

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PEDİATRİ ANABİLİM DALI**  
**PEDİATRİK NÖROLOJİ BİLİM DALI**

**EPİLEPSİLİ ÇOCUK HASTALARDA ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN**  
**KEMİK PARAMETRELERİNE VE LEPTİN DÜZEYLERİNE**  
**ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DR. AYŞE AKSOY**

**TRABZON - 2009**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**ÇOCUK NÖROLOJİ BİLİM DALI**

**EPİLEPSİLİ ÇOCUK HASTALARDA ANTİEPİLEPTİK  
İLAÇLARIN KEMİK PARAMETRELERİNE VE LEPTİN  
DÜZEYLERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Yan Dal Uzmanlık Tezi**

**Dr. Ayşe AKSOY**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Fatma Müjgan SÖNMEZ**

**TRABZON - 2009**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR .....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epilepsi .....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.2.1. Prevalans.....	3
2.1.2.2. İnsidans .....	4
2.1.3. Fizyopatoloji.....	4
2.1.4. Etyoloji .....	5
2.1.5. Sınıflama.....	7
2.1.5.1. Parsiyel (Fokal) Nöbetler.....	10
2.1.5.1.1. Basit Parsiyel Nöbetler .....	10
2.1.5.1.2. Kompleks Parsiyel Nöbetler.....	11
2.1.5.2. Jeneralize Nöbetler .....	12
2.2. Antiepileptik Tedavi .....	13
2.2.1. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları.....	14
2.2.2. Antiepileptik İlaçlar ve Yan Etkileri.....	15
2.2.2.1. Valproat .....	18
2.2.2.1.1. Etki Mekanizmaları .....	19
2.2.2.1.2. Yan Etkiler.....	19
2.2.2.2. Karbamazepin .....	21
2.2.2.2.1. Etki Mekanizması.....	21
2.2.2.2.2. Yan Etkiler.....	22
2.3. Kemik Dokusu .....	23
2.3.1. Kemik Matriksi ve Mineralizasyon .....	23

2.3.1.1. Osteoblastlar .....	24
2.3.1.2. Osteoklastlar .....	25
2.3.2. Kemik Hücrelerine Etkili Olan Faktörler .....	25
2.3.2.1. Sistemik Faktörler .....	25
2.3.2.2. Lokal Faktörler .....	26
2.3.3. Kemik Metabolizması.....	26
2.3.3.1. Kemik Yapımını Etkileyen Faktörler .....	27
2.3.3.2. Kemik Sağlığı, D vitamini ve Rikets .....	28
2.3.3.3. Kemik Döngüsünün Biokimyasal Belirteçleri .....	29
2.4.3.3.1. Kemik Yapım Belirteçleri .....	29
2.4.3.3.2. Kemik Yıkım Belirteçleri .....	30
2.3.3.4. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri.....	32
2.4.3.4.1. Radyografik Yöntemler .....	32
2.4.3.4.2. Dansitometrik Yöntemler .....	32
2.4.3.4.3. Diğer Görüntüleme Yöntemleri.....	33
2.4. Antiepileptik İlaçlar ve Kemik Metabolizması.....	33
2.5. Leptin .....	35
2.5.1. Leptinin Fizyolojisi.....	35
2.5.2. Leptinin Etkisi .....	36
2.5.3. Obezite ve Leptin.....	37
2.5.4. Çocukluk Çağında ve Pubertede Leptin .....	38
2.5.5. Leptin ve Kemik Metabolizması .....	39
3. BİREYLER VE YÖNTEM .....	41
3.1. Bireyler .....	41
3.2. Laboratuar İşlemleri.....	42
3.3. İstatistiksel Yöntemler .....	43
3.4. Etik Kurul Onayı.....	43
4. BULGULAR .....	44
4.1. Hastaların Genel Özellikleri .....	44
4.2. Biyokimyasal Parametreler.....	46
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR.....	63

7. ÖNERİLER .....	65
8. ÖZET .....	66
9. SUMMARY .....	67
10. KAYNAKLAR.....	69
11. EKLER .....	78

**KISALTMALAR**

<b>ADH</b>	: Antidiüretik hormon
<b>AEİ</b>	: Antiepileptik ilaçlar
<b>ALF</b>	: Alkalen fosfataz
<b>AgRP</b>	: Agouti-related peptide
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub></b>	: 1-25 dihidroksi kolekalsiferol
<b>BMP</b>	: Kemik morfometrik protein
<b>CBZ</b>	: Karbamazepin
<b>CTx</b>	: C terminal çapraz bağlı telopeptid
<b>CSF</b>	: Koloni uyarıcı faktör
<b>DPH</b>	: Deoksipridinolin
<b>DPH</b>	: Fenitoin
<b>DPA</b>	: Dual Photon Absorbsiyometri
<b>DEXA</b>	: Dual Energy X-Ray Absorbsiyometri
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>FGF</b>	: Fibroblast büyüme faktörü
<b>GABA</b>	: Gama amino bütirik asit
<b>GABA-T</b>	: GABA transaminaz
<b>GH</b>	: Büyüme hormonu
<b>İJE</b>	: İdiyopatik jeneralize epilepsi
<b>ILAE</b>	: International League Against Epilepsy
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IGF</b>	: İnsulin benzeri büyüme faktörü
<b>KMY</b>	: Kemik mineral yoğunluğu
<b>NTx</b>	: N terminal çapraz bağlı telopeptid
<b>NDMA</b>	: N-metil-D aspartat
<b>NPY</b>	: Nöropeptid Y
<b>OK</b>	: Osteokalsin
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi

<b>SPA</b>	: Single-Photon Absorbsiyometri
<b>SXA</b>	: Single Energy X-Ray Absorbsiyometri
<b>PICP</b>	: Serum tip 1 prokollajenin karboksiterminal propeptidi
<b>PINP</b>	: Serum tip 1 prokollajenin aminoterminal propeptidi
<b>PGE</b>	: Prostaglandin E
<b>PDGF</b>	: Trombosit derive büyüme faktörü
<b>PTH</b>	: Paratiroid hormon
<b>PTHrP</b>	: PTH ilişkili peptid
<b>TGF</b>	: Transforme edici büyüme faktörü
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VPA</b>	: Valproik asit

## 1. GİRİŞ

Epilepsi, beyinde sinir hücrelerinin anormal elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan ve klinikte motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu veya otomatizmalar ile kendini gösteren, uzun süreli ilaç kullanımını gerektiren kronik bir hastalıktır (1,2). Çocukluk çağında sık karşılaşılan epileptik sendromların tedavisinde, antiepileptik ilaçların önemi tartışmasızdır. Bütün uzun süreli tedavilerde olduğu gibi, antiepileptik ilaçlar santral sinir sistemi, hematopoetik sistem, iskelet sistemi, karaciğer ve endokrin sistem üzerinde olumsuz yan etkilere neden olabilmektedir (3).

Kronik dönemde antiepileptik ilaçların en önemli yan etkilerinin; hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu, intestinal kalsiyum emiliminde azalma ile inaktif D vitamini metabolitlerinde artışa yol açarak kemik mineral metabolizması üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu metabolik değişikliklerin, çocukların özellikle kemik gelişimlerini etkileyerek osteopeni gelişim riskini artırdıkları gösterilmiştir (4).

Antiepileptik ilaçların bir diğer yan etkisi endokrin sistem üzerindedir. Vücudumuza alınan besinlerin enerji olarak kullanımı ve depolanmasında etkili olan leptin, hipotalamik-hipofizer eksenleri düzenleyen bir hormon olarak kabul edilmektedir. Leptin insanlarda yiyecek alımı ve obezitede, enerji dengesinin düzenlenmesinde, pupertenin başlangıcının kontrolünde, hipotalamik-hipofiz fonksiyonlarının regülasyonunda ve insülin direncinde önemli roller oynamaktadır (5). Serum leptin düzeyleri ile vücut kitle indexi ve yağ dokusu arasında güçlü bir ilişki olduğu, pupertenin başlaması için vücutta yeterli yağ dokusu elemanlarının bulunması gerektiği gösterilmiştir. Puperteden önce leptin düzeylerinin yükseldiği ve osteoblastların matürasyonunu stimüle ederek kemik mineralizasyonunu artırdığı gösterilmiştir (5,6).

Bazı antiepileptik ilaçların (sodyum valproat) hiperinsülinizm yaparak insülin direncine yol açtığı ve obesiteye neden olduğu bilinmektedir (7). Antiepileptik ilaçların özellikle gelişme çağındaki çocuklarda metabolik ve hormonal değişiklikler üzerine olası



kronik toksik etkilerinin ilerideki yaşamlarına etkisini incelemeye yönelik araştırmalar son yıllarda önem kazanmıştır. Literatürde pre-pubertel epileptik çocuklarda leptin ve kemik parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlamadık.

Epileptik hastalarda erişkin yaş grubu dahil olmak üzere çocukluk yaş grubunda leptin ve KMY ilişkisi araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda, idiyopatik parsiyel veya generalize epilepsi tanısı alan pre-adölesan dönem çocuklarda sodyum valproat veya karbamazepin tedavilerinin kemik parametreleri ve endokrin sistem üzerine etkilerini, leptin ile kemik parametreleri üzerindeki etkileri arasında bir ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epilepsi**

#### **2.1.1. Tanım**

Epilepsi, beyinde sinir hücrelerinin anormal elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan ve klinikte motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu veya otomatizmalar ile kendini gösteren, uzun süreli ilaç kullanımını gerektiren ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir durumdur (1,2,8). Tek bir nöbet epilepsi tanısı için yeterli değildir (8).

Epileptik sendromlar, nöbet tipi, etyolojisi, anatomisi, tetikleyici etmenler, nöbetlerin başlangıç yaşı, ve bazen prognoz gibi ayırt edici semptom ve bulgular ile karakterize klinik tablolarıdır. Hastalıktan farklı olarak ortak bir etyoloji ve prognozu yoktur (9).

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

##### **2.1.2.1. Prevalans**

Epilepsi, dünyada nörologlar tarafından baş ağrısından sonra ikinci sıklıkta görülen ve 16 yaşından küçük tüm çocukların % 0,5 ila 1'ni etkileyen kronik bir hastalıktır (8, 10). Epilepsi prevalans değerleri, öncelikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında bir takım farklılıklar göstermekte ve genel olarak gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olmaktadır (10). Ülkemizde 0-16 yaşları arasında 4683 çocuğu kapsayan anket tarama çalışması ile epilepsi prevalansı % 0,7 olarak bulunmuştur (11).

### 2.1.2.2. İnsidans

İnsidans değerleri genellikle gelişmiş ülkelerde 20-70/100.000, gelişmekte olan ülkelerde 64-122/100.000 arasında değişmektedir (12).

### 2.1.3. Fizyopatoloji

Yenidoğan döneminde beynin erken gelişme sürecinde; inhibitör ve eksitator sistemler arasındaki denge eksitator nörotransmitterler lehinedir. İnhibitör sistemlerin ortaya çıkışı daha geçtir. Eksitator nörotransmitter sistemlerin etkili oluşu, immatür beyinde epilepsinin gelişmesinde önemli rol oynar. N-metil-D aspartat reseptörleri (NDMA), immatür beyinde güçlü toksik ve epileptojenik etki göstermesine karşın; yetişkinde daha az epileptojenik etki gösterir (13).

Epileptik nöbet, fizyolojik olarak santral sinir sistemi (SSS) fonksiyonunun ani, paroksizmal, yüksek veya düşük frekanslı elektrik deşarjı ile sonuçlanan değişikliktir. Bu deşarj serebral korteksin herhangi bir yerinde veya subkortikal yapılarıdaki uyarılmış nöron topluluğunun bir araya gelmesi ile oluşur (14). Nöbetin klinik belirtileri ve tipi bu anormal deşarjın kaynağına ve ilgilendirdiği beyin bölümlerine bağlıdır. Bazı nöbetler sadece elektrikseldir ve yalnızca EEG kayıtları ile gözlenebilir, fark edilen veya gözlenen klinik görüntüsü yoktur. Bazen de bu durumun tam aksine klinik olarak nöbetler gözlenirken, nöbete neden olan deşarjlar derin beyin yapılarından kaynaklandığı için yüzesel EEG kayıtlarında nöbet aktivitesi görülmeyebilir (8).

Nöbetler, beyinde inhibitör sürece oranla eksitator süreçte artma sırasında meydana gelirler. Normal eksitasyon sisteminde rol alan 100'ün üzerinde nörotransmitter ve nöromodülatör bilinmektedir. Bunlar arasında glutamat en önemli eksitator nörotransmitter; Gama amino bütirik asit (GABA) ise en önemli inhibitör nörotransmitterdir (15). GABA reseptörleri pre ve postsnaptik olarak iki tiptir. Postsnaptik GABA<sub>A</sub> reseptörleri klorür kanalları ile kompleks yapmış durumdadır. Bu reseptörün GABA ve GABA analogları tarafından aktivasyonu klor kanallarını açar; hiperpolarizasyon ve postsinaptik inhibisyon oluşur. Benzodiazepinler ve barbitüratlar bu kompleksle ilişkiye girerek GABA'nın inhibitör gücünü artırır. GABA<sub>B</sub> reseptörleri

presnaptik olup, GABA tarafından etkilendiğinde depolarizasyon oluşur ve sinapsa GABA salınımı azalır (presnaptik inhibisyon) (16).

Glutamat taşıyıcı proteinleri sodyuma bağlı olup, nöronlar ve glial hücrelerde lokalize olur. Glutamat reseptörleri, ionotrofonik (iyon kanalları ile ilgili) ve metabotrofik (ikincil ileticilerin düzenlenmesi ile) olarak iki gruba ayrılır. 3 tip glutamat reseptörü mevcuttur.

- a) N-metil-D aspartat reseptörleri: Eksitator aminoasit olan aspartat üzerine etkilidir. Epileptogeneizde önemli rolü olduğu gösterilmiştir.
- b) Quisqualate (QUIS) reseptörleri; glutamat üzerinden etkilidir. AMPA (alfa-amino-3 hidroksi, 5-metilisoxazole) QUIS reseptörlerine spesifik etkili bir maddedir.
- c) Kainik asit reseptörleri; hipokampusta CA3 nöron bölgesinde mossy liflerinde bulunur (15-18).

#### **2.1.4. Etyoloji**

Epilepsilerin etyolojilerinde, genetik predispozisyon, yapısal nörolojik bozukluklar, hipoksi, enfeksiyon, metabolik, toksik ve diğer birçok faktör rol oynamaktadır [( Tablo 1), (19)]. Son yıllardaki çalışmalarda epilepsi etyolojisinde genetiğin % 50 oranında sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Çoğu epileptik sendromlar karmaşık kalıtım gösterir. Kromozomal bozukluklarda ise epilepsi genel hastalık tablosunun bir parçasıdır (19).

İdiyopatik jeneralize epilepsilerin, karmaşık kalıtım paterni vardır. Genel olarak İdiyopatik jeneralize epilepsilerin kardeşlerinde epilepsi riski % 4-8 arasında değişmektedir. Benign familyal yenidoğan konvülsiyonu, otosomal dominant geçiş gösteren ve 20q13.3 lokusunda potasyum kanal mutasyonunun (KCNQ2) olduğu gösterilen ilk epileptik sendromdur. Jüvenil myoklonik, jüvenil absans, çocukluk çağı absans epilepsisi, otosomal dominant nokturnal frontal lop epilepsisi, çocukluk çağı sentrotemporal dikenli epilepsisi genetik lokusu tanımlanan diğer epileptik sendromlardır. Febril konvülsiyonlar için de üç lokus 8q13-21, 19q 13.3 ve 5q 14-15 kromozomlarında tanımlanmıştır (21).

Epilepsiye neden olan en önemli yapısal bozukluklar kongenital anomaliler ve anoksi sonrası gelişen değişikliklerdir. Periventriküler heterotopiler, band heterotopileri ve anjiomlar gibi bazı migrasyon anomalilerin genetik lokusları belirlenmiştir (20, 21). Kronik tekrarlayan epilepsi nöbetlerinin; kalıtsal epileptik sendromlar, disgeneziler ve

metabolik hastalıklar dışında pek çok edinsel nedeni vardır. Edinsel epileptik nöbetlerin en sık nedenleri, travma, tümör, menenjit ve ensefalit gibi enfeksiyonlar, A-V malformasyonlar, anevrizma, subaraknoid ve intraserebral kanama, serebral trombozlar, sinus trombozu gibi serebrovasküler hastalıklardır. Beyin tümörleri arasında en fazla nöbet; oligodendrogliom, astrositom, metastaz, meningiom ve glioblastom multiforme de görülmektedir (20, 21).

**Tablo 1:** Nöbetlerin Etyolojik Sınıflanması (21)

---

<b>I-</b>	<b>Prenatal Faktörler</b>
	1. Genetik epilepsi
	a) Otosomal resesif
	b) Otosomal dominant
	2. Metabolik hastalıklar
	3. Konjenital yapısal anormallikler
	a) Nörokutanoz sendromlar (Tüberoskleroz, nörofibromatozis, vb..)
	b) SSS gelişim anormallikleri (Porencefali, AV malformasyon, vb.)
	4. İntrauterin enfeksiyonlar (TORCH)
	5. İntrauterin anoksi (Radyasyon, toksemi, diabetes mellitus)
<b>II-</b>	<b>Perinatal Faktörler</b>
	1. Hipoksi
	2. Enfeksiyon
	3. Sarılık
	4. Prematürite
<b>III-</b>	<b>Postnatal Faktörler</b>
	1. SSS primer enfeksiyonları
	2. Kafa travması
	3. İntrakranyal kanamalar
	4. Serebrovasküler olaylar
	5. Hipertansif ensefalopati
	6. Ensefalopatiler
	a) Toksik, allerjik
	b) Metabolik (hipokalsemi, hipoglisemi, hiperkalemi, hipokalemi, hipernatremi, hiponatremi, hipomagnezemi)
	c) Piridoksin eksikliği- bağımlılığı
	d) Dejeneratif beyin hastalıklar
	e) Depo hastalıkları
	f) Mitokondriyal hastalıklar
	g) Peroksizomal hastalıklar
	h) Tümörler

---

### 2.1.5. Sınıflama

Günümüze değin, epilepsilerin pek çok sınıflaması yapılmıştır. Nöbetlerin etyolojik ve klinik yönleri, kaynaklandığı anatomik oluşumlar, iktal ve interiktal EEG özellikleri göz önüne alınarak yapılan sınıflandırmalar zaman zaman gözden geçirilmiştir. Bu sınıflamaya göre epilepsiler etyolojik olarak;

1. İdiyopatik epilepsiler; herediter yatkınlık dışında bir sebebi olmayan epilepsiler
2. Semptomatik epilepsiler; sebebi bulunan epilepsiler
3. Kriptojenik epilepsiler; semptomatik olduğu düşünüldüğü halde sebebi bulunamayan epilepsiler olarak üç gruba ayrılır (2).

International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından, epilepsinin temel belirtisi olan nöbetlerin tipi, etyolojisi, anatomisi, başlangıç yaşı, günlük ritmi ve prognozu gibi faktörler değerlendirilerek 1989 yılında yapılan sınıflama Tablo 2’de belirtilmiştir (12).

**Tablo 2:** Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması (ILAE-1989)  
(12)

<p><b>1. Lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar</b></p> <p>1.1 İdiyopatik (başlangıcı yaşla ilişkili)</p> <p>1.1.1 Çocukluk çağıının iyi huylu sentro-temporal dikenli epilepsisi</p> <p>1.1.2 Çocukluk çağıının oksipital paroksizmlili epilepsisi</p> <p>1.1.3 Primer okuma epilepsisi</p> <p>1.2 Semptomatik</p> <p>1.2.1 Çocukluğun kronik progresif epilepsia parsialis kontüzyo (Kozhevnikov sendromu)</p> <p>1.2.2 Özgül başlatılma tarzı olan nöbetlerle karakterize sendromlar</p> <p>1.2.3 Lop epilepsileri (temporal, paryetal, frontal ve oksipital)</p> <p>1.3 Kriptojenik</p> <p>1.3.1 Semptomatik fakat etyolojisi bilinmiyen epilepsilerdir.</p> <p><b>2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar</b></p> <p>2.1 İdiyopatik (başlangıcı yaşla ilişkili)</p> <p>2.1.1 İyi huylu ailesel yenidoğan konvülsiyonları</p> <p>2.1.2 İyi huylu yenidoğan konvülsiyonları</p> <p>2.1.3 İyi huylu süt çocukluğu epilepsisi</p> <p>2.1.4 Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)</p> <p>2.1.5 Jüvenil absans epilepsisi</p> <p>2.1.6 Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)</p> <p>2.1.7 Uyanırken generalize tonik-klonik nöbetli epilepsi</p> <p>2.1.8 Yukarda tanımlanmamış başka idyopatik jeneralize epilepsiler</p> <p>2.1.9 Özgül başlatılma tarzı olan nöbetlerle karakterize sendromlar</p> <p>2.2 Kriptojenik veya semptomatik (yaşla ilişkili)</p> <p>2.2.1 West sendromu (infantil spazm)</p> <p>2.2.2 Lennox-Gastaut sendromu</p> <p>2.2.3 Myoklonik-astatik nöbetli epilepsi</p> <p>2.2.4 Myoklonik-absans nöbetli epilepsi</p> <p>2.3 Semptomatik</p> <p>2.3.1 Nonspesifik etyoloji</p> <p>2.3.1.1 Erken miyoklonik ensefalopati</p> <p>2.3.1.2 Erken bebeklik dönemi Suppression burst'li epileptik ensefalopati</p> <p>2.3.1.3 Yukarda tanımlanmamış başka semptomatik jeneralize epilepsi</p> <p>2.3.2 Spesifik sendromlar</p> <p><b>3. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar</b></p> <p>3.1 Hem jeneralize hem fokal nöbetli</p> <p>3.1.1 Yenidoğan nöbetleri</p> <p>3.1.2 Süt çocukluğu çağı ağır miyoklonik epilepsisi</p> <p>3.1.3 Yavaş dalga uykusunda sürekli diken-dalgali epilepsi</p> <p>3.1.4 Edinilmiş epileptik afazi (Landau- Kleffner sendromu)</p> <p>3.1.5 Yukarda tanımlanmamış başka belirsiz epilepsiler</p> <p>3.2 Kesin jeneralize veya fokal özellikleri olmayan</p> <p><b>4. Özel sendromlar</b></p> <p>4.1 Febril konvülsiyonlar</p> <p>4.2 Tek nöbetler veya tek status epileptikus</p> <p>4.3 Yalnız alkol, ilaçlar, eklampsi, nonketotik hiperglisemi gibi etmenlere bağlı akut metabolik veya toksik bir olay varken ortaya çıkan nöbetler.</p>
---

Ayrıca epileptik sendrom tanısının prognozda önemli olması nedeni ile 2001 yılında ILAE tarafından lokalizasyona bakılmaksızın epileptik sendromların yeni bir sınıflaması yapılmıştır (Tablo-3) (9).

**Tablo 3:** Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması (ILAE-2001)

<p><b>1. Çocukluk ve süt çocukluğu çağının idiyopatik fokal epilepsileri</b></p> <p>1.1 İyi huylu yenidoğan konvülsiyonları (ailesel olmayan)</p> <p>1.2 Çocukluk çağının iyi huylu sentro-temporal dikenli epilepsisi</p> <p>1.3 Çocukluk çağının erken başlangıçlı iyi huylu oksipital epilepsisi (Panayiotopoulos)</p> <p>1.4 Çocukluk çağının geç başlangıçlı iyi huylu oksipital epilepsisi (Gastaut )</p> <p><b>2. Otosomal dominant geçişli fokal epilepsiler (Ailesel)</b></p> <p>2.1 İyi huylu ailesel yenidoğan konvülsiyonları</p> <p>2.2 İyi huylu ailesel süt çocukluğu epilepsisi</p> <p>2.3 Otosomal dominant nokturnal frontal lop epilepsisi</p> <p>2.4 Ailesel temporal lop epilepsisi</p> <p>2.5 Ailesel değişik odaklı fokal epilepsi</p> <p><b>3. Semptomatik ve muhtemel semptomatik fokal epilepsiler</b></p> <p>3.1 Limbik epilepsiler</p> <p>3.1.1 Hipokampal sklerozlu mezial temporal lop epilepsisi</p> <p>3.1.2 Spesifik etyolojili mezial temporal lop epilepsisi</p> <p>3.1.3 Diğer etyoloji ve nedenli olanlar</p> <p>3.2 Neokortikal epilepsiler</p> <p>3.2.1 Rasmussen sendromu</p> <p>3.2.2 Hemikonvülsiyon-hemipleji sendromu</p> <p>3.2.3 Diğer etyoloji ve nedenli olanlar</p> <p>3.2.4 Erken süt çocukluğu gezici parsiyel epilepsileri</p> <p><b>4. İdiyopatik generalize epilepsileri</b></p> <p>4.1 Süt çocukluğunun iyi huylu myoklonik epilepsisi</p> <p>4.2 Myoklonik astatik nöbetli epilepsi</p> <p>4.3 Çocukluk çağının absans epilepsisi</p> <p>4.4 Myoklonik absans epilepsi</p> <p>4.5 Değişik fenotipli İdiyopatik generalize epilepsileri</p> <p>4.5.1 Jüvenil absans epilepsi</p> <p>4.5.2 Jüvenil myoklonik epilepsi</p> <p>4.5.3 Generalize tonik-klonik nöbetli epilepsi</p> <p>4.6 Febril nöbetli plüsh generalize epilepsiler</p> <p><b>5. Refleks epilepsiler</b></p> <p>5.1 İdiyopatik fotosensitif oksipital lop epilepsi</p> <p>5.2 Diğer görsel duyarlı epilepsiler</p> <p>5.3 Primer okuma epilepsisi</p> <p>5.4 İrkilme epilepsi</p> <p><b>6. Epileptik ensefalopatiler</b></p> <p>6.1 Erken myoklonik ensefalopati</p> <p>6.2 Ohtahara sendromu</p> <p>6.3 West sendromu</p> <p>6.4 Dravet sendromu</p> <p>6.5 İlerleyici olmayan ensefalopati ile giden myoklonik status</p> <p>6.6 Lennox-Gastaut sendromu</p> <p>6.7 Landau- Kleffner sendromu</p> <p>6.8 Yavaş dalga uykusunda sürekli diken-dalgalı epilepsi</p> <p><b>7. Progresif myoklonik epilepsiler</b></p> <p><b>8. Epilepsi tanısı olmayan nöbetler</b></p> <p>8.1 İyi huylu yenidoğan konvülsiyonları</p> <p>8.2 Febril nöbetler</p> <p>8.3 Refleks nöbetler</p> <p>8.4 Alkol kesilme nöbetleri</p> <p>8.5 İlaç veya diğer ajanlara bağlı nöbetler</p> <p>8.6 Orta ve erken post-travmatik nöbetler</p> <p>8.7 Tek veya izole küme nöbetler</p> <p>8.8 Nadir tekrarlayan nöbetler (oligo epilepsi)</p>
---



1. İdiyopatik parsiyel epilepsiler; parsiyel nöbetler ve fokal EEG anormallikleri olan çocukluk çağı epilepsileridir. Bunlar yaşla ilişkilidir, gösterilebilir anatomik lezyon yoktur. Hastalar nörolojik muayene ve zeka yönünden normaldir, fakat soygeçmişinde epilepsi öyküsü sıktır. Nöbetler çoğunlukla seyrek ve kısa sürelidir. EEG’de normal zemin aktivitesi ve lokalize yüksek amplitütlü dikenler görülür, uykuda fokal anormallikler artar (2).

2. İdiyopatik jeneralize epilepsiler; bütün nöbetlerin başlangıçtan itibaren jeneralize olduğu ve EEG’de jeneralize iki taraflı, senkron ve simetrik deşarj görülen epilepsilerdir. Hastalar nöbetler dışında genellikle normaldir, anormal nörolojik ve radyolojik bulgu yoktur. EEG’de normal zemin aktivitesi ve diken dalgalar ve çok dikenli dalgalar gibi jeneralize deşarjlar görülür. Bu deşarjlar yavaş uykuda artar (2).

### 2.1.5.1. Parsiyel (Fokal) Nöbetler

Nöbetler beynin bir bölgesinden başlar, basit ve kompleks parsiyel olmak üzere ikiye ayrılır. Basit nöbetlerde bilinç korunur, kompleks parsiyel nöbetlerde ise, bilinç kaybı veya bilinç değişikliği söz konusudur. Basit veya kompleks olsun, parsiyel nöbetler sekonder jeneralize nöbetlere dönüşebilir (20, 22).

#### 2.1.5.1.1. Basit Parsiyel Nöbetler

Tüm epilepsi hastalarının % 60’ında parsiyel, % 10-21’inde ise basit parsiyel nöbetler vardır. Hastalarda bilinç kaybı olmadan lokalize motor ve duyuşal semptomlar vardır (22).

1. Motor semptomlarla birlikte olan basit parsiyel nöbetler: Kortekste motor kortikal alanda temsil edilen bölgeye bağlı olarak nöbet semptomları ortaya çıkar. Fokal motor nöbet başladığı yerde kalabilir veya komşu motor kortekse yayılarak diğer vücut alanlarını etkileyerek Jaksonian nöbetlere neden olabilir. Basit motor nöbetler, karşı hemisferin presentral veya postsentral girusundan veya suplementar motor alandan başlayan deşarjların yayılması ile oluşur. Basit motor nöbetler klonik, tonik, versif veya fonatuar olabilir. Bazen nöbet geçirilen bölgede, nöbet sonrası geçici paralizi oluşabilir. Todd Paralizi olarak adlandırılan bu tablo, 48 saate kadar uzayabilen, nöbetin izlendiği vücut bölgesinde görülen fonksiyonel motor defisitdir (23).

2. Somatosensoriyel veya özel duyuusal semptomlu nöbetler: Uyuşma, karıncalanma, körlük, vızıltı, ışık çakmaları, iğnelenme, hoş gitmeyen kokular, baş dönmesi ve batma hissi şeklinde tanımlanır. Sıklıkla derin duyu ve uzaysal algılama bozukluklarına da rastlanır (22).

3. Otonomik belirti ve bulgularla seyreden nöbetler: Bu tip nöbetlerde, solukluk, terleme, yüzde kızarma, piloereksiyon, pupiller dilatasyon, epigastrik duyular, karın ağrısı, kusma, geğirme, çarpıntı, göğüs ağrısı ve inkontinans görülür. Deşarjlar sıklıkla temporal ve frontal loplara limbik bölgelerinden kaynaklanır. Otonomik bulgu ve belirtiler tek başına basit parsiyel nöbet oluşturabildiği gibi, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerin ilk komponenti de olabilir (24).

4. Psikişik belirtilerle seyreden nöbetler: Sıklıkla kompleks parsiyel nöbetler olarak izlenirler. Disfazik (konuşmanın durması veya afazik konuşma bozuklukları), dimnezik (zamanın algılanmasında değişkenlik, rüya hali, geri dönüşler), kognitif (algılama bozuklukları), affektif (aşırı zevk, korku, sebepsiz öfke patlamaları), illuzyonlar (algılamada objeler deforme görülür, uzaklıkta değişimler, bedeninin yanlış algılanması) şeklinde ortaya çıkabilir. Psikişik nöbetler sıklıkla diğer nöbet tiplerinin gelişimi sırasında da izlenebilir. (25).

#### **2.1.5.1.2. Kompleks Parsiyel Nöbetler**

Bilinç kaybı veya bilinç değişikliği ile seyreden bütün parsiyel nöbetleri içerir. Çocukluk yaş grubundaki nöbet tiplerinin % 20-40'nı oluştururlar. Bilateral limbik, unilateral temporal yapıya yayılan neokorteks lezyonları, orbital ve mezial frontal, limbik korteks, inferior oksipital korteks alanlarından kaynaklanırlar. Nöbetler iki tipte görülür. Birinci tipte, 0.5-5 dakika süreli basit otomatik davranışlar, uzun süren auradan sonra donuk bakış, hareketsizlik ve bunu takip eden otomatizmalardan oluşurken, ikinci tipte ise genellikle bir dakikadan kısa süren duraksama ve otomatizmanın olmadığı, yarı amaçlı motor aktiviteler şeklinde görülür (26).

Otomatizm: Nöbet sırasında veya sonrasında, bilincin bozulduğu sırada görülen ve sıklıkla amnezinin eşlik ettiği istem dışı motor hareketlerdir. Semptomatolojik açıdan en sık görülen tipi oroalimenter (dudak emme, çiğneme, yalanma, yutkunma) otomatizmlerdir. Gestural (elbise ile oynama, giyinme, soyunma), ambulatuvar (aniden

ayağa kalkarak yürüme veya konuşma), verbal (sürekli bazı kelimelerin söylenmesi) şeklinde olabilir. Otomatizmler kompleks parsiyel nöbetlere özgü olmayıp jeneralize nöbetlerde de görülebilir (20).

### 2.1.5.2. Jeneralize Nöbetler

Jeneralize nöbetler, nöbetlerin başlamasından sonlanmasına kadar olan sürede fokal belirtinin olmadığı ve her iki hemisferi etkileyen nöbetlerdir. Tüm nöbetlerin % 24'sini oluşturur (20).

*A- Absans nöbetler:* Nöbetlerin özelliği devam eden aktivitenin kesilmesi, hastanın etrafını fark etmeyerek, sorulara cevap vermeyerek sabit bakmasıdır. Nöbet ani başlayıp ani bittiği için aura veya postiktal konfüzyon yaşanmaz. Bir gün içinde yüzlerce nöbet görülebilir. Nöbet sırasında EEG'de bilateral 3 cys/sn'lik "burst"ler şeklinde diken dalga deşarjları kaydedilir. Nöbetler sadece bilincin etkilendiği basit bir nöbet olabileceği gibi, bazen klonik, atonik, tonik, myoklonik komponentlerle beraber otomatizmler ve otonomik bulgular eşlik edebilir (20, 26).

Absanslar tipik veya atipik olabilirler. Tipik absanslar 10-20 saniye kadar sürer, bilinç kaybı tamdır, nöbetler aniden başlar ve biter. Gün içinde çok sayıda nöbet izlenebilir. Hiperventilasyon nöbetleri provake eder ve fotosensitivite vardır. Atipik absanslar, tipik olanlardan daha uzun sürer, postural tonus değişiklikleri daha sıktır, bilinç kaybı tam olmaz, başlangıç ve bitişi daha az belirgindir, otomatizmler belirgin, otonomik fenomen sıktır. Genellikle semptomatik epilepsilerde görülür ve nörolojik anormallik eşlik eder (26).

*B- Myoklonik nöbetler:* İstemsiz, hızlı, ani başlayan aritmik hareketlerdir. Ekstansiyon veya fleksiyon tarzında, simetrik veya asimetric olabilir, tüm vücudu veya vücut parçalarını etkileyebilir ve en sık boyun, kol ve omuzda görülür (20).

*C- Jeneralize tonik-klonik nöbetler:* Jeneralize tonik-klonik nöbetler en çok bilinen ve en ağır nöbet şeklidir. Ani ortaya çıkan bilinç kaybı ile yaygın tonik kasılma ve takiben tonik-klonik hareketler ile karakterizedir. En sık prodromal belirtiler kişilik değişikliği, uyku bozukluğu, sinirlilik, huzursuzluktur (20).

D- Tonik nöbetler: Nadir olarak görülen nöbetlerdir. Çocukluk çağında daha sık olmak üzere her yaşta görülebilir. Yaygın olarak kas tonusunun arttığı ve klonik hareketlerin izlenmediği ve post iktal konfüzyon olan nöbetler olarak tarif edilir (26).

E- Klonik nöbetler: Jeneralize nöbetlerde tonik dönem olmadan tekrarlayan klonik hareketler olabilir. Bu tür nöbetlerin postiktal dönemleri kısadır (20).

F- Atonik nöbetler: Özellikle erken çocukluk döneminde görülür. Kısa süren bilinç kaybı ve kas tonusunda azalma ile karakterize olup, hastanın aniden yere düşmesine neden olur. Ani düşmeler özellikle yüz ve kafa yaralanmalarına neden olur (20).

## 2.2. Antiepileptik Tedavi

Epilepsi tedavisinde, son on yıl içinde yeni AEİ'lerin kullanıma girmesi ya da eski ilaçların formülasyonlarındaki değişiklikler ile birlikte dramatik bir ilerleme olmuştur. AEİ'ler hipereksitabilitiyi azaltmalarının yanı sıra, inhibisyonu arttırmak suretiyle epileptik nöbetin ortaya çıkmasını önlerler (antikonvulzif etki) (27). Epilepsinin medikal tedavisinde amaç, monoterapi ile ilaç yan etkisi olmadan tam bir nöbet kontrolü sağlayabilmektir. Monoterapi ile yaklaşık % 60-70 oranında epilepsi hastasında başarılı bir nöbet kontrolü sağlanabilir. Bununla birlikte epilepsi hastalarının 1/3'ünde, bu tedavi yaklaşımı nöbet kontrolünde yetersiz kalabilir ve politerapiye gereksinim duyulabilir (27, 28). Başarılı bir epilepsi tedavisi için epilepsinin ve epileptik nöbetin doğru olarak teşhis edilmesi ve verilecek AEİ'lerin bu yönde seçilmesi önemlidir (20).

Günümüzde 20'den fazla antiepileptik ilaç bulunmaktadır. İlk kuşak ilaçlar arasında fenitoin (DPH), fenobarbital (PHB), karbamazepin (CBZ), valproik asit (VPA), yeni ilaçlar arasında lamotrijin, vigabatrin, tiagabin, topiramat, gabapentin, okskarbazepin, levatirasetam gibi ilaçlar bulunmaktadır. Epilepsi tedavisinde hedef, nöbet eliminasyonu veya nöbet sayısının azaltılmasına uygun AEİ seçimi yanı sıra ilaç etkileşimleri ve yan etkilerinden kaçınmak, mümkün olduğunca tam nöbet kontrolünün sağlanması ile mümkün olan en iyi yaşam kalitesini sağlamaktır (28).

### 2.2.1. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları şunlardır (28, 29, 30, 31):

1. Beyinde başlıca inhibitör nörotransmitter olan GABA<sub>A</sub> reseptörlerine bağlanarak klor kanallarını açmak ve hiperpolarizasyona yol açarak antiepileptik etki sağlamak. Klor iyonlarının hücre içine geçişi istirahat membran potansiyelini daha da negatif hale getirerek depolarizasyonu güçleştirir (Fenobarbital, benzodiazepin, topiramet).
2. T-tipi voltaja bağımlı (geçici) kalsiyum kanallarında akımı azaltma yolu ile talamusta ve serebral korteks arasındaki elektriksel potansiyellerin ritmik osilasyonlarının düzenlenmesinde rol oynar (Etosüksimid).
3. Sodyum kanallarından sodyum geçişini engelleyen inaktif formu aktive ederek aksiyon potansiyelin oluşumunu engelleme (karbamazepin, fenitoin, lamotrijin, valproat, okskarbazepin).
4. Epileptik nöbet sırasında aktif olan eksitator aminoasitlerden glutamat ve aspartat salınımının inhibisyonu, NMDA reseptörlerinin aracılık ettiği sinaptik uyarı blokajının sağlanması (Topiramet, Lamotrijin).
5. GABA transaminaz inhibisyonu.

Antiepileptik ilaçlar ,etkinliği göz önüne alınarak major ve minör antiepileptik ilaçlar olarak ayrılmış olup son yıllarda bu sınıflamaya yeni antikonvülzan ilaçlar ve antikonvülzan grup ilaç olmamalarına rağmen nöbet kontrolünde kullanılan ilaçlar eklenmiştir [(Tablo- 4) (20)].

**Tablo 4:** Antiepileptik ilaçların sınıflaması (20)

Major	Minor	Yeni	AEİ** etkisi olan diğer ilaçlar
Valproik asit	Diazepam	Okskarbazepin	ACTH*
Karbamazepine	Klonozepam	Gabapentin	Asetozolamid
Fenobarbital	Lorazepam	Lamotrijin	Flunarizin
Pirimidon	Klobazam	Vigabatrin	Gammaglobin
Fenitoin	Etosüksimid	Topiramet	Amantadin
	Sultiam	Tiagabin	Bromürler
		Felbamat	B6 vitamini
		Zonisamid	
		Levatirasetam	

\* Adrenokortikotrop hormon, \*\*Antiepileptik ilaç

## 2.2.2. Antiepileptik İlaçlar ve Yan Etkileri

### A-Major Antiepileptik İlaçlar

1. *Fenobarbital*: GABA aracılı klor kanallarının açık kalma süresini artırmak yolu ile GABA etkinliğini arttırarak ve glutamat inhibisyonu ile antiepileptik etki gösterir. Bilinen en güçlü karaciğer enzim indükleyicisidir. Parsiyel ve jeneralize nöbetlerde etkilidir. Özellikle febril konvulziyonlarda, katılma nöbetlerinde ve yenidoğan konvulziyonlarında ilk tercih edilen ilaçtır. Yan etkileri, sedasyon, ataksi, nistagmus, vertigo, akut psikotik ataklar, bulantı, kusma, döküntü, hiperaktivite, uzun dönemde folik asit, D ve K vitaminlerinde eksiklik, aplastik anemi ve agranülositoz olarak bildirilmiştir. Ayrıca T4'ün periferik metabolizmasını arttırırken, tiroid bezinden fazla T4 salınımını da sağlayarak ötiroidik bir durum oluşturur (32,33).

2. *Primidon*: Fenobarbital türevi bir ilaçtır. Etki mekanizması ve yan etkileri PHB'e benzer. İki aktif metabolitten PHB, tonik-klonik nöbetlerde etkin iken, feniletılmalonamid kompleks parsiyel nöbetlerde etkilidir (32,33).

3. *Fenitoin*: Voltaja bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek ve ayrıca kalsiyum akımını engelleyerek etkili olmaktadır. Başlıca karaciğerde hidrosilasyon ile metabolize olur, sitokrom P450 indüksiyonu ile hepatik metabolizmanın potent bir indükleyicisi olup diğer antiepileptiklerin (CBZ, felbamat, lamotrijin, tiagabin, zonisamid) metabolizmasını hızlandırır ve kan düzeyini azaltır. Jeneralize tonik-klonik nöbet ve parsiyel nöbetlerde etkilidir. Yan etkiler, en sık nistagmus, ataksi, dizartri ve çift görmedir. Daha az görülen yan etkileri; Steven Johnson sendromu, lenfadenopati (psödolenfoma sendromu), gingiva hipertrofisi, hirsutizm, megaloblastik anemi, insülin sekresyon inhibisyonu ile hiperglisemi ve glukozüri, antidiüretik hormon (ADH) salınımında azalma, bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emiliminde azalma, D ve K vitamini eksikliği ile azalmış kemik dansitesi, serbest T4 düzeyinde düşme, jinekomasti, periferik nöropati, porfiri ve nadiren hepatittir. Ayrıca öğrenme güçlüğü, davranış değişikliğine neden olabilir (32,33).

### B-Minor Antiepileptik İlaçlar

1. *Benzodiazepinler*: GABA cevabını artırarak etki eder. Absans, atonik ve myoklonik nöbetlerin tedavisinde etkilidir, ancak sık yan etki ve antikonvülzan etkilerine karşı tolerans gelişmesi nedeniyle kronik kullanımları sınırlıdır. Status epileptikusta ilk tercih

edilecek ilaçtır. Yan etkileri, sedasyon, ataksi, uyuşukluk, hiperaktivite, irritabilite, saldırganlık, hallüsinasyonlar, depresyon ve psikoz'dur (32,33).

2. *Etosüksimid*: T tipi kalsiyum kanal blokörüdür, Na/K ATPaz ve GABA aminotransferazı inhibe eder. Karaciğerde metabolize edilirler. Absans nöbetlerin tedavisinde etkilidirler. Başlıca yan etkileri; gastrik irritasyon, bulantı, kusma, letarji, baş dönmesi, Steven-Johnson sendromu, trombositopeni, lökopeni ve ataksidir (32,33).

3. *Sültiam*: Bir sülfanamid türevi olup primer ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde etkilidir. Yalnız Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır (20).

### C- Yeni Antiepileptik İlaçlar:

Son on yılda ortaya çıkan yeni AEİ'lar monoterapi şeklinde veya ilave ilaç tedavisi olarak kullanılmaktadırlar ve bazı refrakter epilepsilerde etkili oldukları görülmüştür. (34).

1. *Okskarbazepin*: Karbamazepinin 10 keto analogudur. Okskarbazepin, 10-hidroksi, 11-dihidroksi-5H-dibenzazepin-5-karboksamid metaboliti olup karbamazepin gibi parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi veya yardımcı tedavi olarak etkilidir. Karaciğerde, sitokrom P450 izoenzimlerinin bir kısmını indükler, bir kısmını da inhibe eder. Yan etkileri; sersemlik, ataksi, çift görme, baş ağrısı, mide bulantısı, amnezi ve vertigo olup nadir olarak asemptomatik hiponatremiye neden olurlar (33 ).

2. *Gabapentin*: Gabapentin, 3 yaş ve üzerinde sekonder jeneralize olan veya olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisinde yardımcı ilaç olarak etkilidir. Epilepsi yanında kronik ağrılarda, trigeminal nevralkide de kullanımı mevcuttur. Etki mekanizması, GABA salınımının artışı ve muhtemelen sentezi ile bazı nöronal kalsiyum devrelerinin modülasyonudur. Karaciğer enzim indüksiyonu yapmaması ve diğer ilaçlarla etkileşimi düşük olması en önemli avantajlarıdır. En sık bildirilen yan etkisi, sommolans, sersemlik, ataksi ve yorgunluktur (34).

3. *Lamotrijin*: Voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek nöronal eksitabiliteyi azaltır, ayrıca glutamat salınımını da inhibe eder. Parsiyel, primer generalize, absans, myoklonik, tonik epilepsilerde ve Lennoux-Gestaut sendromunda etkilidir. Primer olarak karaciğerde metabolize edilir. Yan etkileri; Steven-Johnson sendromuna yol açabilecek kadar ciddi cilt döküntüsü yapabilir. Diğer yan etkiler olarak uykusuzluk, panik ataklar, baş dönmesi, nadir olarak çift görme ve ataksi görülebilir. Çoklu ilaç kullanımında yan etkiler daha düşük dozlarda görülür (20, 34, 35).

4. *Vigabatrin*: Bir GABA analogu olan gama vinil GABA, GABA'nın başlıca yıkım enzimi olan GABA transaminazın en selektif ve irreversibl inhibitörü olup, GABA düzeyini arttırır. Kompleks parsiyel epilepside en etkili olduğu gösterilmekle birlikte myoklonik, atonik, dirençli parsiyel nöbetlerde ve özellikle West sendromunda etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca lokodistrofi, Krabbe ve Nieman Pick hastalıklarının neden olduğu spastisitede etkilidir. Yan etkileri; sedasyon, sersemlik, ataksi, tremor, amnezi, akut psikoz ve dönüşümlü görme alanı defektleri oluşumudur (20, 32).

5. *Topiramat*: GABA<sub>A</sub> reseptörlerinde agonist, non-NMDA reseptörlerinde antagonist, sodyum ve kalsiyum kanal blokajı yaparak etki gösterir. Bu nedenle parsiyel, juvenil myoklonik, primer jeneralize, absans ve atonik epilepsi ile Lennoux-Gestaut sendromunda etkilidir. Tek başına alınır veya hepatik enzim indüksiyonu yapan bir ilaçla alınmazsa karaciğerde metabolize olmadan idrarla değişmeden atılır. Yan etkileri; sedasyon, konsantrasyon bozukluğu, iştah azalması, kilo kaybı, baş dönmesi, somnolans, konfüzyon, glokom, uyku bozuklukları ve nefrolitiazistir (32–35).

6. *Tiagabin*: Presinaptik sinir uçlarından GABA'nın geri alınımını bloke eder. Parsiyel, sekonder jeneralize nöbetlerde yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır. Karaciğerde sitokrom P450 enzimi ile oksidasyona uğrar ancak enzim inhibisyonu ya da indüksiyonu yapmaz. Yan etkileri; baş dönmesi, somnolans, baş ağrısı, ataksi, tremor ve konsantrasyon bozukluğudur (20, 35).

7. *Felbamat*: NMDA reseptörleri üzerindeki glisin reseptörlerini bloke edip kalsiyumun hücre içine girişini azaltarak, sodyum kanal blokajı ve ayrıca GABA'nın etkisini güçlendirerek etkili olduğu düşünülmektedir. Parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerin yanında değişik tipteki jeneralize nöbetlerde ve Lennoux-Gestaut sendromunda etkilidir. Yan etkileri; en çok gastrointestinal sistemde görülür, anoreksia, kilo kaybı, insomnia, daha nadir görülür ancak en önemli belirtileri hepatit ve aplastik anemi oluşumudur (20).

8. *Zonizamid*: Sodyum ve t-tipi kalsiyum kanal blokajı yaparak dopaminerjik-serotenerjik nörotransmisyonu kolaylaştırarak etki eder. Parsiyel başlangıçlı nöbetlerde ve çoğul nöbetlerde ek tedavi olarak etkilidir. Karaciğerde metabolize olur. Yan etkileri; yorgunluk, baş dönmesi, ataksi, döküntü, konuşmada yavaşlama, mental yavaşlama, depresyon, kilo kaybı ve % 1-2 oranında böbrek taşına neden olduğu bildirilmiştir (20, 35).



9. *Levatirasetam*: Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Diğer ilaçlarla farmakokinetik etkileşime neden olmadığı ve böbrekten atıldığı bildirilmiştir. Parsiyel ve jeneralize nöbetlerde etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer ilaçlarla etkileşimi olmayıp böbrekten atılmaktadır. Yan etkileri; sersemlik, uyku hali ve astenidir (33-35).

#### D- Antiepileptik Etki Gösteren Diğer İlaçlar:

1. *Adrenokortikotrop hormon*: İnfantil spazm tipi nöbetlerde etkili olduğu uzun yıllardır bilinmekte olup etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Diğer yaş gruplarındaki dirençli epilepsili hastalarda ve statustan çıkarılamayan olgularda denenmektedir (20)

2. *Asetozolamid*: Diüretik etkisi olan ilacın, beyin ödeminde nöbetlerin sıklaşması dikkate alınarak dirençli epilepsili olgularda, özellikle premenstural dönemde ortaya çıkan veya sıklaşan olgularda etkili olduğu bildirilmiştir (20).

3. *Flunarazin*: Kalsiyum kanal blokeri olup migren profilaksisi başta olmak üzere çeşitli amaçlarla kullanılır. Epilepside hem antikonvülsan olarak hemde konvülsiyon sırasında beyni hipoksiye karşı koruma etkinliğinden yararlanır (20).

4. *İmmünglobulin*: Rasmussen ensefalitinde, West sendromunda ve dirençli epilepsilerde kullanılmıştır (20).

#### **2.2.2.1. Valproat**

Kimyasal yapısı, dipropil asetat adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asitinden oluşmaktadır. Yapı bakımından GABA'ya benzer (36).

Myoklonik epilepsilerin tedavisinde en etkin ilaçtır. Tonik-klonik, absans, primer jeneralize epilepsilerin yanısıra parsiyel epilepsiler, Lennox-Gastaut sendromu, infantil spazm ve febril konvülsiyonlar gibi pek çok nöbet tipinde ve dirençli epilepsi sendromlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Parsiyel nöbetlere etkisinin CBZ'ne yakın olması nedeniyle jeneralize veya parsiyel başlangıçlı olduğuna karar verilemeyen tonik-klonik nöbetlerde ilk seçilecek ilaç olarak önerilir. Epilepsi dışında affektif bozukluklar, migren ve syndenham koresi gibi pek çok hastalıkta kullanılmaktadır (32, 33, 36).

### 2.2.2.1.1. Etki Mekanizmaları

1. GABA transaminazı (GABA-T) inhibe ederek GABA yıkımını önler. Yüksek dozlarında, GABA'nın presinaptik geri alınımını azaltarak sinaptik aralıkta GABA düzeyini artırırken, diğer taraftan GABA'nın postsinaptik reseptörlere bağlanmasını artırarak etkinliğini artırdığı bilinmektedir (36).
2. Glutamik asit, aspartik asit ve gama hidroksi bütirik asit gibi eksitatör nöromedyatörlerin salınımını azaltır (33).
3. Antikonvülsan etkisini voltaja bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek gösterir. Kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını açarak nöron membranında hiperpolarizasyon yapar. Etosüksimidin etkisine benzer şekilde voltaja bağlı T-tipi kalsiyum kanal blokajı da yapar (36).

Plazma proteinlerine % 90-95 oranında bağlanır. VPA idame dozda verildiğinde plazma yarılanma ömrü 7-10 saattir. Aşırı dozda alındığında bu süre 30 saate çıkabilir (35). Valproik asit karaciğerde metabolize edilir ve çok sayıda metaboliti oluşur. Metabolitlerinin çoğunluğu, valproik asidin, glukronid ve 3-oxo-valproik asit formuna dönüştürülmesiyle oluşurlar. Metabolitlerin bir kısmı güçlü antiepileptik etki gösterirken bazıları VPA'nın hepatotoksik ve teratojenik etkilerinden sorumludur. VPA'nın % 30-40 kadarlık kısmı ise metabolize olmadan atılır (36). Metabolize edilen valproat glukoronidle konjuge edilerek idrarla atılır. Özellikle çocuklarda en önemli metabolitlerinden biri karnitin ile esterleşmesi sonucu oluşan valproatkarnitindir. Bunun sonucunda sekonder karnitin eksikliği oluştuğu bildirilmektedir. Diğer bir yol ise mitokondriyal beta-oksidasyonu inhibe ederek yağ asitlerinin beta-oksidasyonunun başka bir yoldan (omega-oksidasyon) gerçekleştiği ve bu sırada serbest karnitinin tüketildiği ileri sürülmektedir. Bu nedenle 2 yaş altı çocuklarda kullanımında dikkatli olunması önerilmektedir (36, 37). Ağız yolundan başlangıçta günde 10-15 mg/kg dozunda başlanır, günlük dozlar, ikiye bölünerek verilir ve giderek 20-30 mg/kg düzeyine çıkarılır (36).

### 2.2.2.1.2. Yan Etkiler

1. Gastrointestinal sistem yan etkileri: Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal olup karaciğerde doza bağımlı olarak geçici enzim yüksekliği ile birlikte

hepatotoksositeye neden olur. Nadir de olsa doza bağımlı olmaksızın, idyosenkratik olarak fatal hepatit yaptığı bildirilmiştir. Genellikle iki yaş altında çoklu ilaç tedavisi alan çocuklarda 1/ 500 sıklığında izlenir. Karaciğer'de koenzim Q'yu bağlayarak yağ asitlerin beta-oksidasyonunu inhibe eder. Ayrıca karaciğer'de üre sentezini inhibe ederek amonyak düzeyinde geçici yükselmeler ve asemptomatik olmakla birlikte ciddi ensefalopati tablosuna neden olmaktadır. Geçici amilaz yükseklikleri yanı sıra, fatal hemorajik pankreatit olguları bildirilmiştir (37).

2. Endokrin yan etkiler: Hiperglisemi ile birlikte hiperinsulinizme yol açması, insülin ve proinsülin sekresyonunu artırması, karbonhidratlara karşı iştahın artması, enerji harcanmasının kısıtlanması, karnitin eksikliğine bağlı olarak leptin seviyesinin ve yağ asitlerinin beta oksidasyonunun azalması gibi mekanizmalar ile hafiften ağır derecelere varan oranlarda kilo alımına neden olur. Özellikle 20 yaşın altında tedaviye başlanan bayan hastalarda daha sık olmak üzere polikistik over, hiperandrojenemi, menstrüel bozukluklar görülebilmektedir (38, 39).
3. Nörolojik yan etkiler: Kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi azdır. Ama çoklu ilaç tedavisi alan hastalarda sedasyon, uyuşukluk ve ataksi görülebilir. Benign esansiyel tipte tremor, artan dozlarda nistagmus ve dizartri yapılabilir (36). Toksik dozlarında koma hatta nadir olarak ölümlerle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir (37).
4. Hematolojik yan etkiler: Daha çok dozla ilişkili olmak üzere trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu yapılabilir ve buna bağlı olarak kanama zamanı uzayabilir. Fibrinojen düzeyini düşürür, kemik iliği supresyonu ve lokopeni yapılabilir (32, 33, 36).
5. Dermatolojik yan etkiler: Hirsutizm, saç dökülmesi, renginin değişmesi ve saçın uzamasında değişim gibi etkiler görülebilir. Daha nadir olmak üzere deri döküntüleri yapılabilir (32-36).
6. Teratojenik etki: Dismorfi, nöral tüp defektleri ve multipl malformasyonlar yapabilmektedir. Gebeliğin ilk dönemlerinde kullanımının % 1-2 oranında nöral tüp defektleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40).
7. Uzun süreli tedavide ortaya çıkan ilaç kesimi ile geri dönüşümlü olan idrar inkontinansına neden olabilmektedir (33).

### 2.2.2.2. Karbamazepin

Karbamazepin, iminostilben türevidir ve yapı bakımından imipramine benzer. İlk olarak 1962 yılında trigeminal nevralki tedavisinde kullanılmakta iken daha sonra epilepsi tedavisinde kullanıma girmiştir. Başta kompleks parsiyel nöbetler olmak üzere parsiyel nöbetlerde ve tonik-klonik nöbetlerde etkilidir. Febril konvülsiyon ve absans epilepsisinde etkisizdir. Lennox-Gastaut sendromlu bazı çocuklarda, atipik absans ve astatik nöbet tiplerinde kötüleşme gözlenmiştir. Çocuklarda parsiyel nöbetlerde tercih edilen bir ilaçtır (32, 33).

Karbamazepin, gastro-intestinal sistemden emildikten sonra karaciğerde sitokrom P-450 (CYP450) enzim sistemi tarafından metabolize edilerek kendisi ve aktif metaboliti 10,11-epoksid türevine oksitlenir ve %75-50 oranında proteine bağlanır. Stabil olan epoksid türevleri esas etkinliğini gösterir ve dihidroksi türevine dönüştürülerek idrarla atılır. Nörotoksik yan tesirlerinin epoksid türevine bağlı olduğu ileri sürülmüşse de bu metabolitin bazı bakımlardan CBZ'ye göre daha az toksik olduğu bulunmuştur (32, 33, 41).

#### 2.2.2.2.1. Etki Mekanizması

1. Karbamazepin nöronal membrandaki voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke ederek etkisini gösterir (41).
2. Son yıllarda, CBZ'nin glutamata bağlı oluşan eksitasyonu da inhibe ederek antiepileptik etki gösterebileceği bildirilmiştir. Mekanizması net olmamakla birlikte, CBZ'nin serotonin ve adenozin sistemleri üzerine olan etkisinin antiepileptik etki sağladığı gösterilmiştir (42).

Karbamazepin oral alım sonrası yavaş emilir ve kanda pik konsantrasyona 4–8 saatte ulaşır ve % 70–80 oranında plazma proteinine bağlanır. Başlangıçta eliminasyonu yavaştır ve yarılanma ömrü 30–35 saat kadardır. CBZ'nin en önemli özelliği kendi metabolizmasını hızlandırmasıdır. Bu nedenle tedavinin ilk birkaç haftasında dozun giderek artırılması gerekir (42, 43). CBZ'nin günlük dozu çocuklarda 10-30 mg/kg'dır. Optimal etkisini 6–8 mg/ml'lik plazma konsantrasyonlarına eriştiğinde oluşturur (32, 33).

### 2.2.2.2. Yan Etkiler

Plazma konsantrasyonu belirtilen aralığın üst sınırına ulaşırsa olguların % 50'sinde yan etkilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (32, 33).

1. Gastrointestinal sistem etkileri: Bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı, iştahsızlık, diyare ve bazen kabızlık yapabilir. Hastaların % 5-10 kadarında asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği bildirilmiştir. Nadir olarak ciddi hepatotoksik yan etkilerde oluşabilmektedir. Yüksek dozlarda alındığında antikolinergik etkisi ile gastro-intestinal motiliteyi bozarak emilimi geciktirir ve ilacın etki süresi uzar. CBZ kullananlarda yarılanma ömrü 5-36 saat iken, ilk defa alanlarda 24 saat olarak saptanmıştır. CBZ'nin suda erime oranı az olduğundan, sindirilmeyen tabletler gastro-intestinal sistemde tıkanmaya yol açarak emilimin azalması ile kanda toksik düzeye ulaşabilir (41,42).
2. Nörolojik bozukluklar: Dozla ilişkili olarak uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi, çift görme, görme bulanıklığı ve nistagmus görülebilir. Yaşlı hastalarda ise uzun süre kullanımı sonrası mental ve motor yavaşlama oluşmasına neden olabilir. Dozdan bağımsız olarak özellikle çocuklarda psikiyatrik bozukluklar, tik, distoni ve epileptik nöbetlerde kötüleşmeye yol açabilir (3, 33, 41, 42).
3. Antikolinergik etkiler: Karbamazepin, imipramine yapıcı çok benzediğinden antikolinergik etkiler oluşturur; ağızda kuruluk, midriyazis, yakın görmede bozulma, idrar retansiyonu yapabilir (33). Yüksek dozlarda alındığında antikolinergik etkisi nedeni ile bağırsak motilitesini bozarak emilimi geciktirir ve ilacın etki süresi uzar (32, 33).
4. Allerjik cilt bozuklukları: İlaç alanların yaklaşık % 5'inde görülür. Eritroderma, ekfoliyatif dermatit, toksik püstüloz, sistemik lupus eritematozus- benzeri reaksiyon, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi cilt lezyonlarına neden olabilir (32, 33).
5. Hematolojik bozukluklar: Jeneralize lenfadenopati, lökopeni, trombositopeni, agranülositoz ve aplastik anemi yapabilir (32, 33).
6. Uzun süre kullanılması, uygunsuz vazopresin salgılanması ile su retansiyonu ve dilüsyonel hiponatremiye neden olabilir (43).

7. Seyrek olarak hipertansiyon, sol ventrikül yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps, dal blokları gibi ciddi kalp-damar bozukluklarına neden olabilir (32, 33, 43).
8. Teratojenite: Kraniofasial defektler, tırnak hipoplazisi ve gelişme geriliği yapabilir. Lamotrijin ve VPA'ya kıyasla daha az oranda teratojenite riski bildirilmiştir (42,43).

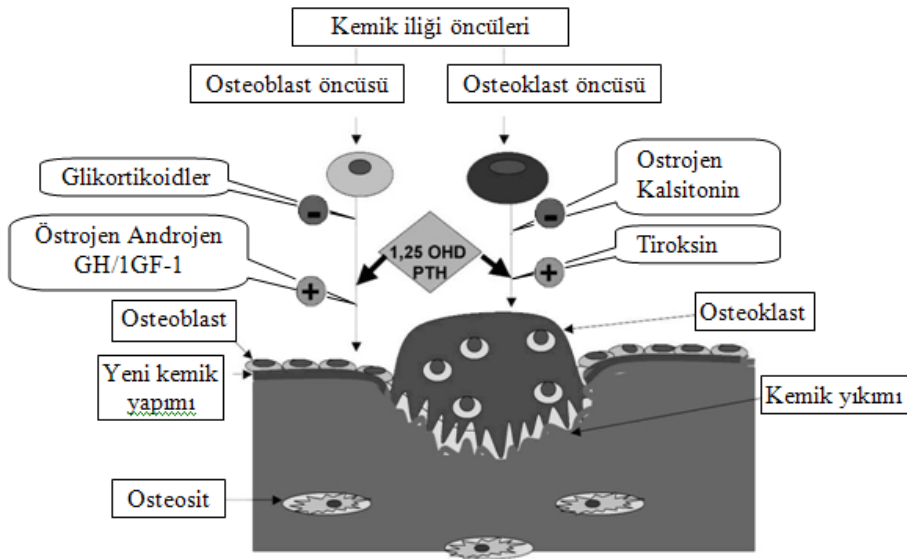
### **2.3. Kemik Dokusu**

Kemik, kıkırdakla birlikte iskeleti oluşturan özel bir bağ dokusudur. Kemik dokusunun % 30'unu organik, % 70'ini inorganik kısım oluşturur. Organik kısmın % 98'i matrikstir ve matriksin % 90'ı tip 1 kollajenden oluşur. Geri kalan % 2'si ise kemik-osteoblast, osteoklast, osteositlerden ibarettir. İnorganik kısmın önemli bölümü kalsiyum hidroksi apatit kristallerinden oluşur (44).

Makroskopik olarak, kemiklerin dış kısmı kortikal kemik (% 80), iç kısmı da trabeküler (spongioz) kemik (% 20) olarak adlandırılır. Kortikal ve trabeküler kemik aynı tip hücre ve matriks elemanlarını içerir. Ancak kortikal kemiğin % 80-90'ı kalsifiye olurken, trabeküler kemikte bu oran % 15-25'tir. Kortikal kemiğin yıllık döngü (turnover) hızı % 2-3 oranında iken, trabeküler kemiğinki 6-8 kat daha fazladır. Trabeküler kemik ve kortikal kemiğin iç yüzeyi osteoporozdan en fazla etkilenen kemik bölgeleridir (44, 45).

#### **2.3.1. Kemik Matriksi ve Mineralizasyon**

Matriks, kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık % 35'ini oluşturur ve bunun % 90'ı kollajendir, geri kalanı ise kollajen dışı çeşitli proteinlerden oluşur. Kemik dinamik bir organ olup yaşam boyunca sürekli yenilenmektedir (Şekil 1) (45).



**Şekil 1:** Kemik iliğinden osteoblast ve osteoklast gelişimi (GH: Büyüme hormonu, IGF: İnsulin benzeri büyüme faktörü, PTH: Paratiroid hormonu ) (45).

### 2.3.1.1. Osteoblastlar

Osteoblastlar, kemik iliğindeki pluripotent ana hücreden gelişir ve başta kollajen olmak üzere kemik matriksinin hemen tüm elemanlarını sentezler. Bu ürünlerin kan veya idrarda intakt molekül formlarının veya yıkım ürünlerinin ölçümü, kemik yapım, yıkım veya kemik döngüsü hakkında fikir verdiği için klinik açıdan büyük önem taşır (45).

Osteoblastik seri hücrelerinin en önemli işlevlerinden birisi ‘‘uyarı iletim’’ işlevidir. Kemik yapımı sırasında matriks tarafından algılanan mekanik yükün biyokimyasal uyarıya çevrilerek hücrelere aktarılmasında, hücrelerin matrikse tutunmalarını sağlayan ‘‘integrinler’’ in yanında pek çok sistemik ve lokal faktör de etkilidir. Bu faktörlerin başlıcaları seks steroidleri, glukokortikoidler, anabolik steroidler, kalsitriol [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], PTH, PTH ilişkili peptid (PTHrP), insulin, büyüme hormonu (GH), interlökin (IL)-1, 3, 4, 6, 8 ve 11, prostaglandin E (PGE), tiroid hormonları, insulin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 ve 2’dir. Osteoblastlarda tüm bu faktörlere ait reseptörlerin varlığı invitro ve invivo olarak gösterilmiştir. Osteoblastların PGE, trombosit büyüme faktörü (PGF)-2 $\alpha$ , fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF)-  $\beta$ , IGF- 1,2, PTHrP, IL-1, koloni uyarıcı faktör (CSF)-1 ve granülosit makrofaj-CSF sentezleme yetenekleri sonucu ortaya çıkan otokrin ve parakrin işlevleri de kemik metabolizmasında

önemli yer tutar. Kemik morfometrik protein (BMP) ve trombosit derive büyüme faktörü (PDGF) de osteoblast fonksiyonunun regülasyonunda rol oynamaktadır (45, 46).

### 2.3.1.2. Osteoklastlar

Osteoklastın temel görevi, kemik yıkımıdır. Kemiğin hem mineral, hem de organik matriksini yıkar. Osteoklastların kemik yıkım yeteneği, kalsitonin, PTH,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , PGE-2 başta olmak üzere çeşitli sistemik hormonlar ve lokal faktörlerin yoğun denetimi altındadır. IL-1,6, makrofaj-CSF, TGF- $\alpha$ , tümör nekrozis faktör (TNF) ve serbest oksijen radikalleri osteoklastları uyarıcı, TGF- $\beta$ , IL-4,11, nitrik oksit, seks steroidleri ve  $\gamma$ -interferon ise inhibe edici rol oynamaktadır (45).

### 2.3.2. Kemik Hücrelerine Etkili Olan Faktörler

#### 2.3.2.1. Sistemik Faktörler

*Paratiroid Hormon (PTH)*, kemik yıkımını osteoklast sayı ve aktivitesini artıran bir hormondur. Kan Ca'unu yükseltir, kemik iliği hücre kültürlerinde osteoklast oluşumunu uyarır (45).

*Vitamin D*, aktif vitamin D'nin [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] temel görevi bağırsaktan kalsiyum emilimini artırmaktır. Osteoblastlarda alkalen fosfataz (ALP) ve osteokalsin (OK) sentezini artırır. Bu yolla kemik yıkımını uyarıcı etkisi vardır (44).

*Kalsitonin*, osteoklast oluşumunu ve osteoklast aktivitesini direkt olarak baskılar (44).

*Glukokortikoidler*, Glukokortikoid fazlalığı kemik yapımını baskılayarak kemik kütlelerini azaltır. Ayrıca PTH reseptör sayısını ve G protein miktarını artırarak PTH'a olan duyarlılığı artırır (45).

*Seks Steroidleri (Östrojen, Androjen ve Progesterinler)*, hem osteoblast, hem de osteoklastlarda östrojen reseptörlerinin olması, östrojenin kemik hücrelerine doğrudan etkili olduğunu düşündürmektedir. Östrojenlerin, PTH, kalsitriol, kalsitonin gibi Ca dengesini ayarlayan hormonlar yoluyla etkili oldukları düşünülmektedir. Ayrıca kemik üzerinde olan etkileri lokal büyüme faktörleri (IGF-1, TGF), sitokinler, TNF ve PGE-2 yoluyla da olmaktadır (44, 45).



*Tiroid Hormonları*, Hipertiroidi ve tiroid stimulan hormonu (TSH) baskılayacak dozda tiroid hormon tedavisi kemik döngüsünü artırır, kemik kaybına yol açar. Hipotiroidizmde ise aksine kemik mineral yoğunluğu artar. Bu etkilerin mekanizması çok açık değildir. Osteoblastik hücrelerde tiroid hormonu reseptörleri gösterilmiştir (46).

### 2.3.2.2. Lokal Faktörler

*Büyüme Faktörleri*, TGF- $\beta$  ve BMP kemik yapımını artırır, PDGF, FGF ve TGF- $\beta$  kırık iyileşmesinde önemlidir. Yeniden yapılanma döneminde kemik yapımını arttıran özgün bir büyüme faktörü ise henüz bilinmemektedir (47).

*Sitokinler*, enflamasyon ve immun yanıtta rol alan pek çok sitokin doğrudan kemik hücrelerine de etki eder. Kemik iliğindeki hücrelerce sentezlenip kemiğin mikro çevresinde bulunurlar veya kemik hücrelerince üretilirler. Bunlardan IL-1 ve 6, makrofaj- ve granülosit-CSF, TNF sayılabilir. Doğrudan veya osteoklast migrasyonu oluşturarak kemik yıkımını artırır ve kemiğin yeniden yapılanma sürecinde önemli rol alırlar (47).

### 2.3.3. Kemik Metabolizması

Kemik dokusu fetal yaşamdan itibaren aktif bir metabolik sürece sahip olup yaşam boyunca yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) adı verilen iki işlemlilik bir döngü ile sürekli yenilenmektedir (46). Bu devamlı yıkım ve yapım süreci sonunda iskeletteki toplam Ca doğumda 25 gr'dan erişkin dönemde kadınlarda 900, erkeklerde 1200 gr'ye yükselir. İskelet sisteminde kortikal ve trabeküler kemik yapının sağlığını koruması için bu yapım ve yıkım sürecinin dengede olması gereklidir (48).

Yapılanma, çocukluk döneminin bir özelliğidir ve sonuçta iskelet büyür ve şekillenir. Büyüme döneminde kemiğin yıkımı ve yapımı hızlıdır. Hayatın birinci yılında kemik döngü hızı yaklaşık % 100/yıl iken, çocuklukta % 10/yıl'a iner. Trabeküler kemik, iskeletin % 20'sini oluşturmasına rağmen kemik döngüsünün % 80'inden sorumludur. İskeletin % 80'nini oluşturan kortikal kemiğin kemik döngüsüne olan katkısı ise % 20'dir. Bu oranlar kemik döngüsünün anormalliği sonucu gelişen osteoporozun ilk önce ve yoğun olarak trabeküler kemikte gelişimini açıklamaktadır (46-48). İskeletteki en hızlı büyüme ve gelişme erken çocukluk ile geç adolesan dönem arasında olmaktadır. Kemik gelişiminin

% 60'ı adolesan çağda gerçekleşmektedir. Adolesan dönemde kemik mineral içeriğinde en çarpıcı artış, kız çocuklarında 11-14, erkek çocuklarında 13-17 yaşlar arasında gerçekleşir (45, 48).

Puperte döneminde trabeküler ve kortikal kemikte, her yeniden yapılanma evresinde yapılan kemik, yıkılandan fazla olduğu için denge pozitifdir. Sonuçta yaşamın bu döneminde "kemik kütlelerinde" hızlı artış olur. İskelet gelişimi sırasında varılan en yüksek kemik miktarına "**doruk kemik kütleleri**" denir. Doruk kemik kütleleri, insanın geri kalan hayatı boyunca kemik kütlelerinin en önemli belirleyicisidir ve kırığa direnci veya yatkınlığı belirlediği için önemli bir ölçüttür. Puberte sırasında kemik kütleleri artışı farklı iskelet bölgeleri için eş zamanlı değildir. Lomber omurga ve femur boynunda doruk kemik kütleleri kazanımının en fazla olduğu dönem kızlarda 11-14, erkeklerde 13-17 yaş arasındadır. Doruk kemik kütlelerine ulaşıldıktan sonra her iki cinste de kemik kaybı başlar. Normalde erkeklerde kemik kütleleri kadınlara göre % 25-30 daha yüksektir. Genç erişkin çağda edinilen doruk kemik kütlelerinin % 70'i genetik kontrol altındadır. Doruk kemik kütlelerinin oluşumunda büyüme sırasında rolü olan genetik programın (aile öyküsü, ırksal farklılıklar, vitamin D reseptör gen polimorfizmi, kemik kollajen sentezindeki genetik bozukluklar) yanısıra mekanik yüklenme (egzersiz), beslenme, hormonal faktörler, kullanılan ilaçlar ve diğer çevresel faktörlerde etkilidir (45, 46, 48).

### **2.3.3.1. Kemik Yapımını Etkileyen Faktörler**

Kemik dokusu sürekli osteoklastlarla rezorbe olan, osteoblastlarla yeniden biçimlendirilen oldukça dinamik bir dokudur. Kemik rezorpsiyonu ile kemik yapımını ince bir dengede yürütülür. Bu aşamaların birinde azalma veya artma klinik ve radyolojik problemlere yol açar. Kemik dokusunun bu dinamik işleyişi D vitamini, PTH, parathormon ilişkili peptid, kalsitonin, tiroid hormonları, büyüme hormonu, estrogen, androjenler, insulin benzeri büyüme faktörü-1, Ca, kalsiyum duyarlı reseptörler, leptin, glukokortikoidler, K vitamini, P, magnezyum, çinko, florid, bakır, strosinyum, ve silikon gibi vitamin mineral, hormonlar ve reseptörlerle denge içinde yürütülmektedir (45, 46). Lokal düzenleyici faktörlerden prostoglandin E2 normal düzeylerde kollojen sentezinin ve kemik yapımını artırırken yüksek düzeylerde inhibe etmektedir. Sitokin grubundan

interlokin-1, tümör nekrozis faktör-alfa ve beta lenfotoksin osteoklastları aktive edici özelliği sahiptir. İnterferon-alfa ise kollojen sentezinin güçlü inhibitörüdür (47).

### 2.3.3.2. Kemik Sağlığı, D vitamini ve Rikets

Bir ön hormon olan D vitamininin, kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>) ve ergokalsiferol (vitamin D<sub>2</sub>) olmak üzere iki kaynağı vardır. Kolekalsiferol deride 7-dehidrokolesterolden yapılır ve bu endojen üretim vitamin D'nin temel kaynağıdır. Ergokalsiferol bitkisel sterollerin irradiasyonu ile oluşur. Vitamin D<sub>3</sub> ve D<sub>2</sub> benzer yol ile metabolize olduklarından D vitamini olarak isimlendirilir. D vitamini önce karaciğerde 25-hidroksivitamin D'ye [25(OH)D], daha sonra böbreklerde 1,25-dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)<sub>2</sub>D] dönüşür. Aktif olan molekül 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'dir. 25OHD<sub>3</sub> vitaminin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür ve bu nedenle organizmadaki D vitaminin durumunu (sentez, alım ve harcama) en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir (49, 50).

Aktif D vitamini temel görevi intestinal Ca ve P emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın Ca/P dengesini korumaktır. Vitamin D yokluğunda Ca emilim % 10-15 dolayındayken, D vitamini etkisi ile % 30-80 çıkar. Vitamin D'nin hem osteoblastik hemde osteoklastik serinin farklılaşmasında rolü olduğu bilinmektedir. Bağırsaklardan Ca emiliminin yeterli olduğu durumlarda 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeyi normal olmakta ve bu aktif hormon etkisiyle bağırsaklardan Ca ve P emilimi sağlanırken diğer taraftan kemik mineralizasyonu devam etmektedir. Organizmada 25(OH) D vitamin seviyesi, kritik sınırın altına indiğinde PTH düzeyi artmakta (sekonder hiperparatroidizm), 1-hidroksilaz enzimi aktive olmakta ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> vitamin düzeyi yükselmektedir. Artmış PTH ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeyleri, kemiklerden Ca mobilize ederek serum Ca düzeylerini normal düzeye getirmeye çalışmakta ve bu süreç boyunca kemiklerin mineralizasyonu daha da bozulmaktadır (48, 50).

Rikets, gelişmesini tamamlamamış çocukluk çağında (epifizlerin açık olduğu dönemde) kemik dokusunda mineralizasyon yetersizliğine bağlıdır ve bu durumda hem kemik yapımı hem de kemik sağlamlığı etkilenir. Osteomalazi ise, epifizler kapandıktan sonra, eskimiş kemik dokusunun tamiri sırasında mineralizasyon yetersizliği olması demektir ve bu durumda yalnızca kemiklerin sağlamlığı etkilenecektir (47, 50).

### 2.3.3.3. Kemik Döngüsünün Biokimyasal Belirteçleri

Kemik döngüsü için ideal sayılabilecek değerlendirmeyi sağlayan tek bir belirteç yoktur. Ayrıca sonuçlar yorumlanırken doku özgünlüğü, diurnal değişim, parametrenin stabilitesi gibi bazı kısıtlamalar vardır. Çocuklarda kemik döngü belirteçlerinin yorumlanması ise, büyüme hızındaki değişiklikleri ve yeniden yapılanmayı yansıttıkları için daha da zordur (48, 49).

Kemik döngü belirteçleri; osteoblastlar tarafından oluşturulan kemik yapımı ve osteoklastlar tarafından kontrol edilen kemik yıkım ürünleri olmak üzere ikiye ayrılır.

#### 2.3.3.3.1. Kemik Yapım Belirteçleri

##### *Total alkalin fosfataz*

Serum ALP aktivitesi en sık kullanılan kemik yapım belirleyicisidir. Barsak, plasenta ve kemik-karaciğer-böbrek olmak üzere üç farklı genden kaynaklanan izoenzimler şeklinde bulunur. Kemik, karaciğer ve böbrek izoenzimleri aynı genin ürünü olmakla birlikte, her birinde farklı karbonhidrat yan zincirleri gibi dokuya özgü değişimler bulunur. Dolaşımdaki ALP aktivitesinin çoğunluğu kemik ve karaciğer izoenzimleri ile ilişkili olup, barsak izoenziminin katkısı azdır. ALP'nin serum düzeylerinin artışı mineralizasyon kusurunu gösterebileceği gibi, karaciğer izoenzimini arttıran durumları da yansıtabilir. ALP çocuklarda % 80 kemik kaynaklıdır; puberteden sonra bu oran % 50'lere düşer (50, 51).

##### *Osteokalsin*

Matriks mineralizasyon döneminde osteoblast ve kondrositlerde sentezlenen, kemik matriksinde en bol (% 10-20) bulunan, kollojen yapıda olmayan bir proteindir. Yeni sentezlenen proteinin çoğu kemik matriksine katılırken, yaklaşık üçte biri serbest kalır. Total kemik proteinlerinin % 2'sini oluşturur. Kemik yapılanmasının göstergesi olan serum OK düzeyi, böbrekler tarafından oldukça hızlı bir şekilde dolaşımdan temizlendiği için, kolaylıkla izlenebilir. Dolaşımdaki yarılanma ömrü yaklaşık 5 dakikadır (51, 52).

Osteokalsin biyosentezi vitamin K ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e gereksinim gösterir. Serumdaki osteokalsin konsantrasyonu diurnal ritm gösterir, öğleden sonra en düşük düzeyine ulaşır , daha sonra artarak sabah saat 04.00 civarında en yüksek düzeyine erişir. OK normal kemik

mineralizasyonunun sağlanmasında gerekli olan ve Ca metabolizmasını düzenleyen hormonlar (kalsitonin, PTH, vitamin D) tarafından direkt olarak etkilenir (53).

Serum OK, fizyolojik ve patolojik durumlarda kemik dönüşüm hızının bir göstergesi olup tanı ve tedavinin izlenmesinde yol göstericidir. Fizyolojik olarak serum OK düzeyi çocuklarda, özellikle de hayatın ilk yılında ve puperte sırasında artar. Pubertede OK düzeyleri ile iskelet büyümesi ve kemik yapım hızı arasında önemli ilişki bulunmuştur. Serum OK düzeyi yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hormonal durum, gebelik, laktasyon, beslenme durumu, alkol, kullanılan ilaçlardan ve mevsimsel değişimlerden etkilenir (50,53).

#### ***Prokollajen tip 1 uç peptidleri***

Serum tip 1 prokollajenin karboksiterminal propeptidi (PICP)

Serum tip 1 prokollajenin aminoterminal propeptidi (PINP)

Tip 1 kollajen kemikteki başlıca kollajendir. Kemiğin organik matriksinin % 90'ını oluşturur. Tip 1 prokollajen, kollajenin öncül formudur ve osteoblastlar tarafından hücre dışına salgılanır. Hücre dışında, tip 1 kollajen işlenmesi sırasında fibril yapımından önce PINP ve PICP olarak ayrılır. Bu peptidler dolaşıma geçer ve kollajen kemik matriksinin en bol bulunan organik içeriği olduğundan, kemik yapımını gösteren belirteçler olarak kullanılabilir (53).

Dolaşımda bulunan çeşitli sitokinler ve hormonların da kemik yapımını uyarıcı etkileri vardır. Bunlar östrojenler, androjenler, vitamin D, PTH, TNF, IGF I ve II'dir. Beslenme, Ca alımı ve fiziksel aktivite de kemik yapımını etkilemektedir (54).

#### **2.3.3.3.2. Kemik Yıkım Belirteçleri**

##### ***Tip 1 kollajen çapraz bağlı peptidler***

Tip 1 kollajenin uç kısımlarından kaynaklanan ve çapraz bağ yapısı içeren küçük peptidler ayrıştırılmıştır. Bunların ölçümleri kemik döngüsündeki değişimlere oldukça duyarlı olup, çeşitli metabolik kemik hastalıklarında kemik yıkımını izlemede yararlı bulunmuştur (55).

N terminal çapraz bağlı telopeptid (NTx), (tip 1 kollajen cross-linked N telopeptid): Kemik dokunun tip1 kollajenindeki N-terminal telopeptid bölgesi ile diğer bir kollajen molekülünün  $\alpha$  heliks bölgesi arasında oluşur. N-telopeptidler, C-telopeptidlere göre deoksipiridinium bakımından zengindir. Değişik dokulardaki kollajen tiplerine göre farklı

peptid biçimleri bulunması nedeni ile kemik doku kollajenine özgünlük gösterir. İdrar ve serum düzeyleri ölçülebilir (55, 56).

C terminal çapraz bağlı telopeptid (CTX), (tip 1 kollajen karboksi terminal cross-linked telopeptid): Kollajenin C-terminal telopeptid bölgesindeki iki  $\alpha 1$  zinciri ile diğer bir kollajen molekülünün  $\alpha 1$  veya  $\alpha 2$  zinciri arasındadır. Tip 1 kollajenin yıkımı sırasında salınır. Kemik yıkımı sırasında açığa çıkan bu parça diğer dokulardaki tip1 kollajende bulunmaması nedeni ile kemik dokuya özgünlük gösterir (55).

#### ***İdrar hidroksiprolin ve hidroksilizin***

Hidroksiprolin başlıca kollajenin yapısında olup, kollajenin tüm aminoasid içeriğinin % 13'ünü oluşturur. Kollajen yıkımı sırasında salınan hidroksiprolin yeniden kollajen sentezinde kullanılmadığından, osteoklastik kemik yıkımı veya kollajen metabolizmasının bir göstergesi olarak kullanılabilir (50).

Hidroksilizin de hidroksiprolin gibi kollajen ve kollajen benzeri dizilimlere sahip proteinlere özgü diğer bir aminoasiddir. Hidroksiprolinden farklı olarak glikoziledir ve kemik yıkımı sırasında salındığında metabolize edilmez ve hemen tamamı idrarla atılır (56).

#### ***Pridinolin ve deoksi pridinolin***

Pridinolin ve deoksi pridinolin (DPH) hücre dışı matrikste olgun kollajen zincirlerini sabitleyen, indirgenmeyen çapraz bağlardır. Pridinolin kemik ve kırıkta matriksi dışında, diğer bazı bağ dokularında da bulunurken, DPH'nin tamamına yakını kemiğin tip-1 kollojeni içinde bulunur. Pridinolin ve DPH kemik matriksinden osteoklastlar tarafından yıkım sırasında salınır. Ayrıca DPH'nin diyetten absorpsiyonu yoktur, invivo olarak metabolize edilemez ve idrarla atılır. Bu nedenlerle DPH'nin idrardaki atılımı, kemik yıkımının özgün bir göstergesidir. Pridinolin ve deoksi pridinolin atımı sirkadiyen bir ritm gösterir. Gece boyunca pik yaparak öğleden sonra en düşük düzeylere iner. Bu eğri muhtemelen kemik döngüsü ve yıkımının gece artışını yansıtır (56).

#### ***İdrar kalsiyumu***

Kemik matriksi yıkıldığında salınır. Kemik çözülme hızı için iyi bir ölçüt olmakla birlikte, çok çeşitli değişkenlerden etkilenebilir. Spot idrarda kalsiyum/kreatinin (Ca/Cr) oranı bu amaçla kullanılabilir (49).

### 2.3.3.4. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri

#### 2.3.3.4.1. Radyografik Yöntemler

A) Standart röntgen grafileri

B) Kemiksel radyometri: Bu yöntemle kortikal kemik kalınlığının metakarplar ve radiustan ölçülmesi söz konusudur.

C) Radyografik fotodansitometri: Mineral içeriği bilinen standart filmlerle karşılaştırılan grafilerin bir optik dansitometre yardımıyla okutulması temeline dayanmaktadır (57).

#### 2.3.3.4.2. Dansitometrik Yöntemler

A) Single-Photon Absorbsiyometri (SPA): SPA ile alınan sonuçlar total vücut kemik yoğunluğu ile uyum gösterdiği halde, trabeküler niteliği daha belirgin olan vertebraların yoğunluğu ile korelasyonu yok denecek kadar azdır. Yine, yumuşak doku katmanlarının fazla olduğu kalça bölgesinin kemik dansitesi hakkında bilgi vermez (57).

B) Dual Photon Absorbsiyometri (DPA): İki foton huzmesinin iki farklı enerji ile ölçülmesi esasına dayanır. Kortikal ve trabeküler kemiği ayırt edemeyen bu ölçüm sırasında 10 -15 mrem radyasyon alınır ve işlem 20-40 dakika sürer (57).

C) Single Energy X-ray Absorbsiyometri (SXA): Yumuşak doku kalınlığının sonuçları olumsuz etkilemesi nedeni ile ancak SPA gibi yumuşak doku miktarının düşük olduğu topuk, ön kol gibi bölgelerden ölçüm yapılabilir (57).

D) Dual Energy X-ray Absorbsiyometri (DEXA): Diğerlerine göre daha yeni bir tekniktir. Mükemmel olmamakla birlikte osteoporozun günümüzdeki en iyi değerlendirme aracı ve öngörücüsüdür (37). Radyoizotop kaynağı olarak x ışınları kullanılan bir ölçüm yöntemi olup kalça, omurga ve tüm vücut bölgelerinde % 1-2 gibi yanılma payı ile ölçüm yapabilmektedir. Bel, femur boynu ve ön koldan ölçüm yapılmakta ve sırasıyla bu ölçümler trabekuler, karışık ve kortikal kemikleşme hakkında bilgi vermektedir. Ölçülerde taranan alan  $cm^2$ , ölçülen kemik mineral miktarı gram olarak verilir. dansite ise, kemik mineral miktarının

alana bölünmesi ile  $g/cm^2$  olarak verilir. Elde edilen değerlerin osteoporoz varlığını veya düzeyini belirlemek için, sağlıklı insanlarla istatistiksel olarak değerlendirilmeleri gerekir. Aynı yaş ve cins ortalaması ile oranlaması olan z-skoru kullanılmaktadır. Genç erişkinler için ise t-skoru kullanılmaktadır. Kırık riskinin gerçek göstergesi olarak z-skoru değerlendirilir ve z-skorunun  $-2$ 'nin altına düşmesi durumunda osteoporoz riski söz konusudur (49, 50, 57).

#### E) Kantitatif Kompüterize Tomografi

### 2.3.3.4.3. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

#### A) Kantitatif Ultrason

#### B) Nötron Aktivasyon Analizi

## 2.4. Antiepileptik İlaçlar ve Kemik Metabolizması

Antiepileptik ilaç tedavisi uzun süreli olup çeşitli yan etkilerinin ortaya çıktığı bilinmektedir (Tablo-5). AEİ tedavisinin en önemli yan etkisi, kemik metabolizması üzerine olup kemik kitlesinde azalma ve kırık gelişimine yatkınlığa neden olabilecek metabolik etkilere yol açmasıdır. AEİ'lerin en önemli etkisi kemik turnover artışıdır. Kronik AEİ kullanımı iyi bilinen sekonder osteoporoz nedenidir. Özellikle yaşlılarda, yatalak hastalarda % 20–60 rikets veya osteomalazi gelişebileceği bildirilmiştir (54). AEİ kullanan çocuklarda ise henüz böyle bir oran bilinmemektedir. Epileptik hastalarda kırık gelişim riski normal popülasyona göre 2–6 kat daha fazladır (54, 58). Diyetle alınan D vitamini azlığı, uygun güneş ışını alınamaması yan etki gelişiminde önemli risk faktörlerindedir (48).

Antiepileptik ilaçlar hipokalsemi, hipofosfatemi, düşük vitamin D düzeyleri ve PTH artımı ile kemik metabolizmasını etkilerler. Bu etki özellikle sitokrom P450'yi kullanan CBZ, FB, PRM ve DPH gibi AEİ'larda gösterilmiştir. Bu ilaçlar indirekt olarak D vitamin metabolizmasını artırarak, vitamin D yetmezliği veya eksikliği yaparak kemik ve mineral metabolizmasını etkilerler. AEİ'lerin diğer etki mekanizmaları ise direkt olarak kemik hücrelerini etkileyerek, kemik yıkımını ve yapımını artırmalarıdır. Her iki mekanizma kemik turnoverini etkileyerek kemik mineral yoğunluğunu azaltmaktadır (54).



**Tablo 5:** AEİ'lerin kemik metabolizmasına etkileri (54)

- 
1. Vitamin D inhibisyonu
    - Karaciğer enzim indüksiyonu
    - PXR aktivasyonu
  2. Kalsiyum metabolizma değişiklikleri (DPH)
    - Bağırsak emiliminin ↓
    - Vitamin D'ye bağlı kalsiyum emiliminin ↓
    - Bağırsak katyon transportunun ↓
  3. PTH↑
    - Vitamin D yetersizliği
    - PTH'ya hücresele düzeyde yanıtta ↓
  4. Vitamin K eksikliği
  5. Kalsitonin↓
  6. Osteoblast inhibisyonu
  7. Sex steroidleri ve SHBG metabolizma değişiklikleri
  8. Aromataz enzim aktivasyonunda değişiklik
- 

PXR: Pregnane x reseptör, DPH: Fenitoin, PTH: Paratiroid hormon, SHBG: Sex hormon bağlayıcı protein

Ayrıca DPH'in çeşitli dokularda katyon transportunu engelleyerek Ca'un bağırsaklardan emilimini azalttığı ve PHB ile birlikte vitamin D'ye bağlı kalsiyum emilimini önlediği gösterilmiştir. Diğer taraftan PHB'a hücresele cevabı engelleyerek kemik yıkımını artırabileceği bildirilmektedir. Diğer etkili mekanizmalar ise vitamin K metabolizmasının engellenmesi, osteokalsin inhibisyonu ve renal tubuler disfonksiyona bağlı olarak idrar Ca ve P kaybı oluşmasıdır (49, 54, 58).

Valproik asitin, hepatik enzim inhibitörü olup, osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik mineral yoğunluğunu azalttığı bildirilse de kemik metabolizmasına etkisi henüz açıklanamamıştır. CBZ, DPH ve VPA'nın hem çocuklarda hem de erişkinlerde mekanizması henüz bilinmeyen bir şekilde idrarda Ca atılımını azalttığı bildirilmiştir (59, 60, 61).

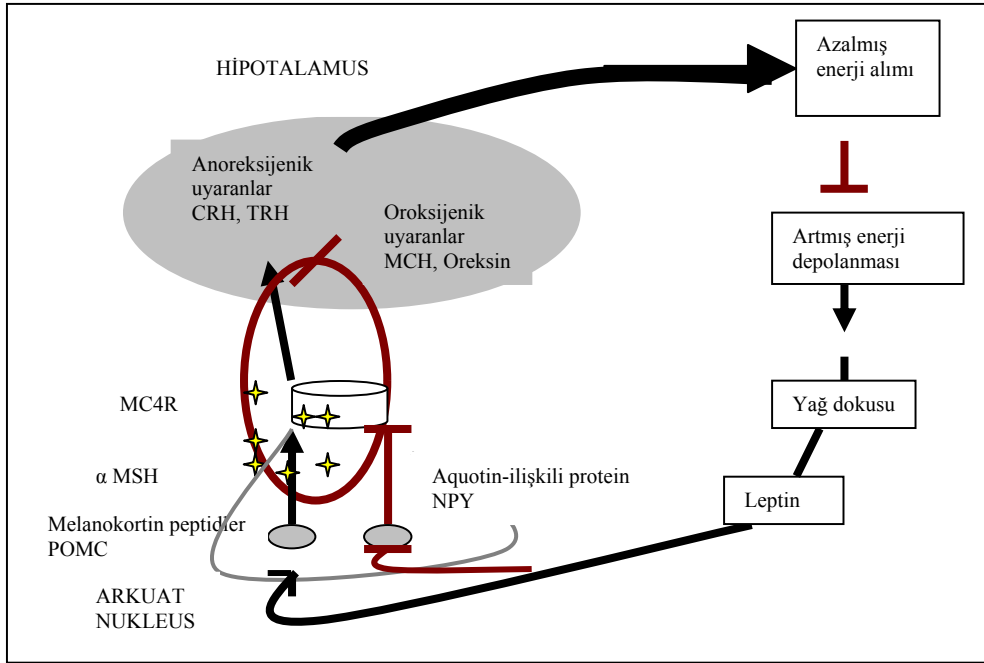
Epilepsi kronik ve yaşam boyu tekrarlayıcı hastalık olduğu için, özellikle osteoporoz gelişimi için risk faktörü olan fiziksel aktivitenin yokluğu ve güneş ışını azlığında kemik metabolizmasına yönelik tetkiklerin yapılması ve epileptik hastalarda bildirilen kemik kırıklarının önlenmesine yönelik profilaktik tedavi verilmesi önemlidir.

## 2.5. Leptin

Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında keşfedilen leptin, adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alan, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Yağ dokusundan üretilen leptin, “ob” geninin ürünü olup “ob proteini” olarak da isimlendirilmiştir. Leptin beyinde enerji alımını ve tüketimini ayarlayan, hipotalamik merkezleri aktive eden, çeşitli nöroendokrin mekanizmalarla hipotalamo-hipofizer aksi düzenleyen, pek çok biyolojik olayda rol alan bir hormondur (Şekil 2). İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geni’nde kodlanmıştır (62, 63).

### 2.5.1. Leptinin Fizyolojisi

Leptin, insanda başlıca beyaz yağ dokusundan, bir miktar plasenta, mide epiteli, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından salgılanır. Kanda serbest ve proteine bağlı olarak bulunur ve obeziteden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Leptinin yarı ömrü 30 dakika olup pulsatil olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salınır. Diurnal ritmi olup, sabah erken saatlerde en yüksek düzeye erişirken öğleden sonra en düşük düzeylere iner. Her bölgenin dolaşımdaki leptin miktarına katkısı, o bölgedeki yağ dokusunun büyüklüğü ve bu bölgenin metabolik özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Total yağ kitlesi ve yağ hücresi büyüklüğünden başka, yağ dokusunun dağılımı da serum leptin düzeyleri ile ilişkilidir. Deri altı yağ dokusunda, visceral yağ depolarına göre leptin mRNA ekspresyonu daha fazladır. (62- 66).



CRH: Kortikotropin “releasing” hormon       $\alpha$  MSH: Melanosit “stimulating” hormon  
 TRH: Tirotropin “releasing” hormon      MC4R: Melanokortin 4 reseptör  
 MCH: Melanin “concentrating” hormon      POMC: Propiomelanokortin      NPY: Nöropeptid Y

**Şekil 2:** Beyinde enerji düzenlenim mekanizması ve leptin

Leptin düzeyinin ana belirleyicisi, VKİ ve vücut yağ dokusu olup birçok faktör leptin regülasyonunda rol oynar. Glukokortikoidler, insülin, prolaktin, TNF- $\alpha$ , interlökin-1 leptin sekresyonunu artırırken, tiroid hormonları, büyüme hormonu ve somatostatin, serbest yağ asitleri, soğuğa maruz kalma, uzun süreli açlık, katekolaminler leptin salınımını olumsuz etkiler (66). Kadınlarda erkeklere göre leptin düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Leptin düzeylerinde cinsiyetler arasındaki bu farklılığın, östrojen ve progesteronun leptin üretimini artırıcı etkilerine ve /veya androjenlerin baskılayıcı etkisine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (62, 63, 66). Serum leptin düzeyini düzenleyen faktörlerden bir diğeri de besinlerin alım zamanı ve alınan besinlerin içeriğidir. Leptin düzeyinin, 12 saatten uzun süren açlıkta azaldığı ve aşırı beslenmede arttığı görülmüştür (67, 68).

### 2.5.2. Leptinin Etkisi

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif “feedback” etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Leptin reseptörleri beyinde hipotalamustan başka serebellumda,

kortekste, hipokampusta, talamusta, koroid pleksusta ve beyin kapiller endotelinde bulunmaktadır. Ayrıca leptin reseptörleri akciğerler, böbrek, karaciğer, pankreas, adrenal bezler, overler, hemetopöietik kök hücreleri ve iskelet kasında da gösterilmiştir (64, 66, 68).

Leptin etkisinin en hızlı ve güçlü olduğu yer hipotalamustaki arkuat ve paraventriküler çekirdekler olup, burada vücuda besin alımı ve enerji harcamasını ayarlayan hormonların aktivitelerini düzenlendiği bilinmektedir. Arkuat nükleusta besin alımını kontrol eden iki farklı nöron grubu vardır. Bir grubu besin alımını hızlandırır, enerji harcamasını azaltır, diğer grup besin alımını azaltır, enerji harcamasını artırır. Hızlandıran nöronlar nöropeptid Y(NPY) yaparlar ve beslenme stimüle edilir. Diğer grup ise melanokortin peptidleri yapar, aynı beyin bölgesine etki eder, fakat yemek alımını baskılar. NPY yapan nöronlar aynı zamanda “Agouti-related peptide” (AgRP) de yaparlar ve melanokortin reseptörlerini bloke eder. NPY/ AgRP yapan bu nöronların kilo kaybı sırasında aktive edilmesi ile bir taraftan besin alımını ve iştahı arttıran NPY’nin artmasını, diğeri iştah azaltan melanokortin reseptörlerinin bloke edilmesini sağlar. Leptin NPY’yi azaltarak iştahta azalmaya neden olurken diğer taraftan, sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve enerji tüketiminde artmaya, periferik metabolizmada değişikliğe neden olmaktadır (Şekil 2). (66, 68).

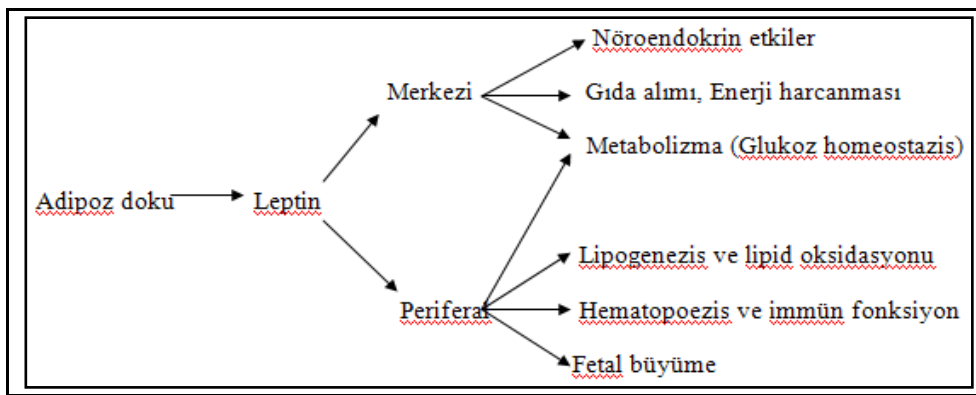
Leptinin hem beyin hem de periferik dokularda yerleşik reseptörlere sahip olduğu ve bu reseptörler aracılığıyla beslenme, termogenez, immun sistem, üreme, kemik dansitesi, beyin gelişimi, hemodinami, solunum, sempatik sinir aktivitesi, anjiyogenez, osteogenezis ve karaciğerde insülin-ilişkili fonksiyonların düzenlenmesinde de çok önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Leptinin merkezi sinir sistemindeki etkileri çok daha yaygındır. Leptin eksikliğinde beyin ağırlığında azalma, nöronlarda da yapısal bozuklukların ortaya çıktığı belirlenmiştir. Leptin eksikliği veya direnci durumları insanlarda obesite, diyabet ve infertilite ile sonuçlanmaktadır (67, 68) (Şekil 3).

### **2.5.3. Obezite ve Leptin**

Obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin direnci olduğu ileri sürülmektedir. Leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe,

enerji harcamasını artıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur (63- 65, 67, 68).

Leptin, dokuların insuline duyarlılığını artırır, yağ asitleri ve glukozun kas hücrelerine geçişi ve  $\beta$ -oksidasyonunu sağlayarak yağ kitlesini azaltır. İnsulin salınımı ve etkisini azaltan leptinin, hipotalamus ve periferdeki etkisine karşı direnç gelişmesiyle obezite oluşurken, insulin direnci leptin düzeyini artırır. İnsülinin leptin sentez ve sekresyonuna akut bir etkisinin olmadığı ve sadece kronik olarak yüksek insülin seviyelerinin leptin düzeylerini belirgin şekilde artırdığı gösterilmiştir (63, 64 ).



Şekil 3: Leptinin merkezi ve periferik etki yolları (68)

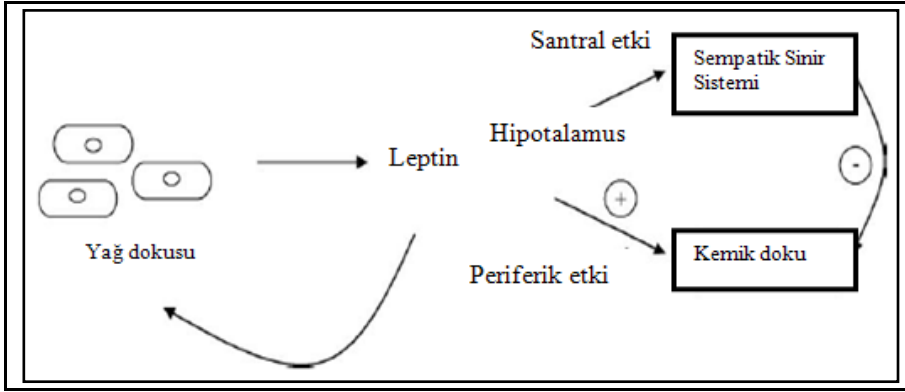
#### 2.5.4. Çocukluk Çağında ve Pubertede Leptin

Çocuklarda, serum leptin düzeyleri doğrudan yağ kitlesi ile ilişkili olduğu, açlık leptin düzeylerinin enerji tüketimi, özellikle fiziksel aktivite ile doğru orantılı arttığı tesbit edilmiştir. Leptin enerji dengesini, besin alımını kontrol etme ve/veya total enerji tüketimini artırma yolu ile düzenlemektedir (66, 68). Ayrıca leptinin; pubertenin başlaması, menstrüel siklusun oluşumu ve üreme yeteneğinin kazanılması için gerekli kritik yağ kitlesinin sağlandığını gösteren bir belirteç gibi çalıştığı düşünülmektedir. Normal çocuklarda leptin düzeyleri puberteden önce artmakta ve pubertenin başlangıcı ile en üst düzeye çıkmaktadır. Bu da leptinin insanlarda pubertenin başlamasını tetiklediğini düşündürmektedir (66).

### 2.5.5. Leptin ve Kemik Metabolizması

Yağ dokusu ve osteoblastlar, mezenkimal kök hücrelerden farklılaştıkları için leptinin, kemik gelişiminde de önemli rolü olduğu bildirilmektedir. Leptinin, osteoblastların maturasyonu üzerine direkt etkili, ayrıca hücre dışı matriksin mineralizasyonunu artırarak osteoblastik hücrelerin farklılaşmasına da etkili olduğu ileri sürülmektedir. Henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte leptinin kemik metabolizmasını iki farklı mekanizma ile etkilediği ileri sürülmektedir. Leptin, kemik metabolizmasına olan uyarıcı etkisini direkt yol olarak tanımlanan kemik ve kırık dokudaki reseptörlerine etki ile kemik iliği stromal hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını ve osteoblastik aktiviteyi artırdığı, diğer taraftan indirect yol olarak tanımlanan hipotalamik yol ile sempatik sistemde  $\beta 2$  reseptör uyarımı ile kemik oluşumunu önleyici etki yaptığı bildirilmektedir (Şekil 4). Leptin anabolik olan direkt etkisi ile iskelet koruyucu fonksiyonları doğrudan etkileme potansiyeline sahiptir (osteoblastları kendiliğinden uyarabilir ve osteoklast farklılaşmasını önleyebilir) (67-69).

Sağlıklı prepubertal çocuklarda total vücut yağ oranı ile leptin arasındaki pozitif ilişki olduğu, kızlardaki leptin düzeylerinin erkeklerden anlamlı derecede yüksek ve leptinin prepubertal dönemde trabeküler gelişmeyi, kortikal kemikleşmeden daha çok etkilediği, KMY'yi artırdığı rapor edilmiştir (70, 71). Epileptik hastalarda kilo alımına yol açan ve halen tartışmalı olan çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. AEİ kullanımında, kilo alım dengelerinde periferik ve santral düzenleyici olarak rol oynayan iki ana hormon leptin ve insulindir. VPA tedavisinin en sık yan etkisi olan kilo alımının; yağ asidi beta oksidasyonunda yetersizlik, serum insulin düzeylerinin yüksekliği ve insulin direncine bağlı olarak erken dönemde daha belirgin olarak geliştiği ileri sürülmektedir (38, 39). VPA tedavisinin kızlarda puberte öncesi veya pubertede başlanılmasında kilo alım riskinin daha fazla olduğu, çocuklarda bu oranın % 40, yetişkinlerde ise % 57 olarak rapor edilmiştir (72-75).



**Şekil 4:** Leptinin etki yolları

Pre-pubertal çocuk hastalarda AEİ'lerin kemik metabolizmasına olası etkilerinin leptin düzeyleri ile ilişkisini içeren bir çalışmaya rastlamadık. Erişkin yaş grubunda veya pubertal dönemler dikkat edilmeden yapılan az sayıdaki çalışmalarda olgu sayılarının az ve sonuçların çelişkili olduğu dikkati çekmiştir (76-79).

Çalışmamızda, gelişme çağındaki prepubertal dönemdeki idiyopatik parsiyel veya generalize epilepsi tanısı alan çocuklarda, sodyum valproat veya karbamazepin tedavilerinin, leptin ile kemik parametreleri üzerine olası etkileri ile arasında bir ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Bireyler

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalında Ocak 2004- Ağustos 2008 tarihleri arasında, yaşları 5 ile 12 yıl arasında değişen 76 olgu (37 kız, 39 erkek), idiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) tanısı alıp VPA ( n: 53) ve idiyopatik parsiyel epilepsi (İPE) tanısı alıp CBZ (n: 23) kullananlar olarak iki gruba ayrıldı ve olgularımız aşağıdaki ölçütlere göre çalışmaya alındı:

1. Tanner evrelendirmesine göre (80) pubertal gelişim Evre 1 “prepubertal” olarak değerlendirilenler,
2. Kemik metabolizmasını etkileyebilecek bir ilaç kullanımı ve beslenme bozukluğunun olmaması,
3. İlk antiepileptik tedavi olarak CBZ veya VPA monoterapisini en az iki yıl ve üzeri sürede uygun dozda, kesintisiz, düzenli almış olması,
4. Daha önce CBZ veya VPA tedavisi dışında AEİ alım öyküsü olmaması,
5. Tüm olgularda kranyal görüntülemenin normal olması.

Epilepsi dışında diğer hastalıklara ait (karaciğer, endokrin, renal) semptom ve bulguları olanlar, mental motor retardasyonu olup immobil olan hastalar, ayrıca hikayesinde önceden herhangi bir antiepileptik ilaç tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu, endokrin bozukluk öyküsü ve kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir hastalık semptom ve bulgusu taşımayan, ilaç kullanmayan, başka sebeplerle genel çocuk polikliniğine başvuran benzer yaş grubundaki epileptik olmayan sağlıklı prepubertal çocuklar arasından randomize olarak seçilen 50 çocuktan oluştu.

Epilepsi ve kontrol grubu olarak seçilen olgular ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınarak çalışmaya dâhil edildi. Çalışma için yerel etik komite onayı alındı.



Tüm olguların nöbet öyküsü, güncel yaşı, izlem süresi, antropometrik değerleri [ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ)], kullandıkları AEİ rejimleri, AEİ dozları, AEİ kullanım süresi, nöbet kontrolü, fizik ve nörolojik muayeneleri, varsa AEİ komplikasyonları dosya verilerinden kaydedildi. Hastaların nöbet öykü ve EEG bulguları değerlendirilip ILAE 1989 sınıflamasına göre idiyopatik parsiyel ve jeneralize epilepsi olarak sınıflandırıldı (2). İdiyopatik jeneralize epilepsi olgularının VPA'yı  $19.23 \pm 14.42$  mg/kg ve idiyopatik parsiyel epilepsi olguları CBZ  $14.85 \pm 4.24$  mg/kg olacak şekilde aldıkları saptandı. Tüm olguların çalışma sırasında nöbetleri kontrol altında idi. Tedavi sırasında diyet ve fiziksel aktivite kısıtlaması yapılmadı. Benzer beslenme öyküsü olduğu ve hastalarımızın çoğunluğunun sahil kesiminde yaşadığı öğrenildi.

Tüm olgularda vücut kitle indeksleri ölçülerek  $(VKİ)=\text{Kilo (kg)}/\text{Boy}^2 \text{ (m)}$  formülüyle hesaplandı (81).

### 3.2. Laboratuvar İşlemleri

Diurnal ritm göz önüne alınarak olguların açlık kan örnekleri sabah saat 08.00-09.00 arasında alındı, idrar tetkiki için sabah ikinci idrar örneği alındı. Toplanan kan örnekleri serumu ayrılarak idrar örnekleriyle birlikte  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

Epilepsi ve kontrol grubu, olguların kemik yıkım belirteçleri olarak idrar  $\text{CT}_x$  ve idrar Ca/Cr oranı; kemik yapım belirteçleri olarak, OK ve total serum ALF değerlerine bakıldı. Ayrıca hem osteoporozu neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması, hem de AEİ'lerin osteopati patogenezin ve diğer sistemlere yan etkilerine olası katkılarının araştırılması için serum glukoz, Ca, fosfor (P), 25(OH) D vitamini, leptin, insulin, C-peptid, ALT, AST, VPA ve CBZ düzeyleri ölçüldü.

Serum glukoz, ALT, AST, total serum ALF, düzeyleri standardize kolorimetrik yöntemle çalışıldı. Serum P düzeyi ammonium phosphomolybdate kolorimetrik yöntemi, serum ve idrar Ca'u o-cresolphthalein endpoint kolorimetrik yöntemi, idrar kreatini Jaffe yöntemi ile Roche/Hitachi MOD P Otoanalizörü kullanılarak ölçüldü. 25OHD<sub>3</sub> vitamin düzeyi radioimmunoassay (RIA) ile (Biosurce, 25OH-vit.D<sub>3</sub>-RIA-CT, Belgium ve Orion Diagnostica, UniQ PINP RIA, Espoo, Finland), C terminal çapraz bağlı telopeptid (CTx), osteokalsin düzeyleri electrochemiluminescence immunassay (ECLIA) yöntemi ile (Roche Modular Analytics E170 İmmunassay sisteminde), leptin düzeyi Leptin Elisa kiti

kullanılarak enzim immunoassay yöntemi ile, C-peptit ve insülin düzeyleri immünometrik yöntem ile ve serum VPA ve CBZ düzeyleri AxSYM (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, ABD) cihazı kullanılarak, floresan polarizasyon immunoassay (FPIA) yöntemi ile belirlendi.

Epilepsi ve kontrol grubu olguların kemik mineral yoğunluğu (KMY, g/cm<sup>2</sup>), DEXA (Norland XR-36) ile vertebral (L2-L4) ölçümleri yapılarak belirlendi.

### **3.3. İstatistiksel Yöntemler**

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, ortalama  $\pm$  SD olarak verildi. Epilepsi ve kontrol grubu olguların verileri cinsiyet ve AEİ alım türüne göre kıyaslandı. Normal dağılıma uyan grupların kıyaslamalarında parametrik test (t testi), normal dağılımın olmadığı durumda nonparametrik test (Mann Whitney-U testi, Kruskal Wallis) kullanıldı. Anlamlı bulunan sonuçları etkileyen faktörleri saptamak amacıyla tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) uygulandı. DEXA verileri ile klinik ve biyokimyasal belirteçlerin korelasyonları Pearson korelasyon testi ile analiz edildi.

### **3.4. Etik Kurul Onayı**

Yerel etik kurul'un, 22.09.2005 tarih ve 31.05.2005/01 sayılı kararı ile 2004/15 dosya nolu "Epilepsili çocuk hastalarda antiepileptik ilaçların kemik parametrelerine ve leptin düzeylerine etkilerinin değerlendirilmesi" adlı çalışmaya onay alınmıştır (EK.1).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Primer idiyopatik epilepsili 76 olgunun (37 kız, 39 erkek) yaş ortalaması  $8.55 \pm 2.0$  yıl (5.0-12.5 ), 50 kontrol (31 kız, 19 erkek) olgunun  $8.17 \pm 1.9$  yıl (5.0-12.5) idi. Hasta grubunda yaş, ağırlık, boy, cinsiyet özellikleri ve VKİ değerleri, kontrol grubu ile anlamlı farklılık göstermedi [(P>0.05), Tablo 1-2]. Tablo 1’de tüm olguların yaş, ağırlık, boy ve VKİ oranları dağılımı görülmektedir.

**Tablo 1:** Epilepsili ve kontrol olguların demografik özelliklerinin dağılımı

	<b>Epilepsi (n: 76)</b>	<b>Kontrol (n: 50)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	$8.55 \pm 2.0$	$8.16 \pm 1.93$	>0.05
<b>Ağırlık (kg)</b>	$28.87 \pm 8.97$	$27.50 \pm 6.42$	>0.05
<b>Boy (cm)</b>	$127 \pm 0.12$	$127 \pm 0.11$	>0.05
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$17.52 \pm 2.85$	$16.84 \pm 2.10$	>0.05
<b>İlaç kullanım süresi (yıl)</b>	$3.14 \pm 1.04$	-	

VKİ: Vücut kitle indeksi

Olguların 53’ü (% 70) idiyopatik jeneralize epilepsi ve 23’ü (% 30) idiyopatik parsiyel epilepsi tanısı almışlardı. Tablo 2’de tüm olguların cinsiyet ve epilepsi durumlarına göre dağılımı görülmektedir.

**Tablo 2:** Epilepsili ve kontrol olguların cinsiyetlerine ve epilepsi tiplerine göre dağılımı

	<b>Epilepsi (%)</b>	<b>Kontrol (%)</b>	<b>P</b>
<b>Total (n)</b>	76	50	>0.05
<b>Kız</b>	37 (49)	31 (62)	
<b>Erkek</b>	39 (51)	19 (38)	
<b>İJE (n)</b>	53 (70)		
<b>Kız</b>	25 (47)		
<b>Erkek</b>	28 (53)		
<b>İPE (n)</b>	23 (30)		
<b>Kız</b>	12 (52)		
<b>Erkek</b>	11 (48)		

İJE: idiyopatik jeneralize epilepsi (VPA alanlar)

İPE: idiyopatik parsiyel epilepsi (CBZ alanlar)

Epilepsili grupta 53 olgu VPA'yı ortalama  $19.23 \pm 14.42$  mg/kg ve 23 olgu CBZ'ni  $14.85 \pm 4.24$  mg/kg dozunda alıyorlardı ve hepsinde tam nöbet kontrolü vardı. Ortalama AEİ kan düzeyi VPA ve CBZ alanlarda tedavi edici doz aralığında idi. Epilepsili grupta ortalama AEİ kullanma süresi  $3.14 \pm 1.04$  yıl (2- 6 yıl) olup, VPA alanlarda  $3.23 \pm 1.09$  yıl (2-6 yıl) ve CBZ alanlarda  $2.93 \pm 0.91$  yıl (2-5 yıl) olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı [(P >0.05), Tablo 3]. Tablo 3'de kontrol grubu ve alınan AEİ türüne göre epilepsili olguların demografik özellikleri belirtilmiştir.

**Tablo 3:** Kontrol grubu ve AEİ türüne göre epilepsili olguların demografik özelliklerinin dağılımı

	<b>VPA(n: 53)</b>	<b>CBZ (n: 23)</b>	<b>Kontrol (n: 50)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	$8.42 \pm 2.03$	$8.85 \pm 1.93$	$8.16 \pm 1.93$	>0.05
<b>Ağırlık (kg)</b>	$27.85 \pm 8.49$	$31.19 \pm 9.80$	$27.49 \pm 6.42$	>0.05
<b>Boy(cm)</b>	$125 \pm 0.12$	$131 \pm 0.12$	$127 \pm 0.10$	>0.05
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$17.44 \pm 2.92$	$17.66 \pm 2.77$	$16.84 \pm 2.09$	>0.05
<b>İlaç kullanım süresi (yıl)</b>	$3.23 \pm 1.09$	$2.93 \pm 0.91$	-	>0.05
<b>AEİ kan düzeyi (µg / mL)</b>	$56.96 \pm 17.34$	$6.58 \pm 2.46$	-	-
<b>AEİ (mg/kg)</b>	$19.23 \pm 14.42$	$14.85 \pm 4.24$	-	-

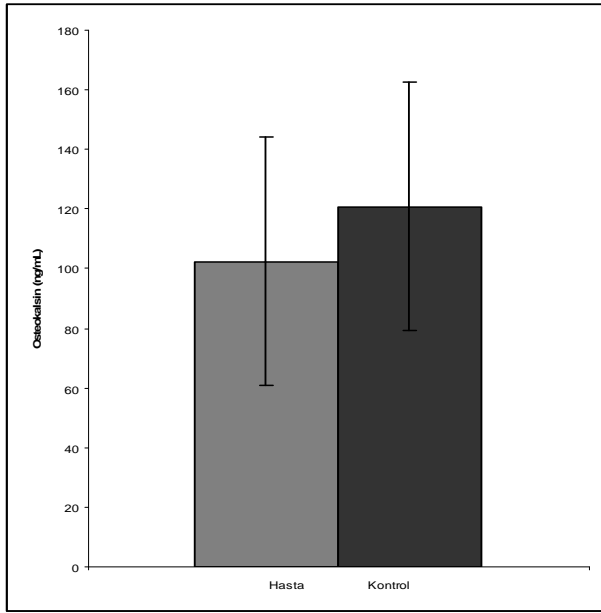
VPA (sodyum valproat), CBZ( karbamazepin)

Epilepsili grupta, VPA ve CBZ kullananların yaş, ağırlık, boy, cinsiyet özellikleri ve VKİ değerleri, kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi [(P>0.05), Tablo 2, Tablo 3].

Çalışma anında yaş ve cinsiyete bağlı olarak ölçülen VKİ % 95'in üzerinde olup obezite tanısı; hasta grupta üç kız ve iki erkek olguda (% 7) ve kontrol grubunda ise üç kız ve bir erkek olguda (% 5) saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu [(P>0.05), Tablo 3]. Obezite tanısı VPA kullanan olguların toplam beşinde (% 9), CBZ kullananların ikisinde (% 11) saptandı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi. VKİ'yi % 90'nın üzerinde olup fazla tartılı tanısı, hasta grubunda toplam 12 olgu (% 16) ve kontrol grubunda ise 3 olguya (% 4) konuldu. AEİ göz önüne alındığında, VPA alanlarda toplam sekiz hasta (% 16) fazla tartılı olup yedisi kız ve biri erkek iken, CBZ alanlarda ikisi erkek, ikisi kız olmak üzere toplam dört hasta (% 17) saptandı. Epilepsili grup ile kontrol grup arasında ve tedavi alan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmedi [(P>0.05, Tablo 3)].

#### **4.2. Biyokimyasal Parametreler**

Epilepsi ve kontrol grubundaki olguların, glukoz, leptin, C-peptid, insülin, Ca, F, 25OHD<sub>3</sub> vitamin ve serum CTx düzeylerinde, idrar Ca/Cr oranında ve L2-4 KMY değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı [(P >0.05), (Tablo 4)]. Hasta grubunda; kontrol grubuna göre kemik yapım belirteçlerinden olan osteokalsin anlamlı olarak düşük (P= 0.009) bulunurken, diğer belirteç olan total serum ALF, 76 hastadan 3 olguda (% 3.7) yüksek bulundu (> 900 u/L), fakat kontrol grubu ile anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 4'de epilepsili ve kontrol olguların glukoz, leptin, C-peptid ve insülin değerlerinin dağılımı görülmektedir. Çalışma grubunda hiçbir hastada hipokalsemi ve hipofosfatemiyeye rastlanmadı.



Şekil 1: Hasta ve kontrol olguların serum osteokalsin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4: Epilepsi ve kontrol grubundaki olguların biyokimyasal ve DEXA verileri (ort ± SD).

	Hasta (n: 76)	Kontrol (n: 50)	P
Glukoz (mg/dl)	83.71 ± 8.68	87.90 ± 24.15	>0.05
Kalsiyum (mg/dL)	9.85 ± 0.35	9.93 ± 0.45	>0.05
Fosfor (mg/dL)	4.90 ± 0.48	4.90 ± 0.44	>0.05
ALT (U/L)	13.89 ± 5.77	14.68 ± 4.99	>0.05
AST (U/L)	22.96 ± 5.16	24.02 ± 5.48	>0.05
ALF (U/L)	492.66 ± 230.81	518.34 ± 158.82	>0.05
Leptin (ng/ml)	4.64 ± 7.30	3.64 ± 4.71	>0.05
C-peptit (ng/mL)	6.53 ± 1.10	1.90 ± 0.98	>0.05
İnsülin (uIU/mL)	4.27 ± 3.00	4.25 ± 2.48	>0.05
25OHD <sub>3</sub> (nmol/L)	32.97 ± 27.84	38.82 ± 27.33	>0.05
Osteokalsin (ng/mL)*	102.38 ± 32.05	120.93 ± 41.57	<b>0.009</b>
İdrar Ca/Cr (mg/dl)	0.070 ± 0.010	0.078 ± 0.073	>0.05
CT <sub>x</sub> (ng/mL)	1.71 ± 0.46	1.87 ± 0.50	>0.05
L2-4 KMY (g/cm <sup>2</sup> )	0.591 ± 0.075	0.606 ± 0.080	>0.05

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Hasta grupta olgular, AEİ kullanımlarına göre bakıldığında kontrol grubu ile glukoz, insülin, leptin, C-peptid, Ca, P, ALT, AST, ve 25OHD<sub>3</sub> vitamin düzeyleri ve idrar Ca/Cr oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı [(P > 0.05), (Tablo 5)]. Kemik yapım belirteci olan total serum ALF düzeyleri, CBZ alanlarda, VPA alanlar ve kontrol grubuna göre

istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu [sırasıyla  $P_{(a-b)}=0.000$ ,  $P_{(a-c)}=0.030$ ,  $P_{(b-c)}=0.014$ , Tablo 5]. CBZ kullananların 2'sinde (% 10) VPA kullananların 1'inde (% 2) total serum ALF düzeyleri yüksek ( $> 900$  u/L) saptandı. Kemik yıkım belirteçlerinden serum CTx düzeyi, CBZ alanlarda en yüksek olup, VPA ile kontrol grubu ve VPA ile CBZ arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı [sırasıyla  $P_{(f-g)}= 0.045$ ,  $P_{(f-h)}= 0.02$ , Tablo 5]. L2-4 KMY değerleri VPA kullananlarda en düşük olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı [ $(P > 0.05)$ , (Tablo 5)].

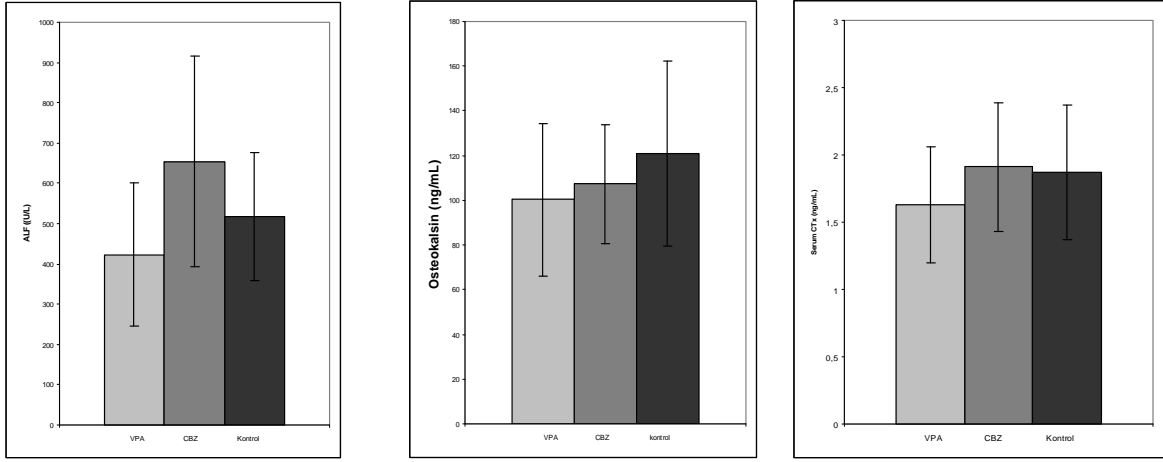
Kemik yapım belirteçlerinden olan OK düzeyleri, VPA alan olgularda en düşük olup kontrol grubu ile istatistiksel anlamlı farklılık saptandı [ $(P_{(d-e)}: 0.012)$ , (Tablo 5)]. Tablo 5'de VPA ve CBZ kullananlar ile kontrol grubundaki olguların biyokimyasal ve DEXA verileri görülmektedir.

**Tablo 5:** VPA ve CBZ alan hasta grubu ile kontrol olguların biyokimyasal parametreleri ve DEXA verileri (ort  $\pm$  SD)

	VPA(n: 53)	CBZ (n: 23)	Kontrol (n: 50)
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	83.98 $\pm$ 8.18	83.09 $\pm$ 9.89	87.90 $\pm$ 24.15
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	9.84 $\pm$ 0.38	9.87 $\pm$ 0.29	9.93 $\pm$ 0.45
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	4.87 $\pm$ 0.44	4.96 $\pm$ 0.55	4.90 $\pm$ 0.44
<b>ALT (U/L)</b>	13.62 $\pm$ 6.63	14.52 $\pm$ 3.06	14.68 $\pm$ 4.99
<b>AST (U/L)</b>	22.53 $\pm$ 5.66	23.96 $\pm$ 3.70	24.02 $\pm$ 5.48
<b>ALF (U/L)*</b>	422.74 $\pm$ 177.52 <sup>a</sup>	653.78 $\pm$ 261.16 <sup>b</sup>	518.34 $\pm$ 158.82 <sup>c</sup>
<b>Leptin (ng/ml)</b>	4.07 $\pm$ 5.34	4.16 $\pm$ 6.59	3.64 $\pm$ 4.71
<b>C-peptit (ng/ml)</b>	1.07 $\pm$ 0.91	1.19 $\pm$ 0.80	1.90 $\pm$ 0.98
<b>İnsülin (uIU/ml)</b>	3.98 $\pm$ 2.12	5.04 $\pm$ 2.91	4.26 $\pm$ 2.46
<b>25OHD<sub>3</sub> (nmol/L)</b>	37.68 $\pm$ 30.73	26.12 $\pm$ 24.19	38.82 $\pm$ 27.33
<b>Osteokalsin (ng/ml)*</b>	100.27 $\pm$ 34.09 <sup>d</sup>	107.24 $\pm$ 26.79	120.93 $\pm$ 41.57 <sup>c</sup>
<b>İdrar Ca/Cr (mg/dl)</b>	0.072 $\pm$ 0.11	0.065 $\pm$ 0.078	0.078 $\pm$ 0.073
<b>CT<sub>x</sub>(ng/mL)*</b>	1.63 $\pm$ 0.43 <sup>f</sup>	1.91 $\pm$ 0.48 <sup>g</sup>	1.87 $\pm$ 0.50 <sup>h</sup>
<b>L2-4 KMY (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.580 $\pm$ 0.076	0.618 $\pm$ 0.067	0.606 $\pm$ 0.080

\* $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı.  $P_{(a-b)}: 0.000$ ,  $P_{(a-c)}: 0.030$ ,  $P_{(b-c)}: 0.014$ ,  $P_{(d-e)}: 0.012$ ,  $P_{(f-g)}: 0.045$ ,  $P_{(f-h)}: 0.022$

Kontrol grubu ile VPA ve CBZ alan epileptik grupların total serum ALF (U/L) (Şekil 2), osteokalsin (ng/ml) (Şekil 3) ve CT<sub>x</sub>(ng/mL) (Şekil 4) düzeylerinin grafiksel karşılaştırılması aşağıda gösterilmiştir.



**Şekil 2:** Serum ALF düzeyleri **Şekil 3:** Serum OK düzeyleri **Şekil 4:** Serum CTx düzeyleri

Çalışma sırasında poliklinik kontrollerinde, hasta grubunda 30 (% 40) ve kontrol grubunda 6 olguda (% 12) TSH yüksekliği saptandı ve pediatrik endokrin konsültasyonları takipleri sırasında yapıldı.

Hasta grubunda kullanılan AEİ tedavisine göre bakıldığında, CBZ alan olgularda VKİ ile leptin ve OK ile total serum ALF düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanırken [sırasıyla, ( $r= 0.815$ ,  $p= 0.000$ ), ( $r= 0.427$ ,  $p= 0.042$ )], serum CTx düzeyi ile idrar Ca/Cr oranı arasında negatif ilişki saptandı [( $r= -0.526$ ,  $p= 0.010$ )]. VPA alan olgularda ise serum CTx ile OK düzeyleri, insulin ile C-peptid düzeyleri, leptin ile insulin düzeyleri ve KMY ile leptin düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı [sırasıyla, ( $r= 0.646$ ,  $p= 0.000$ ), ( $r= 0.353$ ,  $p= 0.010$ ), ( $r= 0.666$ ,  $p= 0.000$ ), ( $r= 0.387$ ,  $p= 0.004$ )]. VKİ ile leptin arasındaki pozitif ilişki VPA, CBZ ve kontrol gruptaki olgularda saptandı [sırasıyla, ( $r= 0.725$ ,  $p= 0.000$ ), ( $r= 0.815$ ,  $p= 0.000$ ), ( $r= 0.458$ ,  $p= 0.001$ )].



## 5. TARTIŞMA

Epilepsi, dünyada yaklaşık 50 milyon insanı etkileyen ve % 55-60 oranında çocukluk çağında görülen, önemli kronik hastalıklardan birisidir (12). Kemik sağlığı üzerine AEİ etkilerini inceleyen ilk çalışmalar 40 yıl öncesine dayanır. Büyüyen ve gelişen çocuk metabolizmasında AEİ'lerin endokrin sistem ve kemik metabolizması üzerine etkileri, bu etkilerin klinik yansımaları ve uzun dönemdeki sonuçları halen tartışılmakta olup, etyopatogeneze yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır (55, 58-60, 61, 64). Erişkin ve çocuk hastalarda AEİ kullanım sırasındaki yan etkilerin takibi açısından standart takip çizelgeleri henüz tanımlanmamıştır.

Antiepileptik ilaçlara bağlı en sık görülen laboratuvar değişikliği hipokalsemi, hipofosfatemi, ALF yüksekliği, 25OHD<sub>3</sub> vitamin azalması, serum PTH artışı ve KMY'da azalmadır (3, 21, 33, 54, 58, 59, 61, 82, 83). Çocukluk ve erişkin dönemde AEİ kullanımına bağlı hipokalsemi ve hipofosfateminin risk faktörleri varlığında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (61).

Çocukluk yaş grubunda AEİ kullanımına bağlı Ca, P ve total serum ALF değerlerinde normal veya farklılık olduğunu bildiren çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (84-96). Fakat çalışmalardaki olguların yaş aralığının oldukça geniş, sayılarının az olduğu, prepubertal ve pubertal olmak üzere her iki dönemi içine aldığı dikkati çekmektedir (84-86, 90, 91, 95, 96). Çocukluk yaş grubunda özellikle pre-pubertal döneme ait az sayıda çalışma vardır (84, 87, 92, 93).

Voudris ve ark.(90)'ları 1-6 yıl arasında 47'si VPA, 37'si CBZ tedavisi alan pre-pubertal ve pubertal çocuk hastalarda; CBZ alanlarda total, kemik ve karaciğer ALF, VPA alanlarda ise kemik ALF değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptarken, gruplar arasında Ca ve P değerlerinde anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Voudris ve ark. (92), diğer çalışmasında CBZ tedavisi başlanan prepubertal 22 çocukta başlangıç, 3.ay, 6.ay, 12. ayda serum Ca, P ve ALF düzeylerine bakılmış, Ca ve P düzeylerinde

anlamli farklılık saptanmazken, total-kemik-karaciğer ALF izoenzim düzeylerinin  $\gamma$ -glutamil transferaz ile birlikte anlamli olarak yükseldiği ve bu yükselmenin karaciğerde enzim uyarilmasına bağıli olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada ALF değerlerinin erken dönemde yükseldiği fakat 6 ve 12. aylarda bu değerlerin düşme eğiliminde olduğu ve CBZ gibi karaciğer enzim induksiyonu yapan AEİ'lerin erken dönemde kemik metabolizmasında değişiklikler yapabileceği öne sürülmüştür. Verotti ve ark. (93), iki yıl CBZ tedavisi alan pre-pubertal 20 olgunun başlangıç ve 2 yıl sonrası Ca, P ve ALF değerlerini, 20 kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. Ca ve P düzeylerinde anlamli farklılık saptamazken, kemik ALF düzeylerinde başlangıç ve kontrol grubu değerlerine göre anlamli yükseklik olduğunu bildirmişlerdir.

Ülkemizde prepubertal çocuklarda yapılan çalışmalarda; total serum ALF değerlerinin, CBZ tedavisi alanlarda VPA'dan daha belirgin olarak kontrol grubuna göre anlamli yüksek olduğu bildirilmiştir (84, 87, 94). Bu çalışmalara bakıldığında yine prepubertal döneme ait olgu sayılarının az olduğu dikkati çekmektedir. Akın ve ark. (87), en az bir yıl süre ile 25'i VPA, 28'i CBZ tedavisi alan prepubertal çocuk grubunda; serum Ca, P ve total serum ALF değerlerini, 26 olgulu kontrol grubu ile karşılaştırarak anlamli farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Kumandaş ve ark. (94), prepubertal epileptik grupta en az iki yıl süre ile 33'ü VPA, 33'ü CBZ tedavisi alan iki grup ile, 22 olgulu kontrol grubunu Ca ve P değerleri açısından karşılaştırdıklarında anlamli farklılık saptamadıklarını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada total serum ALF düzeylerinin CBZ alan grupta en yüksek olup kontrol ve VPA tedavisi alan gruba göre anlamli yüksek olduğu ve VPA alan grubun total serum ALF düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen anlamli farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Kafalı ve ark (84), altı aydan uzun 13'ü VPA, 9'u CBZ tedavisi alan prepubertal hasta grubunun, serum Ca ve P değerlerini, 57 olgulu kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında anlamli farklılık saptamadıklarını, total serum ALF düzeylerini hasta grupta anlamli olarak yüksek bulduklarını rapor etmişlerdir.

Prepubertal ve pubertal dönemi kapsayan çalışmalara bakıldığında da oldukça farklı sonuçlar alındığı dikkati çekmiştir (83, 85, 91, 95, 96). Erbayat ve ark. (91) yaşları 4-18 yıl arasında olup, 1-6 yıl süre ile 21'i CBZ ve 15'i VPA tedavisi alan hasta grubu, 22 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar; serum Ca ve P değerlerinde anlamli farklılık saptamazken, CBZ alanlarda total serum ALF düzeylerinin, kontrol ve VPA tedavisi alan gruba göre anlamli olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Sönmez ve ark. (96) 24'üne

VPA, 22'sine CBZ tedavisi verilen pre-pubertal ve pubertal çocuk grubunda tedavinin başlangıç, 3, 6 ve 12. aylarında Ca, P ve total serum ALF değerlerine bakmışlar ve gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Giray ve ark. (85) yaşları 5-14 yıl arasında olup en az altı ay CBZ ve/veya VPA tedavisi alan 50 olguluk hasta grubu, 40 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar; Ca, P ve ALF değerlerinde anlamlı farklılık olmadığını saptamışlardır. Tekgül ve ark.(95), yaşları 3-15.5 yıl arasında, iki yıl CBZ veya VPA tedavisi alan 30 olgunun başlangıç ve 2 yıl sonrası Ca, P ve ALF değerlerini, 30 olguluk kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve Ca, P ve ALF düzeylerinde anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Çalışma gruplarındaki farklı sonuçların, yaş gruplarının karışık olması, kullanılan AEİ cinsine ve kullanım süresine göre değiştiği dikkati çekmektedir. Ecevit ve ark. (83) yaşları 7-16 yaş arasında, 1-6 yıl arasında VPA veya CBZ tedavisi alan hasta grubu 31 olguluk kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve Ca, P ve ALF düzeylerinde anlamlı fark olmadığını saptamışlardır. Fakat biyokimyasal olarak hipokalseminin VPA alanların % 25 ve CBZ alanların da % 17,6'sında, hipofosfateminin ise VPA alanların % 50'si ve CBZ alanların % 35.3'ünde geliştiğini saptamışlardır. Gelişen hipokalsemide, VPA tedavisi alan hastalarda patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte bağırsaktan Ca emiliminin azalmasının (82), CBZ kullanımında ise karaciğerde mikrozomal enzim uyarılması sonrasında vitamin D katabolizmasının artışının sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (87, 97). Literatürde hipofosfatemi daha çok birden fazla AEİ alan hastaları içeren çalışmalarda saptanmış olup, patogenezinde bağırsaktan Ca emiliminin azalması sonucu gelişen hiperparatiroidizmin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (54).

Çalışmamızda, Ca ve P değerleri hasta grubunda daha düşük olmakla birlikte kontrol grubu ile arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $P>0.05$ , Tablo 4). Hasta grubumuz, CBZ veya VPA tedavisi alan gruplar olarak ikiye ayrıldığında, her iki grupta da Ca ve P değerleri kontrol grubuna göre minimal düşük olmakla beraber anlamlı farklılık saptanmadı ( $P>0.05$ , Tablo 5). Bu sonuçlar Kafalı ve ark. (84), Akın ve ark.(87) ve Kumandaş ve ark. (94)'nin çalışmaları ile uyumlu idi. Çalışmamızda hasta ve kontrol grup popülasyonunun pre-pubertal dönemde olması ve bu dönemde kemik döngüsünün yapım lehine artması nedeni ile hipokalseminin daha az görülebileceği düşünülmüştür. Literatürde hipokalsemik etkinin pubertal ve erişkin dönemde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (60, 61).

Antiepileptik ilaç kullanımına bağlı erişkin, çocukluk yaş grubunda pre-pubertal ve pubertal olmak üzere her iki dönemi içeren veya sadece pubertal döneme ait total serum ALF yüksekliğini bildiren çok sayıda çalışmalar olup (4, 33, 54, 59, 60, 61, 84, 86, 94), total serum ALF değerlerine göre kemik ALF değerlerinin daha özgül olarak kemik metabolizması değişikliklerini yansıttığı ileri sürülmüştür (92). AEİ kullanan erişkin ve çocuk hastalarda yaş grubuna bakılmaksızın total serum ALF yüksekliği % 24 oranında ortaya çıkmaktadır (87). Bu etkinin CBZ gibi enzim uyarılması yapan AEİ’lerde vitamin D metabolizmasında artış, bağırsaktan Ca emiliminin azalmasına bağlı olduğu, VPA gibi enzim uyarılması yapmayanlarda ise osteoblastlar üzerine doğrudan inhibitör etki ile oluştuğu ileri sürülmektedir (88-90).

Çalışmamızda total serum ALF değerleri CBZ alan grupta, kontrol ve VPA alan gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu [sırasıyla  $P_{(a-b)}=0.000$ ,  $P_{(a-c)}=0.030$ ,  $P_{(b-c)}=0.014$ , Tablo 5]. Bu nedenle Ca ve P değerleri henüz normalken total serum ALF düzeylerinde izole yüksekliğin rikets gelişimi açısından potansiyel risk oluşturabileceği konusunda uyarıcı bulgu olarak kabul edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Uzun dönem AEİ kullanımının Ca metabolizmasına etkisinde, vitamin D’nin önemli rol oynadığı bilinmektedir. CBZ gibi karaciğerde enzim uyarıcı özelliği olan AEİ’lerin D vitamini ve onun aktif metabolitlerinin katabolizmasını artırdığı, bu nedenle serum 25OHD<sub>3</sub> vitamini düzeyinde azalma ve sekonder hiperparatiroidizm sonucu PTH düzeyinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (92). Ancak bu etkinin enzim uyarılma özelliği göstermeyen VPA gibi ilaçlarda da bildirilmesi, normal D vitamini seviyelerine karşın KMY azalmasının saptanması üzerine, AEİ’lerin osteoblastlar üzerine doğrudan inhibitör etki göstererek kemik yapımını engelledikleri, gastrointestinal sistemden Ca’un emilimini engelledikleri yolundaki görüşler güncellik kazanmıştır (58, 98-100).

Çocuklarda D vitamini yetersizliği için tanımlanmış net bir “eşik değer” bulunmamakla birlikte serum 25OHD<sub>3</sub> düzeyinin 27.5 nmol/L altında olması D vitamini yetersizliği olarak kabul edilmektedir (101). Organizma açısından fizyolojik olan değer serum 25OHD<sub>3</sub> vitamin düzeyinin PTH yükselmesine neden olmayacak değerde olması, alınan/emilen Ca miktarının yeterli olmasıdır. Serum 25OHD<sub>3</sub> vitamini eşik düzeyin altına indiğinde veya Ca emilimi yetersizliğinde PTH ve 1-25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamin düzeyi artmakta ve kemiklerden Ca mobilize ederek Ca düzeylerini normal değerlere yaklaştıran bu kompensasyon dönemi kemik mineralizasyonunu bozmaktadır. Serum 25OHD<sub>3</sub> vitamin

düzeıı düşük fakat henüz rikets bulguları yokken PTH ve 1-25 (OH)<sub>2</sub>D vitamin düzeyleri yüksek ölçülebilmektedir. Bu nedenle subklinik D vitamini yetersizliği, yani henüz rikets bulguları gelişmeden PTH yükselmesine neden olan 25OHD<sub>3</sub> vitamin düşüklüğü önem kazanmaktadır (48, 101, 102).

Olgularımızda eşik değere göre 25OHD<sub>3</sub> vitamin düzeylerine bakıldığında, hasta grubunda 49 olguda (% 64) ve kontrol grubunda 15 olguda (% 30), çocuklar için kabul edilen 27,5 nmol/L altında olduğu ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (P> 0.05). AEİ'lara göre baktığımızda, CBZ alanların 13'ünde (% 57) ve VPA alanların 26'ında (% 49) 25OHD<sub>3</sub> vitamin düzeylerinin eşik değerin altında olduğu, ancak farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (P> 0.05).

Literatürde AEİ kullananlarda, pubertal dönem gözardı edildiğinde 25OHD<sub>3</sub> vitamini değerleri ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Az güneşli olan kuzey bölgelerinden yapılan yayınlarda 25OHD<sub>3</sub> vitamini seviyeleri düşük, buna karşılık daha güneyden yapılan yayınlarda ise normal veya yüksek olarak bildirilmiştir. Hatta aynı çalışma içerisinde kış aylarında yapılan ölçümlerin yaz aylarında yapılan ölçümlerden daha düşük olduğu bulunmuştur (86, 103). Bizim çalışmamızda ise kan toplama dönemleri kış ve yaz olarak karışık dönemlerde olup olgularımızın ve kontrol grubumuzun çoğunluğunun yerleşim yeri deniz kenarıdır.

Verrotti ve ark. (93) 2 yıllık CBZ kullanımının pre-pubertal, pubertal ve post-pubertal evrelere göre etkisini incelemişler ve 25OHD<sub>3</sub> vitamin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadığını, 2 yıl sonraki değerlerin başlangıç değerlerine göre düşük olmakla beraber istatistiksel anlamlılık göstermediğini bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada olgu sayısının az olduğu dikkati çekmektedir. Tekgül ve ark. (95) pre-pubertal ve pubertal dönemde CBZ ve VPA kullanımının D vitamini düzeylerinde anlamlı farklılık oluşturmadığını saptamışlardır. Başka bir kesitsel çalışmada ise, pre-pubertal dönemde en az iki yıl CBZ ve VPA tedavisi alan olgularda 25OHD<sub>3</sub> vitamin düzeyleri CBZ alan grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur (94).

Hastalarımızda 25OHD<sub>3</sub> vitamin düzeylerine bakıldığında hasta grubumuzda kontrol grubuna göre düşük olmakla beraber anlamlı farklılık saptanmadı [(P >0.05), Tablo 4]. AEİ'lara göre baktığımızda literatürle uyumlu olarak CBZ kullananlarda 25OHD<sub>3</sub> vitamin düzeyleri en düşük olmakla beraber, kontrol ve VPA alan grup ile anlamlı farklılık saptanmadı [(P >0.05), Tablo 5]. CBZ alan gruptaki hasta sayımızın az olmasının sonucu

etkileyebileceğini ve CBZ grubunda sayının artırılarak karşılaştırmaların yapılmasının daha anlamlı olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda, kemik metabolizmasındaki değişiklikleri araştırmak amacı ile kemik yıkımını gösteren Ca/Cr oranına bakıldı. Literatürde çocukluk yaş grubunda pre-pubertal dönemde AEİ kullananlarda, Ca/Cr oranlarını inceleyen çok az çalışma mevcuttur ( 87, 95). Prepubertal döneme ait bir çalışmada VPA ve CBZ'nin 24 saatlik Ca atılımına bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (87). Yine Tekgül ve ark. (95)'nin prepubertal ve pubertal döneme ait çalışmasında, CBZ ve VPA alımının Ca/Cr oranlarında anlamlı farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir Çalışmamızda bakılan Ca/Cr oranlarında; hasta grubu ve AEİ kullanımlarına göre kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kemik yapımının kemik yıkımı ile dengeli olmadığı durumlarda, OK kemik yapımının özgün belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum OK düzeyi artar. AEİ alan çocuklarda OK düzeylerinin, osteopeni ve yüksek ALF düzeyleri ile korele olduğu bildirilmiştir (102, 103). AEİ tedavisinin serum OK üzerine etkisini içeren çok sayıdaki çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır (102, 103). Erbayat ve ark. (91) prepubertal-pubertal dönemde CBZ tedavisi alan grupta OK düzeylerini en yüksek saptamışlar, VPA tedavisi alan grupta kontrol grubuna göre OK düzeyleri yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Öner ve ark. (104) yaşları 3-14 yıl arasında değişen 6ay-2 yıl süre ile VPA kullanan 33 olguluk pre-pubertal ve pubertal hasta grubunda serum OK düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Verotti ve ark. (93) 2 yıl CBZ tedavisi alan olgularda OK düzeylerinin kontrol grubuna göre pre-pubertal, pubertal ve postpubertal dönemde yüksek olduğunu ve CBZ'nin kemik döngüsünü pubertal gelişmeden bağımsız olarak artırdığını ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Tekgül ve ark. (95)'nin prepubertal ve pubertal döneme ait 2 yıllık prospektif çalışmasında, CBZ ve VPA alımının OK düzeylerinde anlamlı farklılık yaratmadığı bildirilmiştir. Fakat bu çalışmadaki olgu sayısının az olmasının sonucu etkileyebileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda hasta olgularımızda, OK düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu (P=0.009, Tablo 4) gözlemlendi. CBZ ve VPA tedavisi alan her iki grupta OK değeri kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte, VPA grubundaki düşüklüğün kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olduğu saptandı [P<sub>d</sub>.

$p=0.012$ , Tablo 5]. CBZ kullananlarda düşüklük olmasına rağmen kontrol grubu ile anlamlı farklılık saptanmadı. VPA'nın osteoblastlar üzerine doğrudan inhibitör etkisi olduğu bilinmektedir (88-90). Çalışmamızda VPA alan grupta OK değerlerinin düşük olmasının bu etki sonucu oluştuğunu düşünüyoruz. Pre-pubertal dönemde OK düzeyleri düşük olsa bile kontrol grubuna göre düşüklüğün anlamlı olması nedeni ile hastaların takibi açısından bu bulguların önemli olduğunu, VPA alan hastaların pubertal evrede ulaşacağı “**doruk kemik kütlesi**”ne olası negatif etki açısından yakın takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çocukluk yaş grubunda AEİ kullanım esnasında kemik yıkım belirteçlerini inceleyen az sayıda çalışma olduğu (93, 97) ve pre-pubertal dönemdeki çocuklarda serum  $CT_x$  düzeylerine bakılan bir çalışma olmadığı dikkati çekmiştir. Verotti ve ark. (93)'nin çalışmasında kemik yıkım belirteci olarak bakılan idrar tip 1 kollajen N terminal çapraz bağlı telopeptid ( $NT_x$ ) düzeylerinin, kontrol grubuna göre her üç pubertal dönemde de anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda serum  $CT_x$  düzeylerine bakıldığında, CBZ alanlarda en yüksek olup VPA ve kontrol grubu ile anlamlı farklılık olduğu saptandı [sırasıyla  $P_{(f-g)}= 0.045$ ,  $P_{(f-h)}= 0.02$ , (Tablo 5)]. CBZ alanlarda hem ALF hem de  $CT_x$ 'in yüksek olması kemik döngüsünün arttığını yansıtmaktadır. Ancak bu konuda yorum yapabilmek için daha geniş katılımlı ve prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Epileptik hastalarda, çeşitli hormon düzeylerinin benzer yaştaki popülasyona oranla yüksek bulunduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (105). Bu bozukluklar epileptik hastalığın kendisine bağlı oluşabileceği gibi, AEİ'nda endokrin disfonksiyonuna yol açtığı bildirilmiştir (106). AEİ'lara bağlı kilo alımının uzun dönemde hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı, tip II diabet, metabolik sendrom gibi hastalıklar için önemli risk faktörü olan lipoprotein (a)'da değişiklikler yapabileceği bildirilmiştir (96, 107, 108, 109).

Epilepsili olguların % 44-71'inde özellikle tedavinin ilk 3-6 ayında kilo alımının başladığı ve en sık VPA, CBZ ve gabapentin tedavisi ile görüldüğü bildirilmiştir (107). VPA'nın bazı erişkin hastalarda serum leptin düzeyini artırdığı, mitokondriyal yağ asitlerinin beta oksidasyonunu inhibe ederek lipid birikimine, albumine bağlanan palmitatı azaltması sonucu uzun zincirli yağ asitleri artışına, insulini artırarak lipogenez uyarımına yol açtığı ve kan şekerini düşürerek iştahı artırdığı ileri sürülmektedir (74, 75, 108).

CBZ'de muhtemel mekanizma halen tanımlanmamış olup yağ depolanmasının artışı, sıvı retansiyonu ve ödemin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (75, 107, 108).

Verrotti ve ark. (79) VPA tedavisi alan erişkin bayanlarda % 37.5 obezite görüldüğünü, bunlarda anlamlı derecede yüksek leptin ve insulin düzeylerinin eşlik ettiğini ve VPA'ya bağlı obesiteden leptin direncinin ve hiperinsulinizmin sorumlu olabileceğini rapor etmişlerdir. Yetişkinlerde VPA'nın kesilmesi veya değiştirilmesi ile insulin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (74). 20 yaşında önce VPA başlanan kadınların % 80'inde polikistik over gelişebildiği, VPA'nın cinsiyet ve tiroid hormon testlerini etkilediği ve bu değişikliklere bağlı olarak pubertal ve kemik gelişiminde değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir (72). VPA tedavisinin puberte öncesi veya pubertede başlanması durumunda kilo alım riskinin daha fazla ve çocuklarda bu oranın % 40 olduğu rapor edilmiştir (77).

Pre-pubertal epileptik hastalarda leptin değişikliklerini içeren çalışmaların az sayıda ve olgu gruplarının oldukça küçük olduğu dikkati çekmiştir. Rauchenzauner ve ark. (109) yaşları 6-18 yıl arasında ve en az 6 ay VPA tedavisi alan idiyopatik epilepsili 87 çocuk, lamotrijin, sultiam veya okskarbazepin alan aynı yaş grubunda 55 çocuk ile leptin, insulin ve VKİ değerleri açısından karşılaştırılmışlar ve VPA alan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu bildirmişlerdir. Hamed ve ark. (110) en az 6 ay VPA tedavisi alan yaşları 1.5-14 yıl arasında idiyopatik epilepsili 35 çocuk, lamotrijin ve/veya CBZ alan aynı yaş grubunda 35 çocuk ile leptin, insulin ve VKİ değerleri açısından karşılaştırıldığında, VPA alan grupta anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır .

Çaksen ve ark. (73) 10 ay süre ile VPA tedavisi alan prepubertal 15 epileptik çocukta, VKİ ve leptin düzeylerini başlangıç ve tedavinin 10. ayında incelemişler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığını ve leptin ile VKİ arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir kesitsel çalışmada ise ortalama 3.6 yıl CBZ tedavisi alan prepubertal-pubertal 14 epileptik çocuk kontrol grubu ile karşılaştırılmış, VKİ ve leptin düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Tan ve ark. (77) VPA tedavisi alan 14 pre-pubertal kız hastada açlık insulin düzeyi ve VKİ değerlerini, kontrol grubu ile karşılaştırmışlar, anlamlı farklılık saptamamışlardır. Aydın ve ark. (78) VPA alan prepubertal 20 epileptik olguyu prospektif olarak tedavinin başlangıç, 3. ay ve 6. ay leptin, insulin, glukoz ve VKİ değerleri açısından incelemişler; VKİ ve insulin değerlerinde 3. ayda anlamlı artış, glukoz değerlerinde ise anlamlı düşüş, 6. ayda ise anlamlı glukoz



düşüklüğü devam ederken insulin değerlerinde anlamlı fark olmadığını ve leptin değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Çocuklarda leptin ve insulin değişikliklerinin AEİ tedavisinin erken döneminde daha belirgin olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir (73, 76, 79).

Bizim çalışmamızda ise VKİ ile leptin arasında pozitif ilişkiyi hem CBZ kullananlarda ( $r= 0.815$ ,  $p= 0.000$ ), hemde VPA kullananlarda ( $r= 0.725$ ,  $p= 0.000$ ) saptadık. Aynı ilişkiyi kontrol grubunda da ( $r= 0.458$ ,  $p= 0.001$ ) tesbit ettik. Bu ise çalışmamızda, leptin ile VKİ arasında normalde bulunan pozitif ilişkinin AEİ tedavi alımına rağmen bozulmadığını düşündürmektedir. Aldığımız bu sonuçta, hasta grubumuzun pre-pubertal dönemi içeren homojen olgulardan oluşmasının etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Fakat daha kapsamlı, prospektif, erken ve uzun dönem AEİ tedavilerinin karşılaştırıldığı ve beslenme rejimlerinin standart olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Insulin ve C-peptid pankreastan salınmakta, insulin karaciğerde, C-peptid ise böbrekte metabolize olmaktadır. C-peptid ile ilgili çocukluk yaş grubunda epileptiklerde yapılmış bir çalışma literatürde bulunamamıştır. Erişkinde yapılan iki çalışmada CBZ alanlarda anlamlı yükseklik olduğu gösterilmiştir (79, 111). Çalışmamızda ise VKİ, AKŞ, insulin ve C-peptid düzeyleri açısından epileptik grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Leptin değerleri ise hem CBZ hem de VPA kullanan grupta yüksek olmasına rağmen kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Leptin ve insulin değerlerinde anlamlı fark bulamayışımızın, hastalarımızın hiçbirinin VKİ'nin obesite sınırında olmamasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Yapılan çalışmaların çoğunluğunun erişkin yaş grubuna ait olduğu, kilo alımının pubertal dönemlerle ilişkisi göz önüne alındığında çalışmaya alınan çocukların yaş gruplarının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda çocukluk yaş grubunda pre-pubertal ve pubertal dönemi karşılaştıracak şekilde geniş kapsamlı çalışmaların yapılarak yoruma gidilmesinin doğru olacağı kanısındayız.

Antiepileptik ilaç kullanımına ikincil gelişen kemik metabolizması bozukluklarının erken dönemde tanınmasında biyokimyasal belirleyicilerin rolünün sınırlı olduğu ve kemik mineral dansitesindeki azalmanın büyük ölçüde önceden tahmin edilemez olduğu bildirilmiştir (97, 112). Kırıkla beraber olmayan osteoporozu radyolojik yöntemle saptamak zordur. Ancak % 30-50 arasında kemik kaybı olduğu takdirde görüntülenebilir (97, 100). Kemik kaybını, henüz kırık oluşmadan önce kemik yoğunluğunu ölçen dansitometrik yöntemlerle tanımak mümkündür. Çocukluk çağında mineralizasyonun

trabeküler kemikleşmeden kortikal kemikleşmeye doğru olduğu, trabeküler kemikleşmeyi en iyi spinal bölgenin gösterdiği ve DEXA yöntemi ile KMY'nun oldukça duyarlı olarak ölçülebildiği bilinmektedir (45). Çocukluk çağında dansitometrik yöntemlerle KMY ölçümleri lumbar vertebra, femur, radius-ulna ve total vücut bölgelerinden yapılmaktadır.

Çocuklara ait dansitometrik ölçümlerin sağlıklı kontrol olguları ile karşılaştırıldığı az sayıda çalışma olup bunlar arasında da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (112). KMY değerleri çocukluk döneminde boy, yaş, ağırlık artışına bağlı olarak sürekli değişebilmektedir. Pre-pubertal, pubertal dönemlerde KMY'da oldukça hızlı bir artışın olduğu bilinmektedir (47, 48, 49).

Literatürde kullanılan AEİ türüne, kullanım süresine ve hasta grubunun özelliğine göre (erişkin, çocuk- pre-pubertal/ pubertal) DEXA yöntemi ile yapılan çalışmalarda KMY değişikliklerinin % 60'a varabilen oranlarda saptanabildiği bildirilmiştir (58, 54, 59, 60, 83, 87, 89, 94, 97). CBZ'nin kemik mineralizasyonunda azalmaya neden olan en önemli AEİ'lardan biri olduğu bildirilmiştir (88, 97). VPA'nın, çocukluk yaş grubunda özellikle prepubertal döneme ait kemik metabolizmasına etkisini içeren çalışmalar sınırlı sayıda olup, erişkinlerde olduğu gibi kemik metabolizmasını azalttığı (84) veya etkisinin olmadığını gösteren farklı sonuçlar rapor edilmiştir (87). Sheth ve ark. (88) pre-pubertal ve pubertal çocuklarda 1.5 yıldan uzun süreli VPA kullanımında, KMY'nun L2-L4'de % 14, radius-ulna'da ise % 10 azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada CBZ kullananlarda böyle bir etki görülmediği bildirilmiştir. Tsuhakara ve ark. (50) çocukluk yaş grubundaki (pre-pubertal/ pubertal) olgularda uzun süreli CBZ veya VPA alımına bağlı KMY değerlerini kontrol grubuna göre % 9 düşük bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, pre-pubertal dönem çocuklarda 2 yıldan uzun süreli VPA veya CBZ kullanımının KMY düzeylerine etkisi yönünden anlamlı fark bulunmamıştır (84, 87, 94). Kafali ve ark. (84) pre-pubertal dönemde en az 6 ay-2 yıl arasında VPA veya CBZ alan toplam 22 olguyu, kontrol grubu ile KMY değerleri açısından karşılaştırdıklarında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Diğer taraftan aynı çalışmada, cinsiyete göre L1-L4'den yapılan KMY değerlerine bakıldığında hasta grubunda, kız çocuklarda KMY'de düşüklük saptanırken erkek çocuklarda fark olmadığını ve aynı grupta radius-ulna'dan yapılan ölçümlerde VPA tedavisi alanlarda % 8, CBZ tedavisi alanlarda % 4,5 azalma saptandığı bildirilmiştir. Radius distali büyüme bölgesi olduğundan mineral değişikliklerine femur boynu ve vertebralardan daha hassas olabilesinin, bu farklı sonuca neden olabileceği ileri

sürülmüştür (79). Fakat bu çalışmadaki olgu sayının az olduğu dikkati çekmektedir. Akın ve ark. (87) en az bir yıl süre ile VPA veya CBZ tedavisi alan prepubertal çocukları KMY değerleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve anlamlı farklılık saptamamışlardır. Kumandaş ve ark. (94) en az iki yıl süre ile VPA veya CBZ tedavisi alan prepubertal hasta grubu ile kontrol grubu arasında L1-L4'den yapılan KMY değerleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır.

Çalışmamızda, KMY yönünden CBZ ile VPA ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı [(P > 0.05), (Tablo 5)]. Çalışmamızda da olduğu gibi, ülkemizdeki çalışmalarda prepubertal çocuklarda total serum ALF yüksekliği CBZ alanlarda olurken, KMY değerlerinin VPA alanlarda daha düşük olduğu fakat istatistiksel anlamlılık göstermediği dikkati çekmiştir (87, 94). Erkeklerin kızlara oranla daha fazla zirve kemik kitlesine sahip olması nedeni ile yaşa bağlı osteoporoz riski daha düşüktür. Çalışmamızda ortalama KMY değerleri açısından cinsiyetler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. AEİ'lerin KMY'ye olan etkilerini en doğru şekilde gösterebilmek için AEİ kullanılmaya başlanması ile ilk KMY değerini tespit edip sonrasında belli aralıklarla ölçümlerin tekrarlanması daha yararlı olacağı kanaatindeyiz. Çalışmaların daha geniş kapsamlı ve pubertal evreler göz önüne alınarak yapılması ile erken ve geç dönem takiplerine göre yorum yapılabileceğini düşünmekteyiz.

Leptinin, fetal gelişim sürecinde önemli bir büyüme faktörü olduğu, göbük kordon kanı leptin seviyesi ile yenidoğan bebeklerin vücut ağırlığı ve VKİ arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. (65, 68, 69). Gestasyon yaşına göre küçük bebeklerin leptin ve KMY değerlerinin, gestasyon yaşına uygun veya büyük olan bebeklerden anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (113). Post-pubertal döneme oranla pre-pubertal dönemde serum leptin düzeylerinin daha yüksek olması, daha hızlı büyüme ve gelişme için bir düzenleme faktörü rolü oynadığını düşündürmektedir (65, 70). Leptin eksikliği olan farelerde KMY'nin azaldığı ve leptin verilmesi ile KMY'nin artırıldığı bildirilmiştir (114). Diğer taraftan antropometrik ve metabolik faktörler arasında vücut ağırlığı, kemik yoğunluğunun temel belirleyici olduğu ve obezlerde, obezite oluşumu yıllarında daha yoğun kemik yapımının olduğu ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde kemik kaybı oranının daha yavaş olduğu bildirilmiştir (68-70, 71).

Literatürde AEİ kullanan pre-pubertal veya pupertal dönem epileptik çocuk olgularda, KMY ve leptin ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Leptin ve kemik

metabolizması arasındaki ilişkiyi araştıran değişik çalışmalarda oldukça farklı sonuçların alındığı dikkati çekmektedir (115-118). VKİ'leri açısından kontrol grubu ile fark olmayan yaşları 6-16 yıl arasında olan Diabetes mellitus Tip 1 tanılı hastalarda leptin düzeyleri ve KMY arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (115). Duchenne musküler disrofi tanısı alan 2-20 yaş arası hastalar, leptin ve KMY değerleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında leptin değerleri yüksek, KMY değerleri düşük bulunmuş ve her iki belirteç arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (116). Çölyak hastalığı tanısı alan 3-14 yaş arası olgularda KMY değerlerinde azalma olduğu, leptin ile anlamlı ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (117). Çocukluk çağı lösemi ve lenfoma tanısı alan 5-18 yaş arası çocuklarda KMY ve leptin değerlerinde anlamlı düşüklük bulunmasına rağmen aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır (118). Çalışmaların sonuçlarının hastalık grubuna, verilen tedavi protokollerine, hastalık süresine ve olguların yaşı gibi pek çok değişken ile etkilenebileceği dikkati çekmiştir.

Çalışmamızda ise tüm gruplarda kemik yıkım ve yapım belirteçleri ve KMY ile serum leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Leptin önceleri, enerji dengesi ve vücut yağ dağılımı üzerinde etkili hormon olarak tanımlanırken, günümüzde fetal büyümeden pubertal gelişmeye, hematopoezden iskelet sistemi gelişimine kadar birçok fizyolojik olaylardaki rolü hala araştırılmaktadır. Leptinin, kemik dokuyu direkt ve indirekt yol ile etkileyerek hem osteoblastları hemde osteoklastları aktive edebileceği ve bu iki yolun dengeli çalışmasının önemli olduğu bildirilmektedir. Fakat ne zaman hangi yolun aktifleştiği ise halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Çocukluk yaş grubunda yapılacak olan daha kapsamlı çalışmalarla fizyopatolojik olaylardaki bilinmeyen leptin etkisinin araştırılmasının gerekli olduğu kanısındayız.

**Sonuç olarak,** bu çalışmada epileptik hastalarda L2-L4 KMY ve 25OHD<sub>3</sub> değerleri sağlıklı kontrol olgularından farklı bulunmamakla birlikte, AEİ türüne göre gruplara bakıldığında CBZ alan prepubertal çocuklarda ALF değerlerinde ve serum CT<sub>x</sub> düzeylerinde anlamlı yükseklik, kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkinin yüksek döngülü osteopeni formunda olduğuna işaret etmektedir. Diğer taraftan VPA kullanan olgularda ise OK düzeylerinde anlamlı düşüklük ve anlamlı olmasa da diğer gruplara göre serum CT<sub>x</sub> düzeylerinin daha düşük olması, azalmış kemik yapımı ile düşük kemik döngülü osteopeni için risk oluşturduğunu düşündürmektedir. Pre-pubertal epileptik çocuklarda AEİ'lerin kemik metabolizmasındaki sağlıksız döngüye neden olması, zaman

içinde kemik yapımındaki azalma nedeniyle doruk kemik kütlesinin kaybı ve erişkin dönemde osteoporoz gelişme riskinin artışı ile sonuçlanabilir.

Çocukluk yaş grubunda büyümenin en hızlı olduğu prepubertal dönemde AEİ alımının çocukluk dönemine olan etkilerinin takibinde hangi parametrelerin kullanılacağına dair standart protokoller henüz oluşturulmamıştır. Bu amaçla nasıl bir yol izleneceğine dair prospektif uzun dönem çalışmalara ihtiyaç olduğunu ve çalışma gruplarının daha homojen tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında Ocak 2004- Ağustos 2008 tarihleri arasında, yaşları 5 ile 12 yıl arasında değişen idiyopatik generalize ve parsiyel epilepsili 76 olgu, VPA kullananlar ( n: 53) ve CBZ kullananlar (n: 23) olarak iki gruba ayrıldı ve 50 kontrol olgusu ile serum glukoz, kalsiyum, fosfor, ALT, AST, ALF, leptin, c-peptid, insulin, 25(OH)D<sub>3</sub> vitamini, osteokalsin, idrar kalsiyum/kreatinin oranı, serum tip 1 kollajen karboksi terminal cross-linked telopeptid düzeyleri (CT<sub>X</sub>) ve DEXA ile vertebral L2-4 KMY değerlerinin karşılaştırılması yapıldı ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1. Olguların 53'ü (% 70) idiyopatik jeneralize epilepsi ve 23'ü (% 30) idiyopatik parsiyel epilepsi tanısı almışlardı.
2. Epilepsili grupta 53 olgu ortalama 19.23 ± 14.42 mg/kg VPA ve 23 olgu 14.85 ± 4.24 mg/kg CBZ tedavilerini alıyorlardı ve hepsinde tam nöbet kontrolü vardı.
3. Epilepsili grupta ortalama AEİ kullanma süresi 3.14 ± 1.04 yıl (2- 5) olup, VPA alanlarda 3.23 ± 1.09 yıl (2-5) ve CBZ alanlarda 2.93 ± 2.91 yıl (2-5) olarak saptandı ve aralarında anlamlı farklılık yoktu (P > 0.05).
4. Çalışmaya alınan 76 olgunun yaş, ağırlık, boy ve VKİ özellikleri, kontrol grubu ile anlamlı farklılık göstermedi (P>0.05).
5. Epilepsi ve kontrol grubundaki olguların, ALT, AST, glukoz, Ca, P, ALF, C-peptid, insülin, 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri, idrar Ca/Cr oranı ve L2-4 KMY değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, serum OK düzeyleri epilepsili olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (P = 0.009).
6. Epilepsi grubunda leptin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (P>0.05).
7. Epilepsili grupta VPA ve CBZ kullanan gruplar ile kontrol grubu arasında yaş, ağırlık, boy ve VKİ değerleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (P>0.05).

8. Valproik asit grubu ve CBZ grubundaki hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ALT, AST, glukoz, Ca, P, C-peptid, insülin, 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri, idrar Ca/Cr oranı ve L2-4 KMY değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $P > 0.05$ ).
9. Valproik asit grubu ve CBZ grubundaki hastaların leptin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen her üç grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $P > 0.05$ ).
10. Karbamazepin tedavisi alanlarda; ALF düzeyleri, VPA tedavisi alanlar ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu [ sırasıyla  $P_{(a-b)} = 0.000$ ,  $P_{(a-c)} = 0.030$ ,  $P_{(b-c)} = 0.014$ ].
11. VPA ve CBZ tedavisi alan grupların serum OK düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı düşüklük, VPA alanlar ile kontrol grubu arasında saptandı ( $P < 0.05$  ).
12. Serum CT<sub>x</sub> düzeyi CBZ kullananlarda, VPA tedavisi alanlar ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu [  $P_{(f-g)} = 0.045$ ,  $P_{(f-h)} = 0.022$ ].
13. Kontrol, VPA ve CBZ gruplarında leptin ve VKİ arasında pozitif ilişki saptandı [sırasıyla, ( $r = 0.458$ ,  $p = 0.001$ ), ( $r = 0.725$ ,  $p = 0.000$ ), ( $r = 0.815$ ,  $p = 0.000$ )].
14. Valproik asit kullanan olgularda KMY ile leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı [( $r = 0.387$ ,  $p = 0.004$ )].

## 7. ÖNERİLER

Çocukluk yaş döneminde uzun süreli AEİ kullanımının yan etkileri ile ilgili pubertal gelişim evrelerine göre sağlıklı kontrol olguları ile karşılaştırıldığı az sayıda çalışma olup bunlar arasında da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu farklılıklar, çocuklar için kuralların henüz tam olarak oluşturulmamasına bağlanmaktadır. KMY değerleri çocukluk döneminde boy, yaş, ağırlık artışına bağlı olarak sürekli değişebilmektedir. Erken puberte ve mid pubertal dönemde KMY’da hızlı bir artış olur. Bizim çalışmamız özellikle prepubertal döneme özgü olması nedeni ile;

1. Çocukluk çağında pubertal dönemde organizmada tüm sistemlerde meydana gelen hormonal değişiklikler çalışma sonuçlarını etkilemektedir. Bu nedenle çocuklarda kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerinin ardışık ölçümlerinin, pubertal gelişim evreleri ile birlikte prospektif değerlendirilmesinin uygun olacağı kanısındayız.
2. Antiepileptik ilaçların kemik metabolizmasına olası etkilerinin takibinde serum Ca ve P ölçümlerinin tek başına faydası olmadığı, ALF düzeylerinin ise diğer hastalıklarda da yükselebileceği bilinmektedir. Bu nedenle rikets bulguları ortaya çıkmadan tesbit edebileceğimiz biyokimyasal belirteç olarak serum 25 (OH)D<sub>3</sub> vitamin düzeylerinin vucuttaki vitamin D depolarını göstermesi açısından belli aralıklarla prospektif olarak ölçülmesini önermekteyiz.
3. Literatürde AEİ kullanımına bağlı kemik metabolizmasına olası yan etkilerin daha çok çoklu ilaç alımlarında, erişkin yaş grubunda ve yatalak hastalarda olduğu dikkati çekmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın rikets yönünden aktif şikayetleri olmamasına, CBZ veya VPA şeklinde tekli AEİ tedavisi almalarına rağmen CBZ alanlarda daha belirgin olmak üzere bazı kemik parametrelerinde değişiklikler olduğu gözlemlendi. Bu nedenle özellikle büyüme sürecinde olan çocukluk yaş grubunda, uzun süreli tekli AEİ tedavisi kullanılması durumunda kemik metabolizmasına olası yan etkilerin izlenimi için KMY ölçümlerinin başlangıçta ve belli aralıklarla yapılması gerektiği kanısındayız.



## 8. ÖZET

### PRE-PUBERTAL EPİLEPTİK ÇOCUKLARDA ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN LEPTİN VE KEMİK MARKERLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

**AMAÇ:** Bu çalışma, idiyopatik epilepsi tanısı almış, en az iki yıl valproat (VPA) veya karbamazepin (CBZ) monoterapisi alan pre-pubertal çocuklarda, kemik döngüsünü yansıtan biyokimyasal belirteçlerin kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelenmesi, ayrıca bu belirteçler ile kemik mineral yoğunluğu (KMY), vücut kitle index (VKİ) ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile yapıldı.

**BİREYLER VE YÖNTEM:** Çalışmaya yaşları 5 ile 12,5 yıl arasında değişen, 37'si kız, 39'u erkek olmak üzere 76 çocuk alındı. Hasta grubu, VPA tedavisi alan 53 olgu ve CBZ tedavisi alan 23 olgu olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu 50 sağlıklı çocuktan oluştu. Hasta ve kontrol grubunda; glukoz, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP), leptin, c-peptid, insulin, 25OHD<sub>3</sub> vitamin düzeyleri bakıldı. Ayrıca kemik yapım parametrelerinden osteokalsin (OK), yıkım parametrelerinden idrar kalsiyum/kreatinin (Ca/Cr) oranı ve serum tip 1 kollajen karboksi terminal cross-linked telopeptid (CTX) düzeyleri değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubundaki olguların, L2-4 vertebradan Dual energy x-ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile KMY değerleri ölçüldü.

**SONUÇLAR:** Serum açlık glukoz, Ca, F, ALP, leptin, C-peptid, insulin, CTX, 25OHD<sub>3</sub> vitamin, idrar Ca/Cr oranı, C-peptid, açlık insulin and KMY değerleri açısından epilepsi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Serum OK düzeyleri epilepsili grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

Antiepileptik ilaç tedavisi göz önüne alındığında; serum ALP ve CTX düzeyleri CBZ alan grupta, VPA ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Serum OK düzeyleri, VPA alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0.05$ ). Leptin değerleri, hem VPA hemde CBZ alanlarda yüksek olmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). KMY değerleri açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmedi ( $p>0.05$ ). VPA alan olgularda leptin ile KMY arasında pozitif ilişki saptandı [ $r= 0.387$ ,  $p= 0.004$ ].

**TARTIŞMA:** Bu sonuçlar, VPA kullanımının azalmış kemik yapım ve yıkımına bağlı düşük kemik döngüsüne, CBZ kullanımının ise artmış kemik yıkım ve yapımının olması nedeni ile yüksek kemik döngüsüne neden olabileceğini akla getirmektedir. Bildiğimiz kadarı ile idiyopatik epilepsili çocuk hastalarda leptin ve kemik metabolizması ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda görüldüğü gibi, leptin ve KMY değerleri açısından çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamadık. Bu konuda prospektif, geniş kapsamlı hasta grubu içeren çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Epilepsi, kemik döngü belirteçleri, leptin, kemik mineral yoğunluğu.

## 9. SUMMARY

### THE EFFECTS OF ANTIPILEPTIC DRUGS ON THE RELATIONSHIPS BETWEEN LEPTIN LEVELS AND BONE MARKERS IN PREPUBERTAL CHILDREN WITH EPILEPSY

**AIM:** This study carried out in order to determine the relationships between the serum leptin levels, bone mineral density (BMD), body mass index (BMI) and bone turnover markers in prepubertal epileptic children who had received monotherapy with carbamazepin (CBZ) or valproic acid (VPA) for at least 2 years and its results were compared with age- and sex-matched controls.

**PATIENTS AND METHODS:** We studied 76 children with epileptic (37 girls, 39 boys; their ages range from 5 to 12.5 years). The patient group was divided into two groups: 53 cases treated with VPA and 23 cases treated with CBZ. 50 healthy children were included as the control group (31 girls, 19 boys; their ages range from 5 to 12.5 years). Serum levels glucose, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), calcium (Ca), phosphorus (F), leptin, C-peptide, insulin, 25-hydroxy-vitamin D (25OHD<sub>3</sub>) were measured in epileptic patients and control groups. At the admission; serum osteocalcin (OC) and alkaline phosphatase (ALP), as markers of bone formation and, urine calcium / creatinine (Ca/Cr) ratio and serum level of cross-linked C-telopeptide (CTx), as markers of bone resorption were measured. BMD was measured by dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) at the lumbar spine (LS<sub>2-4</sub>) in epileptic patients and control groups.

**RESULTS:** There was no significant difference between controls and epileptic children the level of serum glukoz, Ca, F, ALP, leptin, C-peptide, insulin, CTx, 25OHD<sub>3</sub>, urine Ca/Cr ratio and BMD values ( $p > 0.05$ ). The serum OC levels were significantly lower in epileptic children than the control group ( $p < 0.05$ ).

When antiepileptic drug treatment is taken into consideration; serum ALP and CTx levels were statistically significantly higher in the carbamazepine group than the valproic acid group and the control group ( $p < 0.05$ ). Serum levels of OC were significantly lower in valproic acid group than in the control group ( $p < 0.05$ ). Although we found high serum leptin levels in both the carbamazepine and valproic acid groups, they were not significantly different from that of the control group ( $p > 0.05$ ). BMD values at LS<sub>2-4</sub> in both the carbamazepine and valproic acid groups were not significantly different from that of the control group ( $p > 0.05$ ). Serum leptin level and BMD values were found to have correlation with receiving VPA children [ $r = 0.387$ ,  $p = 0.004$ ].

**CONCLUSION:** These results remind us of the fact that the use of VPA can lead to decreased bone turnover as a result of decreased bone formation and bone resorption but the use of CBZ can cause high bone turnover as a result of increased bone formation and bone resorption. To the best of our knowledge, there have been no studies focusing on the relationships between the serum leptin levels, BMD and bone turnover markers in prepubertal epileptic children who had received with CBZ or VPA. As it is shown in our

study, we did not any significant difference in leptin level and BMD, between the study and control group. Prospective and comprehensive studies that include a large number of patients are needed in this field.

**Key Words:** Bone mineral density, bone turnover markers, epilepsy, leptin, prepubertal children.

## 10. KAYNAKLAR

1. Johnston MV. Seizures in Childhood. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson textbook of Pediatrics. 17 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2004; pp.1993–2009.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
3. Reynolds EH: Chronic antiepileptic toxicity: a review. *Epilepsia*, 1975;16: 319–352.
4. Kubata F, Kifune A, Shibata N, Akato T, Takeuchi K, Takahashi S, Oshawa M, Takama T: Bone mineral density of epileptic patients on long-term antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Research* 1999; 33: 93–97.
5. Clement K: Leptin and the genetics of obesity. *Acta Paediatrica* 1999; 428: 51–17.
6. Roemmich JN, Clark RA, Mantzoros CS, Gurgol CM, Weltman A and Rogol AD: Relationship of Leptin to Bone Mineralization in Children and Adolescents. *J. Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 599–604.
7. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J and Isojarvi JIT: Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002;43:514–517.
8. Guberman A, Bruni J: *Essentials of Clinical Epilepsy*, Wildwood Avenue, Butterworth-Heinemann, 2nd ed. 1999, pp: 1–50.
9. Panayiotopoulos CP: *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire, Bladon Medical Publishing, 2005, pp: 1–23.
10. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM, : Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977- to 1985. *Epilepsia* 1996; 37: 19–23.

11. Serdaroğlu A, Gücüyener K: Türkiyede epilepsi prevalansı: Re-codex çalışması: Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bölümü ve Çocuk Nörolojisi Derneği, XVI. Çocuk Nörolojisi Süreli Eğitim Semineri Özet Kitabı, Ankara1997; S:44–45.
12. ILAE Commission Report: The epidemiology of the epilepsies: Future directions. *Epilepsia*, 1997; 38: 614–618.
13. Hermann B, Schwartz MS, Kames WE, Vahdat P. Psychopathology in Epilepsy: relationship of Seizure type to age at onset. *Epilepsia* 1980; 21:15.
14. Dichter MA, Deraff RB, Fenickel GM, et al. *Neurology in Clinical Practise*, 2nd ed. 1996; II: 1625–52.
15. Dichter MA, Ayala GF. Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. *Science* 1987; 237: 157–64.
16. Jeffers RGR. Experimental neurobiology of epilepsies. *Current opinion in Neurology* 1994;7:113–32.
17. Johnston MV. Developmental aspects of epileptogenesis. *Epilepsia* 1996: 37 (suppl1); 2.
18. Grisar T. Glial and neuronal Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>pump in epilepsy. *Ann. Neurol.* 1984; 16 (suppl) 128.
19. Willmore LJ, Ueda Y: Genetics of epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17 Suppl 1: 18–27.
20. Turanlı G: Konvülsiyonlu hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri, Pediatri Özel Dergisi* 2003; 2: 148-154.
21. Daoud AS, Batieha A, Bashtawi M, EL-Shanti H: Risk factors for childhood epilepsy: A case –control study . *Seizure* 2003; 12: 171–4.
22. Dreifuss FE. Classification of epileptic seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: pp. 517–24.
23. Van Ness PC, Lesser RP, Duchowny MS. Simple sensory seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: pp. 533–42.
24. Liporace JD, Sperling MR. Simple autonomic seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 549–55.
25. Fish DR. Psychic seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 543–48.

26. Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 557–625.
27. Löscher Wolfgang. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol* 1998; 342:1–13.
28. Josemir W.Sander. The Use of Antiepileptic Drugs-Principles and Practice. *Epilepsia* 2004;45:28–34.
29. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003;53:1–17.
30. Beghi Ettore. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *The Lancet Neurology* 2004;3:618–21.
31. Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ: Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem*, 2005;1:3–14.
32. Bazil CW, Pedley TA: Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol*,2003; 26: 38–52.
33. Holland KD: Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurologic Clinics*, 2001; 19:2.
34. Pellock JM. Treatment of epilepsy in the new millennium. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 129–38.
35. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*, 2004; 45: 401–409.
36. FD. Bourgeois Blaise. Valproate. In: *The Treatment of Epilepsy Principles and Practice*, ed. Wyllie E, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2001. p.843-53.
37. Castro-Gago M, Camina F, Rodriguez-Segade S. Carnitine deficiency caused by valproic acid. *J Pediatr* 1992; 120: 426.
38. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2003; 17: 781–91.
39. Meo R, Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: a review of the evidence. *Drugs*. 2003; 63: 1185–227.
40. Balfour AJ. Valproic Acid A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in Indications Other than Epilepsy. *CNS Drugs* 1994; 2: 144-73.

41. Philip N Patsalos and Emilio Perucca. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology* 2003; 2: 347–356.
42. Kwan P. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacology&Therapeutics* 2001;90:21–34.
43. W.Edwin Dodson. Carbamazepine and Oxcarbazepine. In: *Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy*. Eds: John M.Pellock, W.Edwin Dodsan, Blaise F.D.Bourgeois. Second edition. DEMOS Medical, New York, 2001, pp.419–26.
44. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ (ed): *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Raven, Philadelphia, 1993, pp. 3–9.
45. Dempster DW, Shane E. Bone quantification and dynamics of turnover. In: Becker KL (ed): *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp. 541–8.
46. Raisz LG. Physiology of bone. In: Becker KL (ed): *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp. 489–97.
47. Manolagos SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. *N Engl J Med* 1995; 332: 305–11.
48. Şükrü Hatun, Abdullah Bereket, Ali Süha Çalikoğlu, Behzat Özkan. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 224–241.
49. Van der Sluis IM. *Children's Bone Health*. Ridderprint BV Ridderkerk, Rotterdam, 2002:10–20.
50. Çakatay U, Akçay T. Kemik turnover'nın biyokimyasal markerleri. *Endokrinolojide Yönelişler* 1998; 7: 27-9.
51. Duda RJ, O'Brien JF, Katzmann JA, Peterson JM, Mam KG, Riggs BL. Concurrent assays of circulating bone gla-protein and bone alkaline phosphatase: effects of sex, age and metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 951–7.
52. Levine MA. Biochemical markers of bone metabolism: application to understanding bone remodeling in children and adolescents. *J Ped Endocrinol Metab* 2003; 16: 661-72.
53. Hauscka P, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix gla protein: Vitamin K dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 1989; 69: 990–1046.

54. Valsamis HA, Arora SK, Labban B and Mc Farlane S. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutrition & Metabolism* 2006; 3: 36.
55. Garnero P, Gineyts E, Riou JP, Delmas PD. Assessment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 780-5.
56. Gamero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 303–23.
57. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri: Gökçe- Kutsal Y (ed): Osteoporoz. İstanbul, 1998: S. 81–103.
58. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, Ohshima Y, Hiraoka M, Shigematsu Y, et al. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term anti epileptic drug therapy. *Pediatr Int* 2002; 44: 247-53.
59. 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: 445–449.
60. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Done S, Randall A, Seale C, Shane E: Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 2005; 57: 252–257.
61. Valmadri C; Voorhees C, Litt B, Scheneyer C. Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drugs therapy. *Arch Neurol* 2001; 58: 1369–1374.
62. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Freidman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425.
63. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F: Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540–543.
64. Sinha MK: Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol*, 1997; 136: 461–464.
65. Hassink CA, Sheslow DV, Smith-Kirwir SM, o Conner RV et al. Plecental leptin :an important new growth factor in intrauterine and neonatal development. *Pediatrics*. 1997; 100.
66. Öztürk Y, Yılmaz Ş, Büyükgebiz B: Leptin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44: 382–390.
67. Aslan K, Serdar Z, H. Tokullgil A. Multifonksiyonel Hormon: Leptin Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 30: 113-118.



68. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clinical Endocrinology* 1998; 49: 551–567.
69. Reseland JE, Syversen U, Bakke I and et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Mineral Research* 2001; 16:1426.
70. Dencker M, Thorsson O, Karlsson MK, Lindén C, Wollmer P, Ahrén B. Leptin is closely related to body fat in prepubertal children aged 8-11 years. *Acta Paediatrica* 2006; 95:975-979.
71. Garnett SP, Högler W, Blades B, Baur LA, Peat J, Lee J, Cowell CT. Relation between hormones and body composition, including bone in prepubertal children. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 966–972.
72. Isojarvi JL, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Obesity and endocrine diseases in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 579-84.
73. Caksen H, Deda G, Berberoglu M. Does long-term use of valproate cause weight gain in prepubertal epileptic children. *Int J Neurosci* 2002; 112: 1183–9.
74. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, Tekay A, Tapanainen JS. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43: 446–451.
75. Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol*. 2000;22:361–4.
76. Caksen H, Deda G, Berberoglu M, Icagasioglu D et al: Serum leptin levels in children receiving long-term carbamazepine. *Acta Paediatr Taiwan*, 44: 82–83, 2003.
77. Tan H, Orbak Z, Kantarcı M, Koçak N, Karaca L. Valproate-induced insulin resistance in prepubertal girls with epilepsy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 985–9.
78. Aydın K, Serdaroglu A, Okuyaz C, Bideci A, Gucuyener K. Serum insulin, leptin and neuropeptide-Y levels in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 2005; 20: 848–51.
79. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de Martino M et al: Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999; 53: 230–2.
80. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal studies for height, weight, height velocity, weight velocity, and the stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51:170- 9.

81. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 194-198.
82. Fulton JP: New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. *Med Health R* 1999; 82: 110-111.
83. Ecevit Ç, Aydoğan A, Kavakli T, Altinöz S. Effect of Carbamazepine and Valproate on Bone Mineral Density, *Pediatr Neurol* 2004; 31: 279-282.
84. Kafali G, Erselcan T, Tanzer F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999; 38: 93-8.
85. Giray T, Vitrinel A, Cömert S, Deniz NÇ, Erdağ GÇ, Kesler E, Sadıkoğlu S, Akın Y. Antiepileptik ilaçların kemik metabolizmasına etkilerinin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40, 221-6.
86. Altınbaşak Ş, Baytok V, Duman M, Artar Ö, Burgut HR, Kayrın L. Uzun süreli antiepileptik alan hastalarda kalsiyum-fosfor matabolizması ve kemik dansitesi. *Epilepsi* 1996; 2: 139-45.
87. Akın R, Okutan V, Sarıcı Ü, Altunbaş A, Gökçay E. Evaluation of Bone Mineral Density in Children Receiving Antiepileptic Drugs. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 129-131.
88. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S et al: Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995; 127: 256-262.
89. Sheth RD: Bone health in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 30-35.
90. Voudris K, Moustaki M, Zeis PM, Dimou S, Vagiakou E, Tsagris B&Skardoutsou A. Alkaline phosphatase and its isoenzyme activity fort he evaluation of bone metabolism in children receiving anticonvulsant monotherapy. *Seizure* 2002; 11: 377-380.
91. Erbayat Altay E, Serdaroğlu A, Tumer I, Gücüyener K, Hasanoğlu A. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 933-9.
92. Voudris K, Atillakos A, Katsarou E et al. Early Alteration in Bone Metabolism in Epileptic Children Receiving Carbamazepine Monotherapy Owing to the Induction of Hepatic Drug-Metabolizing Enzymes. *J Child Neurol* 2005;20:513-516.
93. Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia* 2002; 43: 1488-99.

94. Kumandaş S, Koklu E, Gümüş H, Koklu S, Kurtoğlu S, Karakukçu M and Keskin M. Effect of carbamazepine and Valproic Acid on Bone Mineral Density, IGF-1 and IGFBF-3. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 529-534.
95. Tekgul H, Serdaroğlu G, Huseyinov A, Gökben S. Bone mineral status in pediatrics outpatients on antiepileptic drug monotherapy. *J Child Neurol* 2006, 21(5): 411–414.
96. Sonmez FM, Demir E, Orem A, Yildirmiş S, Orhan F, Aslan A, Topbaş M. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipids, lipoprotein(a), and liver. *J Child Neurol* 2006; 21: 70–74.
97. Filardi S, Guerreiro CA, Magna LA, Marques Neto JF: Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 616-620.
98. Farhat G, Yamaut B, Mikati MA, Demirjian S. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58: 1348-53.
99. Verrotti A, Greco R, Pascarella V, Matera G, Morgese G, Chiarelli F. Renal Tubular Function in Patients Receiving Anticonvulsant Therapy: A Long-Term Study. *Epilepsia* 2000; 41: 1432–35.
100. Valimaki MJ, Tikhonen M, Laitinen K, et al. Bone mineral density measured by dual-energy absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 631–7.
101. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11-12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
102. Ali II, Schuh L, Barkley GL and Gates JR. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 296-300.
103. Hauhala MA, Korpela R, Koivikko M. Long-term anticonvulsant therapy and vitamin D metabolism in ambulatory pubertal children. *Neuropediatrics* 1986; 17: 212–16.
104. Oner N, Kaya M, Karasalihoğlu S, Karaca H, Çeltik C, Tütüncüler F. Bone mineral metabolism changes in epileptic children receiving valproic acid. *J Paediatr Child Health* 2004; 40:470-73.
105. Morrell MJ. Hormones and epilepsy through the lifetime. *Epilepsia* 1992; 33: 49-61.
106. Penovich PE. The effects of epilepsy and its treatment on sexual and reproductive function. *Epilepsia* 2000; 41: 53-61.
107. Sheth RD. Adolescent Issues in Epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17: 2S23-2S27.
108. Pijl H, Meinders AE: Body weight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Saf* 1996; 14: 329-342.

109. Rauchenzauner M, Haberlandt E, Scoll-Bürigi S, Karall D, Schoenherr E, Tatarczyk T, Engl J, Laimer M, Luef G, Ebenbichler CF. Effect of valproic acid treatment on body composition, leptin and the soluble leptin receptor in epileptic children. *Epilepsy Res* 2008; 80: 142-149.
110. Hamed SA, Fida NM, Hamed EA. States of serum leptin and insulin in children with epilepsy: risk predictors of weight gain. *European Journal of Pediatric Neurology* 2007;27: 1-8.
111. Thomas T, Burguera B, Melton LJ, Atkinson EJ, Fallon WM, Riggs BL, and Khosla S. Role of serum leptin, insulin and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001; 29: 114.
112. Matsuda I, Higashi A, Inotsume N. Physiologic and metabolic aspects of anticonvulsants. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 1099–1111.
113. Akcakus M, Kurtoglu S, Koklu E, Kula M, Koklu S. The relationship between birth weight leptin and bone mineral status in newborn infants. *Neonatology* 2007;91:101-6.
114. Thomas T, Martin A. Bone metabolism and energy balance: role for leptin. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 471-473.
115. Karagüzel G, Ozdem S, Boz A, Bircan I, Akçurin S. Leptin levels and body composition in children and adolescents with type 1 diabetes. *Clin Biochem.* 2006;39:788-93.
116. Söderpalm AC, Magnusson P, Ahlander AC, Karlsson J, Kroksmark AK, Tulinius M, Swolin-Eide D. Low bone mineral density and decreased bone turnover in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2007;17:919-28.
117. Ertekin V, Orbak Z, Selimoglu MA, Yildiz L. Serum leptin levels in childhood celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:906-9.
118. Yaris N, Sözen E, Erduran E, Okten A, Orem A, Cakirbay H. Bone mineral metabolism and its relationship to leptin levels in survivors of childhood leukemia and lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005;22:489-98.

## 11. EKLER

### EK 1: Etik Kurul Onayı


T.C. KARADENİZ  
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ETİK KURUL  
BAŞKANLIĞI



KARADENİZ  
TECHNICAL UNIVERSITY  
FACULTY OF MEDICINE  
ETHIC COUNCIL  
SCIENCES

### KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

#### ETİK KURUL KESİN ONAY BELGESİ

Çalışmasının Adı	: “Epilepsili Çocuk hastalarda anti epileptik ilaçların kemik parametrelerine leptin düzeylerine etkilerinin değerlendirilmesi ”		
Çalışmacılar	: Prof.Dr.Müjgan SÖNMEZ ,Uzm.Dr.Ayşe AKSOY,Prof.Dr.Orhan DEĞER, Yrd.Doç.Dr.Ercan DEMİR		
Anabilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
Etik Kurul Dosya No 2004/15	Etik Kurul Toplantı Tarihi 22.09.2005	Etik Kurul Toplantı No 2005/16	Etik Kurul Karar No 01
<p>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof. Dr. Akif Cinel'in başkanlığında “Epilepsili Çocuk hastalarda anti epileptik ilaçların kemik parametrelerine leptin düzeylerine etkilerinin değerlendirilmesi ” başlığını taşıyan çalışmanın, KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; araştırmaya kesin onay verilmesine; Etik Kurul üyelerinin oybirliğiyle karar vermiştir. (31.03.2005)</p> <p> Prof.Dr. Akif CİNEL</p> <p>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanı Genel Cerrahi Anabilim Dalı</p>			