulsant therapy and vitamin D metabolism in ambulatory pubertal children. Neuropediatrics 17:212,1986
4. Alhava EM: Bone density measurements. Calcif Tissue Int 49(Supp):21,1991
5. Aurbach GD: Parathyroid hormone, calcitonin and calciferols. Wilson JD, Foster DW (eds). Philadelphia, Williams Textbook of Endocrinology. W.B Saunders Company, 1992.p.1397
6. Baran DT, Fausto AC, Roberts ML: Phenobarbital-induced alterations in the metabolism of [<sup>3</sup>H]Vitamin D<sub>3</sub> by the perfused rachitic rat liver in vitro. J Clin Invest 64:1112,1979
7. Cole HM: Measurement of bone density with dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). JAMA 267:286,1992
8. Collins N, Maher J, Cole M: A prospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiepileptic drug-induced osteomalacia. Q J Med 78:113,1991
9. Crosley CJ, Chee C, Berman PH: Rickets associated with long-term anticonvulsant therapy in a pediatric outpatient population. Pediatrics 56:52,1975
10. Dam M, Kiorboe E, (Çeviri Editörü Yılıkoğlu Y): Epilepsi Teşhis ve Tedavi, Kopenhag, 1982

- 11.Deda G, Kunak B, Yılmaz S: Antikonvülsan ilaç alan çocuklarda serum alkalen fosfataz düzeyleri, alkalen fosfataz izoenzimleri 25-OH vitamin D düzeyleri ve rikets. T Klin Pediatri 2:10,1993
- 12.Eadie MJ: Epileptic Seizures. Eadie MJ(ed). Drug Therapy in Neurology. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992
- 13.Hahn BH: Osteopenic bone diseases. McCarty DJ, Koopman WJ (eds). Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993.p.1927
- 14.Hahn TJ: Metabolic bone disease. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S (eds). Textbook of Rheumatology. Philadelphia, WB Saunders Company, 1993.p.1593
- 15.Hahn TJ, Halstead LR: Anticonvulsant drug- induced osteomalacia: alterations in mineral metabolism and response to vitamin D<sub>3</sub> administration. Calcif Tiss Intl 27:13,1979
- 16.Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR: Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. N Eng J Med 287:900,1972
- 17.Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR: Serum 25-hydroxycalciferol levels and bone mass in children on chronic anticonvulsant therapy. N Eng J Med 292:550,1975
- 18.Harrington MG, Hodkinson HM: Anticonvulsant drugs and bone disease in the elderly. J R Soc Med 80:425,1987
- 19.Hartwell D, Tjellesen L, Christiens C: Metabolism of vitamin D<sub>2</sub> and vitamin D<sub>3</sub> in patients on anticonvulsant therapy. Acta Neurol Scand 79:487,1989
- 20.Hoikka V, Savolainen K, Alhava EM: Osteomalacia in institutionalized epileptic patients on long-term anticonvulsant therapy. Acta Neurol Scandinav 64:122,1981
- 21.Hunt PA, Wu-Chen ML, Handal NJ: Bone disease induced by anticonvulsant therapy and treatment with calcitriol (1,25- dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>). AJDJ 140:715,1986



- 22.Kayaalp SO: Antiepileptik ilaçlar. Kayaalp SO (ed). Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Feryal Matbacılık San ve Tic Ltd Şti,1992.p.2115
- 23.Krane SM: Metabolic bone disease. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD (eds). Harrisons's Principles of Internal Medicine. New York, McGraw-Hill, Inc, 1994.p.2172
- 24.Krusc K, Barrels H, Ziegler R: Parathyroid function and serum calcitonin in children receiving anticonvulsant drugs. *Eur J Pediatr* 133:151,1980
- 25.Lane NE: Osteoporosis and bone mineral assessment. McCarty DJ, Koopman WJ (eds). *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993.p.133
- 26.Lang P, Steiger P, Faulkner K: Current techniques and recent developments in quantitative bone densitometry. *Radiol Clin North Am* 29:49,1991
- 27.Macallan DC, Maxwell JD, Eastwood JB: Osteomalacia should be sought and treated before withdrawal of anticonvulsant therapy in UK Asians. *Postgrad Med J* 68:134,1992
- 28.Morijiri Y, Sato T: Factors causing rickets in institutionalised handicapped children on anticonvulsant therapy. *Arch Dis Child* 56:446,1981
- 29.Nilsson OS, Lindholm TS, Elmstedt E: Fracture incidence and bone disease in epileptics receiving long-term anticonvulsant drug treatment. *Arch Orthop Trauma Surg* 105:146,1986
- 30.Pirmohamed M, Kitteringham NR, Breckenridge AM: The effect of enzyme induction on the cytochrome P450-mediated bioactivation of carbamazepine by mouse liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 44:2307,1992
- 31.Porter RJ: Antiepileptic drugs. Bertram G, Katzung MD (eds). *Basic & Clinical Pharmacology*. California, Appleton & Lange, A Publishing Division of Prentice Hall, 1992.p.331

- 32.**Potts J.Jr: Diseases of the parathyroid gland and other hyper and hypocalcemic disorders. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD (eds). *Harrisons's Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw-Hill, Inc,1994.p.2151
- 33.**Rall TW: Drugs effective in the therapy of the epilepsies. Goodman AG, Rall TW, Nies AS (eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, Pergamon Press, Inc, 1990.p.436
- 34.**Ramsay RE, Slater JD: Effects of antiepileptic drugs on hormones. *Epilepsia* 32(Suppl.6):60,1990
- 35.**Resnick D: Histogenesis, anatomy and physiology of bone. Resnick D (ed). *Bone and Joint Imaging*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992.p.16
- 36.**Reunanen MI, Sotaniemi EA, Hakkarainen HK: Serum calcium balance during early phase of diphenylhydantoin therapy. *Int J Clin Pharmacol* 14:15,1976
- 37.**Rico H, Seijas EV, Arias JA: Long-term influence of anticonvulsant agents on calcitonin, parathyroid hormone and osteocalcin. *Eur Neurol* 32:324,1992
- 38.**Robinson PB, Harvey W, Belal MS: Inhibition of cartilage growth by the anticonvulsant drugs diphenylhydantoin and sodium valproate. *Br J Exp Path* 69:17,1988
- 39.**Sartoris DJ: Quantitative bone mineral analysis. Resnick D (ed). *Bone and Joint Imaging*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992.p.202
- 40.**Schmitt BP, Nordlund DJ, Rodgers LA: Prevalence of hypocalcemia and elevated serum alkaline phosphatase in patients receiving chronic anticonvulsant therapy. *The Journal of Family Practice* 18:873,1984
- 41.**Shafer RB, Nuttall FQ: Calcium and folic acid absorption in patients taking anticonvulsant drugs. *JCE & M* 41:1125,1975

42. Shorvon SD, Hart YM, Sander JWAS, Andel Fv: The Management of Epilepsy in Developing Countries: An "ICBERG" Manual, London, Royal Society of Medicine Services Limited, 1991.p.51
43. Sotaniemi EA, Hakkarainen HK, Puranen JA: Radiologic bone changes and hypocalcemia with anticonvulsant therapy in epilepsy. *Ann Int Med* 77:389,1972
44. Timperlake RW, Cook SD, Thomas KA: Effects of anticonvulsant drug therapy on bone mineral density in a pediatric population. *J Pediatr Orthop* 8:467,1988
45. Tothill P: Methods of bone mineral measurement. *Phys Med Biol* 34:543,1989
46. Välimäki MJ, Tiihonen M, Laitinen K: Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res* 9:631,1994
47. Villareale ME, Chiroff RT, Bergstrom WH: Bone changes induced by diphenylhydantoin in chicks on a controlled vitamin D intake. *J Bone Joint Surg* 7:911,1978
48. Wahl TO, Gobuty AH, Lukert BP: Long-term anticonvulsant therapy and intestinal calcium absorption. *Clin Pharmacol Ther* 30:506,1981
49. Wahner HW, Dunn WL, Riggs BL: Assessment of bone mineral. Part 2. *J Nucl Med* 25:1241,1984
50. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ: Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *JCE & M* 58:1003,1984
51. Williams C, Netzloff M, Folkerts L: Vitamin D metabolism and anticonvulsant therapy: effect of sunshine on incidence of osteomalacia. *South Med J* 77:834,1984
52. Williams PL, Warwick R, Dyson M: *Gray's Anatomy*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992.p.267