

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**EPİLEPSİ HASTALARINDA FENİTOİN VE
OKSKARBAZEPİN KULLANIMININ VİTAMİN-D DÜZEYİ İLE
KEMİK YAPIM-YIKIM DÖNGÜSÜ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman DEMİR

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Nilgün CENGİZ

Samsun - 2007

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**EPİLEPSİ HASTALARINDA FENİTOİN VE
OKSKARBAZEPİN KULLANIMININ VİTAMİN-D DÜZEYİ İLE
KEMİK YAPIM-YIKIM DÖNGÜSÜ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman DEMİR

Samsun - 2007

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
KISALTMALİSTESİ.....	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 Epilepsi.....	3
2. 1. 1 Tanım.....	3
2. 1. 2 Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması.....	4
2. 1. 3 Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması.....	4
2. 1. 4 Antiepileptik tedavi.....	6
2. 1. 5 Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları.....	7
2. 1. 6 Okskarbazepin.....	9
2. 1. 6a Yan etkileri.....	10
2. 1. 6b İlaç etkileşimleri	11
2. 1. 7 Fenitoin.....	12
2. 1. 7a Yan etkileri.....	13
2. 1. 7b İlaç etkileşimleri	14
2. 2 Kemik yapısı ve metabolizması	14
2. 2. 1 Kemik yapım-yıkım (turnover) döngüsü.....	15

2. 2. 2 Kalsiyum metabolizması.....	17
2. 2. 3 Vitamin-D metabolizması.....	18
2. 2. 4 Parathormon metabolizması.....	19
2. 2. 5 Kemiğin biyokimyasal göstergeleri.....	21
2. 2. 5a Osteokalsin	22
2. 2. 5b Deokspiridinolin.....	23
2. 3. Osteoporoz.....	24
2. 3. 1 Osteoporozun sınıflaması.....	25
2. 3. 2 Osteoporoz kliniği.....	27
2. 4 Osteomalazi.....	28
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

Tablo I. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Verileri

Tablo II. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Dağılımı

Tablo III. Fenitoin ve Kontrol Grubunda Biyokimyasal Belirteçler

Tablo IV. Fenitoin ve Okskarbazepin Grubunda Biyokimyasal Belirteçler

Tablo V. Okskarbazepin ve Kontrol Grubunda Biyokimyasal Belirteçler

Tablo VI. Fenitoin Grubunda Cinsiyetin Etkisi

Tablo VII. Okskarbazepin Grubunda Cinsiyetin Etkisi

Tablo VIII. Kontrol Grubunda Cinsiyetin Etkisi

Tablo IX. Fenitoin ve Okskarbazepin Grubunda Tedavi Süresi ile Biyokimyasal Belirteçlerin Korelasyonu

Tablo X. Fenitoin Grubunda Tedavi Süresine Göre Biyokimyasal Belirteçlerin Ortalama Düzeyleri

Tablo XI. Okskarbazepin Grubunda Tedavi Süresine Göre Biyokimyasal Belirteçlerin Ortalama Düzeyleri

Tablo XII. Fenitoin grubunda yaşın etkisi

Tablo XIII. Okskarbazepin grubunda yaşın etkisi

Tablo XIV. Kontrol grubunda yaşın etkisi

Şekil I. Hasta ve Kontrol Grubu Cinsiyet Dağılımı

Şekil II. Fenitoin Grubunda Tedavi Süresi ile Kalsiyum Düzeyi Arasındaki Korelasyon

Şekil III. Fenitoin Grubunda Tedavi Süresi ile Parathormon Düzeyi Arasındaki Korelasyon

KISALTMA LİSTESİ

AEİ: Antiepileptik ilaç

25-OHD₃: 25-OH vitamin-D₃

PTH: Parathormon

Ca: Kalsiyum

Dpd: Deokspiridinolin

SSS: Santral Sinir Sistemi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epileptik nöbet, santral sinir sisteminde (SSS) nöronların ani, eşzamanlı, paroksizmal, yüksek veya düşük frekanslı, yüksek voltajlı elektrik deşarjı ile ortaya çıkan klinik tablodur. Bu deşarjlar serebral korteksin herhangi bir yerinde veya subkortikal yapılardaki uyarılabilir nöron topluluğunun (talamus) bir araya gelmesi ile oluşur (28).

Epilepsi, çocukluk çağında görülen benign epilepsiler dışında genellikle remisyona girmeyen kronik bir hastalıktır. Bu yüzden hastalar uzun dönem antiepileptik ilaç (AEİ) kullanmak zorundadır.

Epilepsili hastalarının antiepileptikler ile tedavisindeki amaç, nöbetleri ortadan kaldırmak veya nöbet sayısını azaltmaktır. İlaç tedavisinde maliyetli ve yan etkiler de önemlidir. Günümüzde kullanılan ve geliştirilmekte olan AEİ'lerin SSS, kemik iliği, bağ dokusu, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, endokrin ve immün sistem üzerine olan yan etkilerine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Ayrıca kemik metabolizması üzerine yan etkileri araştırılmış olup farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Bazı AEİ'ler (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) karaciğerde sitokrom P450 enzimini indükleyerek 25-OH vitamin-D₃ (25-OHD₃)'ü daha az aktif metabolitlerine dönüştürürler. Bunun sonucunda bağırsaktan kalsiyum emilimi azalır ve serum kalsiyum düzeyi düşer (47). Daha sonra parathormon (PTH) düzeyinde telafi edici bir yükselme olur. PTH, sitokrom P450C1 enzimini indükleyerek 25-OHD₃'nin 1,25-(OH)₂ vitamin-D'ye dönüşümünü sağlar. Bu yolla serum kalsiyum düzeyinin normal kalması sağlanır (79). Diğer taraftan PTH'nin kronik olarak yükselmesi sekonder hiperparatiroidizme yol açar. 1,25-(OH)₂ vitamin-D osteoklastları aktive ederken, PTH hem osteoblastları hem de osteoklastları aktive ederek kemik yapım-yıkım döngüsünü artırır. Bu durumun sonunda kemik yoğunluğunda azalma, mineralizasyonunda bozulma olur. Sonuçta osteomalazi / osteoporoz gelişebilir (17, 71, 86).

Bu hipotezden yola çıkarak, çalışmamızda, geniş spektumlu CYP450 indükleyici etkisi olan fenitoin ile yeni nesil ve enzim indükleyici etkisi çok az olan okskarbazepin'in, 25-OHD₃ ve kemik yapım-yıkım döngüsü üzerine olan etkilerini,

kemik metabolizmasından sorumlu bazı biyokimyasal parametreler ile belirlemeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2. 1. 1 Tanım

En sık görülen nörolojik hastalıklarından biri olan epilepsinin insidansı ve prevalansı birçok çalışmada farklılık gösterir. Bu farklı sonuçların nedeni sınıflandırma, teşhis ve araştırmalardaki metotların değişik olmasıdır. Bununla birlikte epilepsi prevalansı ortalama her 1000 kişide 5-10 iken, insidansı yaklaşık 50/100000 civarındadır (47).

Epilepsi birçok diğer sık hastalık gibi karmaşık kalıtım gösterir ve moleküler genetik çalışmaların yapılması zordur. Tüm epilepsilerin % 40-60'ının etiolojisinde genetik faktörler vurgulanmaktadır.

İnsanda epilepsinin hücresel temeli hala aydınlatılamamıştır. Epileptogenez ilk nöbet öncesinde oluşan ve epileptik beyni kendiliğinden tekrarlayıcı nöbetlere eğilimli, nöbet yoğunluğunu artmasına yol açan sürece verilen isimdir. Epilepsinin temel mekanizmaları üzerinde yapılan çalışmalar epileptogenez işleminde farklı mekanizmaların etkilendiğini göstermiştir (15, 55).

Etiyolojilerine göre epileptik nöbetler; idiopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak ayrılabilir. İdiopatik epilepsilerde altta yatan herhangi bir yapısal patolojik bir süreç yoktur, ailesel özellik dikkati çeker, nöbetler göreceli olarak daha azdır ve tedaviye yanıt daha iyidir.

Semptomatik epilepside altta yatan bir beyin hasarı ve buna bağlı nörolojik bozukluklar saptanabilir, tedaviye yanıt değişkendir ve spontan sonlanma olasılığı düşüktür. Kriptojenik epilepsiler ise sebebi bulunamayan ancak altta yatan edinsel bir nedenin olabildiği düşünülen gruptur (8, 63).

Epilepsili hastaların bir grubunda fokal başlangıçlı nöbetler görülür. Yeni tanı konmuş ve epileptik odağı klinik olarak belirlenebilen nöbetlerin yaklaşık olarak %30'u temporal lob başlangıçlıdır (8, 9).

İlk olarak 1960'larda uluslararası epilepsi uzmanlarının bir araya gelmesi ile epileptik nöbetlerin sınıflamasının temelleri atılmıştır. International League Against Epilepsy (ILAE) (Uluslararası Epilepsi Çalışma Grubu)'nin çalışmaları sonucunda 1981 yılında epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması yapılmıştır. Ayrıca epilepsilerde klinik seyir, prognoz, etiyoloji ve dolayısıyla tedavi

yaklaşımının çok farklı özellikler gösterebileceği dikkate alındığında yalnız semiyolojik nöbet sınıflaması yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle 1989 yılında epileptik sendromların sınıflaması da yapılmıştır (8).

2. 1. 2 Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması (ILAE 1981)

1-Parsiyel (fokal) nöbetler

A-Basit parsiyel nöbetler(bilinç durumu bozulmadığı nöbetler)

a-Motor semptomlu

b-Somatosensoryal veya özel duyuusal semptomlu

c-Otonomik semptomlu

d-Psişik semptomlu

B-Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden)

a-Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu

b-Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması

C-Sekonder jeneralize nöbete dönüşen

2- Jeneralize Nöbetler

a- Absans nöbetler

b- Myoklonik nöbetler

c- Klonik nöbetler

d- Tonik nöbetler

e- Tonik-klonik nöbetler

f- Atonik nöbetler (astatik)

3-Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

2. 1. 3 Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989)

1-Lokalizasyon bağlı (fokal, parsiyel) epilepsiler ve Sendromlar

A- İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç)

- Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

B- Semptomatik

- Temporal lob epilepsisi
- Frontal lob epilepsisi
- Pariyetal lob epilepsisi
- Oksipital lob epilepsisi
- Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsialis kontinuası
- Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar-- refleks epilepsi

C- Kriptojenik

2-Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

A- İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç)

- Selim ailesel yenidoğan konvulziyonları
- Selim yenidoğan konvulziyonları
- Süt çocuğunun selim myoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
- Jüvenil absans epilepsisi
- Jüvenil myoklonik epilepsi
- Myoklonik astatik nöbetli epilepsi
- Myoklonik absanslı epilepsi

B- Semptomatik

- Nonspesifik etyoloji
- Spesifik sendromlar

3-Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler

A- Jeneralize ve fokal konvulziyonlu epilepsiler

- Yenidoğan konvulziyonları
- Süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi

- Yavaş dalga uyku sırasında devamlı diken dalgalı epilepsi
- Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
- Diğer belirlenemeyen epilepsiler

B- Net jeneralize veya fokal konvülziyon özelliği olmayanlar

4-Özel sendromlar

- Özel durumla ilişkili nöbetler
- Febril konvülziyonlar
- İzole nöbet veya izole status epileptikus
- Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

Epilepsi tedavisinde ilk basamak tanının doğru konması ve ilaçla tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesidir. Epileptik hastaların takriben %80 'inde nöbetler antiepileptik tedavi ile ya tam kontrol altına alınabilir ya da sıklığı azalır. AEİ'ler epilepsiyi tedavi etmez ancak nöbetlerin önlenmesinde çok önemlidirler.

Epileptik nöbetin başlangıç yaşı, hastalığın erken dönemindeki nöbet sayısı, antiepileptik tedaviye erken yanıt ve bazı çok özel elektroensefalogram (EEG) bulguları prognozu açısından önem taşırlar. Bazı epilepsi türleri nöbet kontrolü açısından iyi prognoza sahip olmakla beraber epilepsi hastaları, epileptik olmayanlara göre daha fazla oranda ölüm riskine sahiptir. Ölüm nedeni epilepsiyeye yol açan altta yatan nedene bağlı ya da epilepsinin bizzat kendisi olabilir (45).

2. 1. 4. Antiepileptik tedavi

Spesifik bir etiyolojik yaklaşımın olmaması ve patofizyolojik mekanizmaların tam anlaşılması nedeniyle, epilepside ilaç tedavisi epilepsiyeye yol açan nedenin ortadan kaldırılmasından çok, Nöbetlerin kontrolü ve nöbetlerin baskılanması şeklinde olmaktadır. AEİ'ler, epileptojenezis boyunca beyin dokusunda gelişmiş olan kronik hipereksitabiliteyi azaltır ve patolojik hücreler üzerinde inhibisyonu artırarak epileptik nöbetin ortaya çıkmasını önler. Bu nedenle antikonvulzif tedavi nöbetler üzerine etkilidir ancak hastalığın kendisini tedavi etmez (53).

Epilepsi tedavisinde, son on yıl içinde yeni antiepileptiklerin girmesi ile epilepsi tedavisinde dramatik bir ilerleme olmuştur. Bununla birlikte pek çok

hastada yeni ilaçlara bağlı yan etkiler gelişmiş ve tolere edilebilen antiepileptik dozlarında da zayıf nöbet kontrolü sağlanmıştır (23).

Epilepside medikal tedavide amaç hastalarında, en düşük doz en az yan etki ile nöbet kontrolü sağlayabilmektir. Yeni tanı konmuş epilepsi hastalarına antiepileptik tedavi başlanırken, monoterapi ile başlamak gerekir. Monoterapi ile yaklaşık %60-70 oranında epilepsi hastalarında başarılı bir nöbet kontrolü sağlanabilir. Epilepsi hastalarının 1/3nde bu tedavi yaklaşımı nöbet kontrolünde yetersiz kalabilir ve politerapi gereksinimi olabilir (8, 44).

Başarılı bir epilepsi tedavisi için epilepsinin ve epileptik nöbetin doğru olarak teşhis edilmesi ve verilecek antiepileptiklerin bu yönde seçilmesi, temelde büyük önem taşımaktadır (88). Örneğin yan etkileri göz önüne alındığında bugün için ilk basamakta seçilecek antiepileptikler jeneralize idiyopatik epilepsilerde valproik asit iken, karbamezapin ve fenitoin gibi ilaçların parsiyel nöbetlerin kontrolünde daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Günümüzde 20den fazla AEİ bulunmaktadır. İlk kuşak ilaçlar fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, valproik asit, yeniler ise okskarbazepin, lamotirijin, vigabatrin, tiagabin, topiramet, gabapentin, levatirasetamdır.

Antiepileptik kullanan epilepsi hastalarının %60 kadarında çok iyi nöbet kontrolü sağlanırken, %40 kadarında erken ve yeterli dozda antiepileptiğe rağmen tedaviye direnç gözlenmektedir. Yeni AEİlerin eskilerine göre daha iyi tolere edilebildiği belirtilmekle birlikte, tedaviye dirençli ve nöbet kontrolü zor olan hastaların sayısında önemli bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir (15).

2. 1. 5 Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

Günümüzde, "AEİlerin etki mekanizmaları göz önüne alınarak tedavinin başarılı olma olasılığının önceden bilinip bilinemeyeceği" sorusuna yanıt aranmaktadır. Bu nedenle ilaç seçiminde ilacın etki mekanizması önemli bir ölçüt olmaktadır (22).

Birçok AEİ etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir, bazılarının ise birden fazla etki mekanizması vardır. Bazıları da, bilinen mekanizmalar dışında, daha hafif etkinlik derecesinde de olsa başka etki mekanizmalarına sahiptir.

AEİ 'lerin başlıca etki mekanizmaları:

1) Nöron membranında yer alan voltaja bağlı sodyum (Na) kanallarını bloke ederek, yüksek frekanslı tekrarlayıcı aksiyon potansiyellerinin ateşlenmesini önleyenler: karbamazepin, fenitoin, lamotrigin, okskarbazepin, zonisamid, valproat

2) GABA'ya (gama-aminobutirik asit) bağımlı inhibisyonun allosterik yolla arttırılması: fenobarbital, benzodiazepin, topiramet

3) T- tipi kalsiyum kanalının bloke etmek: Sinir sisteminde kalsiyum kanalları dendritler, hücre gövdesi ve sinir terminalleri olmak üzere geniş bir alana yayılmıştır. Bu kanallar Na, P ve Q tipi olmak üzere ayrılır ve sinir sonlanmalarında ki nörotransmitter salınımını sağlarlar. Özellikle talamusta yer alan ve T- tipi kalsiyum kanalının jeneralize absans tipi oluşumunda rol aldığı ve bu nedenle etosüksimid gibi antiepileptiklerin T tipi kalsiyum kanalını bloke ederek nöbeti engellediği düşünülmektedir (22).

4) GABA transaminaz inhibisyonu: Vigabatrin inhibitör nörotransmitter olan GABA analogudur ve yıkımını sağlayan GABA transaminaz enzimini irreversibl olarak inhibe eder (15).

5-Eksitator aminoasid olan glutamatın reseptörünü bloke ederek ya da bizzat glutamatın salınımını inhibe ederek etki edenler: Topiramet, lamotirigin (22) .

Olası bir başka antiepileptik mekanizma da, etkinliği henüz tam olarak gösterilmemiş K kanal açılımıdır. İstirahat membran potansiyeli, sinaptik uyarılara yanıt, spike frekans adaptasyonu ve nörotransmitter serbestlenmesi gibi olayları içeren nöronal eksitabilitenin kontrolünde K kanalları önemli rol oynar (15).

Genetik, moleküler, fizyolojik ve farmakolojik bulgular, epileptojenez ve nöronal eksitabilitenin kontrolünde bu potasyum (K) kanallarının bazılarının rolü olduğunu desteklemektedir. İlaç tarama teknolojisindeki ilerlemeler, K kanal açıcılarının da antiepileptik ilaç olarak düşünülmesinde etkili olmuştur. Son zamanlarda, yeni bir antiepileptik olan retigabinin, bazı K kanallarının etkili bir açıcısı olduğu gösterilmiştir (57). İn vitro ve invivo modellerde, kromakalim ve diazoksid gibi K kanal açıcılarının antiepileptik etki gösterdikleri görülmüştür. Bu bilgiler de K-ATP kanallarının yeni AEİ'lerin potansiyel hedefi olacağını düşündürmektedir (15).

Parsiyel nöbetler ve primer jeneralize tonik klonik nöbetlerde Na kanal bloke edici ilaçlarla yanıt alındığı (fenitoin, karbamazepin), Ca kanal bloke edici ilaçların

(etosüksimid) absans nöbetlerine karşı etkili olduğu, GABAerjik (fenobarbital, benzodiazepam) ve çoklu etki mekanizmalı ilaçların (valproik asit) hem parsiyel hem de jeneralize nöbet hastalıklarının birçoğunda kullanıldığı bilinmektedir (49).

2. 1. 6 Okskarbazepin

Okskarbazepin başlıca farmakolojik aktivitesini, metaboliti monohidroksi türevi ile gösterir. Okskarbazepin ve metabolitinin etki mekanizması voltaja duyarlı sodyum kanallarının blokajı ve aşırı uyarılmış nöronal membranın stabilizasyonu, ardışık nöronal ateşlemenin inhibisyonu ve sinaptik impulsların yayılmasını azaltmaya dayandığı düşünülmektedir. Beyindeki nörotransmitter veya modölatör reseptör bölgeleri ile anlamlı etkileşimler bulunmamıştır.

Okskarbazepin, karbamazepinin 10-keto analogudur. Oral alınımından sonra karaciğerde hızla aktif metaboliti olan 10,11-dihidro,10-hidroksi-karbamazepine dönüşür. Sitokrom P450 enzim sisteminden P450IIIA izoenzimi hariç olmak üzere, ne okskarbazepinin ne de metaboliti karaciğerde oksidatif metabolizma üzerine etki etmektedir (4, 25). Standart nöbet modellerinde her ikisinin de, karbamazepine yakın antikonvulzif etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. İn vivo modeller okskarbazepinin parsiyel ve tonik-klonik nöbetlerde terapötik potansiyele sahip olduğunu, absans nöbetlerinde ise böyle bir özellik taşımadığını göstermektedir (21).

Okskarbazepin ve metaboliti vücutta geniş bir şekilde dağılır. Nötr lipofil maddeler olmaları nedeniyle kan beyin bariyerinden kolayca geçmesi beklenir. 10,11-dihidro-10-hidroksi-karbamazepinin dağılım hacmi, yaklaşık 0,7-0,8 litre/kg'dır ve bu metabolitin %40'ı plazma proteinlerine bağlı bulunur. Gerek okskarbazepin gerekse metaboliti plasentadan geçer ve anne sütüne geçer (10).

Okskarbazepinin devamlı kullanılması, karbamazepinin uzun süreli kullanımında görülen otoendüksiyonun aksine, ne kendisi ne de başlıca aktif metaboliti olan 10,11-dihidro-10-hidroksi-karbamazepinin eliminasyon yarı ömründe değişikliğe neden olur. Radyoaktif olarak işaretlenmiş okskarbazepin dozunun yaklaşık %96'sı böbrekler yoluyla vücuttan atılır ve %1' den daha küçük bir kısmı değişmemiş okskarbazepin olarak idrara çıkar (36).

Okskarbazepin vücuttan hızlı bir şekilde atılır. Tek bir okskarbazepin verilmesinden sonra plazmadaki en yüksek konsantrasyonuna 8 saat sonra ulaşır. Plazma yarı ömrü 9,3 saattir. Günde 600 mg'lık doz (8–10 mg/kg) ile başlanmalı ve günlük doz ikiye bölünerek verilmelidir. Karbamazepinin 200 mg'ı okskarbazepinin 300 mg'ına denk gelir, kolaylıkla karbamazepinden okskarbazepine geçilebilir. Okskarbazepinin ortalama günlük dozu 600–2400 mg'dır. Çocuklarda 10 mg/kg başlanıp, 30 mg/kg'a kadar arttırılabilir (36).

Okskarbazepin ve karbamazepinin, sekonder jeneralize veya parsiyel epilepsi hastalarındaki veya tonik-klonik nöbetleri olan vakalarda nöbet sıklığının üzerine etkisi açısından arasında anlamlı farkı bulunmamıştır. Okskarbazepinin, trigeminal nevralji ve affektif hastalıkların tedavisinde etkinliğine ile ilgili veriler sınırlıdır.

Karbamazepine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastaların %25-30'u okskarbazepine karşı da aşırı duyarlılık gösterebilir. Okskarbazepinin %95 böbrek yolu ile atılması dolayısıyla böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda (kreatinin klirensi 30 ml/dk az) atılma yarı ömrü iki kat uzar.

2. 1. 6a Yan etkileri

1-Gastrointestinal sistem ile ilişkili bozukluklar: Bulantı, kusma, kabızlık, ishal, karın ağrısı, iştahsızlık yapabilir. Bu etkiler hafif ve geçicidir.

Karaciğer enzim düzeylerinde klinik önem taşıyacak artışlar bildirilmemiştir, seyrek olarak karaciğer transaminazlarda ve/veya alkali fosfatazda artış; çok ender olarak hepatite yol açtığı bildirilmiştir.

2-Nörolojik bozukluklar: Genellikle hafif ve doz titre edildiğinde geçici sersemlik, uyuşukluk, ajitasyon, depresyon, emosyonel labilite, göz kararması, başağrısı, diplopi, ataksi, nistagmus, tremor, koreoatetoz, koordinasyon eksikliği ve konuşma düzensizlikleri şeklindedir. Nöropsikolojik çalışmalarda kognitif fonksiyonları bozmadığı belirtilmiştir (10).

3- Hematolojik yan etkiler: Seyrek olarak lökopeni, çok ender trombositopeni yapmaktadır.

4-Allerjik cilt bozuklukları: Yaygın olarak akne, alopesi, döküntü; seyrek olarak ürtiker, çok ender Stevens-Johnson sendromu, sistemik lupus eritematosus

görülebılır. Fakat karbamazepin kullanan hastalarda %10–15 arasında görülen deri döküntüleri, bu ilacın yerine okskarbazepine geçildiğinde ortadan kaybolduğu belirtilmiştir (36).

5-Metabolik ve beslenme bozuklukları: Hiponatremi okskarbazepin kullanan hastalarda görülebilir (%2,7). Hiponatreminin, okskarbazepin dozu ve plazmadaki metabolitinin konsantrasyonu yükseldikçe şiddetlendiği izlenmiştir. Çok ender hiponatremiye bağlı nöbet, konfüzyon, bilinç düzeyinde değişiklikler, ensefalopati, görme bozuklukları (bulanık görme), bulantı, kusma olabilir.

6-Kardiovasküler sistem bozuklukları: Çok ender olarak aritmi (AV- blok)

7-Teratojenik etki: Teratojen potansiyeli tam olarak bilinmemektedir (67).

2. 1. 6b İlaç etkileşimleri

Karaciğerdeki oksidatif enzimlerin okskarbazepin metabolizmasında son derece önemsiz bir rol oynamakta olması nedeniyle enzim endüksiyonu okskarbazepin kullanımında önemli bir sorun yaratmamaktadır. Fakat sitokrom P450 ailesinden P450III A izoenzimi bu konuda istisna oluşturabilir ve bazı ilaçların plazma düzeyinde değişikliklere neden olabilir.

Okskarbazepin in vivo olarak günde 1200 mg'dan yüksek olarak verildiği zaman fenitoinin plazma seviyelerini %40 oranında yükseltir. Bu nedenle destekleyici tedavi verildiğinde okskarbazepin dozu 1200 mg üzerinde ise fenitoin dozunda azaltma yapmak gerekir. Fenobarbital ile verildiğinde fenitoine göre artış düşüktür (%15). Valproik asit konsantrasyonunu %20-30 artırır (36).

Sitokrom P450 enzimlerinin güçlü indükleyicilerinin (karmamazepin fenitoin, fenobarbital) okskarbazepinin metabolitinin plazma seviyesini düşürdükleri gözlenmiştir (%29–40). Okskarbazepin ile otoindüksiyon gözlenmemiştir (10).

Sitokrom P450 ailesinden P450III A izoenzimine okskarbazepinin etkisi ile oral kontraseptiflerin iki maddesi olan etinilöstradiol ve levonorgestrel etkilediği gösterilmiştir. Bu maddeleri içeren doğum kontrol hapları kullanan kadınlarda olasılıkla ara kanamalar ve doğum kontrolü önleminin etkinliği azalabilir.

Kalsiyum antagonistleri, okskarbazepinin aktif metabolitinin plazma seviyelerini %20 azaltır. Okskarbazepin, warfarin ile etkileşime girmez. Simetidin, eritromisin ve dekstropropoksifen, okskarbazepinin farmakokinetiği üzerinde etkili

değildir. Viloksasin ise okskarbazepinin aktif metabolitinin plazma seviyelerinde değişiklikler meydana getirir (67).

2. 1. 7 Fenitoin

Fenitoin, belirgin derecede sedasyon yapmaksızın antiepileptik etki oluşturan oldukça selektif bir ilaçtır. Okul çağındaki çocuklarda ve erişkinlerde grand mal epilepsiye karşı en fazla tercih edilen antiepileptiktir. Mide barsak kanalından absorpsiyon hızı nispeten yavaştır ve kişiler arası farklılık gösterir. Oral alımından 8 saat sonra plazmadaki konsantrasyonu doruğa erişir. Alınan dozun büyük bir bölümü karaciğerin mikrozomal enzimleri tarafından para hidroksilasyonla inaktive edilir. Alınan dozun %5'i metabolize olmadan üriner yolla atılır. Absorpsiyon hızı gibi, karaciğerin fenitoini bu şekilde inaktive etme kapasitesi de kişiler arasında önemli farklar gösterir. Fenitoin herhangi bir özel bölgede birikmeksizin tüm vücut sıvılarına dağılır. Dağılım hacmi 0.5-0.7 litre/kg dır (25).

Fenitoin plazma proteinlerine (albumin) yüksek oranda (%86-93) bağlanır. Proteine bağlı fraksiyon hipoalbuminemik durumlarda (karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom, gebelik, yaşlılık) azalır. Ayrıca endojen orjinli asidik maddeler (bilirubin, serbest yağ asitleri) ve aynı anda alınan asidik ilaçlar nedeni ile plazma proteinine bağlanma bölgelerinden ayrılır (25). Eliminasyon yarı ömrü, metabolizma hızındaki bireysel değişkenlik nedeniyle 7-42 saat arasında değişir. Etki süresinin uzunluğu ve belirgin sedatif etki yapması nedeni ile günlük doz genellikle iki kerede verilir. Antiepileptik etki gösterebilmesi için plazmadaki konsantrasyonu 10 µg/ml'nin üstünde olmalıdır.

Absorpsiyon ve metabolizmasındaki değişkenlik ve kapsüllerindeki katkı maddelerinin türüne göre biyoyararlanımının değişmesi, bu ilaç ile tedavi sırasında hastanın plazmadaki ilaç konsantrasyonunun izlenmesinin gerektirir. Plazma ilaç konsantrasyonu 8 µg/ml'nin üstüne çıktığında nistagmus gelişebilir. Eğer konsantrasyon 20 µg/ml'nin üstünde ise bu yan etki çok sık görülür. Epilepsi tedavisinde ağızdan günde 300-600 mg dozunda verilir. Çocuklarda günlük doz 5-8 mg/kg'dır (48). İntravenöz ve inramusküler yolla da kullanılabilir. Ancak inramusküler yolla verildiğinde absorpsiyonu yavaş ve etkisi zayıftır (25).

2. 1. 7a Yan etkileri

1- Nörolojik belirtiler: En sık görülen yan tesirleri oluştururlar. Bunların çoğu, ilacın yüksek dozda vestibuloserebellar sistemde disinhibisyon yapmasına bağlıdır. En erken gelişen nörolojik belirti nistagmustur ve özellikle dışa bakarken belirgindir. Daha yüksek dozda, ataksi ve dizartri ortaya çıkar. Periferik nöropati, hareket bozuklukları (koreatetoz, orofasial diskinezi), nöbetlerin artması, eksternal oftalmopleji, deliryum, stupor ve komaya kadar gidebilen ensefalopati bulguları gibi nörolojik yan etkiler görülebilir (48).

2- Gingiva hipertrofisi: Fenitoin alanların %20'inde görülür. Çocuklarda, erişkinlerden daha sıktır. Gingivanın bağ dokusunda kollajen metabolizmasının bozulmasına bağlıdır. Hipertrofi irreversibldir, cerrahi girişimle düzeltilebilir (48).

3- Allerjik belirtiler: Genellikle morbiliform döküntüler şeklinde ve tedavinin ilk on günü içinde belirirler. Nadiren eksfoliyatif dermatit yada Stevens-Johnson sendromuna dönüşebilirler. Döküntü oluştuğunda ilacın kesilmesi ve tedaviye başka bir ilaçla devam edilmesi tavsiye edilir.

4- Hematolojik bozukluklar: Uzun süre fenitoin tedavisi folik asit utilizasyonunu arttırdığı için, folik asit eksikliği ve hiperkromik makrositik anemiye neden olur. Bu etki genellikle beş yıl ilaç kullanımından sonra görülür. Utilizasyonun artmasının nedeni, folik asidin vücutta fenitoini parahidroksilasyona uğratan enzimin kofaktörü olması ve bundan dolayı ilacın, folik aside olan ihtiyacı arttırmasıdır (48).

5- Vitamin-D eksikliği: Fenitoin tedavisine tabi tutulan epilepsili hastalarda gelişen subklinik veya belirgin osteomalazi, bu ilacın mikrozomal enzim indüksiyonu yapması sonucu kolekalsiferol (vitamin D3) metabolizmasını bozmasına bağlıdır (48).

6- Gastrik etkiler: Fenitoin fazla katevli olan sodyum tuzu şeklinde kullanıldığından mideyi tahriş eder ve özellikle aç karna alındığında bulantı, kusma ve epigastrik ağrıya neden olabilir.

2. 1. 7b İlaç etkileşimleri

1- Absorbsiyonda etkileşim: Kalsiyum sulfat, sukralfat, fenitoinin absorpsiyonunu bozarak plazma fenitoin düzeyini düşürür. Fenitoin, teofilinin ve furosemidin absorpsiyonunu azaltır (25).

2- Dağılımda etkileşim: Fenitoin, tiroksini, valproik asiti, trisiklik antidepresanları, diazoksidi, heparini, ibuprofeni, salisilik asidi plazma proteinlerine bağlanma bölgelerinden ayırır (25).

3- Eliminasyonda etkileşim: Fenitoin bazı ilaçların yarı ömrünü kısaltarak veya klerensini arttırarak plazma düzeylerinde azalmaya neden olur. Bu ilaçlar; endojen kortizol, sentetik glukokortikoidler (prednizolon, dexametazon), tiroid hormonları, oral kontraseptifler, karbamazepin, fenobarbital, haloperidol, meksiletin, teofilin, oral antikoagülanlar.

Fenitoin, kolesterolün, seruloplazminin, prolaktinin, seks hormonu bağlayıcı globulinin plazma düzeylerinde artışa sebep olur. Fenitoin, primidon, klonezepam, folat, asetil salisilik asit, valproat ile birlikte alındığında plazma fenitoin düzeyi düşer.

Fenitoin, allopurinol, amiodaron, karbamazepin, klorpromazin, simetidin, klofibrat, diazepam, flukonazol, izoniazid, warfarin ile birlikte alındığında, bu ilaçlar fenitoinin karaciğerdeki metabolizmasında azalma veya inhibisyon yaparak, plazma fenitoin düzeyini arttırırlar (25).

2. 2 Kemik yapısı ve metabolizması

Organizmanın en büyük organlarından olan kemik vücut için destek oluşturur. Kranium, pelvis ve toraks içindeki yapıları korur. Eklem ve kasın yapışma noktaları ile hareketi sağlar. Kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum gibi esansiyel iyonlar için depo işlevi görür.

İskelet iki tip kemikten oluşur. Kortikal kemik, yetişkin iskeletinin yaklaşık %80'ini oluşturur ve uzun kemiklerin gövdesinde bulunur. Trabeküler kemik ise diğer %20'lik kısmını oluşturur ve vertebra cisimlerinde, kostalarda, pelviste ve uzun kemiklerin uçlarında bulunur. Osteoporozla bağlı kırıklara en hassas bölgeler özellikle uzun kemiklerin uçlarıdır. Kortikal kemik çok yoğundur, %90 oranında kalsifiedir ve yeniden şekillenme (remodelling) hızı çok düşüktür. Trabeküler

kemik poröz yapıdadır, yüzey alanı geniştir. Trabeküler kemiğin bir yılda %25'i yeniden şekillenirken bu oran kortikal kemikler için %2,5 dir. Kortikal kemik iskeletin mekanik ve koruyucu işlevlerini, trabeküler kemik metabolik işlevleri üstlenir.

Kemik hücresel ve hücresel olmayan elemanlardan oluşur. Kemiğin metabolik aktiviteleri için gerekli üç özel hücre; osteoblast, osteoklast ve osteositlerdir. Osteoblastlar yerel mezenkimal hücrelerinden köken alır, mineralizasyon için gerekli kalsiyum ve/veya fosfatın kullanılabilirliğini de etkiler. Osteoblastlar üzerinde hem PTH hem de östrojen reseptörleri bulunur. Osteoklastlar ise kemik matriksini yıkarlar üzerlerinde kalsitonin reseptörleri bulunur. Osteositler ise kemik minerallerin mobilize edilmesinde rol oynar (73).

Kemiğin hücresel olmayan elemanları ise organik ve inorganik matrikstir. Organik matriks kemik kitlesinin yaklaşık %30'unu meydana getirir ve bunun da %90'lık bölümünü Tip I kollajen oluşturur. %60-65'ini inorganik matriks yapıp içeriğini hidroksiapatit meydana getirir. Kemiğin kalan inorganik öğeleri ise diğer kalsiyum, fosfatlar ve diğer eser elementlerdir (1).

2. 2. 1 Kemik yapım-yıkım (turnover) döngüsü

Kemik, damardan zengin, metabolik yönden çok aktif, dinamik bir organdır. Az sayıda kemik doğumda gelişimin tamamlamıştır, pek çoğu, zaman içinde yavaş yavaş, kırıldık ya da bağ dokusundan iskeletin sert, lameller bileşenine dönüşür. Kemiklerin büyümesi, büyüme plaklarının ossifikasyonu sonucunda pubertede sona erer. Yetişkindeki kemiğin %90'ı adolesan dönemi sonunda tamamlanmıştır, yetişkinlik döneminde buna çok az ekleme yapılır.

Yetişkinlik döneminde, sürekli yeniden şekillenme ile iskeletin değişen dış koşullara uyum göstermesi sağlanır. Kemikler sürekli bir ayırma ve yerine koyma süreci geçirir. Böylece kemiğin bileşenleri düzenli aralıklarla yenilenir. Bu sürece yeniden şekillenme (remodelasyon) denir ve şu amaçların gerçekleşmesi sağlanır;

- 1- Kalsiyum dengesinin sağlanması için kalsiyum mobilizasyonu
- 2- Eski kemik dokularının yenilerle değiştirilmesi
- 3- İskeletin değişik stres, ağırlık ve yük taşıma koşullarına uyum sağlaması
- 4- Hasar gören kemiğin mikroskopik ve makroskopik onarımı

İskelette 2-5 milyon kemik yeniden şekillenme birimi (bone remodeling unit-BRU) vardır. İskelet sağlığının ve bütünlüğünün korunmasında etkili olan bu birimler, osteoporoz gelişiminde en önemli rolü oynarlar. Yıllar içinde, yapılandan daha fazla kemik yıkılırsa total kemik miktarı azalır. Yıkılan her 30 kemik birimine karşılık 29 birim sentezlendiğinde osteoporoz olduğu düşünülmektedir. Bu negatif 'kemik dengesi'nin olası 3 nedeni vardır. Bunlar:

- 1- Osteoblastik aktivite artmadan osteoklastik aktivitenin artması (yüksek turnover)
- 2- Normal osteoklastik ancak azalmış osteoblastik aktivite (düşük turnover)
- 3- Azalmış osteoblastik ve osteoklastik aktivite (atrofi)

Kemiğin yeniden şekillenme süreci henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bir siklus yaklaşık 120 gün sürer ve 6 fazdan oluşur:

- 1- Sessiz faz: Düz endosteal hücreler kemik yüzeyini örter.
- 2- Rezorbsiyon fazı: Osteoklastların rezorbsiyona hazırlanması, osteoklastlar kemiği rezorbe ettiklerinde kemikte lakün denilen çukurlar oluşur, osteoklastlar apoptoza uğrarlar
- 3- Terinse dönüş fazı: Osteoblastlar lakünlere çekilirler, lakünlerin yüzeyi yeni kemik yapımı için hazırlanır.
- 4- Erken oluşum fazı: Aktif osteoblastlar tarafından osteoid sentezi
- 5- Geç oluşum fazı: Osteoidin mineralizasyonu
- 6- Dinlenme fazı: Aktif osteoblastların düz endosteal hücrelere dönüşür

Rezorbsiyon fazı 2 haftada tamamlanırken, mineralizasyon aylar sürebilir ve aktif vitamin-D metabolitlerine bağımlıdır. Bir yeniden şekillenme döngüsü tamamlandığında bir 'yapısal kemik birimi' oluşmuştur. Tüm iskelette bu birimlerin sayısı yaklaşık 35 milyondur. Bu birimlerin aktivitesi ile her yıl iskeletin %8'i yenilenmektedir (7).

2. 2. 2 Kalsiyum metabolizması

Kemiğin dayanıklılığı birçok faktöre bağlı olup, kemiğin yoğunluğu kütlesi, mikro ve makro-mimari yapısı, materyal özellikleri ve kemik döngüsünün hızı, kemiğin kalitesini etkilemektedir. Kemiklerde en fazla bulunan mineral olması sebebiyle kalsiyum, kemiğin sağlamlığını belirleyen en önemli değişkendir. Bu sebeple kalsiyum alımında değişkenlik olması kemik yapısında bozulma meydana getirir.

Kalsiyum vücutta oldukça yaygın olarak bulunan kompleks biyolojik mekanizmalarla regülasyonu gerçekleşen bir divalent katyondur. Yetişkin bir insan vücudunda 1–2 kg kalsiyum vardır. Vücut kalsiyumunun %99'u iskelette, kemiğin sertliğini ve dayanıklılığını sağlamak üzere hidroksi apatit kristalleri şeklindedir. Geri kalan kısmı ise ekstraselüler sıvıda, plazmada ve hücre içinde kemik ve hücre fonksiyonları için değişebilir bir kalsiyum havuzu halinde dağılır. Kalsiyum, plazmaya barsaktan absorpsiyon ve kemikten mineral iyonlarının rezorpsiyonu ile girer. Sağlıklı yetişkinlerde plazma kalsiyum konsantrasyonu 2.2–2.6 mmol/l (8.8-10.4 mg/dl)'dir.

Plazma kalsiyumu 3 formdadır; serbest iyon formu, plazma proteinlerine (%70'i albumin) bağlı form ve az bir kısmı da diffüze olabilen kompleksler halindedir (80).

Kalsiyum dengesini düzenleyen üç hormon vardır; PTH, kalsitonin ve 1,25-(OH)₂ vitamin-D₃. Kalsiyum plazmada iyonize, proteine bağlı ve organik iyonlarla kompleks halinde bulunur. PTH renal tübuler kalsiyum absorpsiyonunu artırırken, inorganik fosfat reabsorpsiyonunu azaltarak, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu ve inaktif D vitamini hidroksilasyonunu arttırarak kalsiyum metabolizmasını düzenler. 1-25-(OH)₂ vitamin-D₃ kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu, intestinal sistemden kalsiyum emilimini ve distal renal tübüllerde kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırarak, kalsiyum metabolizmasını düzenler (81).

Birçok yetişkin diyetinde ortalama günlük kalsiyum alımı 15-20 mmol/gün (0,6-0,8 gr/gün)'dür. Gıdalarla alınan kalsiyum %25-70 oranında emilir. Kalsiyumun emilimi esas olarak duodenum ve jejunumda elektrokimyasal bir gradyente karşı aktif bir süreçle olur. Kalsiyumun bağırsaktan emiliminin esas belirleyicisi 1,25-(OH)₂ vitamin-D₃ 'dür. Kalsiyum emilimini beslenme yoluyla alınan miktar da

etkiler; düşük kalsiyum alımında fraksiyonel kalsiyum Emilimi, yüksek kalsiyum alımına göre fazladır. İlerleyen yaşla birlikte kalsiyum Emilimi azalır.

Kalsiyum, plazmayı gastrointestinal kanala sekresyon (yaklaşık 100-200 mg/gün), idrarla atılım (yaklaşık 50-300 mg/gün), kemik mineraline depolanım, terleme ile kayıp (100 mg/gün) yoluyla terk eder. Böbreklerle atılan kalsiyumun %98'i normal koşullarda yeniden emilir ve bu daha çok proksimal tübul ve henle kulpundan olur. Kalsiyumun yeniden Emilimi, PTH, fosfat, metabolik alkaloz, tiazid grubu diüretikler ile artar. Böbrek kalsiyum klirensi ise metabolik asidoz, hipermagnezemi, kulp diüretikleri, tuz diürezi, beslenme yoluyla aşırı protein alımı, etanol, ciddi fosfat tükenmesi ve PTH eksikliğine göre artar (1).

2. 2. 3 Vitamin-D metabolizması

D vitaminin aktif şekli deri, karaciğer ve böbreklerde üç aşamada üretilir. Deride ultraviyole ışını 7-dehidrokolestrolü provitamin D₃'e çevirir. Bu da yavaşça enzim kullanmayan yollarla 24-48 saatte vitamin-D₃'e (kolekalsiferol) dönüşür. Vitamin-D₃, spesifik vitamin D bağlayıcı proteine (DBP) bağlanır. Sonra karaciğere transfer olur. Burada hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D'ye (kalsifidiol yada 25-OH-D₃) dönüşür. Bu aktivasyon, hepatositte çok sıkı bir homeostatik kontrolü olmayan sitokrom P450 ile katalize edilir. 25-OHD₃ düzeyinin, vücuttaki vitamin D depolarını en iyi gösteren belirteç olduğu bildirilmiştir (2). 25-OHD₃ daha sonra böbreğe gelerek 1 pozisyonunda hidroksillenerek biyolojik olarak en aktif şekli olan 1,25-dehidrokolekalsiferol [kalsitriol ya da 1,25-(OH)₂ D] oluşur.

Renal 1α-hidroksilasyonu sıkı metabolik kontrol altında olup; PTH, hipofosfatemi, hipokalsemi, büyüme hormonu, insülin, östrojenler, prolaktin ve düşük 1,25-(OH)₂ vitamin D seviyesi ile artar. Bunun tersine 1,25-(OH)₂ vitamin D'nin renal sentezi hiperkalsemi, hiperfosfatemi, düşük PTH düzeyi, ağır böbrek hastalığında ve yaşlılarda azalır. Ağız yoluyla D vitamini alındığında aktivasyonun deri basamağı atlanmış olur.

D vitamini hücre dışı sıvıdaki iyonize kalsiyum düzeyini devam ettirmek ve ince bağırsak, kemik, daha az böbrekteki etkileriyle osteoid kalsifikasyonunu arttırmak için PTH'u etkiler. D vitamini esas olarak bağırsaktan kalsiyum ve

fosforun emilimini arttırır. 1,25-(OH)₂ vitamin D şeklindeki formu doğrudan kemik üzerine etkiye sahiptir.

D vitamini kalsiyumun böbrek tübulusten geri emilimini arttırır. Hücrel farklılaşma ve çoğalmada (osteoklastlar içindeki monosit–makrofajların hemotopoetik hücrelere dönüşümü gibi) önemli bir rol oynayabileceği ve immun işlevlerde etkisi olabileceği gösterilmiştir.

Anormal kemik mineralizasyonunun en önemli nedeni vitamin D eksikliğidir. D vitaminin yetersizliği genellikle diyetle yetersiz alınmasından, ciltte yetersiz yapılmasından, diyet ile alınan D vitaminin emiliminin uygun olmamasından ya da vitamin-D'nin biyoaktif metabolitlerine eksik çeviriminden kaynaklanabilir. Glukokortikoidler, L-tiroksin, etanol, tütün, antiepileptikler, nöroleptikler, antitüberküloz ilaçlar ve kemoterapötik gibi bazı ilaçlar D vitamini eksikliğine sekonder kemik metabolizma bozukluğuna yol açabilir.

D vitamini eksikliği çocuklarda raşitizm, erişkinde osteomalaziye neden olmaktadır. AEİ karaciğerdeki ilaç metabolizma eden enzimleri etkileyip hızlandırarak vitamin D'nin hepatik metabolizmasını değiştirir (90).

2. 2. 4 Parathormon (PTH) metabolizması

PTH, 84 aminoasitli polipeptit bir hormondur. Fizyolojik olarak ekstraselüler sıvı dışı kalsiyum konsantrasyonunun en önemli düzenleyicisidir. Bunu kemik, ince barsak ve böbrek üzerindeki etkisi ile sağlar. PTH'nın kemik doku üzerinde birden fazla etkisi vardır. PTH ile kemiğin en fazla etkilenen hücreleri osteoklastlardır. Fakat osteoklastlar üzerinde PTH için reseptör gösterilememiştir. PTH için kemik dokudaki hedef hücreler osteoblastlardır. Osteoblastlar PTH reseptörüne ve PTH'nın uyardığı adenilat siklaz cevabına sahiptirler. PTH 'nın osteoklast üzerindeki etkisi ise indirekt olmaktadır. Osteoblastların PTH tarafından uyarılmasıyla osteoklastların aktive olması ve resorpsiyonun başlaması bu iki hücre arasında iyi bir iletişim olduğunun en önemli bulgusudur. PTH'nın etkisi ile osteoklastların tırtıklı yüzeyi hızla artar ve buna lizozomal hidroksilazların, kollajenazın açığa çıkması, asit fosfatazın, karbonik anhidrazın ve H-K ATPaz'ın aktivasyonu, sitrat ve laktatın birikimi, hyaluronat ve sülfatlı mukopolisakkaritlerin artmış sentezi eşlik eder. Bunların hepsi resorpsiyonun hızlanmasını sağlar (51).

PTH, Na/Ca değiştirme mekanizması ile kemikten kalsiyum mobilizasyonunu sağlar. PTH, adenilat siklaz, hücre içi kalsiyum ve cAMP'de artma ile kollajen sentezinde azalmaya neden olur. Osteoblastlar üzerindeki etki doza bağlıdır. Yüksek konsantrasyonda kemik formasyonunun inhibe ettiği halde, düşük konsantrasyonda formasyonu aktive ettiği bilinmektedir. Dolayısı ile PTH'nın kemik dokuda hem resorpsiyonu hem de formasyonu uyaran bir hormon görünümündedir. Bu iki zıt etkinin açıklaması, osteoblastlarda en az iki farklı sinyal iletim yoluna sahip olduğu şeklindedir. Bunlar, cAMP'ye bağımlı protein kinaz A ve kalsiyum protein kinaz C iletim yollarıdır. Bir diğer olasılık da osteoblastların PTH için farklı aktiviteli iki ayrı reseptöre sahip olmalarıdır (51).

PTH, böbrek üzerindeki etkisi ile kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların renal tübüler transportunu düzenler. Böbrek proksimal tübülünde sodyum, potasyum ve bikarbonatın reabsorpsiyonunu önler. Burada sodyum, kalsiyum değiştiricileri üzerindeki etkisinden dolayı kalsiyumun reabsorpsiyonunun artmasından çok, ekskresyonunun inhibe edilmesi söz konusudur. Proksimal tübülde sodyum ve fosfat transportu için aktif bir transport sistemi vardır. Bu PTH tarafından inhibe edilir. PTH'nın fosfoürik etkisi hücrenin metabolik durumuna bağlıdır. Glukokortikoidler, glukoneogenezis, asidoz ve açlık PTH'ya fosfoürik cevabı değiştirebilir. Bunların sonucu serum kalsiyumu yükselir ve fosfat düşer. Böbrekte kalsiyum reabsorpsiyonunu distal ve toplayıcı tübüllerdeki etkisi ile sağlar. Buradaki transport hem kalsiyuma hem de elektrikli gradiente karşı ve aktif bir transport şeklindedir (51).

Böbrek, aynı zamanda 1,25-(OH)₂ vitamin D₃'ün yapım yeridir. PTH, proksimal tübüldeki 1alfa hidroksilazı aktive ederek 1,25-(OH)₂ vitamin D₃'ün yapımını sağlar. Bu enzim aktivitesinin düzenlenmesi hücre içi fosfat ve cAMP seviyelerine bağımlıdır. Vitamin D metaboliti olan 24,25-(OH)₂ vitamin D₃ sentezi için gerekli olan enzim de böbrekte PTH etkisiyle yapılır. Aktif vitamin D'nin primer fonksiyonu ise kalsiyumun intestinal emilimini arttırmak olduğundan net sonuç kalsiyumun yükselmesidir. PTH'nın barsakta etkisi 1,25 vitamin D₃ üzerinden indirekt olup direkt etkisi yoktur.

2. 2. 5 Kemik metabolizmasının biyokimyasal göstergeleri

Kemik dokusu, organik matrikse, minerallerin birikmesi ile oluşmuş sert bir bağ dokusudur. Organik matriksin %90'lık kısmı tip-1 kollajenden oluşmuştur. Kalan %10'luk kısmını ise, osteokalsin, osteopontin ve osteonektin gibi diğer non kollajen proteinler oluşturur. Sürekli yıkım ve yapım şeklinde devam eden kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri, kemikteki protein ve enzimlerle, bunların metabolitlerinin serum ve idrardaki ölçümleridir.

Kemik bileşiminin biyokimyasal incelemelerinin yeni anlayışı, kemik kalitesi hakkında yararlı bilgiler vermektedir. Mineralizasyon derecesi, matriks boyutları ve matriks bileşimi konusundaki çalışmalar, özellikle nonkollajen protein konsantrasyonu çalışmaları, kemik kalitesi, kemik kuvveti ve kırığa direnç konusunda yeni görüşler sunabilecektir (24).

Kemik metabolizmasını değerlendirirken; mineral matriks için kalsiyum metabolizması, organik matriks için biyokimyasal göstergeler ve kemik hücrelerinin işlevlerinin değerlendirilmesi esastır. Kemik metabolizmasını ve kalitesini biyokimyasal açıdan değerlendirmede yapım-yıkım döngüsü göstergelerinin yeri ve önemi büyüktür (24).

Kemik gücünün komponentleri

1) Kemik kalitesi

- Makromimari (kemik geometrisi)
- Mikromimari (bağlantılar)
- Kemik döngüsü (rezorbsiyon, formasyon)
- Materyal kısımları (mineralizasyon, mikrozarar, kollajen çapraz bağlanmalar)

2) Kemik kantitesi

- Kitle
- Mineral dansitesi
- Boyut

Kemiğin kantitesi ve özellikle kalitesinin ölçülmesi ve değerlendirilmesi, klinik kullanım ve araştırma ölçütü olarak giderek önem kazanmaktadır. Bugün için kemik kantitesi, dansitometrik yöntemler ve ultrason ile; kemik kalitesi, kemik biyopsileri ve histolojik değerlendirmeleri, mikrokompüterize tomografiler, magnetik

rezonans kullanılarak; kemik kalitesinin bir komponenti olan kemik döngüsü ise biyokimyasal göstergelerle değerlendirilebilmektedir (24).

Son birkaç yıldır, kemiğin biyokimyasal belirleyicilerinin özgünlüğü belirgin şekilde gelişmiştir (24). Bu testlerin, kemik histomorfometresi ya da kalsiyum kinetik çalışmaları ile ölçülen kemik formasyonu ile kolere olduğu gösterilmiştir.

Kemiğin yapım ve yıkım göstergeleri:

1) Yapım göstergeleri

- Total alkalen fosfataz
- Kemiğe özgü alkalen fosfataz
- **Osteokalsin**
- Tip-1 prokollajenin karboksi ve aminoterminal peptidleri (PICP-PINP)

2) Yıkım göstergeleri

- Tartarata rezistan asit fosfataz
- Hidroksipirolin
- Piridinolin
- **Deoksipiridinolin (Dpd)**
- Tip-1 kollajenin karboksi ve amino terminal çapraz bağlı telopeptidleri (CTX, NTX)
- Serbest gama-glutamik asit
- Osteopontin
- Hidroksilizin glikozidleri

2. 2. 5a Osteokalsin (kemik GLA proteini)

Yalnızca osteoblastlar tarafından sentez edilir. Kollajen yapısında değildir. Kemiğin en önemli matriks proteinidir. Osteoblasttan sekresyonundan sonra büyük kısmı osteoid matrikste kalırken, %15-30'u dolaşımda serbest haldedir ve immunolojik testlerle ölçülebilen kısmı burasıdır (24).

Esas olarak böbrekte metabolize edilir, dolaşımdaki yarı ömrü 5 dakikadır. Çeşitli metabolik kemik hastalıklarında, osteoblast işlevinin duyarlı ve spesifik bir göstergesidir. Yıkım sırasında matriksten kana salınır. Yani hem yapımı hem de yıkımı gösterir. Kronik renal yetmezlikte atılım azalması nedeni ile kemik hastalığı olmasa bile, osteokalsinin serum düzeyi yüksek bulunur. Kemik yapım-yıkım

döngüsünün hızlı olduğu hiperparatroidizm, hipertroidizm, akromegali ve paget hastalığında osteokalsin serum düzeyi yükselir (24).

2. 2. 5b Deoksi piridinolin (Dpd)

Kemiğin yapısında bulunan Tip 1 kollajen, fibrillerden oluşur. Herbir fibril, karboksi ve amino terminal uç içermektedir. Tip 1 kollajen, bu sonlanma noktaları ile yanındaki fibrilin helikal bölümüne piridinium çapraz bağları (piridinolin ve deoksi piridinolin) ile bağlanır.

Tip 1 kollajenin yapısal rijiditesini piridinolin ve Dpd'den oluşan 2 piridinium çapraz bağı sağlar (34). Dpd yalnızca Tip 1 kollajende bulunduğundan, hem Tip 1 hem de Tip 2'de bulunan piridinolin'den daha spesifiktir. Dpd, Tip 1 kollajenin diğer majör rezervuarı olan deride bulunmadığından ve vücutta metabolize olmadan atıldığından, idrar düzeyi tamamen kemik resorpsiyon hızını gösterir (18, 26, 46).

Yıkım belirteçleri üzerine yapılan çeşitli araştırmalarda özellikle Dpd'nin, diğer yıkım ürünlerinden CTX ve NTX'e göre daha avantajlı olduğunu ileri sürülmüştür (26, 35, 56). Siebel ve arkadaşları (70) 150 osteoporoz hastası ve 126 sağlıklı kontrol olgusunda yaptıkları çalışmada kemik turnoverini en iyi gösteren belirteçin Dpd olduğunu ifade etmişlerdir.

Dpd, kemik biyopsilerindeki yıkıma ilişkin histomorfometri ve kinetik analizler ile uyumlu bulunan bir kemik yıkım göstergesidir (24).

Piridinolin ve Dpd'nin idrardaki atılım miktarları, High-Preference Liquid Chromatography (HPCL) veya immunassay yöntemlerle ölçülmektedir. Gün ışığında kalan idrarda piridinolin ve Dpd bozulur ve yanlış düşük değerler elde edilir. Oda ısısında 2 hafta bozulmadan kalabilir. Osteoklastik degradasyon Dpd ve piridinolinin üriner ekskresyonu ile sonuçlanır. Dpd diyetten etkilenmez. Sirkadiyen ritim gösterir. Pik değere genellikle gece ulaşır, en düşük düzey öğleden sonra görülür. 24 saatlik idrarda çalışmak bu sorunu ortadan kaldırır. Ancak uygulama kolaylığı nedeniyle, sabah ilk ya da ikinci idrar örneğinde de, 24 saatlik idrar değerlerine yakın sonuçlar elde edilmiştir (26, 46).

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerinin klinik kullanımı, yaş, cins, ırk gibi biyolojik değişkenlerden etkilenmektedir. Bu değerler, çocukluk döneminde büyümenin etkisiyle, kadınlarda da menapozun etkisiyle artmaktadır.

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerini etkileyebilecek faktörler ise; kalsiyum alımı gibi diyet alışkanlıkları, sigara, egzersiz, yatak istirahati gibi yaşam tarzı alışkanlıkları, hormon replasman tedavisi gibi ilaç alımları olabilir.

Kemik yıkımının, kış aylarında, yazdan daha fazla olduğu, değerlendirmede göz önünde bulundurulmalıdır. Birkaç çalışma, kemik döngüsü belirleyicilerinin, yaşlılarda kış aylarında arttığına işaret etmektedir. Bu artış, serum vitamin-D düzeyinin, kış aylarında güneşe maruz kalmanın azalmasına bağlı olarak azalması ve buna sekonder gelişen hiperparatroidizmin kemik döngüsünü hızlandırmasına bağlanmaktadır (24).

2. 3. Osteoporoz

Osteoporoz, kemik yoğunluğu ve kalitesinin yetersizleşmesine ikincil kemik gücünün azaldığı ve sonuçta kırık riskinin arttığı bir iskelet hastalığıdır. Çoğu ülkede saptanan vertebra ve kalça kırıklarının en önemli nedeni osteoporozdur. Yaşa, etyolojik faktörlere, yerleşim yerlerine, histolojik yapısına ve kemik mineral yoğunluk ölçümlerine göre çeşitli sınıflamalar yapılmıştır (31, 54).

Osteoporozun patojenezi kompleks bir antidedir ve birçok faktörün bu süreçte rol oynadığına inanılmaktadır. Osteoporoz gelişme riski kısmen iskelet gelişimine, genetik faktörlere, kemik döngü bozukluğu, doruk kemik kitlesinin sağlanması ve yaşamın ileri yıllarında kaybedilen kemik miktarına bağlı olmaktadır (11).

Osteoporozla yatkınlığın büyük oranda genetik olduğu ve birçok gen tarafından oluşturulduğu belirlenmiştir. Osteoporoz, her biri kemik yoğunluğu üzerine etkili ve diğer kırılma riskini belirleyen çeşitli genlerin etkilediği poligenik bir hastalıktır (30).

Progresif kemik kitlesinin kaybı normal yaşlanma süresinin bir parçasıdır. Kortikal kemik kaybı kadın ve erkekte 40 yaşından sonra başlar. Erkekte kemik kaybı yılda %0,3'tür, kadında da bu oran aynıdır, fakat menapozu takiben yılda %2'ye varan geçici bir yükselme görülür. 8-10 yıl sonra hız tekrar eski haline gelir.

Osteoporoz, osteoklast aktivitesinin artması veya osteoblast aktivitesinin azalması her ikisinin birlikteliği ile meydana gelir. Kemik kitlesi ırklara göre farklılık gösterir, en fazla siyah ırktan erkekler etkilenir. Sigara, östrojenin hepatik katabolizmasını arttırarak etyoloji de rol oynayan bir faktördür (3, 14, 72).

2. 3. 1 Osteoporozun sınıflaması (1)

1-Primer osteoporoz

a-Juvenil osteoporoz

b-Genç yetişkinlerin osteoporozu

c-İnvolyonel osteoporoz

-Postmenapozal osteoporoz (Tip I)

-Senil osteoporoz (Tip II)

-Parathormon artışı ile birlikte olan (Tip III)

2-Sekonder osteoporoz

1- Primer Osteoporoz

İdiyopatik juvenil osteoporoz

8-14 yaşlarında görülür. Progresyonu hızlıdır. Büyüme durabilir. Daha çok metafizyal eklemlerde görülen multipl kırıklar olur. Vertebralarda pencere çerçevesi görüntüsü olur. Kendiliğinden remisyona girer.

Genç Yetişkinlerin İdiyopatik Osteoporozu

Kadın ve erkek eşit olarak etkilenir. Multipl kırıklar gelişebilir. Serum kalsiyum, fosfat, alkalen fosfataz seviyeleri normal olur. Hiperkalsiüri sıklıktır bu nedenle böbrek taşı oluşumu görülebilir.

Postmenapozal osteoporoz (Tip I)

50-70 yaşlarında kadınlarda (K/E:6/1) sık görülür. Trabüküler kemik yıkımı daha fazla görülür. Bir kadın menapozdan sonraki ilk birkaç yılda trabeküler kemik kitlesinin %15-20'sini, kolaylıkla kaybedebilir. Bu kayıp östrojen yerine koyma tedavisi ile önlenir. Klinikte Tip I osteoporoz sıklıkla vertebra ve radius kırıkları ile kendini gösterir. Östrojen eksikliğinin iskeletin PTH'un emilim etkilerine olan duyarlılığını arttırdığı düşünülmektedir.

Senil osteoporoz (Tip II)

70 yaşından sonra her iki cinsi etkilemekle birlikte kadınlarda biraz daha sık olarak görülmektedir. Trabeküler ve kortikal kemikler eşit olarak etkilenir. Kalça, pelvis, el bileği ve vertebral kemikler de kırıklar oluşur. Patojenezde böbreğin 1,25(OH)₂ vitamin D yapımındaki birincil defekt ile kalsiyum emiliminde azalmaya ve hafif hiperparatiroidizime yol açar ve osteoblastik kemik oluşumunda yaşlanmayla azalma olur.

Parathormon artışı ile birlikte olan (Tip III)

Postmenopozal hastaların %10'unda görülür. Kemik döngüsü hızlıdır. PTH seviyeleri yüksektir. 1 α hidroksilaz bozukluğuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. D vitamini tedavisine yanıt verir.

Sekonder Osteoporoz

Sekonder osteoporoz ise kemik metabolizmasını etkileyen tanımlanabilen bir hastalık veya ilaç kullanımına ikincil gelişen osteoporozdur. Çeşitli çalışmalarda osteoporotik postmenopozal kadınlarda %20-30, osteoporotik erkeklerde ise %50' den fazla oranda sekonder neden tanımlanmıştır.

Sekonder osteoporoz nedenleri;

1-Endokrin nedenler

-Hipogonadizm

-Hiperparatiroidizm

-Hipertiroidizm

-Diabetes mellitus

-Cushing sendromu

2-Gastrointestinal hastalıklar

-Gastrektomi

-Malabsorbsiyon

-İntestinal obstrüksiyon

-Karaciğer hastalıkları

3-Kemik iliği hastalıkları

-Multipl myelom

- Lenfoma
- Lösemi
- Hemolitik anemiler
- Sistemik mastositoz
- 4-Bağ dokusu hastalıkları
- Romatoid artrit
- Osteogenezis imperfekta
- Ehlers-Danlos sendromu
- 5-Diyete bağlı
- Açlık
- Protein, kalsiyum, çinko, Vit C, B12 eksikliği
- 6-İlaçlar
- Heparin
- Glukokortikoidler
- Tiroksin
- Antikonvülzanlar
- GnRH agonistleri
- Siklosporin
- Kemoterapotikler
- 7-Diğer nedenler
- İmmobilizasyon
- Gebelik
- Alkol, sigara
- Vitamin D fazlalığı

2. 3. 2 Osteoporoz kliniği

Osteoporoz kliniği, sırt ağrısı, boy kısalması, spinal deformite (özellikle kifoz), multipl kırıklar ile karakterizedir. En sık semptom vertebral kırığa bağlı sırt ağrısıdır. Vertebra kırıkları ani eğilme, yerden bir şey alma, öksürme ve küçük darbelerden sonra akut sırt ağrısı ile ortaya çıkar. Genellikle orta ve aşığı torasik ve alt lomber omurga bölgesinde olur. Ağrı batıcı, delici, künt nitelikte olup, kırıktan

4-6 hafta sonra azalır. Her komplet çökme (kompresyon) kırığı boyda yaklaşık 1 cm kayba neden olur (1, 3, 56).

Osteoporozda ön kol distali ve femur kırıkları da görülür. Kırıklar çoğu kez düşme sonucu oluşur. Kas zayıflığı, denge ve koordinasyon bozukluğu, görme kusuru ve yatıştırıcı ilaç kullanımı düşmeyi arttıran faktörlerdir. Öne düşme Colles kırığına, arkaya düşme femur kırığına yol açar.

2. 4 Osteomalazi

Osteomalazi yeni oluşan organik matriksin mineralizasyon yetersizliğidir. Osteomalaziye neden olan hastalıkların başında D vitamini eksikliği, fosfat azalması, sistemik asidoz ve mineralizasyon baskılayıcılarıdır.

Yetişkinlerde klinik bulgularla osteomalazi tanısı koymak zordur. En sık görülen yakınmalar yaygın iskelet ağrısı (sıklıkla kalça bölgesinde) ve proksimal kas zayıflığıdır. Fizik muayenede ördekvari yürüyüş, kas zayıflığı, kemik duyarlılığı ve hipotoni vardır.

Osteomalazi de tipik laboratuvar bulguları hafif hipokalsemi, hipofosfatemi, serum alkalin fosfataz düzeyinde yükselme ve PTH düzeyinde yükselmedir. Radyolojik olarak diffüz osteopeni, psödofraktür veya looser zonları görülür (1).

AEİ'lerin uzun süreli kullanımı ile osteomalazi birlikteliği tanımlanmasından sonra birçok araştırma yapılmıştır. Kemik metabolizmasında fenitoin ve fenobarbital önemli değişiklik yaptığı bildirilmekte birlikte yeni AEİ'lerle ilgili yeterli çalışma yoktur.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniğinde takip edilen, fenitoin (n=30) ve okskarbazepin (n=30) monoterapisi alan toplam 60 hasta alındı. Kontrol grubuna ise herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan 30 sağlıklı birey alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- a) 18 – 50 yaşları arasında, günlük aktivitelerini yapabiliyor olması
- b) Düzenli besleniyor olması
- c) Kalsiyum metabolizmasını etkileyen başka ilaç almaması
- d) Tiroid fonksiyon bozukluğunun olmaması
- e) Karaciğer ve böbrek rahatsızlığının olmaması
- f) Birden fazla AEİ kullanımının olmaması
- g) Kadın hastaların premenapozal dönemde olması ve düzenli menstürel sıklısları olması

Aynı dönemde 30 sağlıklı bireyden kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubunda kemik ve mineral metabolizmasını etkileyen herhangi bir ilaç kullanım öyküsü yoktu. Kadınlar premenapozal dönemde ve düzenli bir sıklusa sahiptiler.

Kalsiyum, osteokalsin, PTH, 25-OHD₃ düzeyleri; sabah aç olarak gelen hasta ve kontrol grubundaki bireylerin venöz kan örneklerinden, deokspiridinolin düzeyi sabah alınan idrar örneklerinden çalışıldı. Kalsiyum düzeyi, U.V fotometrik yöntemi kullanılarak Modüler Hitachi DP otoanalizöründe ölçüldü. 25-OHD₃ düzeyi, U.V dedektörlü high-preference liquid chromatography (HPLC) yöntemi kullanılarak isocrotic pompa sisteminde ölçüldü. Osteokalsin, ELİSA yöntemi ile ölçüldü. PTH, immünokemiilüminesan yöntemi kullanılarak DPC immulite analizörde ölçüldü. Dpd, HPLC yöntemi ile floresan dedektörlü analizörde ölçüldü.

Elde edilen verilerin analizi "SPSS for Windows 10,0" istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sayımla elde edilen veriler yüzde, ölçümlle elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtildi.

Sayımla elde edilmiş verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi, ikiden fazla grubun sayısal değişkenlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, aralarında fark saptanan grupların ikili karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi,

değişkenlerin birbiriyle olası ilişkilerinin incelenmesinde Sperman korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Verileri

Özellik	Fenitoin (n=30)	Okskarbazepin (n=30)	Kontrol (n=30)
Yaş	39,17 ± 10,48	30,70 ± 11,31	36,20 ± 8.67
Cinsiyet (E:K)	20:10	17 : 13	15 : 15
Tedavi süresi (ay)	42,0 ± 37,5	21,7 ± 18,4	-

Bütün değerler ortalama ± SS olarak ifade edilmiştir

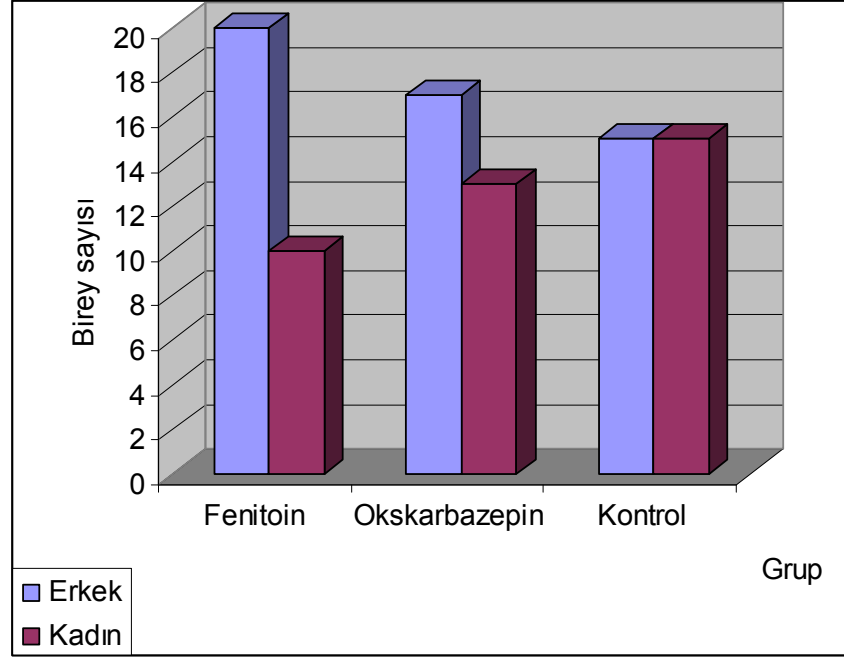
Fenitoin ile okskarbazepin gruplarının yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$) (Tablo I). Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Hasta ve Kontrol Grubu Yaş Dağılımı

Yaş Grubu	Fenitoin		Okskarbazepin		Kontrol	
	n	%	n	%	N	%
19 ↓	1	3,3	7	23,3	1	3,3
20–24	2	6,7	4	13,3	1	3,3
25–29	5	16,7	6	20	6	20
30–34	2	6,7	2	6,7	6	20
35–39	3	10	3	10	5	16,7
40–44	2	6,7	2	6,7	5	16,7
45–49	9	30	3	10	2	6,7
50	6	20	3	10	4	13,3
Toplam	30	100	30	100	30	100

Fenitoin grubunun %66,7'si erkek (n=20), %33,3'ü kadın (n=10), okskarbazepin grubunun %56'sı erkek (n=17), %43,3'ü kadın (n=13), kontrol

grubunun %50'si erkek (n=15), %50'si kadın (n=15) idi (Şekil I). Her üç grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,421).



Şekil I. Hasta ve Kontrol Grubu Cinsiyet Dağılımı

Fenitoin grubunda, okskarbazepin ve kontrol grubuna göre 25-OHD3 ve Ca düzeyleri düşük, PTH, osteokalsin ve Dpd düzeyleri yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Okskarbazepin ve kontrol grupları arasında ise bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo III, IV, V).

Tablo III. Fenitoin ve Kontrol Grubunda Biyokimyasal Belirteçler

	Fenitoin	Kontrol	p değeri
Ca (mg/dl)	8,99 ± 0,19	9,33 ± 0,26	0,004
PTH (pg/ml)	56,79 ± 14,82	40,71 ± 12,52	0,006
25-OHD3 (µg/L)	26,20 ± 4,52	35,98 ± 8,42	0,009
Osteokalsin (ng/ml)	9,40 ± 5,07	4,97 ± 1,33	0,007
Dpd (pmol/L)	319,57 ± 85,41	159 ± 40,25	0,003

Bütün değerler ortalama ± SS olarak ifade edilmiştir.

Tablo IV. Fenitoin ve Okskarbazepin Grubunda Biyokimyasal Belirteçler

	Fenitoin	Okskarbazepin	p değeri
Ca (mg/dl)	8,99 ± 0,19	9,47 ± 0,34	0,004
PTH (pg/ml)	56,79 ± 14,82	39,53 ± 13,40	0,009
25-OHD3 (µg/L)	26,20 ± 4,52	34,55 ± 8,92	0,009
Osteokalsin (ng/ml)	9,40 ± 5,07	5,03 ± 1,50	0,003
Dpd (pmol/L)	319,57 ± 85,41	155 ± 44,98	0,005

Bütün değerler ortalama ± SS olarak ifade edilmiştir.

Tablo V. Okskarbazepin ve Kontrol Grubunda Biyokimyasal Belirteçler

	Okskarbazepin	Kontrol	p değeri
Ca (mg/dl)	9,47 ± 0,34	9,33 ± 0,26	0,170
PTH (pg/ml)	39,53 ± 13,40	40,71 ± 12,52	0,796
25-OHD3 (µg/L)	34,55 ± 8,92	35,98 ± 8,42	0,442
Osteokalsin (ng/ml)	5,03 ± 1,50	4,97 ± 1,33	0,988
Dpd (pmol/L)	155 ± 44,98	159 ± 40,25	0,344

Bütün değerler ortalama ± SS olarak ifade edilmiştir.

Cinsiyetin, biyokimyasal değerler üzerine etkide bulunmadığı görüldü (Tablo VI, VII, VIII).

Tablo VI. Fenitoin Grubunda Cinsiyetin Etkisi

	Cinsiyet	Ortalama	p değeri
Ca (mg/dl)	Erkek	9,01 ± 0,19	0,447
	Kadın	8,95 ± 0,20	
PTH (pg/ml)	Erkek	56,38 ± 16,27	0,843
	Kadın	57,61 ± 12,15	
25-OHD3 (µg/L)	Erkek	26,74 ± 5,21	0,403
	Kadın	25,14 ± 2,54	
Osteokalsin (ng/ml)	Erkek	10,48 ± 5,55	0,147
	Kadın	7,22 ± 3,17	
Dpd (pmol/L)	Erkek	316,60 ± 80,88	0,567
	Kadın	325,51 ± 98,18	

Bütün değerler ortalama ± SS olarak ifade edilmiştir.

Tablo VII. Okskarbazepin Grubunda Cinsiyetin Etkisi

	Cinsiyet	Ortalama	p değeri
Ca (mg/dl)	Erkek	9,51 ± 0,38	0,554
	Kadın	9,41 ± 0,28	
PTH (pg/ml)	Erkek	38,47 ± 14,37	0,391
	Kadın	40,91 ± 12,44	
25-OHD3 (µg/L)	Erkek	35,69 ± 8,91	0,544
	Kadın	33,06 ± 9,06	
Osteokalsin (ng/ml)	Erkek	4,86 ± 1,43	0,490
	Kadın	5,26 ± 1,61	
Dpd (pmol/L)	Erkek	149,23 ± 48,17	0,217
	Kadın	162,92 ± 40,99	

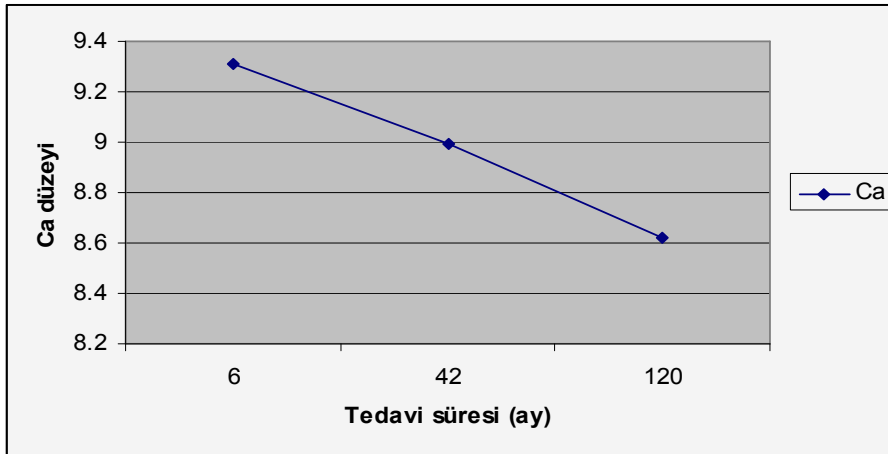
Bütün değerler ortalama ± SS olarak ifade edilmiştir.

Tablo VIII. Kontrol Grubunda Cinsiyetin Etkisi

	Cinsiyet	Ortalama	P değeri
Ca (mg/dl)	Erkek	9,43 ± 0,32	0,093
	Kadın	9,23 ± 0,14	
PTH (pg/ml)	Erkek	40,48 ± 10,54	0,072
	Kadın	42,94 ± 10,08	
25-OHD3 (µg/L)	Erkek	36,90 ± 7,83	0,633
	Kadın	35,06 ± 9,16	
Osteokalsin (ng/ml)	Erkek	4,96 ± 1,53	0,820
	Kadın	4,98 ± 1,15	
Dpd (pmol/L)	Erkek	165,83 ± 50,53	0,468
	Kadın	153,22 ± 26,78	

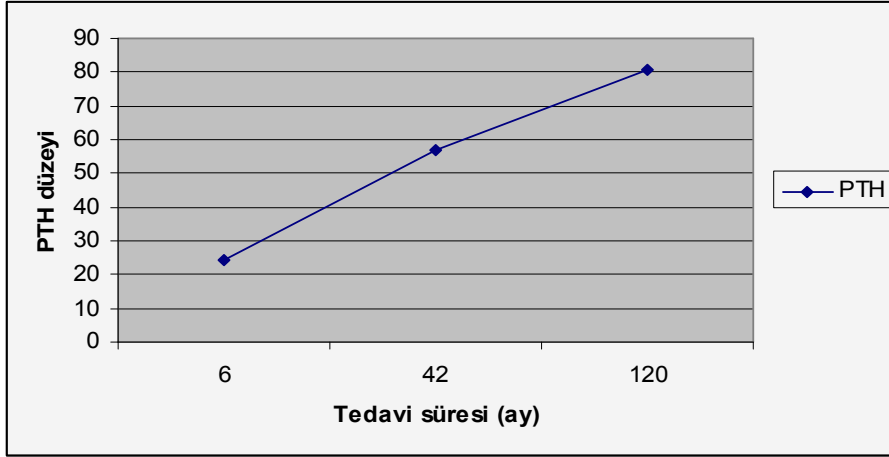
Bütün değerler ortalama ± SS olarak ifade edilmiştir.

AEİ tedavi süresi ile biyokimyasal belirteçlerin düzeyi arasındaki korelasyona bakıldığında, fenitoin grubunda tedavi süresi ile Ca ve PTH düzeyleri arasında, Ca düzeyinde azalma, PTH düzeyinde ise artma yönünde güçlü bir korelasyon vardı (Şekil II, III). Tedavi süresi ile diğer biyokimyasal belirteçlerin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu. Okskarbazepin grubunda, tedavi süresi ile hiç bir biyokimyasal belirtecin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo IX).



Şekil II. Fenitoin Grubunda Tedavi Süresi ile Ca Düzeyi Arasındaki Korelasyon

Fenitoin grubunda tedavi süresi minimum 6 ay, maksimum 120 ay, ortalama 42 aydı.



Şekil III. Fenitoin Grubunda Tedavi Süresi ile PTH Düzeyi Arasındaki Korelasyon

Fenitoin grubunda tedavi süresi minimum 6 ay, maksimum 120 ay, ortalama 42 aydı.

Tablo IX. Fenitoin ve Okskarbazepin Grubunda Tedavi Süresi ile Biyokimyasal Belirteçlerin Korelasyonu

	Tedavi Süresi	
	Fenitoin	Okskarbazepin
Ca	p=0,007	p=0,290
PTH	p=0,004	p=0,190
25-OHD3	p=0,390	p=0,569
Osteokalsin	p=0,352	p=0,285
Dpd	p=0,282	p=0,513

Fenitoin ve okskarbazepin gruplarında, tedavi süresinin biyokimyasal belirteçler üzerine etkisi değerlendirildi. Fenitoin grubunda 12 aydan fazla süre tedavi alan hastalarda, 12 ay ve daha az süre tedavi alan hastalara göre Ca düzeyi düşük, PTH ve osteokalsin düzeyleri ise yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo X). Okskarbazepin grubunda ise tedavi süresinin biyokimyasal belirteçler üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi (Tablo XI).

Tablo X. Fenitoin Grubunda Tedavi Süresine Göre Biyokimyasal Belirteçlerin Ortalama Düzeyleri

	12 ay ve daha az (n=10)	12 aydan fazla (n=20)	p değeri
Ca (mg/dl)	9,12 ± 0,14	8,92 ± 0,18	0,009
PTH (pg/ml)	46,50 ± 14,12	61,93 ± 12,54	0,002
25-OHD3 (µg/L)	26,10 ± 4,84	26,25 ± 4,47	0,895
Osteokalsin (ng/ml)	5,74 ± 2,30	11,22 ± 5,13	0,005
Dpd (pmol/L)	310,73 ± 87,45	323,99 ± 86,32	0,567

Bütün değerler ortalama ± SS olarak ifade edilmiştir

Tablo XI. Okskarbazepin Grubunda Tedavi Süresine Göre Biyokimyasal Belirteçlerin Ortalama Düzeyleri

	12 ay ve daha az (n=15)	12 aydan fazla (n=15)	p değeri
Ca (mg/dl)	9,57 ± 0,40	9,36 ± 0,24	0,137
PTH (pg/ml)	35,22 ± 13,26	43,83 ± 12,51	0,074
25-OHD3 (µg/L)	34,61 ± 9,11	34,48 ± 9,04	0,950
Osteokalsin (ng/ml)	4,77 ± 1,47	5,29 ± 1,52	0,373
Dpd (pmol/L)	163,79 ± 51,48	146,54 ± 37,16	0,376

Bütün değerler ortalama ± SS olarak ifade edilmiştir.

Fenitoin, okskarbazepin ve kontrol gruplarında, yaşın biyokimyasal belirteçlere olan etkisi araştırıldı. Her üç grupta da 40 yaş ve altındaki ile 41 yaş ve üzerinde olanlar arasında biyokimyasal belirteçlerin ortalama düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo XII, XIII, XIV).

Tablo XII. Fenitoin Grubunda Yaşın Etkisi

	40 yaş ve altı (n=14)	41 yaş ve üstü (n=16)	p değeri
Ca (mg/dl)	8,95 ± 0,20	9,01 ± 0,19	0,460
PTH (pg/ml)	59,60 ± 13,19	54,32 ± 16,12	0,318
25-OHD3 (µg/L)	26,13 ± 4,08	26,27 ± 5,00	0,901
Osteokalsin (ng/ml)	9,26 ± 5,22	9,51 ± 5,11	0,884
Dpd (pmol/L)	314,50 ± 82,45	324,01 ± 90,38	0,803

Bütün değerler ortalama ± SS olarak ifade edilmiştir.

Tablo XIII. Okskarbazepin Grubunda Yaşın Etkisi

	40 yaş ve altı (n=22)	41 yaş ve üstü (n=8)	p değeri
Ca (mg/dl)	9,48 ± 0,36	9,42 ± 0,30	0,705
PTH (pg/ml)	36,79 ± 12,73	47,06 ± 13,00	0,057
25-OHD3 (µg/L)	34,89 ± 9,40	33,62 ± 7,96	0,708
Osteokalsin (ng/ml)	5,15 ± 1,57	4,72 ± 1,31	0,710
Dpd (pmol/L)	161,76 ± 47,39	137,01 ± 33,61	0,189

Bütün değerler ortalama ± SS olarak ifade edilmiştir.

Tablo XIV. Kontrol Grubunda Yaşın Etkisi

	40 yaş ve altı (n=20)	41 yaş ve üstü (n=10)	p değeri
Ca (mg/dl)	9,32 ± 0,21	9,35 ± 0,36	0,876
PTH (pg/ml)	39,79 ± 12,48	42,55 ± 13,07	0,552
25-OHD3 (µg/L)	35,36 ± 8,28	37,24 ± 9,02	0,660
Osteokalsin (ng/ml)	4,77 ± 1,34	5,35 ± 1,28	0,301
Dpd (pmol/L)	156,35 ± 39,63	165,86 ± 42,86	0,481

Bütün değerler ortalama ± SS olarak ifade edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bazı antiepileptik ilaçların (AEİ) uzun süreli kullanımının kalsiyum metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu üzerinde etkileri olduğu bildirilmektedir. Bu ilaçların osteopeni / osteoporoz, osteomalazi ve kemik fraktürlerlere yol açabildiği ve uzun süreli AEİ alan hastalarda osteomalazi sıklığı %10-30 olarak bildirilmiştir (27, 60, 65, 66, 90).

Kemik dokusunun canlılığını birbirini takip eden kemik yapımı, yıkım ve mineralizasyon dönemlerinden oluşur. Bu süreçteki kemik yapım ve yıkım hızlarını göstermek için serum ve idrardaki biyokimyasal belirleyiciler kullanılmaktadır (82).

Kemik metabolizmasındaki değişiklikleri gösteren biyokimyasal parametrelerin AEİ'lerin kemik metabolizması üzerine etki mekanizmalarının açıklanması yanı sıra, risk altındaki hastaların belirlenmesinde yardımcı olacaktır. D vitamini, PTH ve kalsiyum kemik metabolizmasının başlıca düzenleyicileridir (90).

AEİ kullanımına bağlı kalsiyum metabolizmasında değişiklikler bildirilmiş olup, bu durum genellikle çok hafif ve subklinitir. AEİ'lere bağlı olarak belirgin hipokalsemi tablosunun, hastaların % 4-30'unda görülebileceği belirtilmiştir (33). AEİ alan çocuk ve yetişkinlerde 25-OHD₃ düzeyinin düştüğü bildirilmiştir (37, 38, 39, 40, 41, 77). Bazı çalışmalarda da AEİ kullananlarda vitamin D düzeylerinin etkilenmediği bildirilmiştir (33, 42, 80, 83). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak fenitoin grubunda Ca ve 25-OHD₃ düzeyleri, okskarbazepin ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Bulgularımız fenitoinin kemikte mineralizasyon bozukluğuna yol açabileceğini düşündürmüştür.

Schmitt ve arkadaşları (68) AEİ alan 12-47 yaşları arasında 56 kişilik hospitalize hasta grubunun %29'unda hipokalsemi saptamışlardır. Silvana ve arkadaşları (33) yaptıkları çalışmada fenitoin kullanan hastalarında, serum Ca düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Tomita ve arkadaşları (78) fenitoinin karaciğer mikrozomlarında ve mitokondrilerinde vitamin-D 25-monooksijenaz aktivitesini inhibe ettiğini, fakat böbrek mitokondrilerinde 25-OHD 1 α -monooksijenaz aktivitesini inhibe etmediğini saptamışlardır. Bunun sonucu olarak plazma 25-OHD₃ konsantrasyonlarının uzun süreli AEİ kullanımına bağlı düştüğünü bildirmişlerdir. Riancho ve arkadaşları (64)

güneş ışınlarının düşük ve yüksek olduğu iki dönemde, AEİ'lerin kemik metabolizması üzerine etkilerini 17 epileptik çocukta çalışmışlar ve yaz döneminde 25-OHD₃ düzeyinin normal, kış döneminde ise kontrol bireylerine göre düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlar, epileptik hastalarda 25-OH vitamin-D'nin serum düzeyleri açısından çalışmalarda farklı sonuçların, çalışmaların mevsimsel olarak farklı dönemlerde yapılmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmektedir.

AEİ tedavisi ile serum PTH düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir (9, 16, 85). Buna rağmen bazı çalışmalarda da AEİ alan hastalarla kontrol bireyleri arasında PTH düzeylerinde fark olmadığı da saptanmıştır (13, 33). Çalışmamızda fenitoin grubunun PTH düzeyleri okskarbazepin ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

Yapılan çalışmalarda, AEİ kullananlarda kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin serum ve idrar düzeylerinde artış saptanmıştır (58, 66, 75). Erbayat ve arkadaşlarının (29) yaptığı bir çalışmada uzun süreli karbamazepin kullanan hastalarda normal kemik yoğunluğu ölçümüne rağmen yüksek seviyelerde osteokalsin düzeyi saptandığı bildirilmiştir. Verotti ve arkadaşları (84), 60 epilepsi hastasına karbamazepin başlamış, başlangıçta ve iki yıl sonra biyokimyasal parametreleri değerlendirdiğinde, hastalarda osteokalsin düzeyinde yükselme tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da fenitoin grubunda osteokalsin ve Dpd düzeyleri okskarbazepin ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Osteokalsinin yükselmesi fenitoinin kemik metabolizmasında yapım-yıkım döngüsünde artışa yol açtığını göstermektedir.

Son 10 yıl içinde yeni AEİ'ler kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçların kemik metabolizması üzerinde etkisini araştıran yeterli çalışma yoktur. Bir çalışmada lamotirigin, topiramet, vigabatrin ve gabapentinin erişkinlerde kemik metabolizması üzerinde etkisi araştırılmış, önemli bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır (60). Diğer bir çalışmada lamotirigin monoterapisi alan genç kadınlarda kalsiyum düzeylerinde önemli bir düşme gözlenmediği belirtilmiştir (62).

Babayiğit ve arkadaşlarının (5), valproik asit, karbamazepin ve okskarbazepin alan çocuklarda yaptıkları çalışmada, Ca, PTH ve 25-OHD₃ düzeylerinde kontrol grubuna göre her üç grupta da fark yoktu. Çalışmamızda

okskarbazepin grubunda Ca, PTH, 25-OHD₃, osteokalsin ve Dpd düzeyleri kontrol grubuna göre farklı değildi.

Kemik metabolizmasını yansıtan biyokimyasal belirteçleri etkileyebilecek pek çok risk faktörü bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar cinsiyetin bir risk faktörü olmadığını iddia ederken, bazı araştırmacılar kızlarda, bazıları ise erkeklerde daha sık osteopeni varlığını bildirmişlerdir (32, 65, 66). Valimaki ve arkadaşlarının (82), 20–49 yaş arası, 38 hastada (24 kadın, 14 erkek) yaptıkları çalışmada, Ca düzeyinin ise her iki cinste düşük olduğunu ancak serum 25-OHD₃ ve üriner Dpd düzeylerinin ise erkek hastalarda düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda her bir grupta cinsiyetler arasında biyokimyasal belirteçler açısından anlamlı bir fark yoktu.

Kemik hastalığı ve AEİ'ler ile tedavinin süresi arasındaki ilişkiye dair sonuçlar farklıdır. İlk yapılan çalışmalarda, uzun tedavi süresinin biyokimyasal anormalliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (9, 57, 72). Yürekli ve arkadaşlarının (90), 6 aydan uzun süre AEİ (karbamazepin, fenitoin, valproikasit, lamotrigin) kullanan hastalarda yaptıkları çalışmada 25-OH vitamin D düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu bulmuşlardır. En az 5 yıl süreyle AEİ (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) alan hastalarda yapılan bir çalışmada, hasta grubunda, 25-OHD₃ ve PTH düzeylerinin kontrol grubu ile aynı, serum Ca düzeylerinin ise düşük olduğu bildirilmiştir (33). Chung ve Ahn (19), fenitoin ve fenobarbital monoterapisi alan hastalarda, 23 ay ve daha az tedavi alan hastalar ile kontrol grubu arasında kemik mineral dansitesinde anlamlı farklılık olmadığını, ancak 24 ay ve daha uzun süre tedavi alan hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda fenitoin grubunda 12 aydan uzun süre tedavi alan hastalarda, 12 ay ve daha kısa süre tedavi alan hastalara göre Ca düzeyinin düşük, PTH ve osteokalsin düzeyleri ise yüksek olduğu, okskarbazepin grubunda ise tedavi süresinin biyokimyasal belirteçler üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü. Bu bize tedavi süresi ile osteomalazi arasında pozitif bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda, fenitoin grubunda tedavi süresi ile Ca ve PTH düzeyleri arasında, Ca düzeyinde azalma, PTH düzeyinde ise artma yönünde güçlü bir korelasyon vardı. Bu sonuç literatürdeki çalışmalarla uyumluydu.

Hastanın yaşı, beslenme durumu, yaşanan ülkenin mevsimsel özellikleri, güneşte kalma süresinin kemik metabolizmasını etkileyen diğer faktörler olduğu bilinmektedir (32). Bizim çalışmamız yaz mevsiminde yapıldı ve düzenli beslenen, fiziksel aktivitesi tam, sistemik hastalığı olmayan bireyler seçildi. Fenitoin grubu ile okskarbazepin grubu arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak fark vardı. Ancak kadın hastaların menopozal dönemde olmamaları ve çalışmamızda yaşın hiçbir biyokimyasal belirteç düzeyine etkisinin olmadığı gösterilmesi ile 18–50 yaş arasında, yaş farkının sonuçlar üzerinde etkili bir faktör olmadığı düşünüldü.

Çalışmamızda klinik olarak osteomalazi semptomları olmayan fenitoin kullanan hastalarda biyokimyasal testlerle, subklinik osteomalazi varlığı tespit edilmiştir. Ancak çalışmamızda bu biyokimyasal testler, radyolojik yöntemlerle desteklenmemiştir. AEİ'lerin kemik ve vitamin D metabolizması üzerine olan etkileri gösterilmiş olsa da klinik olarak belirgin osteomalazi tablosu seyrekdir. Bu duruma bağlı rikets veya osteomalazi tablosunun 25-OHD₃ konsantrasyonları belirgin olarak düşüp yetersiz hale gelinceye kadar ortaya çıkmadığı vurgulanmıştır (90). Çeşitli yayınlarda AEİ (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, klonezepam)'lere bağlı kemik hastalığı insidansı %19–56 arasında rapor edilmişken, Crosley ve arkadaşlarının (20) çalışmasında radyolojik olarak raşitizm kanıtı %8 hastada bulunmuştur. Williams ve arkadaşlarının (88) 450 hospitalize, mental retarde ve antikonvulzan alan çocukta yaptıkları çalışmada bazı biyokimyasal değişiklikler dışında osteomalazi veya raşitizmin radyolojik kanıtına rastlamamışlardır.

Fenitoin kullanan hastalarımızda, kemik yapım-yıkım döngüsünde artış olduğu, biyokimyasal belirteçlerin düzeylerine bakılarak tespit edildi. Çalışmamızda kemik mineral yoğunluğnu, dansitometrik yöntemler ile ölçülmediği için yapım-yıkım döngüsündeki bu artışın kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkileri değerlendirilemedi. Birkaç çalışmada, AEİ kullanan yetişkin hastalarda DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) kullanarak kemik mineral yoğunluğu ölçülmüş ve kemik mineral yoğunluğunda belirgin azalma olduğunu saptamışlardır (52, 69). Başka çalışmalarda, AEİ kullanan hastalarda DEXA yöntemi ile ölçülen kemik mineral yoğunluğunda belirgin değişiklik olmadığı bildirilmiştir (76, 82). Kemik kaybı, tekrarlayan dansitometrik ölçümlerle saptanabilir, ancak bu durum 1,5–2

yılda ortaya çıkar, ayrıca pahalı ve nisbeten zahmetlidir. Piridinium çapraz bağları gibi biyokimyasal belirleyiciler ise 2–3 ay gibi kısa sürede bilgi verebilir. Dansitometrik ölçümlerin yapılamadığı yerlerde, biyokimyasal belirleyiciler daha ucuz, daha kolay ulaşılabilir ve noninvazif olmaları nedeniyle kemik metabolik durumunun izlenmesinde daha avantajlı görünmektedir. Ancak osteoporoz tanısı için tek başlarına yeterli değildir (24).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada vitamin D düzeyinin yılda bir kez ölçülmesinin, D vitamini eksikliğinin monitorizasyonu için uygun bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir (50). Güneş ışığından yeterince yararlanan yörelerde yaşayan epileptik hastalarda AEİ'lere bağlı osteomalazi tablosunun daha az sıklıkta geliştiği gösterilmiştir (87, 88, 90). Ülkemizde sadece yetersiz güneş ışığı alımına bağlı osteomalazi vakaları bildirilmektedir. Bu nedenle epileptik hastaların profilaktik olarak D vitamini (kalsitriol) kullanılmasını öneren yayınlar vardır (43). Bir derlemede nörologların sadece üçte birinin, AEİ alan hastalardaki kemik sağlığını rutin olarak değerlendirdikleri ve ancak %10'unun profilaktik D vitamini ve kalsiyum tedavisi verdikleri bildirilmiştir (61).

Çalışmamızda elde edilen bulgular, fenitoin kullanan hastalarda 25-OHD₃ ve kalsiyum düzeylerinde azalma ile birlikte kemik yapım–yıkım döngüsünde artış olduğunu ancak okskarbazepin kullanan hastalarda kemik metabolizmasında belirgin değişiklik olmadığını göstermiştir.

Bu çalışmada, fenitoin kullanımına bağlı kemik metabolizması bozukluğu ve osteomalazi görülme riski yüksek olduğu görülmüştür. Osteomalazi tablosu tam olarak yerleşmeden önce bu hastalarda aralıklı olarak serum D vitamini düzeyine bakılmasının ve gerektiğinde profaktik D vitamini verilmesinin yararlı olabilir. Okskarbazepinin, çalışmamızda kemik metabolizması üzerine etki etmediği bulguları nedeniyle aralıklı olarak kalsiyum ve vitamin D₃ değerlerinin takibine gerek olmadığını düşünüyoruz.

Okskarbazepinin kemik mineral metabolizması üzerinde bir bozulma yapmamasının, karaciğerdeki 25-OH vitamin D'nin metabolizmasından sorumlu oksidaz enzim sistemi üzerine etki etmemesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak osteoporoz riski olan epileptik hastalarda, kemik metabolizması üzerine etkisi olmayan okskarbazepinin tercih edilmesi uygun olabilir.

6. SONUÇLAR

- 1- Fenitoin grubunun Ca ve 25-OHD₃ düzeyleri, okskarbazepin ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü.
- 2- Fenitoin grubunun PTH, osteokalsin ve Dpd düzeyleri okskarbazepin ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.
- 3- Okskarbazepin grubunun Ca, PTH, 25-OHD₃, osteokalsin ve Dpd düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark yoktu.
- 4- Her bir grupta cinsiyetler arasında biyokimyasal belirteçler açısından anlamlı bir fark yoktu.
- 5- Fenitoin grubunda tedavi süresi ile Ca ve PTH düzeyleri arasında, Ca düzeyinde azalma, PTH düzeyinde ise artma yönünde güçlü bir korelasyon vardı.
- 6- Okskarbazepin grubunda, tedavi süresi ile biyokimyasal belirteçler arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.
- 7- Fenitoin grubunda 12 aydan uzun süre tedavi alan hastalarda, 12 ay ve daha kısa süre tedavi alan hastalara göre Ca düzeyi düşük, PTH ve osteokalsin düzeyleri ise yüksekti.
- 8- Okskarbazepin grubunda 12 aydan uzun süre tedavi alan hastalar ile 12 ay ve daha kısa süre tedavi alan hastalar arasında, biyokimyasal belirteçlerin ortalama düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu.
- 9- Her üç grupta da 40 yaş ve altındaki ile 41 yaş ve üzerindeki bireyler arasında biyokimyasal belirteçlerin ortalama düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu.

7. KAYNAKLAR

1. Andreoli ET, Claude BJ. Cecil Essential of Medicine. Ed: Tuzcu M.3rd ed.1995; 530-55.
2. Andreoli T, Carpenter CJ, Plum F et al. Kemik ve kemik minerallerinin normal fizyolojisi. Çeviri: Yalçın A. Cecil Essentials of Medicine. W.B.Saunders Company 1990: 754–765.
3. Arun B. Osteoporoz. Dirim Tıp Dergisi 1996; 71(4–6): 80-89
4. Astrid HA, Brøsen K, Damkier P. A Comparative Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers of the Effect of Carbamazepine and Oxcarbazepine on Cyp3a4. Epilepsia 2007; 48(3): 490–496.
5. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakçı H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. Pediatr Neurol 2006; 35: 177–181.
6. Balfour AJ. Valproic Acid; A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in Indications Other than Epilepsy. CNS Drugs 1994; 2 (2):144–73.
7. Bartl R, Frisch B. Osteoporoz. Çeviri: Ayşen AT. 1. baskı. Ankara, Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş. 2006: 5–9.
8. Baykan B, Gürses C. Epilepsi. Nöroloji İ.Ü İstanbul Tıp Fak. Temel Klinik Bilimler Ders Kitapları. Ed: A.Emre Öge. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004, S 279 - S309.
9. Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. Seizure 2002; 306–14:315–6 (Abstract).
10. Bertram G.Katzung. Basic and Clinical Pharmacology. Lancet medical 1996 9th ed.pp: 387–89.
11. Biçer A. Osteoporoz Patogenezi. MEÜ Tıp Fak. Derg. 2001; 2(4): 505–511
12. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. CNS Drugs 2003;17(11) : 781–91.
13. Bogliun G, Beghi E, Crespi V, et al. Anticonvulsant drugs and bone metabolism. Acta Neurol Scand 1986; 74: 284–8.
14. Bonner JF, Sinaki M. Health Professional's Guide to Rehabilitation of the Patient with Osteoporosis. Osteoporosis Int 2003; 14(2): 1–22.
15. Bora İ, Taşkapıoğlu Ö. Epilepsi tedavisinde yeni yönelimler. Epilepsi 2003; 9(2): 91–102.

- 16.** Bouillon R, Reynaert J, Claes JH, et al. The effect of anticonvulsant therapy on serum levels of 25-hydroxyvitamin D, calcium and parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 1130.
- 17.** Carolina AMK, Victória ZC, John PB, Carlos ES, Luciano P, César LB. Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(4): 940–948.
- 18.** Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: An overview. *Clin Biochemistry* 1997; 30(8): 573–93.
- 19.** Chung S, Ahn C. Effects of anti-epileptic drug therapy on bone mineral density in ambulatory epileptic children. *Brain Dev* 1994; 16: 382–5.
- 20.** Crosley CJ, Chee C, Berman PH. Rickets associated with long-term anticonvulsant therapy in a pediatric outpatient population. *Pediatrics* 1975; 56: 52–57 (Abstract).
- 21.** Davis R. Valproic Acid; A Reappraisal of its Pharmacological Properties and Clinical Efficacy in Epilepsy. *Drugs* 1994; 47(2): 332–72
- 22.** Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003; 53: 1–17.
- 23.** Dieter S, Elger C, Gregory LH. Pharmacological overtreatment in epilepsy mechanism and management. *Epilepsy Res* 2002; 52(1): 3–14.
- 24.** Durmaz B. Biyokimyasal Göstergeler. Kutsal YG (ed.) Osteoporozda Kemik Kalitesi 1. baskı. Ankara, Güneş Kitapevi 2004: 175–189.
- 25.** Eadie MJ. Epileptic seizures: In: *Drug Therapy in Neurology*. Ed: Eadie MJ. 1th ed.pp: London, Copyright Licensing Agency Ltd 1992 102–131.
- 26.** Eastell R, Colwell A, Hampton L, Reeve J. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 59–65.
- 27.** Ecevit C, Aydoğan A, Kavaklı T, Altınöz S. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2004 Oct, 31(4): 279–82.
- 28.** Engel J. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796 -803

- 29.** Erbayat AE, Serdaroğlu A, Tumer L, Gucuyener K. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepin and valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000 Jul-Aug; 13(7): 933–9 (Abstract).
- 30.** Erdal ME. Osteoporozun Patogenizinde Genetik Faktörlerin Rolü. *MEÜ Tıp Fak. Derg.* 2001; 2(4): 512–522.
- 31.** Erdoğan C. Osteoporoz Tanımı ve Sınıflaması. *MEÜ Tıp Fak. Der.* 2001; 2(4): 484–487
- 32.** Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demijian S, Sawaya R, Fuleihan GE. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58: 1348–1353.
- 33.** Filardi S, Guerreiro CA, Magna LA, Marques Neto JF. Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 616–20.
- 34.** Ganero P, Delmas PD. Clinical usefulness of markers of bone remodelling in osteoporosis. In: *Osteoporosis: diagnosis and management* 1998: 79–101.
- 35.** Ganero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, et al. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J. Bone Miner Res* 1996; 11: 337–49.
- 36.** Grant SM, Faulds D. Okskarbazepin Farmakolojisi ve Epilepsi, Trigeminal Nevralji ve Affektif Hastalıklardaki Terapötik Potansiyeli. *Drugs Rep* 1992; 43(6): 873–888.
- 37.** Gough H, Goggin T, Bissessar A, et al. A comparative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs, UV exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in outpatients with epilepsy. *Q J Med* 1986; 230: 569-77.
- 38.** Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. *N Engl J Med* 1972; 287 (18): 900-4.
- 39.** Hahn TJ, Scharp CR, Richardson CA. Interaction of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital with hormonal mediation of fetal rat bone resorption in vitro. *J Clin Invest* 1978; 62: 406–414.
- 40.** Hoikka V, Alhava EM, Karjalainen P, et al. Carbamazepine and bone mineral metabolism. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 77–80.

- 41.** Hoikka V, Savolainen K, Esko M, et al. Osteomalacia in institutionalized epileptic patients on long-term anticonvulsant therapy. *Acta Neurol Scan* 1981; 64: 122–31.
- 42.** Houhala MA, Korpela R, Koivikko M. Long-term anticonvulsant therapy and vitamin D metabolism in ambulatory pubertal children. *Neuropediatrics* 1986;17: 212–6.
- 43.** Hunt PA, Wu-Chen ML, Handal NJ, Chang CT, Gomez M. Bone disease induced by anticonvulsant therapy and treatment with calcitriol (1,25-dihydroxy vitamin D3). *Am J Dis Child.* 1986 jul; 140 (7): 715–8.
- 44.** Josemir WS. The Use of Antiepileptic Drugs-Principles and Practice. *Epilepsia* 2004; 45 (6): 28–34
- 45.** Josemir WS. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003;16 (2): 165–170
- 46.** Ju H-SJ, Leung S, Brown B, et al. Comparison of analytical and biological variability of three bone resorption assays. *Clin. Chem* 1997; 43: 1570-6.
- 47.** Josemir WS. E-epilepsy-Library of articles-The incidence and prevalence of epilepsy. The National Society for Epilepsy 2003.
- 48.** Kayaalp O. Antiepileptik İlaçlar. *Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt.* Ankara, Hacettepe Taş 1989. 2043–2070.
- 49.** Keskin S. Antiepileptik ilaçların etki mekanizması. *Sendrom* 1995; 7(11): 60–64.
- 50.** Kozanoğlu E, Sarpel T, Güzel R, Göncü K, Alparslan N. Uzun Süreli Antikonvulzan İlaç Kullanımının Kemik Mineral Dansitesi Üzerine Etkileri. *Ç.Ü Tıp Fak. Derg.* 1996; 2 (21): 96–101.
- 51.** Kutlu M. Kemik dokusu ve fizyolojisi. (Ed) Yılmaz C. *Osteoporoz* 1997: 5-29.
- 52.** LeBlanc AD, Evans HJ, Marsh C, et al. Precision of dual photon absorptiometry measurements. *J Nucl Med* 1986 Aug; 27 (8): 1362–5.
- 53.** Löscher W. New vision in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol* 1998; 342: 1–13.
- 54.** Maricic MI. Identifying women at risk for osteoporotic fractures; A Closer At Bone Osteoporosis Risk, Prevention and Therapy 2002; 4-9

- 55.** McNamara JO. Emerging insights into genesis of epilepsy. *Nature* 1999; 399: 15–22.
- 56.** Melton LJ, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1083–91.
- 57.** Ochoa JG, Riche W. Antiepileptic drugs.an overview, *eMedicine Journal* 2004; Available: URL:<http://www.emedicine.com/neuro/topic692.htm>.
- 58.** Oner N, Kaya M, Karasalihoglu S, Karaca H, Celtik C, Tutunculer F: Bone mineral metabolism changes in epileptic children receiving valproic acid. *J Paediatr Child Health* 2004, 40: 470–3.
- 59.** Özcan O. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara, Nobel Tıp Kitapevi 2003; 166–169.
- 60.** Pack AM, Morell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy-Behav* 2004; 5 (supp–2): 24–9.
- 61.** Pack AM, Morrel MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behavior* 2004; 5: 24–29
- 62.** Pack AM, Morell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Done S. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 2005 Feb; 57(2): 252–7 (Abstract)
- 63.** Patsalos PN, Fröscher W. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365–378.
- 64.** Riancho JA, Arco C, Arteaga R, Herranz JL, Albajar M, Macias JG. Influence of solar irradiation on vitamin D levels in children on anticonvulsant drugs. *Acta Neurol Scand* 1989; 79: 296–9.
- 65.** Saltık S, İşgüven P, Ergüven M, Dursun F, Özlü S. Karbamazepin ve valproik asit kullanan çocuklarda kemik metabolizmasının değerlendirilmesi. *Epilepsi* 2005; 11 (2–3): 77–82.
- 66.** Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, Maeda H, Satoh K: Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 445–9.
- 67.** Saygı S. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan Yeni Antiepileptik İlaçlar. *Türk Nörol. Derg* 1998; 1–2: 14-21.

- 68.** Schmitt BP, Nordlund DJ, Rodgers LA. Prevalence of patients receiving chronic anticonvulsant therapy. *The Journal of Family Practice* 1984; 18: 873–877
- 69.** Seale CG, Morrell MJ, Shane E, et al. Bone health in women with epilepsy [abstract]. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl. 7: 3.096
- 70.** Seibel MJ, Cosman F, Shen V, et al. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption and estrogen efficacy in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 881-9.
- 71.** Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C. Bone markers in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 312–319.
- 72.** Stephen A.B, Wallece WA. The Managment of Osteoporosis. *J Bone Jt Surg Ser B* 2001; 83: 316–23.
- 73.** Steven B, Dirk V. Implications of bone microarchitecture. *A Closer At Bone Osteoporosis Risk, Prevention and Therapy* 2002; 11-20.
- 74.** Sutula TP, Hagen J, Pitkanen A. Do epileptic seizures damage the brain. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 189–195.
- 75.** Telci A, Cakatay U, Kurt BB, Kayali R, Sivas A, Akcay T, Gokyigit A: Changes in bone turnover and deoxypyridinoline levels in epileptic patients. *Clin Chem Lab Med* 2000, 38: 47–50.
- 76.** Timperlake RW, Cook SD, Thomas KA, et al. Effects of anticonvulsant drug therapy on bone mineral density in a pediatric population. *J Pediatr Orthop* 1988; 8: 467–70.
- 77.** Tolman KG, Jubiz W, Sannella JJ, et al. Osteomalacia associated with anticonvulsant drug therapy in mentally retarded children. *Pediatrics* 1975; 56: 45-51
- 78.** Tomita S, Ohnishi J, Nakano M, Ichikawa Y. The effect of anticonvulsant drugs on vitamin D3-activating cytochrome P-450-linked monooxygenase systems. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991 oct; 39 (4A): 479–85 (Abstract).
- 79.** Tracy A. Glauser N, M.Graves. Phenytoin and Fosphenytoin: In: *The Treatment Of Epilepsy Principles and Practice*. Ed: Wyllie E.3 rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins 2001: 853–69.

- 80.** Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, et al. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term anti-epileptic drug therapy. *Pediatr Int* 2002; 44: 247–53.
- 81.** Ünlü A. Kalsiyum metabolizması. *MEÜ Tıp Fak. Derg.* 2001; 21(4): 498–504.
- 82.** Valimaki 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* 1994; 9: 631–637.
- 83.** Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia* 2002; 43: 1488–92.
- 84.** Verotti A, Grecco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased Bone Turnover in Prepubertal, Pubertal and Postpubertal Patients Receiving Carbamazepine. *Epilepsia* 2002; 43 (12): 1488–1492.
- 85.** Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, et al. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1003–9.
- 86.** Weisman SM, Matkoviç V. Potential use of biochemical markers of bone turnover for assessing the effect of calcium supplementation and predicting fracture risk. *Clin Ther* 2005; 27: 299–308.
- 87.** Weisman Y, Andriola M, Reiter E, Gruskin A, Root A. Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in Florida children: Effect of anticonvulsant drugs. *South Med J* 1979 Apr; 72 (4): 400–1, 408.
- 88.** Williams C, Netzloff M, Folkerts L. Vitamin D metabolism and anticonvulsant therapy: Effect of sunshine on incidence of osteomalacia. *South Med J* 1984; 77: 834–836.
- 89.** Yamatogi Y. Principles of antiepileptic drug treatment of epilepsy. *Psychiatric Clin Neurosci* 2004 Jun; 58 (3): 3–6 (Abstract).
- 90.** Yürekli V, Akkuş S. Uzun Süreli Antiepileptik Tedavisine Bağlı Osteomalazi. *S.D.Ü.Tıp Fak. Derg.* 2005; 12(2): 34–37.