



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI**

**ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KULLANAN ÇOCUKLARDA VÜCUT K
VİTAMİNİ DURUMUNUN KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNE
ETKİLERİ**

**Dr. Adnan AYVAZ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS
2011**



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI**

**ANTI EPİLEPTİK İLAÇ KULLANAN ÇOCUKLARDA VÜCUT K
VİTAMİNİ DURUMUNUN KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNE
ETKİLERİ**

**Dr. Adnan AYVAZ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS
2011**

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye; Prof. Dr. Dilara İÇAĞASIOĞLU

Üye; Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN

Üye; Prof. Dr. Ömer CEVİT

Bu tez, 09.06.2011 tarih ve 2011/1 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU
Tıp Fakültesi Dekan V.

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, görgü ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan, hiçbir zaman nezaketinden ve sükûnetinden ödün vermeyen, öğretmenliği yanında kişiliği ile de örnek olan hocam Sayın Prof. Dr. Dilara İÇAĞASIOĞLU'na teşekkür ederim.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının klinik ve polikliniğinde çalışan her kademedeki mesai arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür eder, kendileri ile çalışmaktan her zaman keyif aldığımı belirtmek isterim.

Teknik destek ve yardımları için mikrobiyoloji, biyokimya ve nükleer tıp yöneticileri ile laboratuvar teknisyenlerine teşekkür ederim. Çalışmanın istatistik analizleri için zamanını ve bilgisini sakınmayan Doç. Dr. Naim NUR'a teşekkür ederim.

Dr. Adnan AYVAZ

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CUBAP) tarafından T-409 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ÖZET
ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KULLANAN ÇOCUKLARDA VÜCUT K
VİTAMİNİ DURUMUNUN KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNE
ETKİLERİ

Dr. Adnan AYVAZ

Pediyatrik Nöroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi

SİVAS, 2011

Antiepileptik ilaçların (AEİ) kemik mineral metabolizması üzerindeki yan etkileri epileptik çocukların ileriki yaşamlarında kemik sağlıklarını kalıcı olarak etkileyebilir. K vitaminine bağlı bir protein olan osteocalcinin kemik metabolizmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada antiepileptik ilaçların epileptik çocuklarda osteocalcinin katalizörü olan K vitamin durumunu ve kemik mineral metabolizması belirteçlerine etkilerini incelemek istedik.

Mart 2010 – Mart 2011 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Çocuk Nöroloji polikliniğine başvuran, epilepsi tanısı almış ve antiepileptik ilaç (AEİ) monoterapisi (valproat ve karbamazepin) alan, 4-17 yaşlarında 30 hasta ve kemik metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanmayan 25 çocuktan oluşan kontrol grubu çalışmaya alındı. Hasta grubu pre-puberte (7 yaş altı) ve puberte (7-17 yaş) olmak üzere iki farklı yaş grubuna ayrıldı. Başlangıçta ve antiepileptik ilaç kullanımından bir yıl sonra kemik metabolizması değerlendirme belirteçleri (D vitamin, parathormon (PTH), alkalin fosfat (ALP), kalsiyum (Ca), fosfor (P)), K vitamin durumunu gösteren belirteçler (karboksile osteocalcin (cOC) ve unkarboksile osteocalcin (ucOC)) ELISA yöntemiyle ve kemik mineral yoğunluğu (g/cm^2), z-skorları DEXA (Dual Energy X-Ray Absorbtiometri) ile bakıldı. Etik nedenlerle kontrol grubuna DEXA yapılmadı. Unkarboksile osteocalcinin karboksile osteocalcine oranı (UCR) kemik vitamin K durumu için bir belirteç olarak kabul edildi.

Hasta grubunun başlangıç sonuçlarıyla kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, kilo, boy ve kemik belirteçleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Bir yıl süreyle antiepileptik monoterapisi kullanımından sonra her iki yaş grubunda D vitamin değerlerinde azalma, kemik mineral yoğunluğunda (KMY) ve kilo alımında artma istatistiksel

olarak da anlamlı bulundu. Z-skorlarının pre-puberte grubunda belirgin artışına karşın puberte grubunda azalma vardı. PTH, Ca, P değerleri her iki grupta da fark göstermedi ($p>0.05$). UCR puberte grubunda artma gösterdi ($p>0.05$). UCR ile kemik belirteçleri arasında korelasyon yoktu. KMY ile z-skorları arasında orta düzeyde bir korelasyon bulundu.

Puberte grubu hastalarımızda kemik vitamin K durumunun kötüye gitme eğiliminde olduğu, KMY'nun olması gereken düzeylere ulaşamadığı görülmektedir. Çalışmamızda, z-skor ölçümlerinin kemik sağlık durumunu erken tanımada KMY (g/cm^2) değerlerinden daha iyi olduğu gösterildi. Aralarında istatistiksel korelasyon bulunmasa da, vitamin D ve vitamin K durumu, kemik belirteçleri ve KMY açısından pre-puberte grubuna göre puberte hastalarının AEİ kullanımından daha fazla olumsuz etkilendiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: çocuk, K vitamini, kemik mineral yoğunluğu, underkarboksile osteokalsin

ABSTRACT
EFFECTS OF VITAMIN K STATUS ON THE BONE METABOLISM IN
CHILDREN RECEIVING ANTI-EPILEPTIC DRUG

Dr. Adnan AYVAZ

Specialty Thesis of Pediatric Neurology

SIVAS, 2011

Adverse effects of antiepileptic drugs (AED) on bone mineral metabolism of epileptic children may be permanent affecting their bone health in remain their lives. The vitamin K depended protein osteocalcin is thought to play role in bone metabolism. In this study, we aimed to investigation that antiepileptic drugs effect on vitamin K status which is a cofactor of undercarboxylated osteocalcin and markers of bone mineral metabolism in epileptic children.

Between March 2010-March 2011, 30 children (4-17 age years old) with epilepsy receiving antiepileptic drug mono-therapy in department of Pediatric Neurology in Cumhuriyet University and the control group consist of 25 children not receiving any drug effecting to bone metabolism were accepted in this study. The patients was divided into two different age group as pre-puberty (7 years age and below) and puberty (above 7 years age).

Markers of bone metabolism (vitamin D, parathormon (PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphates (ALP)), markers of K vitamin status (carboxylated (cOC) and under-carboxylated osteocalcin (ucOC)) by ELISA and bone mineral density (BMD g/cm²) with z-skor by DEXA (Dual Energy X-Ray Absorbtiometri) were measured at baseline and one year after the start of AED mono-therapy. DEXA was not performed to the control group due to ethical reasons. The rate of ucOC to cOC (UCR) was defined as a marker for vitamin K status. There were no significant differences between cases and controls with respect to baseline outcome of the markers of bone metabolism and demographic features such as age, gender, weight, and height. After a one year period using of AED mono therapy, the levels of vitamin D were statistically significant decreased, BMD and body weight of children were also increased in the both age group.

Despite a significant increase in pre-pubertal group, the mean of z-scores were decreased in the puberty age group. There was no difference the levels of serum PTH, Ca, P in the both age group ($p>0.05$). UCR was increased in the puberty group. There were a middle rank correlation between BMD and z-scores, but there were no statistical correlation between UCR and markers of bone metabolism,

It has been seen that the vitamin K status was tend to become worse and BMD of children were not reached to probable destination levels of BMD in the puberty age group. In this study, it is show that z-scores measured better than BMD (g/cm^2) for early diagnosis of bone health. We thought that the vitamin K and D status, markers of bone metabolism and BMD of the patients in the puberty group were more adversely affected than the pre-puberty group due to use of AEDs, although there is no statistical correlation between both age group,

Key words: children, vitamin K, bone metabolism , undercarboxyle osteocalcin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	x
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGE VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ.	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsi	3
2.1.1. Tanım ve Etiyoloji	3
2.1.2. Epilepsinin epidemiyolojisi ve sıklığı	3
2.1.3. Epilepsi Fizyopatolojisi.	4
2.1.4. Epilepsi Sınıflandırması.	5
2.2. Epilepsinin Medikal Tedavisi (Antiepileptik Tedavi).	7
2.2.1. Major Antiepileptik İlaçlar ve Yan Etkileri	8
2.2.1.1. Fenobarbital (PHB)	8
2.2.1.2. Primidon	8
2.2.1.3. Fenitoin	8
2.2.1.4. Valproat (VPA)	9
2.2.1.4.1. Valproat yan etkileri	10
2.2.1.5. Karbamazepin (CBZ)	11
2.2.1.5.1. Karbamazepin yan etkileri	12
2.3. Kemik Dokusu ve Metabolizması	13
2.3.1. Kemik Dokusu Hücreleri	14
2.3.1.1. Osteoprojenitör hücreler	14
2.3.1.2. Osteoblastlar	15
2.3.1.3. Osteositler	15
2.3.1.4. Osteoklastlar	15

2.3.2. Kemik Hücrelerine Etkili Olan Faktörler	16
2.3.2.1. Paratiroid Hormon (PTH)	16
2.3.2.2. Vitamin D	16
2.3.2.7. Büyüme hormonu	17
2.3.2.4. Glukokortikoidler	17
2.3.2.5. Gonadal hormonlar	17
2.3.2.6. Tiroid hormonları	17
2.3.2.3. Kalsitonin	17
2.3.2.8. Sitokinler	17
2.3.3. Kemik Yapım Belirteçleri	18
2.3.3.1. Alkalem fosfataz (ALP)	18
2.3.3.2. Osteokalsin (OC)	18
2.3.3.3. Prokollajen tip I uç peptidleri	19
2.3.4. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü Yöntemleri	19
2.4. K Vitamini	20
3. BİREYLER VE YÖNTEM	23
3.1. Bireylerin seçimi ve çalışmanın şekli	23
3.2. Laboratuvar Çalışmaları	25
3.2.1. Kan örneklerinin toplanması	25
3.2.2. Serum karboksile ve unkarboksile osteokalsin (cOC ve ucOC) ...	25
3.2.3. Parathormon (PTH) ve Vitamin D (25 (OH)- vitamin D ₃)	26
3.2.4. Kalsiyum (Ca) ve Fosfor (P)	26
3.2.5. Alkalem fosfataz (ALP)	26
3.3. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri	27
3.4. İstatistik Analiz	27
3.5. Etik Kurul Onayı	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	55
7. ÖNERİLER	57
8. KAYNAKLAR.	59

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Epilepsi ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE-1989)	6
Tablo 2.2: Antiepileptik ilaçların (AEİ) sınıflaması.....	7
Tablo 3.1: Alkalen fosfatazın yaşa ve cinsiyete göre normal değerleri	26
Tablo 4.1: Hasta grubunun cinsiyet ve kullandıkları antiepileptik ilaçların dağılımı	28
Tablo 4.2: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve biyokimyasal ortalama sonuçlarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.3: Hasta grubunda başlangıç ve çalışma sonu ortalama değerlerinin dağılımı	31
Tablo 4.4: Pre-puberte ve puberte yaş grubunda biyokimyasal belirteçlerin başlangıç ve çalışma sonu değer ortalamalarının dağılımı.....	32
Tablo 4.5: Pre-puberte ve puberte yaş gruplarında başlangıç ve çalışma sonu değerlerinin ortalama olarak dağılımı	33
Tablo 4.6: UCR 2'nin biyokimyasal belirteçler, KMY ve z-skorları ile olan korelasyon durumu	34
Tablo 4.7: Prepuberte ve puberte yaş grubunda başlangıç ve çalışma sonu biyokimyasal belirteç sonuçları normal sınırlar dışında kalan hastaların dağılımı.....	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Kemik dokusunda yapım ve yıkım elemanları	13
Şekil 2.2: K vitamini döngüsü.....	21

SİMGE VE KISALTMALAR

ADH	: Antidiüretik hormon
AEİ	: Antiepileptik ilaç
ALP	: Alkaleen fosfataz
BD	: Başlangıç Değeri
Ca	: Kalsiyum
cOC	: Karboksile Osteokalsin
CBZ	: Karbamezepin
EEG	: Elektroensefalografi
Gla	: gama-carboxyglutamate
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi sinir sistemi
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
SD	: Sonuç değeri
ucOC	: Underkarboksile Osteokalsin
UCR	: Underkarboksile osteokalsinin karboksile osteokalsine oranı
Δ-UCR	: UCR başlangıç ile UCR sonuç değerlerin farkı
VPA	: Valproik asit
YGA	: Yaşa göre ağırlık yüzdesi
YGB	: Yaşa göre boy yüzdesi

1. GİRİŞ

Epilepsi, beyinde sinir hücrelerinin anormal elektriksel deşarjı sonucu ortaya çıkan, anormal motor hareketler, bilinç değişiklikleri, duyu bozukluğu veya otomatizmalarla kendini gösteren kronik bir hastalıktır (1, 2). Çocukluk çağında sık karşılaşılan epileptik hastalıkların tedavisi için “antiepileptik ilaçlar” adı altında bulunan bir grup ilaç bütün dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Uzun süreli kullanımda antiepileptik ilaçların (AEİ) vücudun merkezi sinir sistemi, hematopoetik sistem, iskelet sistemi, karaciğer ve endokrin sistem üzerinde olumsuz yan etkileri görülmektedir (3).

Antiepileptik ilaçların hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu, barsaktan kalsiyum emiliminde azalma ile D vitamini metabolitlerinde artışa yol açarak kemik mineral metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (4-6) Bu olumsuz yan etkiler osteopeniye yol açarak çocukluk çağındaki epilepsi hastalarının ileriki yaşamlarında kemik sağlıklarını kalıcı olarak etkileyebilir (4, 5). Osteopeni belirtilerini değerlendirmek için kemik biyokimyası, 25(OH) D vitamini, hormonal parametreler ve kemik mineral yoğunluğunun tek başlarına değerlendirilmesi yetersizdir. Bu ölçümler mutlaka birlikte değerlendirilmelidir. Biyokimyasal belirteç sonuçları bozulmadan, kemik mineral yoğunlukları değişiklikleri olacağından, AEİ tedavisi alan hastalarda yıllık kemik mineral dansitesi ölçümleri yapılması önerilmektedir (7).

Sağlıklı çocuklarda genetik yapı, çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları, vitaminler, hormonlar, kullanılan ilaçlar, spor ve aktivite kemik mineral metabolizmasında rol oynayan diğer faktörlerdir (8). K vitamininin kemik mineral yoğunluğu için temel bir protein olan osteokalsini karboksilleyerek aktif hale gelmesinde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Bunlara ek olarak; son yıllarda vücuttaki K vitamini durumunun kemik mineral metabolizması üzerindeki etkileri ile ilgi çalışmalar dikkati çekmektedir (9-11). Bu konuda yapılan araştırmalar sonucunda, sağlıklı adölesan çocuklara ve postmenapozal kadınlara K vitamini desteği önerilmiştir (9, 10, 12).

Antiepileptik ilaçların kemik mineral metabolizması üzerindeki etkileri konusunda yurt içinde ve yurt dışında çocuklarda ve erişkinlerde birçok çalışma yapılmış, antiepileptik ilaçların kemik metabolizması üzerindeki etkileri ortaya konmuştur (9-12). Ancak epilepsili, antiepileptik ilaç kullanan ocuklarda K vitamini durumu, ilaçların vücut K vitamini durumuna etkileri ve bunun kemik metabolizması üzerine yansımaları daha önce incelenmemiştir. Çocuklarda ve erişkinlerde kemik mineral yoğunluğuna etkileri iyi bilinen antiepileptik ilaçların osteokalsini katalizleyen vücut K vitamini durumuyla ilişkisi bilinmemektedir.

Çalışmamızda, daha önce literatürde bulunmayan, antiepileptik ilaç kullanan çocuklarda vücut K vitamini durumunu, antiepileptik ilaçların K vitamini durumuna ve bir yıllık süre içinde kemik metabolizması üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Tanım ve etiyoloji

Epilepsi; değişik nedenlerle beyinde nöronal hücrelerin anormal elektriksel boşalımı ile ortaya çıkan epizodik serebral bir disfonksiyondur. Epilepsi tekrarlayıcı (iki veya daha fazla) ani, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş nöbetler ile karakterize bir durumdur (13).

Epileptik nöbetler birçok serebral ve sistemik hastalığın semptomu olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle beyni etkileyen tüm patolojik olaylar nöbete neden olabilir. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar yöntemleri ile çocukluk çağı epilepsilerinin ancak %32'sinde etiyolojik bir etken bulunabilmektedir. Gelişimsel anomaliler, perinatal sorunlar, metabolik bozukluklar, intrauterin enfeksiyonlar, febril konvülsiyonlar, kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları, serebrovasküler hastalıklar (SVH), beyin tümörleri, toksinler, alkol ve madde alımı epilepsi gelişimi için risk faktörleridir (14).

2.1.2. Epilepsinin epidemiyolojisi ve sıklığı

Epilepsi tüm dünyada yaygın olarak görülen nörolojik bir hastalıktır. Farklı ülkelerin çalışmalarında epilepsi prevalansı 3–22,3 / 1000 olarak bulunmuştur. 1996 yılında 0–16 yaş arası Türk çocuklarında epilepsi prevalansı 8 /1000'dir (15). Yaşa göre epilepsi sıklığı hayatın ilk yılında en yüksektir (120 /100,000). 1–10 yaş arasında 40–50 /100,000, on yaşından adölesan sonuna dek ise 20 /100,000'dir (16).

Almanya'da 1999–2000 yıllarında, 0–15 yaş arası epilepsi sıklığı 61 /100,000 olarak bildirilmiştir (17). İngiltere'de 2001–2003 yıllarında 29 ay–14 yaş arası çocuklarda yıllık epilepsi insidansı 66.3 /100.000 bulunmuştur (18).

Gelişmekte olan ülkelerde epilepsinin insidansı ve prevalansı semptomatik epilepsilere neden olan faktörlerden dolayı yüksektir. Doğum travması, kraniyal travma, santral sinir sistemi enfeksiyonları epilepsinin önlenebilecek nedenleri

arasında başta gelmektedir ve gelişmekte olan ülkelerde epilepsi sıklığını arttırdıkları bilinmektedir (19).

2.1.3. Epilepsi Fizyopatolojisi

Epileptik nöbet fizyolojik olarak MSS fonksiyonunun ani, paroksizmal, yüksek veya düşük frekanslı elektrik deşarjı ile sonuçlanan değişikliğidir. Bu deşarj serebral korteksin herhangi bir yerindeki veya subkortikal yapılarıdaki uyarılmış nöron topluluğunun bir araya gelmesi ile oluşur. Nöbetin tipi ve klinik belirtileri bu anormal deşarjın kaynağına ve ilgili beyin bölümlerine bağlıdır. Halen epilepside altta yatan mekanizmalar bilinmemekte, dolayısıyla da tedavi yaklaşımları var olan antikonvulzan ilaçlarla sadece epileptik nöbetleri baskılamak şeklinde olmaktadır.

Epileptogenez; klinik belirti ile birlikte ya da her hangi bir klinik belirti olmaksızın elektroensefalografik olarak nöbet aktivitesinin kayıtladığı, tekrarlayıcı olarak yeterince nöronun ateşlenmesine bağlı olarak nöbet aktivitesinin oluşması olarak ifade edilir.

Epilepsi oluşumunda rolü olduğu düşünülen güçlü hipotezler şunlardır:

1. Nöronal reseptörlerin yeniden organize olarak dağılımlarının değişimi (up yada down regülasyon),
2. GABAerjik inhibisyonun epileptogenezi baskılamak yerine paradoksal olarak fonksiyonel değişimler yaratması ve epileptik aktiviteyi artırması olarak kabul edilir (20).

Nöbetler beyinde inhibitör sürece oranla eksitatör süreçte artma ile meydana gelir. Normal eksitasyon sisteminde rol alan en önemli eksitatör transmitter glutamattır. Gama amino bütirik asid (GABA) ise en önemli inhibitör transmitterdir (21). GABA reseptörleri pre ve post sinaptik olarak iki tiptir. Postsinaptik GABA A reseptörleri klorür kanalları ile kompleks yapmış durumdadır. Bu reseptörün GABA ve analogları (benzodiazepinler, fenobarbutal) tarafından uyarılması klor kanallarını açar; hiperpolarizasyon ve post sinaptik inhibisyon oluşur. GABA B reseptörleri presinaptik olarak depolarizasyon yaparak sinapsa GABA salınmasını azaltır (22).

Glutamat taşıyıcı proteinleri sodyuma bağlı olup nöronlar ve glial hücrelerde lokalize olur. İonoforik (iyon kanalları ile ilgili) ve metaboforik (ikincil ileticilerin düzenlenmesi ile ilgili) olarak iki gruba ayrılır.

Üç tip glutamat reseptörü vardır:

1. N-Metil-D Aspartat (NMDA) reseptörleri: Eksitatör aminoasit aspartat üzerinden etkilidir.
2. Quisqualate (QUIS) reseptörleri: Glutamat üzerinden etkilidir. Alfa-amino 3 hidroksi, 5-metilisoxazole (AMPA) QUIS reseptörlerine spesifik etkili bir maddedir.
3. Kainik asit reseptörleri: Hipokampusta CA3 nöron bölgesinde mossy liflerinde bulunur (21-23)

2.1.4. Epilepsi Sınıflandırması

Nöbetlerin etiyolojik ve klinik yönleri, kaynaklandığı anatomik oluşumlar, iktal ve interiktal elektro ensefalogram (EEG) özellikleri göz önüne alınarak yapılan sınıflamalar zaman içinde gözden geçirilmiştir. Buna göre epilepsiler etiyolojik olarak;

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

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'ne bağlı Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu, konvülziyonları 1981'de sınıflandırmıştır. Ancak bu sınıflandırmanın, sadece nöbet tiplerinin tanımı ile sınırlanması, Elektroensefalografi (EEG) bulguları üzerine temellendirilmiş olması ve bazı tartışmalı bölümlerinin olması dolayısı ile yenilenmesi gerekmiştir. 1989'da ise yapılan yeni sınıflandırma ile epileptik konvülziyonlar ve epileptik sendromlar birleştirilmiştir (24). Böylece nöbetlerin tipi, özellikli EEG karakteristikleri, etiyolojisi, başlangıç yaşı, uyarıcı etkenler, şiddeti ve prognozu gibi pek çok parametre dikkate alınarak epileptik sendromlar tanımlanmıştır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Epilepsi ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE-1989).

<p>1. Lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar</p> <p>1. 1. İdiopatik (yaşa bağlı başlangıçlı)</p> <p>1. 1. 1. Santrotemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi</p> <p>1. 1. 2. Oksipital paroksizimli çocukluk çağı epilepsisi</p> <p>1. 1. 3. Primer okuma epilepsisi</p> <p>1. 2. Semptomatik</p> <p>1. 2. 1. Kr. progresif epilepsia parsialis kontinea (Kozhevnikov sendromu)</p> <p>1.2.2. Özel uyarılma yoluyla ortaya çıkan nöbetlerle karakterize sendromlar</p> <p>1.2.3. Lop epilepsileri (Temporal, Frontal, Pariyetal, Oksipital)</p> <p>1.3. Kriptojenik</p> <p>2. Jeneralize Epilepsiler ve Sendromlar</p> <p>2.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıçlı)</p> <p>2.1.1. Benign neonatal ailesel konvülziyonlar</p> <p>2.1.2. Benign neonatal konvülziyonlar</p> <p>2.1.3. Benign infantil miyoklonik epilepsisi</p> <p>2.1.4. Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)</p> <p>2.1.5. Juvenil absans epilepsi</p> <p>2.1.6. Juvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)</p> <p>2.1.7. Uyanma sırasında Grand mal nöbetlerle oluşan epilepsi</p> <p>2.1.8. Diğer jeneralize epilepsiler (yukarıda tanımlanmamış)</p> <p>2.1.9. Özel aktivasyon modelleri ile uyarılan nöbetlerle giden epilepsiler</p> <p>2.2. Kriptojenik veya semptomatik</p> <p>2.2.1. West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Krampfe)</p> <p>2.2.2. Lennox-Gastaut sendromu</p> <p>2.2.3. Miyoklonik astatik nöbetlerle olan epilepsi</p> <p>2.2.4. Miyoklonik absans nöbetli epilepsi</p> <p>2.3. Semptomatik</p> <p>2.3.1. Nonspesifik etioloji</p> <p>2.3.1.1. Erken Miyoklonik ensefalopati</p> <p>2.3.1.2. Erken infantil epileptik supresyon-burst ile giden ensefalopati</p> <p>2.3.1.3. Yukarıda tanımlanmamış diğer semptomatik jeneralize epilepsiler</p> <p>2.3.2. Özel sendromlar</p> <p>3. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler ve sendromlar</p> <p>3.1. Hem jeneralize hem fokal nöbetlerle olanlar</p> <p>3.1. 1. Neonatal Nöbetler</p> <p>3.1. 2. Süt çocukluğunun ağır miyoklonik epilepsisi</p> <p>3.1. 3. Yavaş uykuda devamlı diken-dalga aktivitesi ile olan epilepsi</p> <p>3.1. 4. Edinilmiş epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)</p> <p>3.1. 5. Yukarıda tanımlanamayan diğer belirsiz epilepsiler</p> <p>3.2. Kesin jeneralize veya fokal özellikleri olmayanlar</p> <p>4. Özel sendromlar</p> <p>4. 1. Febril konvülziyonlar</p> <p>4. 2. İzole nöbetler veya izole status epileptikus</p> <p>4. 3. Sadece akut metabolik veya toksik bir olay varlığında olan nöbetler</p> <p>4. 4. Refleks epilepsiler</p>

Lokalizasyona bağlı konvülziyonlar, beynin bir bölgesinden kaynaklanan ve EEG’de fokal anormallikler gösteren parsiyel nöbetlerdir. Jeneralize nöbetler ise serebral korteksin tamamını veya büyük bölümünü tutan nöbetlerdir (24, 25).

2.2. Epilepsinin Medikal Tedavisi (Antiepileptik Tedavi)

İlk kez 1857 yılında, bromidler (potasyum bromür) sedatif olarak kullanılırken antiepileptik ilaç olarak kullanılmaya başlanmış sonrasında 1912 yılında fenobarbital uyku bozukluğu için, 1939’da hidantoinler, 1958’de süksimitler absans epilepsi tedavisinde kullanılmıştır. Bundan sonra klonozepam, valproik asid (VPA), karbamazepin (CZB) (trigeminal nevralsi için) gibi daha az toksik ilaçlar epilepsi tedavisine girmiş, son 10 yılda vigabatrin, okskarbazepin, lamotrijin, gabapentin, tiagabin, topiramet, levetirasetam ve zonizamid gibi yeni kuşak ilaçlar epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (3, 26).

Başarılı bir epilepsi tedavisi için epilepsinin ve epileptik nöbetin doğru olarak teşhis edilmesi ve verilecek AEİ’ların seçimi önemlidir. Antiepileptik ilaçların sınıflaması tablo 2’de verilmiştir (27).

Tablo 2.2 Antiepileptik ilaçların (AEİ) sınıflaması.

Major AEİ	Minör AEİ	Yeni AEİ	AEİ etkisi olanlar
Valproik Asit	Diazepam	Okskarbazepin	ACTH
Karbamazepin	Klonazepam	Gabapentin	Asetozolamid
Fenobarbital	Lorazepam	Lamotrijin	Flunarizin
Pirimidon	Klobazam	Vigabatrin	Gammaglobulin
Fenitoin	Etosuksimid	Topiramet	Amantadin
	Sultiam	Tiagabin	Bromürler
		Felbamat	B6 vitamini
		Zonisamid	
		Levetirasetam	

Antiepileptik ilaçlar hipereksitabiliteyi azaltmalarının yanı sıra inhibisyonu arttırarak epileptik nöbetin ortaya çıkışını önlerler. Epilepsinin medikal tedavisinde amaç monoterapi ile ilaç yan etkisi olmadan tam bir nöbet kontrolü sağlayabilmektir. Monoterapi ile hastaların yaklaşık %60-70'inde nöbet kontrolü sağlanabilirken hastaların üçte birinde politerapiye (çoklu ilaç kullanımı) gerek duyulabilir (26).

2.2.1. Major Antiepileptik İlaçlar ve Yan Etkileri

2.2.1.1. Fenobarbital (PHB)

Barbiturat grubundan olan ve kullanılan en eski antikonvulzan olan fenobarbital parsiyel, tonik-klonik, tonik ya da myoklonik jeneralize nöbetlerde etkilidir. Özellikle febril konvulziyonlarda, katılma nöbetlerinde ve yenidoğan konvulziyonlarında ilk tercih edilen ilaçtır. Status epileptikus tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Absans epilepside etkisizdir.

GABA aracılı klor kanallarının açık kalma süresini arttırmak yolu ile GABA etkinliğini arttırarak ve glutamat inhibisyonu ile antiepileptik etki gösterir. Bilinen en güçlü karaciğer enzim indükleyicisidir. 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 (28-32).

2.2.1.2. 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 (29).

2.2.1.3. Fenitoin

Belirgin sedasyon yapmaksızın antiepileptik etki oluşturan oldukça selektif bir ilaçtır. Fenitoin absans epilepsi ve myoklonik epilepsi dışında parsiyel ve jeneralize epilepsilerin tümünde, status epileptikusta benzodiazepinlerle birlikte ilk seçenek olarak, migren ve trigeminal nevralji tedavisinde ağrıyı azaltmada kullanılmaktadır (28, 29).

Voltaja bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek ve ayrıca kalsiyum akımını engelleyerek etkili olmaktadır. Başlıca karaciğerde hidroksilasyon ile metabolize olur, sitokrom P450 indüksiyonu ile hepatik metabolizmanın potent bir indükleyicisi olup diğer antiepileptiklerin (Karbamazepin, felbamat, lamotrijin, tiagabin, zonisamid) metabolizmasını hızlandırır ve kan düzeyini azaltır. Yan etkileri 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) salımmında 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 ve davranış değişikliğine neden olabilir (30, 31).

2.2.1.4. Valproat (VPA)

Kimyaca sodyum dipropilasetat'tır. Kimyasal yapısı bakımından santral sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteri olan gama amino bütirik asite (GABA) benzemekte, yüksek dozda verildiğinde deney hayvanlarında beyinde GABA transaminaz (GABA-T) enzimini inhibe ederek GABA yıkımını azaltmakta, nöronal glial alınımını da inhibe etmekte ve GABA'nın postsinaptik etkinliği arttırmaktadır. İnsanda tedavi dozlarında beyinde GABA düzeyi üzerindeki etkisinin oluşması şüphelidir. Eksitator nörotransmitter olan glutamik asit, aspartik asit ve gama hidroksi bütirik asit gibi nöromedyatörlerin miktarını azaltması ve inhibitör nörotransmitter olan glisin miktarını artırması da diğer etki mekanizmalarıdır. Nöron membranındaki potasyum kanallarını açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek kalsiyum bağımlı potasyum kanalları aktifleştirir (16, 28-30).

Myoklonik epilepsilerin tedavisinde en etkin ilaçtır. Tonik-klonik, absans, primer jeneralize epilepsilerin yanısıra parsiyel epilepsiler, Lennox-Gastaut sendromu, İnfanıl 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 (16, 28-31).

2.2.1.4.1. Valproat yan etkileri

1. Gastrointestinal sistem yan etkileri: Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal olup karaciğerde doza bağımlı olarak geçici enzim yüksekliği ile birlikte hepatotoksisiteye 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 (28-31).
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 (32).
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 yapabilir. Toksik dozlarında koma hatta nadir olarak ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir (29).
4. Hematolojik yan etkiler: Dozla ilişkili olarak trombositopeni, trombosit foksion bozukluğu yapabilir, kanama zamanı uzayabilir. Fibrinojen düzeyini düşürür, kemik iliği supresyonu ve lökopeni yapabilir (29-31).

5. Dermatolojik yan etkiler: Hirsutizm, saç dökülmesi, renginin değişmesi ve saçın uzamasında değişim gibi etkiler görülebilir. Daha nadir olmak üzere deri döküntüleri yapabilir (29-32). Tırnak değişiklikleri, tırnakta onikomadesis yapabilir (33).
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 (29-31).
7. Uzun süreli tedavide ortaya çıkan ilaç kesimi ile geri dönüşümlü olan idrar inkontinansına neden olabilmektedir (29-31).

2.2.1.5. Karbamazepin (CBZ)

Karbamazepin, iminostilben türevidir ve yapı bakımından imipramine benzer. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nöron depolarizasyonunda rol oynayan Na⁺ ve Ca²⁺'un hücre içine girişini azalttığı sanılmaktadır. 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 (28-31).

İlk olarak 1962 yılında trigeminal nevralsi 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 (30).

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. Stabil olan epoksid türevleri esas etkinliğini gösterir. Nörotoksik yan etkilerinin epoksid türevine bağlı olduğu ileri sürülmüşse de bu metabolitin bazı bakımlardan CBZ'ye göre daha az toksik olduğu bulunmuştur (29-31).

2.2.1.5.1. Karbamazepin yan etkileri

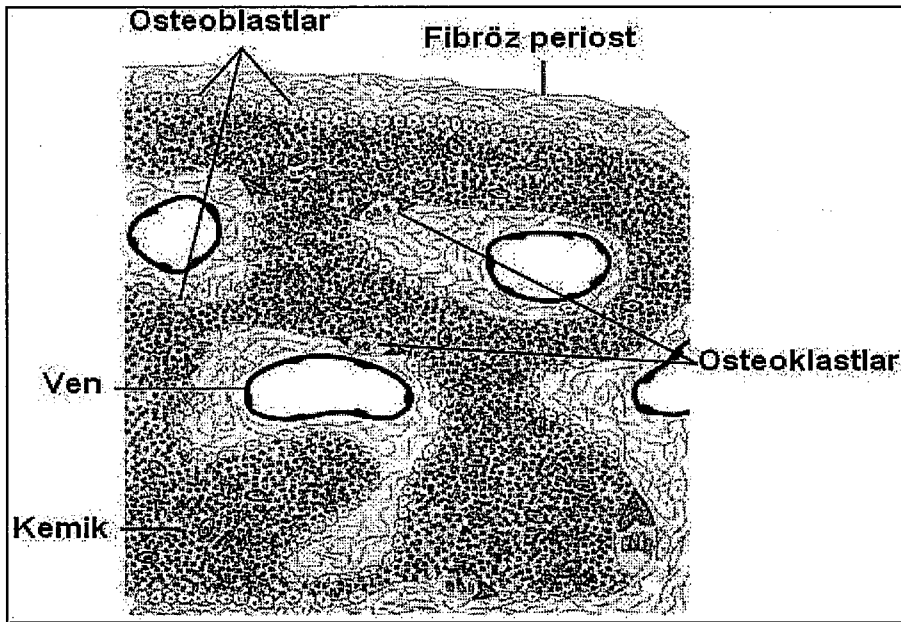
1. Gastrointestinal sistem etkileri: Bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı, iştahsızlık, diyare ve bazen kabızlık yapabilir. Hastaların % 5-10 kadarında asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği bildirilmiştir. Nadir olarak ciddi hepatotoksik yan etkiler de oluşabilmektedir. Yüksek dozlarda alındığında 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.
2. Nörolojik bozukluklar: Dozla ilişkili olarak uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi, çift görme, görme bulanıklığı ve nistagmus görülebilir. Dozdan bağımsız olarak özellikle çocuklarda psikiyatrik bozukluklar, tik, distoni ve epileptik nöbetlerde kötüleşmeye yol açabilir.
3. Antikolinergik etkiler: Karbamazepin, imipramine yapıcı çok benzediğinden antikolinergik etkiler oluşturur; ağızda kuruluk, midriyazis, yakın görmeye bozulma, idrar retansiyonu yapabilir.
4. Alerjik cilt bozuklukları: İlaç alanların yaklaşık % 5'inde görülür. Eritroderma, ekzfoliyatif dermatit, toksik püstüloz, sistemik lupus eritematozus-benzeri reaksiyon, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi cilt lezyonlarına neden olabilir.
5. Hematolojik bozukluklar: Jeneralize lenfadenopati, lökopeni, trombositopeni, agranülositoz ve aplastik anemi yapabilir.
6. Uzun süre kullanılması, uygunsuz vazopresin salgılanması ile su retansiyonu ve dilüsyonel hiponatremiye neden olabilir (29-31).
7. Kumandas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VPA ve CBZ kullanılan epileptik hastalarda kemik mineral dansitesinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (34).

2.3. Kemik Dokusu ve Metabolizması

Kemik dokusunun %30-40'ını organik maddeler, %60-70'ini ise anorganik maddeler oluşturur. Anorganik maddelerin içinde en yüksek oranda kalsiyum fosfat (%85) bulunur. Bunun yanı sıra çok düşük oranlarda sırasıyla, kalsiyum karbonat (%10), magnezyum fosfat (%1.5) ile kalsiyum florit, kalsiyum klorit ile bazı alkali tuzlar da mevcuttur. Kemik dokusunda organik dokuyu oluşturan osteositler mezenşimal kaynaklı osteoblastlardan gelişirler (35).

Kemik osteoblastlar tarafından sürekli yapılır ve osteoklastların aktivitesiyle de sürekli yıkılır. Osteoblastlar kemiklerin dış yüzeyinde ve kemik boşluklarında bulunur. Tüm yaşayan kemiklerde sürekli olarak hafif bir osteoblastik aktivite görülür. Böylece sürekli olarak yeni kemik yapımı olmaktadır. Aynı kemikte hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivite görülmektedir (Şekil 1) (36).

Şekil 2.1. Kemik dokusunda yapım ve yıkım elemanları.



Yenidoğan döneminden başlayarak kız çocuklarında kemik olgunlaşması erkek çocuklara göre daha erken oluşur. Cins farkı yaş ile giderek artar. Ergenlik öncesinde kız çocuklarında kemik olgunlaşma düzeyi, aynı yaş erkek çocuklardan iki yıl kadar daha ileridir. Bu nedenle kızlarda epifizler daha erken kapanır ve boy

büyümesinin erkeklerde 17-18 yaşlara kadar sürmesine karşın, kız çocuklarında büyüme 15-16 yaşlarda durur (37).

Ergenlik dönemi, kemik mineral yoğunluğunun en hızlı arttığı dönem olması açısından önemlidir. Bu dönemde kemik mineral içeriğinde en çarpıcı artış, kız çocuklarında 11-14, erkek çocuklarında 13-17 yaşlar arasında gerçekleşir. İskelet gelişimi sırasında varılan en yüksek kemik mineral yoğunluğuna "doruk kemik kütlesi" denir. Doruk kemik kütlesi, insanın geri kalan hayatı boyunca kemik kütlesinin en önemli belirleyicisidir. Kemik kırığına direnci veya yatkınlığı belirlediği için önemli bir ölçüttür. Puberte sırasında kemik kütlesi artışı farklı iskelet bölgeleri için eş zamanlı değildir. Total vücut, lomber omurga ve femur başında kemik mineral yoğunluğu (KMY) erkekte $0,047 \text{ g/cm}^2$, kızlarda $0,039 \text{ g/cm}^2$ hızında artar ve erkeklerde ortalama 17.5, kızlarda 14-16 yaşlarında doruğa erişir. Cinsler arasındaki bu fark, kız ve erkek çocuklarda büyüme hız değişiminin farklı yaşlarda görülmesi nedeniyledir. KMY doruğu büyüme hızı değişiminden ortalama iki yıl sonra görülür. KMY'daki artış boy, ağırlık, yaş, cins steroidleri, büyüme hormonu (GH) düzeyleri ve vücut kitle indeksi ile ilişkidir. Genetik faktörlerde KMY artışında önemli rol oynar. Mutlaka yeterli kalsiyum ve D vitamini alınması gerekir (37).

2.3.1. Kemik Dokusu Hücreleri

2.3.1.1. Osteoprojenitör hücreler

Primitif mezenşimal hücrelerden köken alan ve genellikle osteoblasta ve osteosite farklılaşabilen dinlenme evresindeki depo hücre olarak düşünülür. Kemik matriksini üretir ve kemiğin remodellenmesi sırasında kemik yüzeyleri üzerinde bulunur. Ancak kemik yüzeylerini tamamen örtmezler. Büyüme ve çoğalma yetenekleri vardır. Aktif olarak büyüyen fetal kemiklerde daha büyük ve çok sayıdadırlar. Uyarı ile aktif salgı hücrelerine, osteoblastlara dönüşürler. Osteoprojenitör hücreler osteositlerle gap junctionlarla ilişki kurduklarından kemik matriksindeki osteositlerin beslenmeleri ve yaşamlarını sürdürmelerini sağladıkları da düşünülmektedir. Mezenşimal hücrelerden köken almalarına rağmen, yağ hücresi, kondroblastlar ve fibroblastlara dönüşebilirler (38).

2.3.1.2. Osteoblastlar

Osteoprojenitör hücrelerden köken alan ve kemiğin destek matriksi olan **osteoid**'in üretiminden sorumlu olan farklılaşmış kemik hücreleridir, bölünmezler. Osteoid içinde inorganik tuzların depolanması ile sert ve bükülemez özellikte kemik şekillenir. Osteoid, glikozaminoglikanlardan (kondroitin sülfat ve keratan sülfat), kalsiyumu bağlayan **osteokalsin** ve sialoprotein glikoproteinlerinden ve tip I kollajen fibrillerden oluşur. Osteoblastlar, matriks kalsifikasyonu ile de ilgilidirler. Kalsifikasyon, osteoblastların 50-250 nm çapında, membranla çevrili matriks veziküllerini salgılamaları ile başlar. Veziküller alkalin fosfataz'dan (ALP) zengindir ve sadece hücrenin kemik matriksini ürettiği evrede aktif olarak salgılanır. Veziküller hücre zarından küçük yuvarlak çıkıntının tomurcuklanması ile matriks içine bırakılır.

Osteoblastlar, kendi sentezledikleri komşu osteoid (mineralize olmamış matriks) içine uzanan çok ince sitoplazmik uzantılara sahiptir. Uzantılar komşu osteoblast hücre uzantıları ve komşu osteositlerle gap junctionlarla ilişki kurarlar. Daha sonra mineralize olan kemik içinde osteositlere dönüşürler (38, 39).

2.3.1.3. Osteositler

Olgun kemik hücreleridir. Kemik matriksinin devamından sorumludurlar. Matriksi sentezleme yanında resorbe de edebilirler. Her osteositin çevresindeki matriksin küçük bir alanını beslediği düşünülmektedir. Kan kalsiyumunun dengede tutulmasına da yardımcı olurlar (38, 39).

2.3.1.4. Osteoklastlar

Kemik resorbe etme fonksiyonunu üstlenmiş, büyük ve çok çekirdekli hücrelerdir. Monosit kökenlidirler. Aktif halde, kemik resorpsiyonunun olacağı kemik yüzeyine direkt olarak uzanır. Aktivitesinin bir sonucu olarak kemikte Howship lakünasını oluşturur. Kollajenazı içeren hidrolitik enzimler, matriksin organik bölümünün sindirimini sağlar. Sindirimden önce veya aynı anda matriksin dekalsifikasyonu gereklidir. Dekalsifikasyon, tırtıklı kenar membranlarından organik asitlerin salgılanması ile gerçekleştirilir. Osteoklastlar genellikle kemikte yeniden biçimlenmenin (remodellenme) olduğu alanlarda görülür. Paratiroid hormonundaki artış, osteoklast aktivitesini artırarak kemik geri emilimini uyarır. Buna karşın, kalcitonin osteoklast aktivitesini azaltır (38, 39).

2.3.2. Kemik Hücrelerine Etkili Olan Faktörler

2.3.2.1. Paratiroid Hormon (PTH)

PTH, osteoklastik aktiviteyi sitümüle ederek serum Ca iyon seviyesini artırır. Kemikte artan resorbsiyon, kalsiyum iyonlarının kana verilmesi ile sonuçlanır. Ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu, herhangi bir başka hormona ve sinire gerek duymadan direkt olarak paratiroid bezleri üzerine etkilidir. Buna ek olarak PTH, böbreklerden kalsiyum iyon kaybını azaltır. Vitamin D'nin aktivasyonunu uyararak, ince barsaklardan kalsiyumun absorpsiyonunu da artırarak kan kalsiyum seviyesini artırabilir. Osteoklastlarca yürütülen kemik resorpsiyonu ile üretilen kan Ca'nun yükselmesi, serum fosfat iyonlarındaki artış ile uyum göstermez. Çünkü PTH aynı zamanda böbreklerden fosfat iyon atılımını da sitümüle eder (38, 39).

2.3.2.2. Vitamin D

Vitamin D esas olarak deride güneş ışığına maruz kalınmasıyla üretilen veya besinlerle (yumurta sarısı, balık yağı, bitkiler) direkt alınan yağda çözünen bir steroid hormon prekursorüdür. Vitamin D biyolojik olarak etkisizdir ve aktif 1,25 dihidroksi vitamin D haline gelmek için karaciğer ve böbrekte iki ardışık hidroksilasyon geçirmelidir (40). Vitamin D3 (kolekalsiferol) ve vitamin D2 (ergokalsiferol) vitamin D'nin en önemli iki formudur. Vitamin D3'ün aksine vitamin D2 besinlerle alınmalıdır (41).

D vitaminin en önemli etkisi kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı üzerinedir. Ayrıca D vitamini hormon gibi fonksiyon görenek kolon kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri gibi kanserleri, Multipl Skleroz, Tip 1 Diyabet, Crohn Hastalığı, Metabolik Sendrom gibi otoimmün hastalıkları ve tüberkuloz gibi enfeksiyon hastalıklarını önlemede anahtar rol oynamaktadır (42).

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. D vitamini eksikliği 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'den az olması olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde osteomalaziye yol açan kemik demineralizasyonuna neden olur. Aktif vitamin D'nin (1,25(OH)₂-D₃) temel görevi barsaktan kalsiyum emilimini artırmaktır. Osteoblastlarda alkalin fosfataz (ALP) ve osteokalsin sentezini artırır. PTH sentezi ve salınmasını da artırır. Bu yolla kemik yıkımını uyarıcı etkisi vardır. Aynı zamanda böbrekten kalsiyum kaybını azaltır (42).

2.3.2.3. Kalsitonin

Osteoklast aktivitesi ve kemik resorpsiyonu tiroidin C hücrelerince üretilen bir hormon olan kalsitonin ile inhibe edilir. Kalsitonin, parathormonu antagonize eder ve yüksek serum kalsiyum seviyesine yanıt olarak salgılanır (38).

2.3.2.4. Glukokortikoidler

Fazlalığı kemik yapımını baskılayarak kemik kütlesini azaltır. Ayrıca PTH reseptör sayısını ve G protein miktarını artırarak PTH'a olan duyarlılığı artırır (38).

2.3.2.5. Gonadal hormonlar

Hem erkek gonadal hormonları (androjenler) hem de dişi gonadal hormonları (östrojenler) kemik yapımını uyarırlar. Bu hormonlar kemikleşme merkezlerinin ortaya çıkışı ve gelişim zamanlarını etkilerler. Osteoblast, ve osteoklastlarda östrojen reseptörlerinin olması, östrojenin kemik hücrelerine doğrudan etkili olduğunu düşündürmektedir (38, 39).

2.3.2.6. Tiroid hormonları

Hipertiroidide kemik yıkımı kemik turnover'ı lehine artmıştır ve yıkım oranı tiroid hormon seviyeleri ile ilişkilidir. Hipotiroidizmde ise aksine kemik mineral yoğunluğu artar. Bunların mekanizması çok açık değildir. Ancak osteoblastik hücrelerde tiroid hormonu reseptörleri bulunduğu gösterilmiştir (43, 44).

2.3.2.7. Büyüme hormonu

Osteoblastlar için mitojenik olan insuline-benzer büyüme faktör I' in (IGF-I) üretimini artırır ve özellikle epifizyal kıkırdakları uyararak kemiğin uzamasını sağlar. TGF-3 ve BMP kemik yapımını artırır (38, 39).

2.3.2.8. Sitokinler

Enflamasyon ve immün 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 (38, 39).

2.3.3. Kemik Yapım Belirteçleri

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

2.3.3.1. Alkale fosfataz (ALP)

Serum ALP aktivitesi en sık kullanılan kemik yapım belirleyicisidir. Barsak, plasenta ve kemik-karaciğer-böbrek olmak üzere üç farklı genden kaynaklanan izoenzimler şeklinde bulunur. Hepatobiliyer ve kemik kaynaklı hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılır. 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 çocuklarda % 80 kemik kaynaklıdır (45, 46).

2.3.3.2. Osteokalsin (OC)

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 ve kan dolaşımına katılır. Buna göre kemik yapının bir göstergesi olan serum osteokalsin düzeyi, özellikle osteoporoz gibi çeşitli kemik metabolizma hastalıklarında kemik döngüsü ile ilişkilendirilir (47, 48).

Osteokalsin biyosentezi vitamin K ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e gereksinim gösterir. Osteokalsinin posttranslasyonel karboksilasyonunda bir kofaktör olarak K vitaminin hayati rolü iyi tanınan bir kavramdır. Bu karboksilasyon sürecinde, glutamat (Glu) artıkları gama-carboxyglutamate'a (GLA) çevrilir. GLA-proteinlerinin hepsinin ortak özelliği; fonksiyonları için temel olan kalsiyuma yüksek afiniteleridir (9, 10, 54). İnsan kemiği içinde en bol bulunan non-kollajenöz protein olan osteocalcin, 49 aminoasitten oluşur ve bunların üçü GLA'dır. 3-GLA molekülü karboksile osteokalsin (cOC) olarak tanımlanır. Yeterli karboksile osteokalsin için, osteoblasta yeterli K vitamini gerekir. K vitamini eksikliği durumunda unkarboksile osteokalsin (undercarboxylated osteocalcin) (ucOC) üretilir (9, 10).

Yaşlı insanlarda yapılan araştırmalar serum unkarboksile osteokalsin ve UCR'nin (unkarboksile osteokalsinin karboksile osteokalsine oranı ($ucOC/cOC=UCR$)) kemikteki K vitamin durumunu gösteren güvenilir ve dengeli bir marker olarak belirlemiştir (10).

Osteokalsin normal kemik mineralizasyonunun sağlanmasında gerekli olan ve Ca metabolizmasını düzenleyen hormonlar (kalsitonin, PTH, vitamin D) tarafından direkt olarak etkilenir (49).

2.3.3.3. Prokollajen tip I uç peptidleri

Tip I kollajen kemikteki başlıca kollajendir. Kemiğin organik matriksinin %90'ını oluşturur. Tip I prokollajen, kollajenin öncül formudur ve osteoblastlar tarafından hücre dışına salgılanır. Hücre dışında, tip I kollajen işlenmesi sırasında fibril yapımından önce PINP (Serum tip I prokollajenin aminoterminal propeptidi) ve PICP (Serum tip I prokollajenin karboksiterminal propeptidi) olarak ayrılır. Bu peptidler dolaşıma geçer ve kollajen kemik matriksinin en bol bulunan organik içeriği olduğundan, kemik yapımını gösteren belirteçler olarak kullanılabilir (48).

2.3.4. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü Yöntemleri

Kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için radyografik yöntemler (standart röntgen grafileleri, kemiksel radyometri, radyografik fotodansitometri) ve dansitometrik yöntemler (Single-Photon Absorbsiyometri (SPA), Dual-Photon Absorbsiyometri (DPA), Single Energy X-Ray Absorbsiyometri (SXA), Dual Energy X-Ray Absorbsiyometri (DEXA), Kantitatif Kompüterize Tomografi) kullanılmaktadır. Dual Energy X-ray Absorbsiyometri (DEXA): Diğerlerine göre daha yeni bir tekniktir. Mükemmel olmamakla birlikte osteoporozun günümüzdeki en iyi değerlendirme aracı ve öngörücüsüdür. 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 trabeküler, 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 -2.0'ın altına düşmesi durumunda osteoporoz riski söz konusudur (45, 50-52).

2.4. K Vitamini

Vitamin K kemik metabolizması ve kan pıhtılaşmasında rol alan bazı biyolojik olarak aktif proteinlerin sentezi için koenzim olarak görev yapar. Vitamin K'nın içerik olarak üç ana formu vardır:

- **Vitamin K-1** (Filokinon): Bir fitol grubu içeren yeşil yapraklı sebzelerden diyet yoluyla alınır. Vitamin K'nın doğal formu ve esas kaynağıdır. Karaciğerde metabolize olur, safra ve idrarda atılır. Yağda eriyen bir formdadır.
- **Vitamin K-2** (Menakinon): Barsak flora bakterileri tarafından üretilen, yağda eriyen doğal bir formdur. İnsan gereksiniminin daha küçük bir kısmını karşılar. Vitamin K-1 ve K-2 dihidrovitamin K adlı aktif forma dönüşür.
- **Vitamin K-3** (Menadion): Güçlü sentetik, suda eriyen formudur. Organizmaya verildiğinde menakinona alkile olur (53, 54).

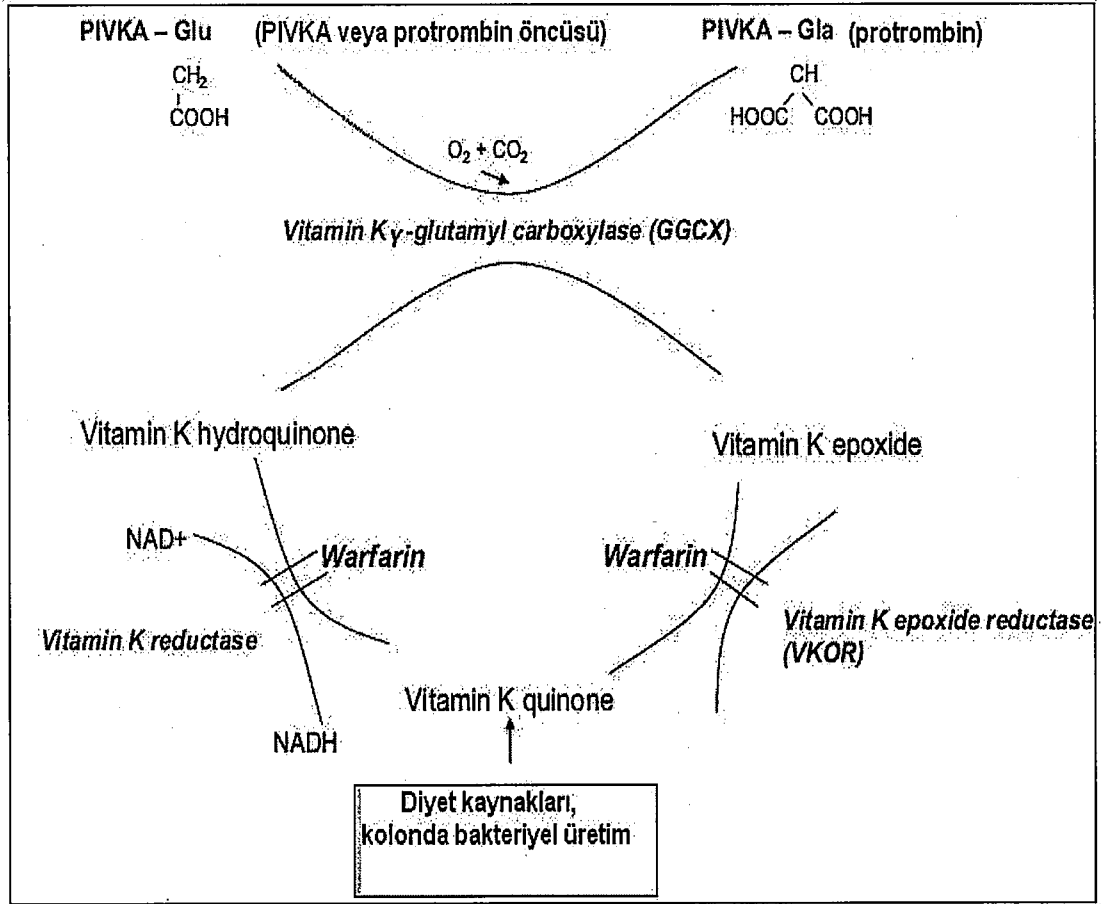
Vitamin K'nın vücut rezervi sağlıklı bireylerde tam diyet alım yokluğunda dahi bir hafta yeterlidir. Etkili emilim için normal villus yapısı yanı sıra safra tuzları ve normal yağ emilimi gereklidir. Diyet vitamin K'nın ana kaynağıdır. Diyetteki vitamin K1'in doku vitamin K-2'ye dönüşmesi barsak bakterilerine bağımlı değildir. Günlük ihtiyaç bebekler için 5-10 mcg, çocuklar için 15-20 mcg'dir (53).

Ispanak gibi yeşil yapraklı sebzeler, brokoli, brüksel lahanası, lahana, kuşkonmaz, karnabahar, yeşil fasulye ve bezelye, zeytin, zeytinyağı, soya tohumu, karaciğer, yumurta, tahıllar, mandıra ürünleri ve inek sütü zengin K vitamini

kaynaklarıdır. Pişirme vitamini uzaklaştırılmaz. Donmuş yiyeceklerde vitamin K bozulabilir (53).

Vitamin K, proteine bağlı glutamatın γ -karboksi glutamata (Gla) posttranslasyonel dönüşümü için bir elektron sağlayarak γ -glutamil karboksilaz için bir kofaktör olarak rol oynar. Bu işleyiş sırasında okside olup vitamin K_{2,3}-epoxide dönüşür. K vitamini döngüsü şekil 2.2'de görülmektedir (55).

Şekil 2.2. K vitamini döngüsü.



PIVKA: K vitamini yokluğunda meydana gelen proteinler (unkarboksile proteinler)

Gla kalıntıları, proteinlerin görev yaptıkları yerlerdeki biyolojik aktiviteleri için esansiyel olan kalsiyum bağlayıcı gruplarıdır. Gla içeren proteinler birçok farklı dokuda bulunabilirler. Bu proteinlerin bazılarının fonksiyonları hala bilinmemektedir.

Gla içeren proteinler;

- Vitamin K bağımlı koagülasyon faktörleri (F II, F VII, F IX, F X)
- Protein C, protein S, protein Z
- Osteokalsin
- Matriks Gla protein
- Gas6, prolin rich Gla protein 1 ve 2
- Conantokin G ve T (54).

Vitamin K eksikliği kalsiyumu bağlayamayan ve bu nedenle inaktif olan under karboksile proteinlerin sentezine yol açar. Bu da K vitamini bağımlı koagülasyon proteinlerinin underkarboksile formlarının (K vitamini yokluğunda meydana gelen proteinler- PIVKA) karaciğerden kana salınmasına neden olur. K vitamini eksikliğinde en çok etkilenen protrombin (F II)'dir. PIVKA II veya under karboksile protrombin subklinik vitamin K eksikliğinin bir belirtisi olarak kullanılabilir.

Diğer yağda eriyen vitaminlerin aksine vitamin K'nın vücut depoları erişkinde bile düşük (yaklaşık 1 µg/kg) ve döngüsü hızlıdır (1-2 gün). Bu nedenle, vitamin K eksikliği az alım veya malabsorbsiyon olduğu durumlarda haftalar içinde bile gelişebilir. Yenidoğan döneminde kanamalar olabilir, K vitamini profilaksisi gerekir. Hafif vitamin K eksikliği uzun dönemde kemik gelişimi ve vasküler dokuda olumsuz etkiye sahiptir. Yağ malabsorbsiyonu olan çocuklarda herhangi bir zamanda gelişebilir (53, 54).

Hem γ -glutamil karboksilaz hem de vitamin K-epoxide reduktase enzimlerindeki mutasyonun sebep olduğu otozomal resesif vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktör eksikliği tanımlanmıştır. Kumarin duyarlılığı ve rezistansı bu enzimlerin mutant allelleri ile ilişkilendirilmiştir (55).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Bireylerin seçimi ve çalışmanın şekli

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ana Bilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalında Mart 2010- Mart 2011 tarihleri arasında, ileriye dönük (prospektif) olarak, yaşları 4 ile 17 yıl arasında değişen 35 olgu çalışmaya alındı. Ancak olgulardan beş tanesi çalışma ölçütlerini karşılayamadı, 30 tanesi (16 erkek, 14 kız) çalışmanın özelliklerine uygun olarak çalışmayı tamamladı. Olgularımızın çalışmaya alınma ölçütleri aşağıda belirtilmiştir:

1. 4–17 yaş arası ilk kez antiepileptik ilaç başlanan çocuklar;
 - a. Major antiepileptik ilaçları kullanma yaş aralığı,
 - b. Kemik metabolizma hastalıkları (konjenital veya akkiz) net ayırt edilebilir yaş aralığı
2. Hangi antiepileptik ilaç (AEİ) olduğuna bakılmaksızın monoterapi alanlar,
3. Fizik aktivite kısıtlılığı olmayan ve fizik aktivitesini engelleyecek mental retardasyonu, kas ve iskelet sistemi hastalığı olmayanlar,
4. Beslenme problemi ve güçlüğü olmayanlar,
5. Büyüme ve gelişme bozukluğu yapan hastalığı olmayanlar,
6. Kemik metabolizmasını etkileyecek başka ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya alındı.

Epilepsi dışında diğer hastalıklara ait sistemik bulguları olanlar (karaciğer, endokrin, renal veya kardiyak hastalıklar), daha önce geçirilmiş hastalığı olanlar ve öyküsünde her hangi bir antiepileptik tedavi alanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

Kontrol grubu, endokrin bozukluk öyküsü ve kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir hastalık bir hastalık bulgusu taşımayan, büyüme ve gelişme bozukluğu olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, farklı sebeplerle genel çocuk polikliniğine başvuran benzer yaş grubundaki epileptik olmayan çocuklar arasından randomize olarak seçilen 25 (12 erkek, 13 kız) çocuktan oluşturuldu.

Epilepsi ve kontrol grubu olarak seçilen olguların ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınarak çalışmaya dâhil edildi.

Tüm olguların, başlangıçta ve bir yıllık izlem süresi sonunda yaşı, vücut ölçüleri (kilo, boy, yaşa göre ağırlık ve boy), öykü ve nörolojik muayeneleri, nöbet tipi, kullandığı ilaçlar ve dozları kaydedildi. Hastaların nöbet tipi, öyküsü, muayene bulguları, laboratuvar ve EEG bulguları değerlendirilerek ILAE 1989 sınıflamasına göre tanıları kondu (24). Olgularımızın aldıkları tanılara göre seçilen antiepileptik ilaçları bir yıl süre ile kesinti olmaksızın, uygun teropatik dozlarda, düzenli olarak kullanmalarına dikkat edildi. Olgularımızda kullanılan antiepileptik ilaçların başlangıç dozlarından sonra idame olarak uygulanan teropatik dozları;

Valproat: 20 mg/kg/gün,

Karbamazepin: 20 mg/kg/gün idi ve 12 saat ara ile (2x1), peroral yoldan, tablet veya suspansiyon şeklinde uygulandı.

Hastalar çalışma süresinde bir yıl içinde üçer aylık aralıklarla ilaç yan etkileri, kilo alımı, nörolojik muayene ve nöbet takibi için izlendi. Tüm olguların takip sırasında nöbetleri kontrol altında idi. Bu izlemler sırasında ilaç kullanımını aksatanlar, takibe gelmeyenler, ilacı düzenli kullanmayanlar, çeşitli nedenlerle ilaca devam etmeyenler çalışma dışı bırakıldı.

Olguların çalışma süresi içinde büyüme ve gelişmelerini, puberte dönemini de göz önünde bulundurarak değerlendirmek için “yaşa göre boy ve kilo”, “yaşa göre olmaları gereken boy ve kilo yüzdeleri” Türk çocukları için hazırlanmış ölçeklerden yararlanılarak başlangıçta ve çalışma sonunda kızlar ve erkekler için ayrı ayrı hesaplandı (56). Bu bize olgunun kendi yaşına ve cinsiyetine göre olması gereken boy ve ağırlığın yüzde kaçına sahip olduğunu, AEİ başlangıcında ve çalışmanın sonunda olması gereken boy ve kilonun ne kadarına sahip olduğunu, AEİ kullanılmasının hastanın olması gereken ölçülere ulaşmasını etkileyip etkilemediğini göstermede yardımcı olur. Ayrıca pubertenin kızlarda ve erkeklerde yaratacağı büyüme farklılıklarını kontrol grubu ile kıyaslamada hataları azaltmak için kullanılabilir bir yöntemdir.

Hasta grubunun üyeleri pubertal yaş öncesi (4-7 yaşlar arası) **pre-pubertal** ve sonrası (8-17 yaşlar arası) **pubertal** olmak üzere iki farklı yaş grubuna ayrılarak verilerin bu iki grup arasında ki dağılımı istatistiksel farklılıklar açısından incelendi.

3.2. Laboratuvar Çalışmaları

Tüm olgulara başlangıçta ve bir yıl sonra rutin biyokimya, hemogram gibi tetkikler dışında çalışma içeriğinde yer alan karboksile ve unkarboksile osteokalsin (cOC ve ucOC), alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum (Ca), fosfor (P), parathormon (PTH), D vitamini (25 (OH)Vit D3) ve kemik mineral yoğunluğu (DEXA uygulaması) bakıldı. Kontrol grubuna etik nedenlerden ötürü kemik mineral yoğunluğu bakılmadı, diğer parametreler incelendi.

3.2.1. Kan örneklerinin toplanması

Hastalardan alınan kan örnekleri açlık sonrasında olmayan, sabah ve venöz yoldan alındı. PTH, Ca, P, ALP ve rutin testler için alınan kan örneği aynı gün çalışıldı ve sonuçları alındı. Santrifuj edilerek elde edilen ayrı bir serum örneği osteokalsin (karboksile ve unkarboksile) için -70 C° 'de saklandı. Hastaların bir yıl ara ile alınan iki serum örneği ve kontrol grubu örnekleri çalışma bitiminde aynı kitlerle (karboksile ve unkarboksile osteokalsin) çalışıldı.

3.2.2. Serum karboksile ve unkarboksile osteokalsin (cOC ve ucOC)

Osteokalsinin karboksile ve unkarboksile fraksiyonları ELISA (enzime linked immun assay) yöntemi ile ticari kit (Takara Bio Inc, Japonya) kullanılarak ölçüldü. Kemikteki K vitamin durumunun bir göstergesi olarak unkarboksile osteokalsinin karboksile osteokalsine oranı UCR olarak tanımlandı.

$$UCR = ucOC/cOC$$

UCR'nin yüksek seviyeleri kemikte vitamin K durumunun azaldığını ve yetersiz K vitamini alımının olduğunun göstergesi olarak kullanıldı (9, 10). Çalışmanın başlangıcında ve bir yıllık izlem sonunda hesaplanan UCR'ler arasında ki fark Δ -UCR olarak tanımlandı.

$$\Delta\text{-UCR} = UCR_1 (\text{başlangıç}) - UCR_2 (\text{son})$$

Δ -UCR'de görülen artış zaman içinde kemik K vitamin durumunda iyileşmeyi, azalış ise kötüleşmeyi gösterir.

3.2.3. Parathormon (PTH) ve Vitamin D (25 (OH)- vitamin D₃)

PTH ve D vit, hastalardan ilaca başladıklarında ve bir yıl sonra alınan serum örneklerinde ticari kit ile (Cobas, Almanya), kemiluminesans immunolojik değerlendirme yöntemin ile bir ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) cihazında (Cobas e 601: Roche, Almanya) çalışıldı. Çocuklar için PTH serum normal değerleri 2 yaş ile 18 yaş arası için 9-65 pg/mL kabul edildi (57).

3.2.4. Kalsiyum (Ca) ve Fosfor (P)

Serum örneklerinden kalsiyum (Ca): indirek iyon selektif elektrot (İSE), fosfor (P): colorimetrik assay yöntemleri ile Beckman Coulter LX-20 Otoanalizörü kullanılarak ölçüldü. Kalsiyum normal aralığı çocukluk döneminde 8.8-10.8 mg/dL'dir. Fosfor için normal sınırlar;

4-11 yaş : 3.7-5.6 mg/dL

12-15 yaş: 2.9-5.4 mg/dL

16-19 yaş: 2.7-4.7 mg/dL (57).

3.2.5. Alkalen fosfataz (ALP)

Kinetik rate enzimatik yöntem ile U/L olarak Beckman Coulter LX-20 Otoanalizörü kullanılarak ölçüldü. Çıkan sonuçlar hastaların yaş ve cinsiyetine göre olması gereken normal aralıklar göz önünde bulundurularak değerlendirildi. Bu değerler tablo 3.1'de görülmektedir (57).

Tablo 3.1. Alkalen fosfatazın yaşa ve cinsiyete göre normal değerleri.

Yaş aralığı	Erkekler	Kızlar
1-9 yaş		145-420 U/L
10-11 yaş		130-560 U/L
12-13 yaş	200-495 U/L	105-420 U/L
14-15 yaş	130-525 U/L	70-230 U/L
16-19 yaş	65-260 U/L	50-130 U/L

3.3. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri

Hastaların kemik yoğunluğu ölçümlerinde DEXA (Dual Energy X-Ray Absorbtiometri) Hologic QDR-4500 (Hologic Inc., Waltham, USA) cihazı kullanıldı. Ölçümler AEİ kullanmaya başladıklarında ve çalışma sonunda hastaların lumbal vertebralarından (L1-L4) yapıldı. Alınan sonuçlardan hastaların AEİ başlangıcında ve bir yıl sonrasında ki kemik mineral yoğunluğu (g/cm^2) ve z- skorları elde edildi.

3.4. İstatistik Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama ve standart deviasyon (\pm SD) olarak verildi. Araştırma grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Araştırma ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmada ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. DEXA, UCR, biyokimyasal değişkenlerin (PTH, D vitamini, Ca, P, ALP) arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile analiz edildi. $P < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Yerel etik kurulun 30.09.2009 tarih, B.30.CUM.O.1H.00.00/06 sayı ve 2009-09/05 numaralı kararı ile “Antiepileptik ilaç kullanan çocuklarda vücut K vitamin durumunun kemik metabolizması üzerine olan etkileri” adlı çalışmaya onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 olgunun (16 erkek, 14 kız) yaş ortalamaları 9.76 ± 4.6 yıl (4-17 yaş), kontrol grubundaki 25 olgunun (12 erkek, 13 kız) yaş ortalamaları ise 10 ± 4.1 yıl (4-17 yaş) idi. Prepuberte yaş grubunda (yedi yaş ve altında) olanlar hasta grubunda 13 (6 kız, 7 erkek), kontrol grubunda 7 (3 kız, 4 erkek) kişi idi.

Hasta grubunda ki olgularımızın 19'u generalize nöbet ve bilinç değişikliği, ikisi dalma nöbetleri, iki tanesi kusma ve bilinç değişikliği, altı tanesi baş ağrısı ve bir tanesi de katılma sonunda bilinç kaybı yakınmaları ile başvurdu. Hepsine idiopatik jeneralize epilepsi tanısı kondu. Olgularımızın 25'i (%83.3) valproat, beşi karbamazepin (%16.6) olmak üzere bir yıl süreyle antiepileptik ilaç kullandılar (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta grubunun cinsiyet ve kullandıkları antiepileptik ilaçların dağılımı.

	Kız (n=) %	Erkek (n=) %	Toplam
Valproat (VPA)	11 (%36.6)	14 (%46.6)	25 (%83.3)
Karbamazepin (CBZ)	3 (%10)	2 (%6.6)	5 (%16.6)
Toplam	14 (%46.6)	16 (%53.3)	30 (%100)

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, ağırlık, boy, ağırlık ve boy yüzdeleri, biyokimyasal belirteçler (Ca, P, ALP, PTH ve D vitamini) açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Karboksile osteokalsin ve unkarboksile osteokalsin değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Ancak bu yükseklik istatistik olarak önemsizdi ($p>0.05$). UCR değeri ise kontrol grubunda yüksekti ($p>0.05$). Hastaların AEİ başlangıcındaki durumu ile kontrol grubunun yaş, ağırlık, boy, yaşına göre olması gereken ağırlık ve boy yüzdeleri ile laboratuvar sonuçlarının dağılımı tablo 4.2.'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve biyokimyasal ortalama sonuçlarının karşılaştırılması.

	Hasta Grubu* (n=30)	Kontrol Grubu (n=25)	P Değeri***
Kız (n)	14	13	
Preadelosan (7 yaş ve altı)	6	3	
Erkek (n)	16	12	
Preadelosan (7 yaş ve altı)	7	4	
Yaş (yıl)	9.7 ± 4.6	10 ± 4.1	>0.05
Ağırlık (kg)	32.3 ± 16.5	35.34 ± 16.4	>0.05
Boy (cm)	132.0 ± 27.0	133.8 ± 22.9	>0.05
Yaşa göre ağırlığın yüzdesi (%)**	90.6 ± 15.85	93.9 ± 9.2	>0.05
Yaşa göre boy'un yüzdesi (%)**	97.2 ± 5.1	98.23 ± 3.3	>0.05
Kalsiyum mg/dL	9.5 ± 0.5	9.5 ± 0.4	>0.05
Fosfor mg/dL	4.4 ± 0.5	4.0 ± 0.6	>0.05
Alkalen Fosfataz U/L	199.7 ± 66.3	175.3 ± 80.5	>0.05
Parathormon pg/mL	53.6 ± 28.6	44.8 ± 16.3	>0.05
D vitamini pg/mL	14.7 ± 4.8	13.8 ± 5.8	>0.05
Karboksile OK (cOC) ng/mL	14.4 ± 6.2	7.5 ± 4.0	>0.05
Unkarboksile OK (ucOC) ng/mL	8.6 ± 0.3	6.8 ± 2.6	>0.05
UCR (ucOC/cOC)	0.8 ± 0.7	0.87 ± 0.7	>0.05

* Hasta grubunun başlangıç değerleri

** Türk çocukları için hazırlanmış cetvellere göre kendi yaşı için olması gereken boy ve ağırlığın yüzde kaçına sahip olduğunu gösterir (56).

*** Mann-Whitney U testi

Hasta grubunda, AEİ başlangıcında ve bir yıl sonra alınan sonuçlar karşılaştırıldığında hastaların boy ve ağırlıklarının arttığı görüldü. Bu artışlar boy için yaşlarına uygun “yaşa göre boy yüzdeleri” ortalamaları arasında anlamlı bir fark yaratmayacak şekildeydi. Ağırlık için ise olması gereken “yaşa göre ağırlık yüzdelerinin” üzerinde bir artış söz konusuydu ($p=0.002$).

Biyokimyasal belirteçlerden Ca’un ilk test sonuçlarına göre ikinci değerlerinde hafif bir artma vardı. PTH, P, ALP ve D vitamini seviyeleri AEİ kullanımından bir yıl sonra bakılan testlerde başlangıç değerlerine göre azalma gösterdi. Buna rağmen çalışma süresinde AEİ başlangıcında ve bir yıl sonrasında bakılan Ca, P, ALP ve PTH değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). D vitamin değerlerindeki azalma istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p= 0,018$).

Hastaların kemik mineral yoğunluğu ortalamaları ilk ölçümlere göre daha yüksek bulundu. KMY’nun başlangıçta ve bir yıl sonra DEXA ile ölçülen değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında bu artış anlamlı bulundu ($p<0.001$). DEXA ölçümlerine göre her hasta için hesaplanan z-skor ortalamalarının da KMY değerleri ile paralel olarak arttığı görüldü. Ancak hastaların yaş ayrımı yapılmadan bakılan z-skorları ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi ($p>0.05$). Hasta grubunun AEİ başlangıcında ve bir yıl sonraki laboratuvar ve DEXA sonuç değerlerinin dağılımı tablo 4.3’de görülmektedir.

Tablo 4.3. Hasta grubunda başlangıç ve çalışma sonu ortalama değerlerinin dağılımı.

	BD (n=30)	SD (n=30)	P Değeri
Boy (cm)	132 ± 27	136.5 ± 25.1	
*YGB (%)	97.2 ± 5.1	97 ± 4.1	>0.05
Ağırlık (kg)	32.3 ± 16.4	36.2 ± 17.2	
*YGA (%)	90.6 ± 15.8	93.3 ± 15	0.002
Ca mg/dL	9.4 ± 0.4	9.5 ± 0.2	>0.05
P mg/dL	4.5 ± 0.5	4.2 ± 0.8	>0.05
ALP U/L	199.6 ± 66.0	180.7 ± 68	>0.05
PTH pg/mL	54.6 ± 28.5	50.09 ± 31.0	>0.05
D vitamini pg/mL	14.7 ± 4.8	12.2 ± 7.6	0.018
KMY ** g/cm²	0.605 ± 0.15	0.644 ± 0.16	<0.001
Z- Skorları	-0.68 ± 1	-0.46 ± 1.2	>0.05
Karboksile Osteokalsin (cOC) ng/mL	14.4 ± 6.2	14.0 ± 5.6	>0.05
Unkarboksile Osteokalsin (ucOC) ng/mL	8.6 ± 0.3	8.1 ± 1.3	>0.05
UCR (ucOC/cOC)	0.8 ± 0.7	0.7 ± 0.5	>0.05

* Yaşa göre boy (YGB) ve ağırlığın (YGA) yüzdesi

**Kemik mineral yoğunluğu

Başlangıç-sonuç değerlerinin yaşa göre dağılımı, hasta grubu **pre-puberte** (7 yaş ve altı) ve **puberte** (7 yaş ve üzeri) olmak üzere iki ayrı yaş grubuna ayrılarak da yapıldı.

Biyokimyasal belirteçlerin pre-puberte ve puberte gruplarına göre dağılımı yapıldığında Ca ve P değerlerinin ortalamaları her iki grupta da benzerdi ve fark yoktu (p>0.05).

ALP değerleri puberte grubunda belirgin olmak üzere (p=0.05) her iki grupta da azalma gösterdi.

PTH değerlerinde pre-puberte de hafif azalmaya karşın puberte grubunda hafif bir artış görüldü. Ancak her iki durumda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Pre-puberte grubu hastalarında D vitamini başlangıç değerlerine göre hafif bir azalma gösterdi ($p>0.05$). Puberte grubu hastalarında ise başlangıç değerlerine göre D vitamini seviyelerinde belirgin bir azalma vardı ($p=0.02$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Pre-puberte ve puberte yaş grubunda biyokimyasal belirteçlerin başlangıç ve çalışma sonu değer ortalamalarının dağılımı.

	Prepuberte (4-7 yaş)			Puberte (7-17 yaş)		
	BD* (n=13)	SD* (n=13)	P Değeri	BD* (n=17)	SD* (n=17)	P Değeri
Ca mg/dL	9.4 ± 0.6	9.6 ± 0.3	>0.05	9.6 ±0.4	9.5 ± 0.3	>0.05
P mg/dL	4.7 ± 0.4	4.7 ± 0.8	>0.05	4.2 ± 0.5	4.0 ± 0.8	>0.05
ALP U/L	181.7 ± 58.7	177.8 ± 54.3	>0.05	213.4 ± 70.0	193.3 ± 79.5	<0.05
PTH pg/mL	53.7 ± 36.7	41.8 ± 23.4	>0.05	55.4 ± 21.6	56.4 ± 35.7	>0.05
D vitamini pg/mL	16.3 ± 5.0	15.4 ± 8.2	>0.05	13.5 ± 4.4	9.7 ± 6.4	0.02

* **BD:** Başlangıç değerleri, **SD:** Sonuç değerleri,

Pre-puberte ve puberte yaş grupları test edilen değerler açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında kemik mineral yoğunluğunun her iki grupta da anlamlı arttığı görüldü ($p<0.01$). Ortalama z-skorlarına bakıldığında her iki grupta da artış olduğu görüldü. Başlangıç ve sonuç değerleri arasındaki bu artış pre-puberte grubunda daha fazlaydı ve istatistiksel olarak ta anlamlı idi ($p=0.039$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Pre-puberte ve puberte yaş gruplarında başlangıç ve çalışma sonu değerlerinin ortalama olarak dağılımı.

	Prepuberte (4-7 yaş)			Puberte (7-17 yaş)		
	BD ^a (n=13)	SD ^a (n=13)	P Değeri	BD ^a (n=17)	SD ^a (n=17)	P Değeri
^b YGB (%)	95.8 ± 6.7	95.5 ± 4.7	>0.05	98.2 ± 3.0	97.7 ± 3.0	>0.05
^b YGA (%)	92.6 ± 11.2	95.0 ± 11.0	>0.05	88.64 ± 17.9	92.0 ± 17.7	>0.05
^c KMY g/cm ²	0.488 ± 0.06	0.523 ± 0.07	<0.001	0.694 ± 0.14	0.736 ± 0.15	<0.001
Z- skorları	-0.21 ± 0.9	0.26 ± 0.8	0.039	-1.05 ± 1	-1.02 ± 1.1	>0.05
^d cOC ng/mL	14.5 ± 6.3	15.1 ± 4.3	>0.05	14.2 ± 6.4	13.0 ± 6.5	>0.05
^d ucOC ng/mL	8.5 ± 0.4	7.6 ± 1.7	>0.05	8.6 ± 0.2	8.5 ± 0.7	>0.05
^e UCR	0.84 ± 0.8	0.6 ± 0.3	>0.05	0.83 ± 0.6	0.87 ± 0.5	>0.05
^f Δ-UCR	0.28 ± 0.8			-0.41 ± 0.6		>0.05

^a BD: Başlangıç değerleri, SD: Sonuç değerleri,

^b YGB: Yaşa göre boy yüzdesi, YGA: Yaşa göre ağırlık yüzdesi,

^c KMY: Kemik mineral yoğunluğu,

^d cOC: Karboksile Osteokalsin, ucOC: Unkarboksile Osteokalsin,

^e UCR: ucOC/cOC,

^f Δ-UCR: UCR1 ve UCR2 arasındaki fark.

Yaş gruplarına göre dağılımda “yaşa göre boy ve ağırlık yüzdeleri” puberte grubunda pre-puberte grubuna göre daha fazla artış gösterdi ($p>0.05$).

Karboksile osteokalsin pre-puberte grubunda minimal bir artış göstermesine karşın puberte grubunda azaldığı görüldü. Unkarboksile osteokalsinin pre-puberte grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da başlangıç değerlerine göre azaldığı görüldü ($p>0.05$).

UCR değerleri pre-puberte grubunda azalma, puberte grubunda ise artma gösterdi. Puberte yaş grubunda Δ -UCR'nin (UCR 1 ve 2 arasında zaman içinde görülen fark) negatif bir değer aldığı görüldü. Bu negatif değer UCR 2'nin artışından kaynaklanmaktadır ($p>0.05$).

Pre-puberte ve puberte karşılaştırmasında yaş grupları arasında “yaşa göre boy ve ağırlık”, karboksile-unkarboksile osteokalsin, Δ -UCR ve UCR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.5).

UCR sonuç değeri (UCR 2) ile çalışma sonunda alınan KMY, PTH, D vitamini, ALP ve z-skoru değerleri (2. değerler) arasında korelasyon yoktu. UCR 2'nin biyokimyasal belirteçler ve KMY ile olan korelasyon durumu tablo 4.6'da görülmektedir.

Tablo 4.6. UCR 2'nin biyokimyasal belirteçler, KMY ve z-skorları ile olan korelasyon durumu.

	ALP	PTH	D vitamini	Z-skoru	***KMY
*UCR 2 **r =	0.171	0.140	-0.321	-0,038	0.240
(n=30) p =	0.367	0.461	0.083	0,901	0.201

*UCR= Unkarboksile Osteokalsin / Karboksile Osteokalsin (ucOC/cOC)

** r = pearson korelasyon katsayısı

*** KMY: Kemik mineral yoğunluğu

Biyokimyasal belirteçleri incelendiğinde bazı hasta sonuçlarının normal kabul edilen değerlerin dışında olduğu görüldü. Normal değerlerin dışına çıkma D vitamini için 11 ng/ml altında, PTH için 65 pg/ml'nin üstünde, ALP için yaşına göre olan eşik değerinin altında (Tablo 3.1), P için bir hastada 2.7 mg/dl altında, bir hastada da 5.6 mg/dl üstünde olarak görüldü. Z-skorlarında -2.0 altındaki değerler “kronolojik yaş

için düşük kemik yoğunluğu” olarak değerlendirildiği için bu değer ve altında olan değerler anormal kabul edildi. Puberte grubunda ilk değerlerde bir hastada, ikinci bakılan değerlerde ise dört hastada z-skorları -2.0 ve altında idi. Hastalarımızın hiçbirinde Ca normal sınırların dışında değildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Prepuberte ve puberte yaş grubunda başlangıç ve çalışma sonu biyokimyasal belirteç sonuçları normal sınırlar dışında kalan hastaların dağılımı.

		Prepuberte (4-7 yaş)		Puberte (7-17 yaş)		En az ve en çok değerleri
		BD*	SD*	BD*	SD*	
D vitamini	Yüksek	-	-	-	-	4-24.3 pg/mL
	Düşük	1	4	4	10	
PTH	Yüksek	2	2	4	5	17.7-135.3 pg/mL
	Düşük	-	-	-	-	
ALP	Yüksek	-	-	-	-	72-339 U/L
	Düşük	1	-	2	1	
Ca	Yüksek	-	-	-	-	9.1-10 mg/dL
	Düşük	-	-	-	-	
P	Yüksek	-	1	-	-	2.5-5.9 mg/dL
	Düşük	-	-	-	1	
Z-skor	Düşük	-	-	1	4	< -2.0

* **BD:** Başlangıç değerleri, **SD:** Sonuç değerleri,

5. TARTIŞMA

Epilepsi toplumda %0.5-1 sıklıkta görülen çocukluk çağıının önemli kronik hastalıklarından biridir (1). Epilepsi dünya da %55-60 kadarı çocuk olan yaklaşık 50 milyondan fazla insanı etkilemektedir (25). Bu kronik hastalığın medikal tedavisi nöbet kontrolü olan hastalarda en az iki yıl sürmekte, nöbet kontrolü olmayan hastalarda ise daha da uzun sürebilmektedir. Bu süreç içinde kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ) nöbet kontrolünü sağlarken aynı zamanda bazı yan etkilere de neden olmaktadır. Valproat (VPA) hem fokal hem jeneralize nöbetlerde, karbamazepin (CBZ) fokal nöbetlerde ilk tercih edilen ilaçlar oldukları için epilepsi tedavisinde en çok kullanılan ilaçlardır. Klinikte bilinen yan etkilerine karşı hastalar belli aralıklarla kontrole çağrılmakta ve izlenmektedir. Bu izlemde AEİ'nin genellikle hematolojik yan etkileri ve karaciğer enzimlerine etkileri ön plandadır. Erişkin ve çocuk hastalarda AEİ kullanım sırasındaki yan etkilerin takibi açısından standart takip çizelgeleri henüz tanımlanmamıştır.

Büyümekte olan bir organizma olarak çocuk hastalarda AEİ'lerin uzun dönem yan etkilerinin belirlenmesi, bu yan etkilerin önlenmesi ve tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. AEİ kullanımıyla ilgili düşük kemik kitlesi büyük oranda tanı alamamakta, taranmamakta ve tedavisiz kalmaktadır. Klinisyenler olarak, 624 erişkin ve pediatrik nörolog arasında AEİ'lerin kemik sağlığı üzerine etkilerini konu alan bir farkındalık çalışmasında hastalarının kemik hastalığı taramalarını erişkin nörologların sadece %28'i, pediatrik nörologların ise %41'i raporlarında belirttikleri gösterilmiştir (60).

Kronik AEİ kullanımı vitamin D eksikliği, düşük kemik kütlesi, artan kemik fraktür riski ve artmış kemik döngüsü ile ilişkilidir. AEİ'lerin etkisi ile gelişebilecek önemli kemik metabolizma bozuklukları osteoporoz ve raşitizmdir. Altta yatan patofizyoloji çok net olarak açıklanabilmiş değildir ve muhtemelen multifaktoriyeldir. Kemik metabolizmasına ilaç etkileri hipokalsemi, hipofosfatemi, vitamin D düzeyinde düşme ve parathormon (PTH) ile alkalemi fosfatazda (ALP) artışa neden olduğu ileri sürülmüştür.

Son yıllarda AEİ'ların bilinen yan etkilerinin yanı sıra özellikle uzun dönemde kemik metabolizmasına çeşitli etkileri olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (4, 5, 7, 32, 34, 43, 44, 45, 50, 51, 58, 59, 61). Bu çalışmalarda AEİ'ların kemik metabolizmasına etkileri sitokrom p-450 enzim induksiyonu (özellikle fenitoin, karbamazepin, fenobarbital), buna bağlı olarak vitamin D'nin katabolizmasının artarak hipokalsemi ve hipofosfatemiye yol açması, PTH'a selüler cevabın inhibisyonu olarak kabul edilmektedir. Bu mekanizmalara ek olarak; VPA'nın bir hepatik enzim inhibitörü olarak, osteoklastik aktiviteyi stimüle etme yoluyla kemik mineral yoğunluğunu azalttığı düşünülmektedir. VPA tedavisi sonucu ortaya çıkan Ca seviyeleri ile ilgili çalışmalar tartışmalıdır. Fenitoin intestinal katyon transportunu ve Ca absorpsiyonunu (daha çok vitamin D'ye bağlı absorpsiyonu) azaltır (61). AEİ tedavisinin çocuklarda geçici Fankoni sendromu yarattığı, idrar Ca ve P atılımını artırdığı rapor edilmiştir (62, 63).

Ca ve P seviyeleri kemik metabolizmasının temel parçalarıdır. AEİ kullanımıyla ilgili olarak Ca ve P'da anormalliklerin bildirildiği çalışmalar tartışmalıdır ve bunların karşılaştırılması farklı çalışma düzenekleri ve yaş gruplarından dolayı zordur.

Rauchhenzauner ve ark.'nın yaptığı 87 çocuktan 40 tanesinin VPA tedavisi, 37 tanesinin de diğer AEİ (lamotrigin, sultiam, okskarbazin) kullananlar ve 41 tanede sağlıklı çocuğun alındığı çalışmada leptin, vücut yağları, ağırlık standart deviasyon skorunu non-valproat gruptan daha yüksek bulmuşlardır. Kemik resopsiyon belirteci olarak RANKL (resptor aktivatör kB ligand) ve Ca seviyeleri ise non-valproat grubunda yüksek bulunmuş. Çocukların hiç birinde vitamin D seviyeleri etkilenmemiş, kemik için protektif özellikteki leptin seviyeleri VPA grubunda yüksek bulunmuş. Sonuç olarak bu çalışma da enzim indükleyici olmayan veya çok az enzim indükleme özelliği olan ilaçlarla monoterapinin epilepsi dışında sağlık sorunu olmayan çocuklarda vitamin D eksikliğine yol açmadığı, VPA tedavisinin vücut ağırlığı, vücut yağ kütlesi ve leptin yoğunluklarının artışı ile ilişkili olduğu, PTH hormonun hafifçe artışı ile ortaya çıkan bir kemik metabolizması profili gösterdiği sonucuna varılmıştır (64).

Verotti ve ark. iki yıl CBZ tedavisi alan pre-pubertal 20 olgunun başlangıç ve 2 yıl sonrası Ca, P ve ALP değerlerini, 20 kontrol grubu ile karşılaştırmışlar; Ca ve P düzeylerinde anlamlı farklılık saptamazken, kemik ALP düzeylerinde başlangıç ve kontrol grubu değerlerine göre anlamlı yükseklik olduğunu bildirmişlerdir (65).

Voudris ve arkadaşları 47'si VPA, 37'si CBZ tedavisi alan prepubertal ve pubertal çocuk hastalarda; CBZ alanlarda (total, kemik ve karaciğer izoenzimleri) ALP, VPA alanlarda ise kemik ALP değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptamışlar. Gruplar arasında Ca ve P değerlerinde anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir (66). Bu çalışma, ilaç kullanan hastalarda ALP seviyelerinin normal olmasının AEİ'lerin kemiğe yan etkisi olasılığını dışlamayacağını, ALP'nin kemik fraksiyonunun artmış olabileceğini vurgulamaktadır. Voudris ve ark.larının bir başka çalışmasında CBZ tedavisi başlanan prepubertal 22 çocukta başlangıç, 3.ay, 6.ay ve 12. ayda serum Ca, P ve ALP düzeylerine bakılmış, Ca ve P düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmazken, total-kemik-karaciğer ALP izoenzim düzeylerinin GGT (γ -glutamil transferaz) ile birlikte anlamlı olarak yükseldiği ve bu yükselmenin karaciğerde enzim uyarılmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada ALP değerlerinin erken dönemde yükseldiği fakat 6 ve 12. aylarda bu değerlerin düşme eğiliminde olduğu ve CBZ gibi karaciğer enzim indüksiyonu yapan AEİ'lerin erken dönemde kemik metabolizmasında değişiklikler yapabileceği öne sürülmüştür (67).

Akın ve ark. en az bir yıl süre ile 25'i VPA, 28'i CBZ tedavisi alan prepubertal çocuk grubunda; serum Ca, P ve total serum ALP değerlerini, 26 olgu bulunan kontrol grubu ile karşılaştırarak anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir (68). Kumandaş ve ark. prepubertal epileptik grupta en az iki yıl süre ile 33'ü VPA, 33'ü CBZ tedavisi alan iki grup ile 22 olgu bulunan kontrol grubunu Ca ve P değerleri açısından karşılaştırdıklarında anlamlı farklılık saptamadıklarını bildirmişlerdir (34). Aynı çalışmada total serum ALP düzeylerinin CBZ alan grupta en yüksek olup kontrol ve VPA tedavisi alan gruba göre anlamlı yüksek olduğu ve VPA alan grubun total serum ALP düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Kafalı ve ark. altı aydan uzun süre 13'ü VPA, 9'u CBZ tedavisi alan pre-pubertal hasta grubunun,

serum Ca ve P değerlerini, 57 olguluk kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında anlamlı farklılık saptamadıklarını, total serum ALP düzeylerini hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulduklarını rapor etmişlerdir (51).

Erbayat ve ark. yaşları 4-18 yıl arasında, 1-6 yıl süre ile 21'i CBZ ve 15'i VPA tedavisi alan hasta grubunu, 22 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar; serum Ca ve P değerlerinde anlamlı farklılık saptamazken, CBZ alanlarda total serum ALP düzeylerinin, kontrol ve VPA tedavisi alan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir (63). Sönmez ve ark. 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 ALP değerlerine bakmışlar ve gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir (69). Giray ve ark., yaşları 5-14 yıl arasında, en az altı ay CBZ ve/veya VPA tedavisi alan 50 olguluk hasta grubunu, 40 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar; Ca, P ve ALP değerlerinde anlamlı farklılık olmadığını saptamışlardır (4). Tekgül ve ark. yaşları 3-15.5 yıl arasında değişen, iki yıl CBZ veya VPA tedavisi alan 30 olgunun başlangıç ve 2 yıl sonrası Ca, P ve ALP değerlerim, 30 olguluk kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve Ca, P ve ALP düzeylerinde anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (70). Ecevit ve ark., 1-6 yıl arasında VPA veya CBZ tedavisi alan, 7-16 yaş arasındaki hasta grubunu 31 olguluk kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve Ca, P ve ALP 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 (71). Aksoy'un 53'ü VPA, 23'ü CBZ monoterapisi alan epilepsili hastalarda yaptığı tez çalışmasında; her iki grupta da Ca ve P değerlerinin kontrol grubuna göre minimal düşük olmakla beraber anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (72).

Çalışmamızda hastaların başlangıç ve sonuç değerleri pre-puberte ve puberte grubuna göre dağılımı yapıldığında pre-puberte grubunda Ca'un minimal yükseldiği, P'un değişmediği, PTH ve ALP seviyelerinde bir azalma olduğu tespit edildi. Ancak bu değerler istatistiksel olarak farklılık göstermedi. Puberte grubunda ise Ca ve P'da minimal bir azalma gözlenmdi ($P>0.05$). ALP değerleri ise puberte grubunda istatistiksel olarak ta anlamlı bir azalma gösterdi ($p=0.05$) (Tablo 4.3 ve 4.4). Verotti, Voudis, Kafalı ve Erbayatın çalışmalarında hasta

gruplarında ALP yüksekliği vurgulanmasına rağmen çalışmamızda ALP değerleri bir yıllık ilaç kullanım süresinde pre-puberte grubunda etkilenmemiş, puberte grubunda azalmıştır (63, 65-67). Bu çalışmaların bazılarında kemik ALP izoenzimleri bakılmıştır (66). Dolaşımdaki ALP aktivitesinin çoğunluğu kemik ve karaciğer izoenzimleri ile ilişkilidir ve çocuklarda % 80 kemik kaynaklıdır (45, 46). Kemik ALP izoenzimi osteoblastik fonksiyon için yüksek bir spesifiteye sahip olmakla birlikte, genelde, karaciğer patolojisi olmayan hastalarda total ALP değerlendirmesi yeterlidir (68). Çalışmamızda bakılan total ALP düzeylerinin kemik durumunu yansıtacağını düşündüğümüz için ayrıca kemik izoenzimi çalışılmadı. Puberte grubundaki hastalarımızın altı tanesi 12-13 yaş aralığında, geri kalan 11'i ise bu yaş aralığının üstündedir. Puberte grubunda bulunan hastalarımızda ALP'nin azalması; ALP normal değerlerinin 10-13 yaş arasında en yüksek seviyede olduğu, bu yaşlardan sonra giderek azaldığı, hastalarımızın da yaşları büyüdükçe ALP değerlerinin de fizyolojik olarak azalması ile açıklanabilir (Tablo 3.1). Elliot ve ark., çalışmamıza benzer şekilde, yaptıkları çalışmada AEİ kullanımı sonucunda ALP değerlerinin zaman içinde azaldığını bulmuşlar, homosistein seviyeleri ile ALP değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (69). Çalışmamızın değerleri Akın, Aksoy, Giray, Ecevit, Kumandaş, Rauchenzauner, Tekgül ve Sönmezin çalışmalarıyla uyumludur (4, 34, 64, 70-74). Çalışmamızda hastaların yaş grubu ayrımı yapılmadan bakılan Ca, P, ALP değerleri açısından bir yıllık AEİ monoterapisi sonrasında başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$, Tablo 4.3). Literatürdeki çalışmalardan ve çalışmamızın sonuçlarından da anlaşılacağı gibi AEİ'lerin kemik metabolizmasına etkileri için sadece Ca, P ve ALP düzeylerinin osteomalazi ve kırık riskinin erken tanısı için tek başlarına yeterli olmadığı anlaşılmaktadır. Bu belirteçlerin AEİ kullanan hastalarda kemik metabolizmasının takibi için sürekli bakılması öncelikli değildir. Ancak yine de bu belirteçlerdeki olabilecek anormal sonuçların kemik metabolizması patolojisi için bir uyarı olarak ele alınması ve göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kişide vitamin D düzeyini anlamak için 25(OH)D düzeyine bakmak gerekir. Çünkü 25(OH)D yarı ömrü 2–3 hafta olan ana sirkulatuar formdur. Hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı göstermektedir (42). Serum 25OHD düzeyleri AEİ'lerin yan etkileri için yapılan çalışmaların çoğunda da vücut vitamin D durumu ölçümü için bir belirteç olarak kullanılmıştır. AEİ'lerin farklı etki mekanizmaları vücut vitamin D durumunu farklı etkilemekte ve farklı düzeyde kemik metabolizması bozukluğuna yol açmaktadır.

VPA monoterapisi alan hastalarda birçok çalışmada vitamin D düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur (50, 75-81). Bu çalışmaların aksine en az altı ay süreyle AEİ alan, erişkin ve çocuklardan oluşan 71 hastada yapılan cross-sectional bir çalışmada ortalama vitamin D seviyeleri düşük bulunmuş, hastaların yarısından fazlasında vitamin D seviyelerinin yetersiz olduğu bildirilmiştir (82). Tekgül ve ark., Nicolaidou ve ark., AEİ almadan ve VPA aldıktan üç yıl sonra bakılan vitamin D seviyelerinde bir azalma eğilimi rapor etmişlerdir (70, 83). Çalışmaların çoğunda serum PTH düzeyleri normal sınırlarda rapor edilmiştir (50, 63, 72, 75, 76, 79–81). Bu çalışmaların aksine çok az çalışmada ise serum PTH düzeylerinin azaldığı vurgulanmıştır (34, 78, 83).

CBZ kullanan hastalarda yapılan çoğu çalışmada Ca ve P düzeyleri normal bulunurken, vitamin D seviyelerinin ilaç kullanımı sonucu azaldığı bildirilmiştir (34, 78, 83–87). Bunun aksi görüşte sonuç veren çalışmalarda vardır (63, 65, 72, 73, 88, 89). CBZ'nin vitamin D metabolizmasında yarattığı etkilerin karaciğerde CYP-450 enzimi üzerinden olduğu sanılmaktadır. CBZ kullanımı ile ilişkili D vitamin eksikliği muhtemelen CYP-24'ü eksprese eden orphan nukleer reseptör pregnan X faktör (PXR) üzerinden olmaktadır. Bu enzim 25(OH)D'yi inaktif metaboliti olan kalsitroik asid'e dönüşümünü katalizlemektedir (61). Bu hipotez Kumandaş ve ark.'nın yaptığı cross-sectional, geriye dönük çalışmayla da desteklenmiştir. Bu çalışmada en az iki yıl karbamazepin alan hastalarda 25(OH)D ve lumbal KMY değerlerinde azalma gösterilmiştir. Aynı zamanda kontrol grubuna göre yüksek bulunan serum PTH değerleri ile L1-L4 vertebral KMY z-skor değerleri arasında negatif korelasyon, 25(OH)D seviyeleri ile pozitif korelasyon bulunmuştur (34). Saltık ve ark., 23'ü VPA, 13'ü CBZ kullanan

epileptik çocuklarda yaptıkları çalışmada serum 25(OH)D ve PTH düzeyleri açısından kontrol grubuyla bir farklılık bulamamışlardır (90).

Çalışmamızda bir yıllık VPA ve CBZ monoterapisi sonucunda başlangıç değerlerine göre ortalama 25(OH)D düzeylerinde anlamlı bir şekilde azalma görüldü, PTH seviyelerinde değişiklik saptanmadı. Yaş gruplarına göre yapılan dağılımda; 25(OH)D düzeylerindeki bu düşüşün pre-puberte grubuna göre pubertede ki çocuklarda daha fazla olduğu, ayrıca PTH seviyelerinde hafif de olsa bir artışın olduğu görüldü. Buna puberte grubunda, (normal değerler arasında kalmakla birlikte) başlangıç değerlerine göre hafif bir Ca ve P azalması da eşlik ettiği tespit edildi. Literatürde 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'den düşük ise D vitamin eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamin yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamin düzeyi, 150 ng/ml'den fazla ise D vitamin intoksikasyonu olarak belirtilmiştir (41, 42). Dünyanın farklı yerlerinde olan toplumlar için ırksal farklılıklar, coğrafi özellikler ve beslenme alışkanlıkları farklılıkları gibi nedenlerle 25(OH)D düzeyleri için farklı eşik değerler gerektirmektedir. Çocuklarda D vitaminin yeterliliği için tanımlanmış bir eşik değer bulunmamakla birlikte 25(OH)D düzeyinin 11 ng/ml (27.5 nmol/L)'nin altında olması D vitamini yetersizliği olarak kabul edilmektedir (91). Organizma, 25(OH)D düzeyi 11 ng/ml'nin altına indiğinde 1,25(OH)₂ D düzeyini yükseltmekte; artan aktif D vitamini etkisiyle kemiklerden Ca mobilize edilerek bir kompensasyon sağlanmakta, ancak serum Ca düzeyini normal değerlere yaklaştıran bu süreç kemik mineralizasyonunu bozmaktadır. Bu nedenlerle organizma açısından en fizyolojik durum, serum 25(OH)D düzeylerinin PTH yükselmesine neden olmayacak bir değerde bulunması ve alınan, emilen Ca miktarının yeterli olmasıdır (92). Çalışmamızın sonuçlarına göre serum Ca miktarları yeterli ve normal sınırlarda olmakla birlikte, özellikle puberte grubunda 25(OH)D düzeylerinin başlangıç değerlerine göre azaldığı ve PTH seviyelerinin artma gösterdiği gözlemlendi. Bu sonuçlar hastalarımızda ilaç kullanımına bağlı 25(OH)D düzeylerindeki düşmeye ikincil olarak kompensatuar mekanizma ile PTH'da yükselme cevabı olarak değerlendirilebileceğini ve AEİ yan etkilerinden hızlı büyüme çağındaki puberte grubu hastalarının daha fazla etkilendiğini düşündürdü.

Hastalarımızın ve kontrol grubundaki çocukların çoğunun 25(OH)D düzeylerinin literatürdeki vitamin D yetersizliği seviyelerinde olması dikkat çekmektedir. AEİ almaya başlamadan alınan değerlere göre pre-puberte grubunda bir hastada, puberte grubunda dört hastada 25(OH)D düzeyleri 11 ng/ml'nin altında bulundu. Kontrol grubunda da sekiz çocuk bu eşik değerinin altında idi. AEİ aldıktan bir yıl sonra ise pre-puberte grubunda dört, puberte grubunda ise 10 hasta eşik değerinin altındaydı (Tablo 4.10). Misra ve ark.'nın Hindistan da, en az altı ay süreyle CBZ kullanan parsiyel epilepsili 47 çocukta yaptıkları çalışmada; 25(OH)D düzeylerinin başlangıç değerlerine göre %21.7 azaldığını, ALP ve PTH'da artma görüldüğünü, Ca ve P değerlerinin de anlamlı bir şekilde etkilendiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada başlangıç 25(OH)D düzeylerinin literatürdeki çalışmalara göre oldukça düşük olduğunu (hastalarının %34'ünün 25(OH)D düzeyleri <10 ng/ml), bunun da ülkelerindeki subklinik vitamin D eksikliği prevalansının yüksekliği ile ilgili olduğu vurgulanmıştır (93). Ülkemizde de uzun süredir D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel riketsin bebek ve çocukları etkileyen önemli bir sorun olduğu, hastalığın sıklığının %1.6-19 arasında değiştiği bildirilmektedir (92, 94, 95). Mısır ve Türkiye'de ayaktan takip edilen raşitik hastalarda çevresel ve genetik faktörlerin rolünü araştıran 98 hasta ile 50 kontrol grubunu karşılaştıran bir çalışmada; Türk raşitik çocuklarda ortalama 25(OH)D düzeyleri 10.1 ng/ml, kontrol grubunda ise 25.5 ng/ml bulunmuştur (96). Bu çalışmanın kontrol grubunun değerleri bizim kontrol grubumuzun değerlerinin neredeyse iki katına yakındır (13.8 ng/ml). Gültekin ve ark., Sivas'ta, sosyoekonomik düzeyi farklı iki gruba ayrılan sağlıklı çocuklarda 25(OH)D düzeylerinin tarandığı bir prevalans çalışmasında; sosyoekonomik düzeyi düşük olan grupta 25(OH)D düzeyleri 7.0 ng/ml, sosyoekonomik düzeyi iyi olan grupta ise 12.27 ng/ml bulunduğu, kız çocukların (özellikle adolosan döneminde) erkeklere göre daha fazla etkilendiği, bu durumun beslenme alışkanlıklarıyla ve güneş ışığından yeterince yararlanamama ile ilgili olduğu bildirilmiştir (96). Bu iki çalışma bölgesel farklılıklar için çarpıcı bir örnek oluşturmaktadır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun 25(OH)D düzeyleri ortalama olarak sırasıyla 14.7 ve 13.8 olarak bulundu ($p>0.05$). Bölgemizde yapılan bu çalışma ile çalışmamızın sonuçları hem hasta grubu başlangıç

değerlerinde hem de kontrol grubunda 25(OH)D düzeylerinin benzer şekilde düşük bulunması nedeniyle paralellik göstermektedir. Yani D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets bölgemiz için hala devam eden bir sorun olarak gözükmektedir. AEİ kullanımını genel olarak düşük seviyelerdeki 25(OH)D düzeylerinin daha da (özellikle puberte grubunda) düşmesine katkıda bulunmuş, ortalama 9.7 ng/ml seviyesine indirmiştir.

Kemikte kırılabilirlik veya dayanıklılık kemiğin yapısındaki düzen ve mineral madde (Ca, P) miktarı ile orantılıdır. Lokal bir patoloji veya sistemik bir hastalık sonucu kemiğin birim alanındaki mineral madde azlığı hacimsel KMY ile yüksek uyumluluk gösterir. DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) günümüzde en çok tercih edilen ve altın standart kabul edilen bir yöntemdir. Yöntemin yüksek hassasiyet ve doğruluğa sahip olması, hastaların düşük radyasyon dozuna maruz kalması ve işlemin kısa sürede tamamlanması çocukluk çağında kullanım için önemli avantajlar sağlar (97). DEXA ile ölçülen KMY'nun gelecekteki kırık olasılığını öngörme değeri çok yüksek olup, lumbal vertebralarda KMY'daki her bir standart sapma azalması kırık riskinde 2.3 kat artışa neden olmaktadır. Erselcan ve ark. 2009 yılında, ülkemizde yapılan KMY ölçümlerini standardize etmek için "kemik mineral yoğunluğu ölçümü uygulama kılavuzu" yayınlamıştır (98). AEİ kullanımını KMY ölçüm endikasyonları içinde yer almaktadır. Bu kılavuza göre;

- Çocuklar için önerilen bölge lumbal vertebralarda ve kafa hariç tüm vücut dansitesidir. Mümkün olduğunca ölçüm L1-L4 vertebralarda kapsamalıdır.
- Çocuk ve adolesanda takip aralığı en az altı ay olmalıdır.
- Fraktür riski değerlendirmesinde T-skorları verileri 60 yaş ve üstü hasta grubundan elde edilmiştir. Çocuklarda kullanılmamalı, bunun yerine z-skoru kullanılmalıdır.
- Çocuklarda fraktür riski ile ilişkili KMY değerleri henüz belirsizdir.
- Z-skoru -2.0 altında ise "kronolojik yaş için düşük kemik yoğunluğu" veya yaş için beklenenden düşük KMY" olarak yorumlanır.

Çalışmamızda KMY ölçümlerinde altın standart olan DEXA kullanıldı. AEİ kullanan hastalarımızın lumbal 1. ve 4. vertebra arasında ki dört vertebraından ölçüm alındı. Bu ölçüm sonuçlarına göre hastalarımız için KMY ve z-skorları değerlendirildi. Etik nedenlerden ötürü kontrol grubuna DEXA uygulanmadı, hastaların DEXA verileri başlangıç ve sonuç değerler olarak bir yıl arayla alınan iki ölçüm yaşlarına göre olan referanslarla ve kendi aralarında kıyaslandı.

VPA ile çocuklarda ve erişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda femur boynu ve lumbal vertebradan bakılan KMY değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (7, 63, 70, 72, 76, 78, 79). Buna karşın pek çok yazar uzun süre VPA kullanan epileptik hastalarda KMY'da anlamlı bir azalmaya dikkat çekmektedir (34, 51, 62, 69, 75, 99, 100). Bu çalışmalar genellikle femoral boyun, radius ve lumbal vertebra gibi birçok farklı yerden alınan ölçümlerin kontrol grubuna göre karşılaştırma ile oluşmuştur. Benzer sonuçlar erişkinlerde de tanımlanmıştır (69, 81). Farhat ve ark. çalışmasında; erişkinlerdeki total vücut KMY'nu genç erişkinlerle kıyasladığında daha düşük bulmuş, çocuklarda ise vertebral KMY'nu total vücut KMY'dan düşük bulmuştur (101). Sheth ve ark. ise aksiyal (2., 3. ve 4. vertebra) ve apendikuler (distal radius) KMY ölçümlerini en az 18 ay VPA kullanan çocuklarda bakmış, sırasıyla aksiyal bölgelerden KMY'de %14 apendikuler bölgelerden %10 azalma göstermişlerdir (62). Bir başka çalışmada altı aydan fazla VPA alan çocuklar tedavi almayan çocuklara göre femoral boyundan bakılan KMY'da %31.9 azalma görülmüştür (73). Bu çalışmalar sonucunda, uzun süre VPA tedavisinin erkek ve kız çocuklarda osteopeniye yol açabileceği kanaati oluşmaktadır (50, 55, 100, 102). VPA bir doz cevap ilgisi göstermektedir. Bununla birlikte son çalışmalar VPA monoterapisinin fenitoin ve CBZ tedavisi alanlara göre kemik belirteçlerini ve KMY'nu daha az etkilediklerini göstermektedir (69, 103). VPA'nın kemik yan etkileri CYP-450 sistemi indikatörü olmadığı için vitamin D metabolizmasıyla açıklanamaz. Bunun yerine osteoklast aktivitesini stimüle ederek kemik döngüsünde yapım ve yıkım dengesini bozduğu ve bu şekilde kemik kaybına neden olduğu düşünülür (103).

Coppola ve ark.'nın, çocuklar, adolosanlar ve genç erişkinlerden oluşan, yaşları 3 ile 25 yaş arasında değişen, en az iki yıldır mono veya politerapi

şeklinde AEİ kullanan 96 hasta ve 63 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada; KMY değerlerini z-skor değerlerini kontrol grubundan düşük bulmuşlar, anormal KMY ile düşük fizik aktivite, uzun süren AEİ alımı, şiddetli mental retardasyon arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır (6).

Kumandas ve ark. ile Kim ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda CBZ'nin lumbal vertebra ölçümleri ile KMY'da azalmaya yol açmasının düşük vitamin D seviyeleri ile ilişkili olduğunun görüldüğünü bildirmiştir (34, 78). CBZ monoterapisinin kemik mineral dansitesine anlamlı bir etki yapmadığını gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır (51, 63, 70). Bunlara karşın altı cross-sectional ve iki longitudinal çalışmada vitamin D seviyeleri ile KMY azalması arasında korelasyon olmadığı ve CBZ'nin kemiğe olası etkilerinin D vitamini metabolizması ile açıklanamayacağı ileri sürülmüştür (50, 72, 75, 87, 99, 102, 104,105). Bu mekanizma insan kemik hücrelerini büyümesini azaltan, en azından CBZ'nin kemik hücre proliferasyonu üzerine olan direk etkisinin bir parçası olabilir. CBZ tedavisi kemik döngüsünü artırır ve bu değişiklikler serum PTH ve vitamin D metabolit seviyelerinden bağımsızdır. Sonuçta; CBZ, serum 25(OH)D düzeylerinin azalmasına, sekonder hiperparatiroidizm ve artmış kemik döngüsüne neden olur. Kemik üzerine etki mekanizmaları D vitamininin katabolizmasının artması ve kemik hücre fonksiyonlarına direk etki ve vitamin D mekanizmasından bağımsız olarak ileumdan Ca emilimini inhibe etmek gibi multiple şekillerde olabilir (103).

Çalışmamız sonuçlarına göre hastaların bir yıl arayla bakılan başlangıç ve sonuç KMY'lerinde azalma görülmedi, hem pre-puberte hem de puberte yaş grubunda istatistikî olarak da anlamlı bir artış görüldü. Bu artış çocukların bir yıllık süre içinde fizyolojik büyümelerinden kaynaklanan beklenen bir artıştır. Hastaların yaşına göre olması gereken boy yüzdelerinin hem pre-puberte hem de puberte yaş grubunda anlamlı bir değişiklik göstermemesi de bu durumu desteklemektedir (Tablo 4.5). Bunun anlamı; AEİ kullanan hastalarımızda boy ve ağırlık açısından büyüme düzeyleri etkilenmemiştir. Çalışma süreci içerisinde kullanılan AEİ'ler hastalarımızda 25(OH)D düzeylerinin azalmasına neden olmasına rağmen KMY'daki artışı engellemediği görülmektedir. Aynı zamanda 25(OH)D düzeylerinin azalması ile KMY arasında anlamlı bir korelasyon da bulunamamıştır (Tablo 4.11). Bu durum Tsukahara, Tekgül, El-Hajj Fuleihan,

Andress, Vestergaard, Chou, Akın, Kafalı, Erbayat ve Aksoy'un çalışmalarındaki sonuçlarla benzerdir (50, 51, 63, 70, 72, 74, 75, 87, 99, 102, 104,105). Kumandaş ve Kim'in çalışmalarında CBZ ve VPA kullanımının 25(OH)D düzeylerinin azalmasına yol açması ve KMY'da düşüş göstermesi çalışmamızın bulguları ile örtüşmemektedir (34, 78).

Hastalarımızda AEİ kullanımına rağmen KMY'da görülen bu artış etik nedenlerle kontrol grubuyla kıyaslanamamıştır. Dolayısıyla KMY'daki artışın hastaların AEİ almalarından etkilenip etkilenmediği, hastaların yaş almaları itibari ile ulaşması gereken KMY değerlerine ulaşip ulaşmadığı, geri kaldırsa ne kadar oranda geri kaldıklarını sadece KMY ölçüm değerlerine bakarak söyleyemiyoruz. Bu durumda hastaların KMY değerleri ile aynı yaş grubunda ölçülmüş olan standart değerlerle kıyaslandığı z-skorları sonuçları bakıldı. Z- skorları KMY ölçümü yapan DEXA cihazının, Türk çocukları için bulunan normal KMY değerleri olmadığından beyaz ırk (Caucasian) için kullanılan standartlara göre,

$$\text{Z-skor} = \frac{\text{Hastanın KMY ölçümü} - \text{Kontrol KMY ölçümü}}{\text{Kontrol KMY'nin standart deviasyonu}}$$

formülü ile hesaplanmaktadır. Erselcan'ın kemik mineral yoğunluğu ölçümü uygulama kılavuzunda yer aldığı gibi en iyi hesaplamanın Türk çocukları için olan normal KMY değerleri ile kıyaslamak olduğu, ancak bu normal değerlere sahip olmadığımızdan Caucasianlar için olan normal değerlerin cihazda kullanılabileceği belirtilmiştir (98). Z- skorlarının -2.0 ve altındaki değerleri "kronolojik yaş için düşük kemik yoğunluğu" olarak, -2.0 üstündeki değerler ise normal kabul edildi (98, 106). Çalışmamızda pre-puberte grubunda z-skorları KMY ile korole bir şekilde fiyolojik olarak değerlendirilebilecek anlamlı bir artış göstermiştir. Aynı zamanda pre-puberte grubunda hiçbir hasta -2.0 değerinin altında bulunmamıştır (Tablo 4.5 ve 4.10). Bir yıllık AEİ kullanımı pre-puberte yaş grubunda KMY değerlerinde olduğu gibi z-skorlarına da bir etkide bulunmamıştır. Puberte grubunda ise z-skorlarının KMY değerleri ile orta düzeyde korelasyon göstermesine rağmen KMY'daki anlamlı artışa uymadığı, istatistiksel olarak da artma göstermediği tespit edildi. Ayrıca puberte grubunda

başlangıç ölçümlerinde bir hastanın z-skoru -2.0 altında iken AEİ kullanımından bir yıl sonra dört hastanın z-skorumları -2.0 altında bulundu ve kronolojik yaş için düşük kemik yoğunluğu olarak değerlendirildi. Bu hastalardan bir tanesi CBZ diğer üç tanesi VPA kullanmaktaydı. Puberte grubunda KMY ölçümlerindeki anlamlı artışa rağmen z-skorumlarının artma göstermemesi, hatta bazı hastalarda eşik değerin altına düşmesi, biyokimyasal belirteçlerin sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda AEİ'nin kemik metabolizmasına yan etkisi sonucu hastaların ulaşması gereken kemik dansitesine ulaşamadıklarını düşündürdü. Literatüre baktığımızda AEİ'ların kemik dansitesine etkilerini araştıran çalışmaların çoğunda KMY (g/cm^2) sonuçları değerlendirmeye alınmış z-skorumları bakılmamıştır. Buna VPA ve CBZ'nin KMY'na etkilerinin bulunmadığını bildirilen çalışmalarda dâhildir (7, 34, 50, 51, 59, 63, 70, 72-75). Az sayıda çalışma KMY yanında z-skorumlarını da değerlendirmiştir (52, 90, 107). Öner ve ark. yaptığı en az altı ay VPA alan hastalarda KMY ve z-skorumları birlikte değerlendirilmiş, L2 -L4 vertebralardan bakılan KMY (g/cm^2) değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık bulunmazken, z-skorumları istatistiksel olarak da anlamlı bir şekilde hasta grubunda daha düşük bulunmuştur. Femur boynu ve trokanter bölgelerin ölçümlerinde de z-skorumları hasta ve kontrol grubu karşılaştırmalarına göre KMY (g/cm^2) değerlerinden daha kuvvetli bir anlamlılıkla sonuç vermiştir (107). Bu bulgular eşliğinde çalışmamızın sonuçları, AEİ kullanan çocuklarda kemik metabolizmasına olan yan etkilerin incelenmesinde KMY (g/cm^2) ölçüm sonuçlarının tek başına yeterli olmadığını, z-skorumlarıyla birlikte değerlendirildiğinde çocukların kemik dansitesi durumunu erken tanımda daha faydalı olabileceği kanaatini oluşturmuştur.

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 (108). VPA'nın bazı erişkin hastalarda serum leptin düzeyini artırdığı, mitokondriyal yağ asitlerinin beta oksidasyonunu inhibe ederek lipid birikimine, albümine bağlanan palmitatı azaltması sonucu uzun zincirli yağ asitleri artışına, insülini artırarak lipogenez uyarısına yol açtığı ve kan şekerini düşürerek iştahı artırdığı ileri sürülmektedir (109, 110). VPA tedavisinin puberte öncesi veya pubertede başlanması durumunda kilo alım riskinin daha fazla ve çocuklarda

bu oranın % 40 olduğu rapor edilmiştir (111). CBZ'de muhtemel mekanizma halen tanımlanmamış olup yağ depolanmasının artışı, sıvı retansiyonu ve ödemin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (109, 110). Rauchenzauner ve ark. (64) VPA tedavisi alan idiyopatik epilepsili 87 çocuk, lamotrijin, sultiam veya okskarbazepin alan aynı yaş grubunda 55 çocuk ile leptin, insulin ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri açısından karşılaştırılmışlar ve VPA alan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu bildirmişlerdir. Hamed ve ark. (112) 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. Aksoy çalışmasında VKİ, leptin arasında pozitif ilişkiyi hem CBZ kullananlarda, hem de VPA kullananlarda saptamış, kontrol grubuyla fark saptamamıştır (74).

Çocuklarda büyüme pre-puberte ve puberte yaşlarının özelliklerinden dolayı her yaşta aynı değildir. Çalışmamızda hastaların VKİ yerine kronolojik yaşına göre olması gereken boy ve ağırlıklarının yüzdeleri değerlendirilmiştir. Bunun Türk çocuklarına göre düzenlenmiş normal ölçeklerden elde edilmesi, prospektif olan çalışmamızda bir yıllık süreç içinde puberte öncesi ve puberteye giren çocukların büyümesinden kaynaklanacak fizyolojik artışların görecelilikten kurtularak referans değerlerle kıyaslanmasını sağlamıştır. Bu sayede, farklı yaşlardaki hastalarımızda boy ve kilo alma oranları farklı olsa da referans değerlere göre hesaplanan “yaşına göre olması gereken boy ve kilonun yüzdesi” çalışma sürecinin öncesi ve sonrası için ortak kıyaslanabilir bir değer olmuştur. Hastalarımızda yaşa göre boy yüzdelerinin başlangıç ve sonuç değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Çalışmanın başlangıcında ölçülen, kontrol grubuyla da farklılık göstermeyen boy yüzdeleri bir yıl AEİ kullandıktan sonra da anlamlı bir değişiklik göstermedi. Hastalarımız, yaşlarına göre olması gereken boy yüzdelerini sağladılar. Bu sonuç bize hastaların boy büyümesinin AEİ tedavisinden etkilenmediğini düşündürdü. Yaşa göre olması gereken ağırlık yüzdeleri başlangıçta kontrol grubuyla farklılık göstermez iken çalışmanın sonunda alınan değerler yaşlarına göre olması gereken ağırlık yüzdelerinin anlamlı bir şekilde üzerinde bulundu. Bu durum bize, bir yıl süreyle kullanılan AEİ'nin hastalarımızda, yukarıda tartışılan diğer çalışmalarda

benzer olduğu gibi anlamlı bir şekilde ağırlık artışına neden olduğunu düşündürdü (Tablo 4.3 ve 4.5).

Osteokalsin, olgun osteoblastlardan sentez edilen bir kemik matriks proteindir. Yapısında kollajen olmayan kemik matriks proteinlerinin yaklaşık %15'ini oluşturan kemik Gla proteini olarak da bilinir. Osteokalsinin en önemli özelliği; K vitaminine bağımlı üç γ -karboksi glutamik asit kalıntısı tarafından oluşturulan kalsiyum bağlayıcı özelliğidir. Osteokalsinin mineralizasyon işleyişindeki rolüne rağmen protein fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir (113). Osteoblastlar tarafından sentezlenen osteokalsinin çoğu kemik matriksine yerleşir, çok az bir kısmı dolaşıma geçer. Osteokalsin serumda hızla parçalarına indirgenir. Bu nedenle çok iyi bir kemik biçimlenim belirteci olmasına rağmen biyolojik ve sirkadyan değişikliklerden çok etkilenir. Ayrıca serumda osteokalsin parçalarının varlığı tekrar ölçümleri kopyalama nedeniyle negatif olarak etkileyebilir. Osteokalsin ölçümlerinde birkaç saat içinde oda ısısında oluşabilen reaktivite kaybından kaçınmak için serum hızlı bir şekilde işlenmelidir (68). Bu nedenlerle çalışmamızda serum osteokalsin ölçümleri yapılmadı ve osteokalsinin K vitamini ile karboksile olan ve olmayan formları kemik durumunu yansıtan bir belirteç olarak kullanıldı.

Osteokalsin molekülünün merkez parçası kemiğe mineral sağlayan yüksek oranda bağlanma özelliği olan bir Gla bölgesi içerir. Bu bağlanan hidroksi asit, yüksek oranda karboksile olan osteokalsin sayesinde kemiğe eklenir. Bir başka Gla proteini matriks Gla Proteindir (MGP). Kartilaj kalsifikasyonunun güçlü bir inhibitörüdür ve kemik gelişiminin erken evrelerinde önemli bir rol oynar (114). Diğer Gla proteinler; ana rolü koagülasyon olan protein S'in herediter eksikliğinde osteopeni görülür. Gas6'nın kemik değişimi ve rezorpsiyonda rolü olduğu düşünülmektedir. Periostin, kemik iliği mezenchimal hücrelerden salgılanır ve γ -karboksilasyona duyarlı dört birleşik bölge içerir. Bu Gla proteinlerin fonksiyonları için vücut iyi düzeyde bir vitamin K desteğine ihtiyaç duyar (115).

Vitamin K'nın idrar ve serum ölçümleri doku seviyeleri hakkında yeterli bilgi vermez. İdeal ölçüm, Gla proteinlerin dokuda γ -karboksilasyon durumunu direk ölçmektir. Kemikte sentezlenen küçük bir Gla protein olan karboksile osteokalsin (cOC) ve dolaşımdaki under-karboksile osteokalsin (ucOC) K vitamin durumunun

ölçümünü sağlar. Bunlar kemik vitamin K durumunun en önemli belirteçleridir (115, 116). Kemik gelişimi ve iskelet büyümesi sırasında metabolik aktivite ve osteokalsin üretiminin yüksek olması kemikte K vitamini ihtiyacı artırır. Diyetle alım yeterli değilse artmış ihtiyaç ile birlikte subklinik bir K vitamini eksikliği meydana gelir ve buda kemik döngüsünü artırır. Çocukların olması gereken kemik doruk yoğunluğuna ulaşmasını engelleyerek osteoporozu zemin hazırlar. Sağlıklı erişkinlerde alım durumuna göre yaklaşık olarak osteokalsinin %10-30'u under-karboksile duruma gelir. Patofizyolojik mekanizmayı açıklaması şüpheli olmakla birlikte, erişkinlerde yapılan çalışmalar artmış serum ucOC seviyelerinin kalça KMY ile ters yönde bir korelasyon gösterdiğini, kemik kırık riski ile de pozitif yönde bir korelasyonu olduğunu göstermiştir (12, 114, 116, 118). Çocuklarda K vitamini düzeyleri ile kemik metabolizmasını inceleyen çok az çalışma vardır (8-11, 119, 120). Bilgilerimiz dâhilinde, literatürde AEİ kullanan çocuklarda vücut K vitamini durumunu ve kemik metabolizmasına etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık.

Bu verilerden yola çıkarak kontrol grubunda ve AEİ kullanan hastalarımızda tedavi başlangıcında ve bir yıllık süre sonunda serum cOC ve ucOC seviyelerini test ettik. ucOC'nin cOC'ye oranlarını UCR (Uncarboxile and Carboxile Ratio) olarak adlandırarak pre-puberte ve puberte grubunda ayrı ayrı hesapladık ve kemik K vitamini durumu için bir belirteç olarak kullandık. Δ -UCR, sonuç UCR değeri ile başlangıç UCR değeri arasındaki fark olarak değerlendirildi (9, 10). KMY üzerindeki etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olan VPA ve CBZ kullanan çocuklarda AEİ'nin kemik K vitamini üzerine etkilerini inceledik.

Hasta grubunun tedavi öncesi değerleri ile kontrol grubu arasındaki kıyaslamada; cOC, ucOC ve UCR hasta grubumuzda rakamsal olarak hafif yüksek görünse de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastalarımızın yaş ayrımı yapılmadan bakılan başlangıç ve sonuç testlerine göre; cOC'de minimal bir artış, ucOC'de ise minimal bir azalma vardı. Her iki parametrede ki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). UCR'de ise ikinci değerde minimal bir azalma vardı ($p>0.05$). Karboksile osteokalsinin bir yıl sonraki ölçümde azalmış olması, kofaktör olarak K vitamini fonksiyonunun azalması ve kemik metabolizmasının olumsuz etkilenmesi olarak yorumlanabilir. Ancak bunu ucOC'deki azalma desteklememektedir.

Hastalarımızı pre-puberte ve puberte yaş gruplarına ayırarak incelediğimizde; pre-puberte grubunda cOC değerlerinde hafif artma, ucOC ve UCR değerlerinde ise hafif azalma görüldü. Δ -UCR pozitif değerdedi. Bu sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, bir yıllık süreç içinde büyümeye bağlı kemik metabolizmasının arttığı, kemik K vitamin durumunun ihtiyacı karşılayabildiği (cOC'nin artması), vücut K vitamin durumunun iyileştiği (UCR, ucOC'nin azalması, Δ -UCR'nin pozitif olması) şeklinde yorumlanabilir. Bu değerler, pre-puberte grubu hastalarımız için AEİ kullanılmasının, kemik K vitamini durumunu ne kadar etkilediğini belirtmemekle birlikte en azından negatif sonuçlar gösterecek kadar kötü etkilemediğini düşündürmektedir. Puberte grubunda ise; istatistik olarak anlamlı olmamakla birlikte cOC değerlerinde azalma görüldü, ucOC değerleri aynı kaldı ve bunlara bağlı olarak UCR değerleri artış gösterdi. Aynı zamanda Δ -UCR'nin negatif olduğu görüldü (Tablo 4.5). Bu değişiklikler, kemik büyümesinin hızlı olduğu puberte hastalarımızda vücut K vitamin durumunun bozulma eğiliminde olduğunu (UCR'de artış), ihtiyacı karşılamada zayıflama olduğunu (cOC'de azalma) ve kemik metabolizmasının olumsuz etkilendiğini (Δ -UCR'nin negatif değeri) göstermektedir.

Van Summeren ve ark. 86 sağlıklı çocuk ve 30 sağlıklı erişkini kıyasladıkları çalışmalarında; çocuklarda ki cOC, ucOC ve UCR oranlarını (ortalama 31.3 ng/ml, 15.4 ng/ml ve 2.3) belirgin olarak yüksek bulmuşlar, kemik belirteçleri ile ucOC, cOC ve UCR arasında belirgin bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. UCR'nin yüksek değerlerini kötü vücut K vitamin düzeyinin bir belirteci kabul ederek sağlıklı çocuklarda bile kötü vücut K vitamin durumu olabileceğini ortaya koymuşlardır (9). Bu çalışmadaki ucOC değerleri çalışmamızdaki hem hasta grubunun başlangıç değerlerinden hem de kontrol grubumuzun değerlerinden oldukça yüksektir (8.6 ve 6.8 ng/ml). Ancak bu belirteçlerin kendi yaşlarına göre olması gereken düzeyleri, Türkiye'de ve Dünya'da çocuklar için oluşturulmuş referans değerler yoktur. Çalışma metodlarımızın aynı olduğu bu çalışmayla ucOC değerlerindeki bu belirgin farklılığı bu konuda yapılan çalışmaların çok az olması, referans değerlerin bulunmaması, toplumlar arasındaki sosyoekonomik, coğrafi ve yapısal farklılıklar nedeniyle yorumlamak zordur. Ancak cOC ortalamalarımız benzerdir (14.4 ng/ml). Çocukları yaşlarına ve pubertal stage'lerine göre ayırdıklarında ucOC ortalamalarını 3-8 yaş grubunda 18.9 ng/ml, 8-13 yaş grubunda 40.2 ng/ml, 13-18 yaş grubunda

33.4 ng/ml bulmuşlardır. Çalışmamızda UCR ile kemik ucOC belirteçleri arasında bir korelasyon yoktu. Van Summerenin çalışmasıyla benzer şekilde kontrol grubumuzdaki sağlıklı çocuklarda ve epilepsi tanısı alan ancak ilaç başlanmamış hastalarımızda vücut K vitamin değerlerinin yeterli olmadığı görülmektedir.

Kalkwarf ve ark., 245 sağlıklı kız çocuğun alındığı (3-16 yaş) bir kohort çalışmada; ucOC yüzdelerinde belirgin bir varyasyon bulmuşlar, iyi bir vitamin K durumuyla (ucOC yüzdesiyle ifade edilen) azalmış kemik döngüsü arasında anlamlı ilişki kurmuşlardır (121). Kalkwarf'ın çalışmasında, çalışmamızdan farklı bir yöntemle, ucOC'in serum total osteokalsine oranını ölçmüşler ucOC yüzdesi olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmamızda literatürde birçok çalışma da olduğu gibi serum cOC ve ucOC'yi ticari bir kit ile ELİSA yöntemiyle direk ölçerek ng/ml olarak kıyasladık (9, 10, 12, 120). Çalışmamızda AEİ alan puberte grubu çocuklarda artmış kemik döngüsü ve kötü bir vücut K vitamin düzeyi görülmektedir.

O'Conner ve ark, 3-16 yaş arasında ki 223 sağlıklı kız çocukta yaptıkları çalışmada kemik belirteçleri, KMY ve Kalkwarf'ın çalışmasında olduğu gibi ucOC yüzdelerini karşılaştırmışlar. Bu çalışmada lumbar vertebralardan elde edilen KMY değerleri ile % ucOC arasında negatif bir korelasyon bulmuşlar, iyi bir K vitamin düzeyinin artan KMY ile ilişkili olduğunu ve kemik döngüsünü azalttığını bildirmişlerdir (11). Değerler açısından çalışmamızla kıyaslanamasa da O'Conner'ın çalışma sonuçları açısından çalışmamız da aynı yorumlara ulaşmaktadır.

Van Summeren ve ark, yaptığı bir başka çalışmada ergenlik sırasında sağlıklı çocuklarda vitamin K durumunu değerlendirmek ve kemik kitlesindeki değişiklikler ile birlikte kemik kitlesi ile ilişkisini göstermek amacıyla K vitamini durumu ve kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçleri arasındaki ilişkiyi, seks steroidleri ve büyüme hormonlarını analiz etmişlerdir (10). Bu çalışmanın yöntemleri çalışmamızla benzerdir. Bu çalışmada göreceli olarak kemik içinde K vitamini eksikliğini gösterdiği düşünülen UCR'nin seviyeleri sağlıklı peri-pubertal çocuklarda yüksek olduğu, Ayrıca UCR'nin ilerlemiş pubertede gösterilen puberte stage ile korole olduğu, yüksek büyüme hızlarıyla da birliktelik gösteren UCR seviyelerinin bulunduğu bildirilmiştir. UCR ve pubertal gelişimin karşılaştırmalı ilişkisi daha önceki çalışmalarda da gösterilmişti (9). Van Summeren çalışmasında olduğu gibi çalışmamızda pre-pubertal grup hastalarımızda vücut K vitamin düzeyini iyi

bulmamıza karşın puberte grubunda artan UCR, azalan cOC ve negatif Δ -UCR ile gösterdiğimiz kötü bir vücut K vitamin düzeyi gösterilmektedir. Bu durum büyüme sırasında K vitaminin metabolik gereksinimi ve günlük vitamin K alımı arasındaki bir dengesizlikten kaynaklanan yüksek UCR seviyeleri ile açıklanabileceği gibi bir yıl AEİ kullanılması zaten suboptimal olan vücut K vitamin durumunda ki dengeyi bozmaya katkıda bulunmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bir yıl süreyle AEİ kullanan epileptik hastalarda 25 (OH) D düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı, KMY'larının yaş alma ile birlikte olması gereken düzeylerde artmadığı, z-skor ölçümlerinin bunu KMY (g/cm^2) değerlerinden daha duyarlı olarak ortaya koyduğu, kilo alımının ise olması gerekenden fazla olduğu görülmüştür.

Puberte grubu hastalarımızda kemik vitamin K durumunun kötüye gitme eğiliminde olduğu, KMY'nun olması gereken düzeylere ulaşamadığı görülmüştür. Aralarında istatistiksel korelasyon bulunmasa da AEİ kullanımının buna katkıda bulunabileceği kanaati oluşmuştur. Genel olarak AEİ kullanımından vitamin D ve K durumu, kemik belirteçleri ve KMY açısından pre-puberte grubu hastalarına göre puberte hastalarının daha fazla etkilendiği görülmektedir. Bu durum AEİ kullanan çocuklarda özellikle büyümenin hızlı olduğu puberte döneminde kemik metabolizmasındaki sağlıklı döngü ile kemik yapımında azalma, vücut K vitamininde kötüye gidiş, doruk kemik kütesine ulaşamama ve erişkin dönemde osteoporoz riskinde artmaya neden olabilir.

Çalışmamız sonuçları arasında güçlü istatistik korelasyonlar kurulamamasının nedeni olarak; çalışma grubumuzun sayısının az olması, hastalarımızda kullanılan AEİ'nin büyük kısmını VPA'nın oluşturması, enzim indukleyici özelliği fazla olan CBZ'nin az yer tutması ve ilaç kullanım süresinin doğal AEİ kullanım süresinden kısa olmasının neden olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışma grubumuzdakinden daha geniş katılımlı, uzun süre AEİ mono veya politerapisi kullanan, prepuberte ve puberte ayrımı yapılabilen, iyi seçilmiş yaşlardaki hasta ve kontrol grubunda yapılacak sonraki çalışmalarda aynı parametrelerin benzer düzende çalışılmasıyla bile daha çarpıcı sonuçlar alınabileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında Mart 2010 ile Mart 2011 tarihleri arasında, yaşları 4 ile 17 arasında olan idiyopatik generalize epilepsi tanısı almış ve ilk kez antiepileptik ilaç monoterapisi (valproat ve karbazepin) başlanan 30 olgu ve 25 kontrol grubu çocuk çalışmaya alındı. Hasta grubu pre-puberte (7 yaş altı) ve puberte (7 yaş üstü) olmak üzere iki yaş grubuna ayrıldı. Olgulara ve kontrol grubuna boy, kilo ölçümleri, serumda Ca, P, ALP, 25(OH) D, PTH, karboksile osteokalsin ve unkarboksile osteokalsin (cOC ve ucOC) bakıldı. Hasta grubuna DEXA uygulanarak L1-L4 vertebralardan KMY (g/cm²) ve z-skorları bakıldı ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Olguların 14'ü kız (%46.6), 16'sı (%53.3) erkekti. Bunlardan 25 (%83.3)'i valproat, 5 (%16.6)'i karbamazepin monoterapisi aldı.
2. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, ağırlık, boy, ağırlık ve boy yüzdeleri, biyokimyasal belirteçler (Ca, P, ALP, PTH ve D vitamini) açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Karboksile osteokalsin ve unkarboksile osteokalsin (cOC ve ucOC) değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Ancak bu yükseklik istatistik olarak önemsizdi ($p>0.05$). UCR değeri ise kontrol grubunda yüksekti ($p>0.05$).
3. Hasta grubunda, AEİ başlangıcında ve bir yıl sonra alınan sonuçlar karşılaştırıldığında hastaların boy ve ağırlıklarının arttığı görüldü. Bu artışlar boy için yaşlarına uygun "yaşa göre boy yüzdeleri" ortalamaları arasında anlamlı bir fark yaratmayacak şekildeydi. Ağırlık için ise olması gereken "yaşa göre ağırlık yüzdelerinin" üzerinde bir artış söz konusuydu ($p=0.002$).
4. Çalışma süresinde AEİ başlangıcında ve bir yıl sonrasında bakılan Ca, P, ALP ve PTH değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).
5. D vitamin değerlerindeki her iki grupta azalma istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p= 0,018$).

6. KMY'nun başlangıçta ve bir yıl sonra DEXA ile ölçülen değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir artış bulundu ($p<0.001$).
7. ALP değerleri puberte grubunda belirgin olmak üzere ($p=0.05$) her iki grupta da azalma gösterdi.
8. Ortalama z-skorlarına bakıldığında başlangıç ve sonuç değerleri arasında pre-puberte grubunda istatistiksel olarak anlamlı artışa karşın puberte grubunda beklenen artış görülmedi ($p=0.039$).
9. Puberte grubunda ilk değerlerde bir hastada, ikinci bakılan değerlerde ise dört hastada z-skorları -2.0 ve altında idi.
10. Karboksile osteokalsin pre-puberte grubunda minimal bir artış göstermesine karşın puberte grubunda azaldığı görüldü. Unkarboksile osteokalsinin pre-puberte grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da başlangıç değerlerine göre azaldığı görüldü ($p>0.05$).
11. UCR değerleri pre-puberte grubunda azalma, puberte grubunda ise artma gösterdi. Puberte yaş grubunda Δ -UCR'nin negatif bir değer aldığı görüldü ($p>0.05$).
12. UCR sonuç değeri (UCR 2) ile çalışma sonunda alınan KMY, PTH, D vitamini, ALP ve z-skoru değerleri (2. değerler) arasında korelasyon yoktu.

7. ÖNERİLER

Çocukluk çağında uzun süreli AEİ kullanımının fark edilen yan etkileri ile ilgili literatürde çok fazla çalışma yapılmasına karşın bu çalışmaların sonuçları, etki mekanizmaları ve yan etkilerin derecesi açısından tartışmalıdır. Bu yüzden de AEİ'ların yan etkilerini önceden ortaya koymak ve önlemek için oturmuş standart protokoller yoktur.

1. Büyümekte olan bir organizmada boy, kilo artışı ile büyüme takibi gereklidir. Ancak çocukların büyümesinin çevresel, bireysel ve yapısal değişikliklerden fazla etkilenmesi nedeniyle büyümeleri sadece yaş almalarına bakılarak değil aynı zaman da ulaşılması gereken hedefler açısından da ele alınmalıdır. Bu nedenle vücut kitle indeksi hesapları ulaşmaları gereken boy ve kilo hedeflerini belirlemede yeterli olamamaktadır. Çocukların ait olduğu toplumun belirlenmiş standart büyüme ölçekleri göz önünde bulundurularak yaşlarına göre olmaları gereken boy ve ağırlığın ne kadarına sahip olduklarının belirlenmesi gerekir.
2. Özellikle kemik mineral yoğunluğunun hızlı arttığı puberte döneminde puberte derecesine göre steroid hormonlar, GH ve büyüme faktörlerinin etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.
3. AEİ'ların kemik metabolizmasına yan etkilerinin takibinde serum Ca, P ve ALP ölçümlerinin faydası olmadığı çalışmamızda da görülmüştür. Başka hastalıklardan etkilenebilecekleri gibi konpensatuar mekanizmalar nedeniyle bariz rikets bulguları ortaya çıkmadan da bulgu vermeyebilirler. Bu nedenle kemik metabolizmasına yan etkilerin erken belirteci olarak AEİ kullanan çocuklarda belli aralıklarla 25(OH) D düzeyi bakılmasını önermekteyiz.
4. Literatürde birçok çalışma AEİ kemik metabolizmasına yan etkilerini erken tespit etmek açısından başlangıçta ve belli aralıklarla KMY ölçümü önermektedir. Bu ölçüm aralıklarının bir yıldan önce olmaması kaydıyla biz de bu önerilere katılmaktayız. Ancak çalışmamız sonuçları z-skorlarının KMY (g/cm^2) hesaplamasından daha erken bulgu verdiği yönündedir. KMY (g/cm^2) değerlerinin yanında z-skorlarının da göz önünde bulundurulmasını önermekteyiz.

5. AEİ'lerin kemik metabolizmasına yan etkilerinin erken anlaşılması konusunda cOC ve ucOC (veya UCR)'nin kullanılabilir bir belirteç olabilmesi için yapılacak çalışmalarla bu değerlerin referans tablolarının oluşturulması gerekmektedir.
6. Vücut K vitamin düzeyi sağlıklı çocuklarda da özellikle puberte döneminde artan ihtiyaç nedeniyle yeterli değildir. AEİ kullanılması zaten yetersiz olan K vitamin durumunu daha da kötü hale getirmektedir. Bu hastalara vitamin K içeren yiyeceklerin daha fazla tüketilmesini önermekteyiz.
7. Çalışmamızın sonuç verileri AEİ kullanan çocuklarda K vitaminin medikal tedavisini önermek için yeterli değildir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile kontrol grubunun alındığı ve vücut K vitaminin detaylı kantitatif ölçümlerini içeren çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

8. KAYNAKLAR

1. Johnstone MV. Seizures in childhood. (In) Behrman RE, Kleigman 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. Onat F, Eşkazan E. Antiepileptik ilaçlar. (In) Bora İ, Yeni SN, Gürses C (eds). *Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul*, s. 595-607, 2008.
4. 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
5. Yürekli V, Akkuş S, Akhan G, Tamer MN, Yönden Z. Uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisine bağlı osteomalazi. *S.D.Ü Tıp Fak. Derg.* 2005; 12: 34–37.
6. Coppola G, Fortunato D, Auricchio G, Mainolfi C, Operto FF, Signoriello G, Pascotto A, Salvatore M. Bone mineral density in children, adolescents, and young adults with epilepsy. *Epilepsia*, 2009; 50: 2140–2146,
7. Bostancıoğlu M, Öner N, Küçükuşurluoğlu Y, Kaya M, Aladağ N, Çeltik C, Karasalihoğlu S. Çocuklarda bir yıllık valproat tedavisi kemik mineral dansitesini azaltıyormu? *Trakya Üniversitesi Dergisi* 2009; 26 (1): 24-28
8. Van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S, Van Biervliet S. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 127–134
9. van Summeren MJ, Braam L, Noirt F, Kuis W, Vermeer C. Pronounced elevation of undercarboxylated osteocalcin in healthy children. *Pediatr Res* 2007; 61: 366–370.
10. van Summeren MJ, van Coeverden SC, Schurgers LJ, Braam LA, Noirt F, Uiterwaal CS, Kuis W, Vermeer C. Vitamin K status is associated with childhood bone mineral content. *Br J Nutr.* 2008; 100: 852-8.

11. O'Connor E, Molgaard C, Michaelsen KF, Jakobsen J, Lamberg-Allardt CJ, Cashman KD. Serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, and its relationship to bone health indices in Danish girls. *Br J Nutr* 2007; 97: 661–666.
12. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Role of Vitamin K2 in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Current Drug Safety* 2006; 1: 87–97
13. Yeni SN. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. Bölüm 6 (In) Bora İ, Yeni SN, Gürses C (eds). *Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul*, s. 65-67, 2008.
14. Hopkins A, Shorvon S, Cascino G. The causes of Epilepsy. (In) Hopkins A (ed). *Epilepsy*. London: Chapman & Hill Medical, 1995; pp. 59–85.
15. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004; 19 (4): 271 -274.
16. Camfield PR, Camfield CS. Pediatric epilepsy: An overview. (In) Swaisman FK, Ashwal S, Ferriero DM (eds). *Pediatric Neurology Principles and practice*. Volume 1. Fourth edition. Philadelphia: Mosby, Elsevier, 2006; pp. 981–1007.
17. Hauser W.A, Banerjee N.P. *Pediatric Epilepsy-Diagnosis and Therapy* 3rd ed, *Epidemiology of Epilepsy in Children*. 147 -164; 2008
18. Reading R, Haynes R, et al. Deprivation and incidence of epilepsy in children. *Seizure* 2006; 15: 190–193.
19. Bittencourt PRM, Adamolekun B, et al. Epilepsy in the tropics. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia* 1996; 37: 1121 -1127.
20. Şahiner T. Epilepside temel mekanizmalar. Bölüm 3 (In) Bora İ, Yeni SN, Gürses C (eds). *Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul*, s. 29-36, 2008.
21. Dichter MA, Ayala GF. Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. *Science* 1987; 237: 157-164.
22. Jeffers RGR. Experimental neurobiology of epilepsies. *Current Opininn in Neurology* 1994; 7: 113-132.

23. Grisar T. Glial and neuronal Na, K pump in epilepsy. *Ann Neurol* 1984; 16 (suppl); 128
24. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
25. ILAE Commission Report: The epidemiology of the epilepsies: future directions. *Epilepsia* 1997; 38: 614-618.
26. Sander WJ. The use of antiepileptic drugs- principles and practice. *Epilepsia* 2004; 45: 28-34.
27. Turanlı G. Konvulzyonlu hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 2003; 2: 148-154.
28. Çalış Ü. Antiepileptik İlaçlar. *Farmasötik Kimya*, 2. Baskı. Hacettepe Üniversitesi, Ankara, s. 331-352, 2004.
29. Kayaalp O, Dalkara T. Antiepileptik ilaçlar. (In) Kayaalp O (ed) Rasyonel tedavi yönünden tıbbi ilaç bilimi. Güneş Kitabevi, Ankara, s. 884-901.
30. Bazil CV, Pedley TA. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 38-52.
31. Holland KD. Efficacy, pharmacology, and adverse effect of antiepileptic drugs. *Neurologic Clinics* 2001; 19(2): 313-45.
32. Cansu A. Antiepileptic drugs and hormones in children. *Epilepsy Res* 2010; 89 (1): 89-95.
33. İçağasıoğlu D, Ayvaz A, Akyol M. Onikomadezis: Çocuklarda sodyum valproat tedavisinin yeni bir yan etkisi mi? *Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi* 2011; 48: 79-81.
34. Kumandas S, Koklu E, Gumus H, Koklu S, Kurtoglu S, Karakukcu M, Keskin M. Effect of carbamezapine and valproic acid on bone mineral density, IGF-I and IGFBP-3. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19: 529-534.
35. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, 1. cilt. 3. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, s. 1-5, 2001.

36. Guyton CA and Hall EJ (eds). Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D, bone, and Teeth (Chapter 79). (In) Textbook of Medical Physiology. Eleventh Edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2006; pp. 978-995.
37. Darendeliler F, Neyzi O, Bundak R. Büyüme Gelişme. (In) Neyzi O, Bundak R (eds). Pediatri, 4. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s. 132, 2010.
38. Kierszenbaum Abraham L. Histology and Cell Biology: 1. Edition. USA, Mosby, Inc; pp.118-129, 2002.
39. Junqueira LZ and Carneiro J. Basic Histology: Text and Atlas. 8th ed. USA, McGraw-Hill Companies, pp. 141–156, 2003.
40. Holick M. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2002; 9 (1): 87-89.
41. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. (In) Degruud LJ, Jameson JL (eds). Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders, pp. 1009-1028, 2001.
42. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. D Vitamininin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2008; 6 (1): 23-31.
43. Öztürk Ö, Güçtekin A, Giniş Z, Erdoğan S. Hipertiroidi ve subklinik hipertiroidide kemik ve mineral metabolizmasının idrar piridinyum çapraz bağlarıyla değerlendirilmesi. Genel Tıp Derg 2007; 17(2): 71-76.
44. Kısakol G, Kaya A, Gonen S, Tunc R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocrin J 2003; 50: 657-661.
45. Çakatay U, Akçay T. Kemik turnover'nın biyokimyasal markerleri. Endokrinolojide Yönelişler Dergisi 1998; 7: 27-29.
46. Erbil MK. Laboratuvar testlerinin klinik kullanımı. Ankara: GATA Basımevi, s. 26-27, 2007.

47. Duda RJ, O'Brein CF, Katzmann JA, Peterson JM, Mam KG, Riggs BL. Concorrunt assays of circulating bone gla-protein and bone alkaline phosphates: effects of sex, age, and metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 951-957.
48. Levine MA. Biochemical markers of bone metabolism: application to understanding bone remodeling in children and adolescents. *J Ped Endocrinol Metab* 2003; 16: 661-672.
49. 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.
50. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, Ohsima 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: 247-253.
51. Kafalı G, Erselcan T, Tanzer F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. *Clin Pediatr* 1999; 38: 93-98
52. Giray T, Vitrinel A, Cömert S, Deniz NÇ, Erdağ GÇ, Kesler E, ve ark. Antiepileptik ilaçların kemik metabolizmasına etkilerinin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 221-226.
53. Hasanoğlu A. Vitaminler, eksiklikleri ve fazlalıkları. (In) Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (eds). *Temel Pediatri. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, s. 36-37, 2009.*
54. Winkel WM, Bruyne RD, De Velde SV, Biervliet VS. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 127-134
55. Oldenburg J, Marinova M, Müller-Reible C, Watzka M. The vitamin K cycle. *Vitam Horm* 2008; 78: 35-62.
56. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. (In) Neyzi O, Bundak R (eds). *Pediatri, 4. baskı, 1. cilt. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s. 95-111, 2010.*
57. Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures, chapter 710. (In) Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB (eds). *Nelson textbook of pediatrics. 17 th edition. Philedelphia: WB Saunders, 2004; pp. 2396-2505.*

58. Ünay B, Kalman S, Serdar M, Akın R, Gökçay E. Antiepileptik tedavi alan çocuklarda serum hormon düzeyleri. *Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 46: 182-186.
59. Boran P, Yılmaz Y, Turan S, Bereket A. Karbamazepin ve valproat monoterapilerinin tiroid fonksiyonu, lipid ve kemik metabolizması üzerine etkileri. 2004; 4 (3): 157-162.
60. Valmadrid C, Voorhees C, Litt B, Schneyer CR. Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol* 2001; 58: 1368-1374.
61. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutrition & Metabolism* 2006; 3: 36.
62. Sheth RD, Weselowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995; 127: 256-262.
63. Erbayat AE, Serdaroglu A, Tumer L, Gucuyener K, Hasanoglu A. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 933-939.
64. Rauchenzauner M, Griesmacher A, Tatarczyk T, Haberlant E, Strasak A, Zimmerhackl LB, et al. Chronic antiepileptic monotherapy, bone metabolism, and body composition in non-institutionalized children. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2009; 1-7.
65. Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia* 2002; 43: 1488-1499.
66. Voudris K, Moustaki M, Zeis PM, Dimou S, Vagiakou E, Tsagris B, et al. Alkaline phosphatase and its isoenzyme activity for the evaluation of bone metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *Seizure* 2002; 11: 377-380.
67. Voudris K, Atillakos A, Katsarou E, Moustaki M, Zeis PM, Dimou S. Early alteration in bone metabolism in epileptic children receiving carbamazepine owing to the induction of hepatic drug-metabolizing enzymes. *J Child Neurol* 2005; 20: 513-516.

68. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int* 2009; 20: 843-851.
69. Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Homocysteine and bone loss in epilepsy. *Seizure* 2007;16: 22–34.
70. Akın R, Okutan V, Sarıcı U" , Altunbas, A, Gökçay E. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 129-131.
71. Sonmez FM, Demir E, Orem A, Yıldırım S, Orhan F, Aslan A, et al. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipids, lipoprotein (a), and liver. *J Child Neurol* 2006; 21: 70-74
72. Tekgül H, Serdaroğlu G, Huseyinov A, Gökben S. Bone mineral status in pediatrics outpatients on antiepileptic drug monotherapy. *J Child Neurol* 2006; 21: 411-414.
73. Ecevit Ç, Aydoğan A, Kavaklı T, Altınöz S. Effect of carbamazepine and valproat bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 279-282.
74. Aksoy A. Epilepsili çocuk hastalarda antiepileptik ilaçların kemik parametrelerine ve leptin düzeylerine etkilerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Nörolojisi yan dal uzmanlık tezi*, Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi, 2009.
75. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 177–81.
76. Pack AM, Morrell MJ, Randall A, McMahon DJ, Shane E. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008; 29: 1586–1593.
77. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002; 59:781–6.
78. Kim SH, Lee JW, Choi KG, Lee HW. A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 291-295.

79. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Done S, et al. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 2005; 57: 252–257.
80. Rieger-Wettengl G, Tutlewski B, Stabrey A, Rauch F, Herkenrath P, Schauseil-Zipf U, et al. Analysis of the musculoskeletal system in children and adolescents receiving anticonvulsant monotherapy with valproic acid or carbamazepine. *Pediatrics* 200; 108: E107.
81. Boluk A, Guzelipek M, Savli H, Temel I, Ozişik HI, Kaygusuz A. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. *Pharmacol Res* 2004; 50: 93–97.
82. Kuo CC. A common anticonvulsant binding site for phenytoin, carbamazepine, and lamotrigine in neuronal Na⁺ channels. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 712–721.
83. Nicolaidou P, Georgouli H, Kotsalis H, Matsinos Y, Papadopoulou A, Fretzayas A, et al. Effects of anticonvulsant therapy on vitamin D status in children: prospective monitoring study. *J Child Neurol* 2006; 21: 205–209.
84. Gough H, Goggin T, Bissessar A, Baker M, Crowley M, Callaghan N. A comparative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs, UV exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in out-patients with epilepsy. *Q J Med* 1986; 59: 569–77.
85. Mintzer S, Boppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 2006; 47: 510–5.
86. Zerwekh JE, Homan R, Tindall R, Pak CY. Decreased serum 24,25-dihydroxyvitamin D concentration during long-term anticonvulsant therapy in adult epileptics. *Ann Neurol* 1982; 12: 184–186.
87. El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Mikati MA. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone* 2008; 43: 149–155.
88. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008; 17:181–186.

89. Verrotti A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in epileptic patients treated with carbamazepine. *Ann Neurol* 2000; 47:385–388.
90. Saltık S, İşgüven P, Ergüven M, Dursun F, Özlü S. karbamazepin ve valproik asit kullanan çocuklarda kemik metabolizmasının değerlendirilmesi. *Epilepsi* 2005; 11: 77-82
91. Centers for disease control and prevention (CDC) vitamin expert panel meeting (October 11-12, 2001, Atlanta, Georgia) final Report. www.cdc.gov
92. Hatun Ş, Bereket A, Çalıköğlü AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 224-241.
93. Misra A, Aggarwal A, Singh O, Sharma S. Effect of carbamazepine therapy on vitamin D and parathormone in epileptic children. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 320–324.
94. Gültekin A, Savaş A, Özalp İ. 0-3 yaş grubunda raşitizmin görülme sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1985; 28:119–125.
95. Baroncelli GI, Bereket A, Kholy ME, Audi L, Cesur Y, Ozkan B, et al. Rickets in the Middle East: Role of environment and genetic predisposition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1743–1750.
96. Gültekin A, Özalp İ, Hasanoğlu A, Ünal A. Serum 25-hydroxycholecalciferol levels in children and adolescents. *The Turkish Journal of Pediatrics* 1987; 29:155–162.
97. Özkan B, Döneray H. Çocuklarda osteoporoz. *Güncel Pediatri* 2006; 2: 1-7.
98. Erselcan T, Özen A, Yüksel D, Altun GD, Öztürk E, Balcı TA, ve ark. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü uygulama kılavuzu. *Turk J Nucl Med* 2009; 18: 31-40.
99. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, et al. Antiepileptic drug induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002; 59: 781-786.
100. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 445–449.

101. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effects of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58: 1348–1353.
102. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics and sedatives and risk of fractures: effects of half-life. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 34–43.
103. Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010; 112: 1–10.
104. Feldkamp J, Becker A, Witte OW, Scharff D, Scherbaum WA. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 37–43.
105. Chou IJ, Lin KL, Wang HS, Wang CJ. Evaluation of bone mineral density in children receiving carbamazepine or valproate monotherapy. *Acta Paediatr Taiwan* 2007; 48: 317–322.
106. Al-Tonbary YA, El-Ziny MA, Elsharkawy AA, El-Hawary AK, El-Ashry R, Fouda AE. Bone mineral density in newly diagnosed children with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 202-205.
107. Öner N, Kaya M, Karasalioglu S, Karaca H, Çeltik C, Tütüncüler F. Bone mineral metabolism changes in epileptic children receiving valproic acid. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 470–473.
108. Sheth RD. Adolescent issues in epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17: 2S23-2S27.
109. Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 361-364.
110. Pijl H, Meinders AE. Body weight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Saf* 1996; 14: 329-342.
111. Tan H, Orbak Z, Kantarcı M, Koçak N, Karaca L. Valproat-induced insulin resistance in prepubertal girls with epilepsy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 985-989.

112. 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.
113. Kim YK, Paik YI, Rhie YJ, Suh SH. Integrative Physiology: Defined novel metabolic roles of osteocalcin. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 985-991
114. Shearer MJ (2000) Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 3, 433–438.
115. Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A, Bolton-Smith C, Szulc P, Hodges S, et al. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *Eur J Nutr* (2004) 43: 325–335.
116. Sugiyama T and Kawai S. Carboxylation of osteocalcin may be related to bone quality: a possible mechanism of bone fracture prevention by vitamin K. *J Bone Miner Metab* 2001; 19; 146-149.
117. Knapen MHJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Wouters RSME, Vermeer C. Correlation of serum osteocalcin fractions with bone mineral density in women during the first 10 years after menopause. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 375–379.
118. Szulc P, Arlot M, Chapuy MC, Duboeuf F, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1591–1595.
119. Cashman K. Vitamin K status may be an important determinant of childhood bone health. *Nutr Rev* 2005; 63: 284–289.
120. Conway S, Wolfe S, Brownlee K, White H, Oldroyd B, Truscott J, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics* 2005; 115:1325–1331.
121. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Bean J, Elliot JG. Vitamin K, bone turnover, and bone mass in girls. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1075-1080.