

Antiepileptik ilaçların kemik metabolizmasına etkilerinin değerlendirilmesi

The evaluation of the effects of antiepileptic drugs on bone metabolism

Tuba Giray, Ayça Vitrinel, Serdar Cömert, Neslihan Çiçek Deniz, Gülay Çiler Erdağ, Esmâ Kesler, Semiramis Sadıkoğlu, Yasemin Akın

Amaç: Çalışmamızda uzun süreli antiepileptik ilaç kullanan olgularımızın serum kalsiyum (Ca), fosfor (p), alkalen fosfataz (ALP) ve paratiroid hormon (PTH) düzeylerini tespit etmeyi, kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlerini ölçerek sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Hastanemiz Çocuk Polikliniğinde idiopatik epileptik sendrom tanısıyla izlenen 50 hasta ile 40 kontrol olgu dahil edildi. Olguların serum Ca, P, ALP, PTH düzeylerini ve KMY'lerini tespit ederek iki grubun değerlerini karşılaştırdık.

Bulgular: Hastaların serum ALP, PTH değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tesbit edildi ($p=0,0001$), ($p=0,0001$). Hastaların KMY değerleri, Z skoru, kemik mineral kaybı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ilişki saptanmadı ($p=0,22$), ($p=0,1$), ($p=0,09$). Valproik asit ve karbamazepin kullanan hastaların Ca, P, ALP, PTH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,4$), ($p=0,7$), ($p=0,79$). Valproik asit kullanan hastaların KMY değerleri karbamazepin kullananlarınkinden anlamlı farkla düşük saptandı ($p=0,01$). Hasta grubunda KMY değerleri kız hastalarda anlamlı düşük idi ($p=0,02$). Karbamazepin kullanan hastalarda kemik metabolizması valproik asit kullananlara göre daha az etkilenirken, kız hastaların daha fazla etkilendiği saptandı.

Çıkarım: İlaç kullanımına bağlı kemik metabolizması bozukluklarının saptanmasında biyokimyasal testlerden erken dönemde yararlanılabileceğimizin, büyüyen kemik yapısından dolayı gelişebilecek bozuklukların yıllık KMY değişimine göre izlemin faydalı olabileceği düşüncesine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: antiepileptikler, kemik metabolizması, kemik mineral yoğunluğu

Aim: We tried to evaluate the effects of antiepileptic drugs on bone metabolism by determining serum levels of calcium (CA), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP) and parathyroid hormone (PTH) with bone mineral density (BMD) in our patients using long-term antiepileptic drugs and compare them with the healthy control group.

Material and Methods: In our study 50 patients with idiopathic epileptic syndrome followed up at our Hospital's Pediatrics Clinic and control group of 40 cases were included. In both groups serum Ca, P, ALP and PTH levels and BMD were determined and compared.

Results: We found a statistically significant difference regarding serum ALP and PTH levels among two groups. ($p=0,0001$), ($p=0,0001$). BMD Z scores and bone mineral loss of the patients group were not found to be statistically different from the control group ($p=0,22$), ($p=0,1$), ($p=0,09$). Among the patients receiving valproic acid and carbamazepin serum Ca, P, ALP and PTH levels were not found to be different ($p=0,4$), ($p=0,7$), ($p=0,79$). BMD values of patients receiving valproic acid were significantly lower than BMD of patients receiving carbamazepine. In patient's group the BMD of girls was found to be statistically significantly lower than the boys ($p=0,02$). We concluded that bone metabolism of patients receiving valproic acid were affected more than the ones receiving carbamazepine and girls were affected with a much higher degree.

Conclusion: Bone metabolism disorders due to antiepileptics may be detected by early biochemical tests and yearly BMD determinations may be helpful due to the growing nature of skeletal system in children.

Key words: antiepileptic drugs, bone metabolism, bone mineral density

Dr. Lütüf Kırdar Kartal Eğitim v Araştırma Hastanesi I. Çocuk Kliniği

Yazışma adresi: Tuba Giray, Dr. Lütüf Kırdar Kartal Eğitim v Araştırma Hastanesi I. Çocuk Kliniği, Kartal, İstanbul
Alındığı tarih: 09. 06. 2005, kabul tarihi: 25. 08. 2005

Giriş

Epilepsi, beyinde sinir hücrelerinin anormal elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan ve klinikte motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu veya otomatizmalar ile kendini gösteren yineleyen beyin disfonksiyondur (1).

Çocukluk çağında sık karşılaşılan epileptik sendromların tedavisinde antiepileptiklerin önemi tartışmalıdır. Bütün uzun süreli tedavilerde olduğu gibi, antiepileptik ilaçlarla yapılan tedavilerde de çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Antiepileptik ilaçların etkisi ile gelişebilecek önemli kemik metabolizma bozuklukları osteoporoz ve rahitistirdir.

Osteoporozun var olan radyolojik ve biyokimyasal yöntemlerle ortaya koyulabilmesi için kemik kitlesinin %30'nun kaybolması gerekirken, klinik bulgular kemik kitlesinin %50 oranında kaybolmasından sonra ortaya çıkmaktadır (2,3). Klinik bulgular ortaya çıkmadan osteoporozun saptanması, gerekli tedbirlerin alınması ve tedavi yaklaşımı açısından önemlidir. Bu amaçla son elli yılda kemik mineral değişikliklerini ve azalmasını saptamaya, bu değişiklikleri erken dönemde belirlemeye yönelik "dual energy x-ray absorptiometry (DXA)" yöntemleri geliştirilmiştir. Çalışmamızda uzun süreli antiepileptik ilaç kullanan olgularımızın, serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP) ve paratiroid hormon (PTH) düzeylerini saptayarak, kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde Haziran 2000-2004 tarihleri arasında idiyopatik epilepsi tanısıyla izlenen, fiziksel hareket kısıtlılığı olmayan karbamazepin, valproik asit veya fenitoin gibi antiepileptik ilaç kullanan 5-14 yaşları arasında 50 çocuk dahil edildi. Olguların ayrıntılı öyküleri alınarak sosyodemografik özellikler, beslenme alışkanlıkları gibi bilgiler kaydedildi. Her hastanın sistemik muayenesi yapılarak ilave patolojiler dışlandı. Hastaların öykü, elektroensefalografi (EEG), kraniyal görüntüleme bulguları değerlendirilip ILAE 1989 sınıflamasına göre İdiyopatik fokal-yaygın epilepsi ayırımı yapıldı. Olguların Ca, P, ALP, PTH düzeyleri hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü.

Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ölçümleri Lunar DPX cihazları kullanılarak DEXA (dual energy x- ray

absorptiometry) yöntemi ile Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Kemik Yoğunluğu Ölçüm Merkezinde gerçekleştirildi. Olguların tüm vücut KMY değerleri ve total Z skorları hesaplandı.

Kontrol grubu olarak da 2003- 2004 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine müracaat eden, hastalarla aynı çevrede oturan, kemik metabolizmasını etkileyecek herhangi sistemik hastalığı olmayan, sürekli ilaç kullanmayan, 5-14 yaş arasında 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların serum Ca, P, ALP, PTH düzeyleri ve kemik yoğunlukları ölçüldü.

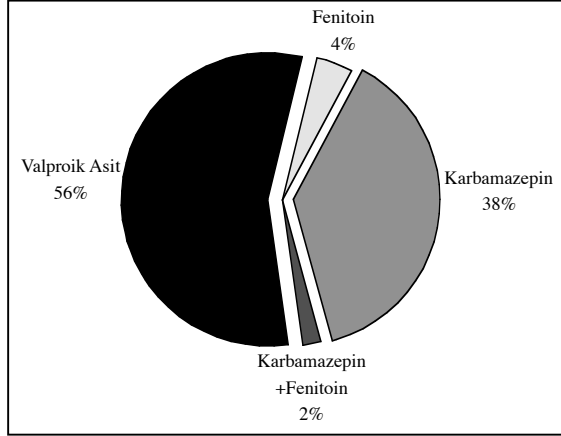
Çalışmamızda SPSS-11.0 programı kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov dağılım testi sonrasında T ve Mann-Whitney-U test yöntemleri kullanıldı. Sonuçlarda p değeri < 0,05 olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 50 olgunun 25'i kız (%50), 25'i erkek (% 50) idi. Olguların yaşları 5-14 yaş (ortalama 8,7 ± 2,8 yaş) arasında değişmekte idi. Çalışmaya alınan 40 kontrol olgunun ise 27'si kız (%67,5), 13'ü erkek (%32,5) ve yaşları 5-14 yaş (ortalama 9,07 ± 2,8 yaş) arasında idi. Olgularımızın 34'üne (%68) idiyopatik yaygın epilepsi, 16'sına (%32) idiyopatik fokal epilepsi tanısı konulmuştu. Olguların 28'i (%56) valproik asit, 19'u (%38) karbamazepin, 2'si (%4) fenitoin, 1'i (% 2) karbamazepin ve fenitoin kullanıyordu. Valproik asit kullanan hastaların 16'sı (%56) kız, 12 'si (%44) erkek; karbamazepin kullanan hastaların 8 'i kız (%42), 11'i (%58) erkek, fenitoin kullananların 1'i kız (% 50), 1'i erkek (%50) idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p= 0,31).

Valproik asit kullanan olguların yaşları 5-14 yıl (ortalama 7,48 ± 2,80 yıl), karbamazepin kullananların yaşları 6-13 yıl (ortalama 7,86 ± 2,05 yıl) idi. Valproik asit kullanan olguların kullanım süreleri 6-36 ay (ortalama 16,04 ± 7,87 ay), karbamazepin kullananların ise 8-36 ay (ortalama 22,74 ± 8,23 ay) idi.

Fenitoin ve birleşik tedavi olarak karbamazepin ve fenitoin kullanan hasta sayısı yetersiz olduğu için, bu ilaçları kullanan hastaların değişkenleri çalışma dışında tutuldu. Hasta grubunun serum Ca değerleri 8,8-10,9 mg/dl (9,5 ± 0,8 mg/dl), kontrol grubunun serum Ca değerleri ise 9-11,2 mg/dl 9,9 ± 0,65 mg/dl olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,1) (Tablo I).



Grafik I: Olguların kullandığı antiepileptiklere göre dağılımı

Tablo I: Antiepileptik alan olgular ile kontrol grubun ortalama serum Ca, P, ALP, PTH düzeyleri

	Antiepileptik alanlar	Kontrol grubu	p
Ca* (mg/dl)	9,5 ± 0,8	9,9 ± 0,65	0,1
P** (mg/dl)	5,6 ± 0,57	5 ± 0,4	0,06
ALP*** (UI/dl)	733 ± 175	557 ± 127	0,0001
PTH**** (pg/ml)	52,4 ± 18,6	39 ± 9,1	0,0001

*: Kalsiyum, **: Fosfor, ***: Alkalen fosfotaz, ****: Paratiroid hormon

Hasta grubunun serum P değerleri 4,3-7 mg/dl (5,6 ± 0,57 mg/dl), kontrol grubunun P değerleri 4,1-5,9 mg/dl (5 ± 0,4 mg/dl) bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,06).

Hasta grubunun serum ALP değerleri 434-1219 UI/dl (733 ± 175), kontrol grubunun ALP değerleri 256-852 UI/dl (557±127) olarak bulundu. Hastaların serum ALP ortalamaları kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p= 0,0001).

Hasta grubunun serum PTH değerleri 15-100 pg/ml (52,4 ± 18,6), kontrol grubunun serum PTH değerleri 25-58 pg/ml (39±9,1) bulundu. Hastaların PTH ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p= 0,0001).

Hasta grubunun KMY değerleri 0,7-1,08 gr/ cm² (0,86 ± 0,1), kontrol grubun KMY değerleri 0,71-1,11 gr/cm² (0,89 ± 0,08) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,23) (Tablo II).

Tablo II: Antiepileptik alan olgular ile kontrol grubun ortalama KMY, Z skoru, kemik mineral kaybı yüzdesi.

	Antiepileptik alanlar	Kontrol grubu	p
KMY* (gr/cm ²)	0,86 ± 0,1	0,89 ± 0,08	0,23
Z skoru	0,22 ± 0,77	0,22 ± 0,78	0,1
Kemik mineral kaybı (%)	4,52 ± 5,3	4,51 ± 4,3	0,09

*: Kemik mineral yoğunluğu

Hasta grubunun Z skorları -1,5 ile 1,8 (0,22 ± 0,77), kontrol grubun Z skorları -1,5 ile 1,9 (0,22 ± 0,78) olarak tespit edildi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,1). Hasta grubunun kemik mineral kaybı %0-20 (4,52 ± 5,3), kontrol grubunun kemik mineral kaybı % 0-17 (4,51 ± 4,3) olarak tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,09) (Tablo II).

İlaç kullanan olgularımızın biyokimyasal değişkenlerini ve kemik mineral ölçümlerini kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise şu sonuçlar bulundu: valproik asit kullanan hastaların serum Ca değerleri 8,8-12 mg/dl (9,8 ± 0,95 mg/dl), P 4,3-6,7 mg/dl (5,6 ± 0,55), ALP 434-1050 UI/dl (692 ± 141), PTH 15-100 pg/ml (ort. 50±18) idi. Karbamazepin kullanan hastaların serum Ca değerleri 8,9-11 mg/dl (9,8 ± 0,66), P 4,5-6,8 mg/dl (5,6 ± 0,63), ALP 446-1219 UI/dl (777 ± 206), PTH değerleri 21-99 pg/ml (53 ± 18,2) idi . Hastaların serum Ca (p= 0,4), P (p= 0,79), ALP (p= 0,79) ve PTH (p= 0,56) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo III). Valproik asit kullanan hastaların KMY değerleri 0,70-1,05 gr/cm² (0,86 ± 0,07), karbamazepin kullanan hastaların KMY değerleri 0,76-1,08 (0,92 ± 0,08) olarak tespit edildi. Valproik asit kullananların karbamazepin kullananlara göre KMY ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir farkla düşük saptandı (p= 0,01).

Tablo III: Karbamazepin ve valproik asit kullanan hastaların ortalama serum Ca, P, ALP değerleri

	Ca* (mg/dl)	P** (mg/dl)	ALP*** (UI/dl)	PTH**** (pg/ml)
Karbamazepin	9,8 ± 0,66	5,6 ± 0,63	777 ± 206	53 ± 18,2
Valproik asit	9,8 ± 0,95	5,6 ± 0,55	692 ± 141	50 ± 18

*: Kalsiyum, **: Fosfor, ***: Alkalen fosfotaz, ****: Paratiroid hormon

Valproik asit kullanan hastaların Z skorları -1,5 ile 1,4 (0,06 ± 0,07), karbamazepin kullanan hastaların Z skorları -0,7 ile 1,1 arasında tespit edildi (0,35 ± 0,67). İki grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,13$).

Valproik asit kullananlarda kemik mineral kaybı % 0-24 (% 7,02 ± 4,0), karbamazepin kullananlarda kemik mineral kaybı % 0-19 (%6,02 ± 5,08) olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,08$) (Tablo IV). İdiyopatik yaygın epilepsili hastaların (%68) KMY değerleri, ortalama 0,88±0,08 gr/cm² ile Z skorları ortalama 0,26 ± 0,8 iken; idiyopatik parsiyel epilepsili hastaların (%32) KMY değerleri ortalama 0,89 ± 0,77 gr/cm², Z skoru ortalama 0,11 ± 0,71 idi. Hastaların KMY değerleri ($p=0,86$) ve Z skorları ($p=0,51$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo IV: Karbamazepin ve Valproik asit kullanan hastaların ortalama KMY, Z skoru, kemik mineral kaybı yüzdesi

	Karbamazepin alan grup	Valproik asit alan grup	p
KMY*	0,92 ± 0,08	0,86 ± 0,07	0,01
Z Skoru	0,35 ± 0,67	0,06 ± 0,07	0,13
Kemik mineral kaybı	% 6,02 ± 5,08	% 7,02 ± 4	0,08

* Kemik mineral yoğunluğu

İlaç kullanım süresi ile KMY, Z skoru, kemik mineral kaybı ilişkisi değerlendirilirken, ilaç kullanım süresinin 6-12 ay, 12-24 ay, 24-36 ay oluşuna göre olgular 3 gruba ayrıldı. Hastaların KMY değerleri ($p=0,31$), Z skoru ($p=0,36$), kemik mineral kaybı ($p=0,20$) ile ilaç kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma

Epilepsi, genel toplumun %0,5-1'inde görülmektedir. Olguların %55-60'ı çocukluk dönemini kapsamaktadır. Yapılan çalışmalarda 3-11 yaş grubu arasındaki çocukların %3-4'ünde epilepsiye rastlanmıştır.

Epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptiklerin uzun süreli kullanımı sonucunda karşımıza istenmeyen etkileri çıkabilmektedir. Antiepileptiklerin kemik metabolizmasına etkileri 1960'lardan bu yana bilinmektedir. Antiepileptik kullanımı sonucunda serum Ca, P, D vitamini düzeyinde düşüklük, ALP, PTH düzeyinde yükselme, osteoporoz, osteopeni ve rahitis karşılaşılabilecek önemli sorunlardır. Yapılan çalışmalarda antiepileptik tedavi alan hastalarda hareket kısıtlılığının da olması durumunda %20-65 oranında

rahitis ya da osteomalasi geliştiği bildirilmiştir (4).

Antiepileptik ilaç kullanımına bağlı hipokalsemi gelişebileceği gibi, serum Ca değeri normal de olabilmektedir. Akın ve ark. (5) yaptığı çalışmada kalsiyum değerleri normal sınırlarda tespit edilmiştir. Altınbaşak ve ark. (6) yaptıkları çalışmada ise total Ca düşüklüğü %4,5 oranında tespit edilmişken, iyonize Ca düşüklüğü %83,6 oranında bulunmuştur. Hastalarda gelişen hipokalseminin patojenezinde fenobarbital, valproik asit ve fenitoinin bağırsaktan Ca emilimini azalttığı, karbamazepin kullanımında ise karaciğer mikrozomal enzim uyarılması sonrasında vitamin-D katabolizmasının artışı sorumlu tutulmuştur. Biz de çalışmamızda olgu grubunda en düşük Ca değerini 8,8 mg/dl olarak tespit ettik. Kontrol grubu Ca değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu da bazı çalışmalarda belirtilen normal Ca değerleri ile uyumlu idi.

Antiepileptik kullanımına bağlı hipofosfatemi gelişebileceği bildirilmiştir. Caksen ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada serum P değerlerinin antiepileptik alımından etkilenmediği belirtilmiştir. Kafalı ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada antiepileptik alımına bağlı serum P değişmediği saptanmıştır. Literatürde belirtilen hipofosfatemi daha çok birden fazla tedavi alan hastaları içeren çalışmalarda saptanırken, patojenezinde bağırsaktan Ca emiliminin azalması sonucu gelişen hiperparatiroidizm sorumlu tutulmaktaydı. Farhat ve arkadaşlarının (4) yaptığı çalışmada ise tekli ve birden fazla tedavi alan hastalar arasında serum P değerleri arasında fark bulunamamıştır. Çalışmamızda hastalarımızın hiçbirinde hipofosfatemi gelişmedi ve ortalama P değerleri ile kontrol grubu ortalama P değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Antiepileptik kullanımına bağlı artan osteoblastik aktiviteyi gösteren serum ALP yüksekliğini bildiren çok sayıda yayın vardır (9). Voudris ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışmada total ALP ve kemik, karaciğer, bağırsak ALP izoenzim düzeylerine bakılmış, karbamazepin ve fenobarbital alanlarda her ikisi de yüksek bulunmuş; valproik asit alanlarda kemik ALP izoenzimi yüksek bulunurken total ALP değerleri normal bulunmuştur. Erbayat ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada da karbamazepin kullanan çocuklarda ALP seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Karbamazepin kullanımının karaciğer enzim uyarılmasına bağlı olarak ALP düzeyini yükselttiği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu ALP ortalama değerlerine bakıldığında, hastaların ALP değerleri kontrol

grubuna göre anlamlı farkla yüksek saptandı. Kullanılan ilaçlara göre değerlendirildiğinde ise karbamazepin kullanan hastalar ile valproik asit kullanan hastaların ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İkincil hiperparatiroidizmin antiepileptiklerin bağırsaktan Ca emilimini bozması sonucu gelişebileceği bildirilmiştir. Caksen ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada 10 ay-5 yıl arasında antiepileptik kullanan hastalarda PTH yüksekliğine rastlanmamıştır. Tsuhukara ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada da PTH düzeyinde anlamlı artış saptanmamıştır. Biz çalışmamızda hastalarımızın ortalama serum PTH değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık.

Antiepileptik ilaç kullanımına ikincil gelişen kemik metabolizması bozukluklarının erken dönemde tanınmasında biyokimyasal belirleyicilerin rolü sınırlıdır. Kırıkla beraber olmayan osteoporozu radyolojik yöntemle saptamak zordur. Ancak %30-50 arasında kemik kaybı olduğu takdirde görüntülenebilir. Bu büyüklükteki kemik kitle kaybı ise önemli bir kırık riski oluşturur. Kemik kaybını henüz kırık oluşturmaya yetecek kadar bir azalma olmadan saptamak büyük önem taşır. Günümüzde bu amaçla kemik mineral içeriği ve yoğunluğunu ölçen dansitometrik yöntemler kullanılmaya başlanmıştır.

Çocukluk çağında bel omuru ve total vücut KMY ölçümleri yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre yetişkinlerde osteoporoz tanımı T skorunun -2,5 değerinin altında olması, osteopeni tanımı için ise T skorunun -1,5 değerinin altında olması gerekmektedir. Çocukluk çağında henüz tepe kemik kitlesine ulaşamadığı için DSÖ'nün osteoporoz için bu tanımları çocuk yaş grubuna uygulanmamıştır. Chung ve arkadaşlarının (13) 78 epileptik hastada yaptığı çalışmada fenitoin veya fenobarbital kullanan çocuklarda, kullanım süresi uzadıkça KMY değerinin düştüğü ve 24 ay üzerinde antiepileptik kullananlarda D vitamini verilmesi gerektiği bildirilmiştir. Farhat ve arkadaşlarının (4) 71 epileptik hastada yaptığı çalışmada da ilaç kullanım süresi ile KMY arasında ters ilişki tespit edilmiştir.

Tsuhakara ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada uzun süreli valproik asit veya karbamazepin kullanımı sonucunda KMY değeri kontrol grubuna göre %9 düşük bulunmuştur. Erbayat ve arkadaşlarının (11) 36 idiyopatik yaygın epileptik hastada 1 yıldan uzun süreli valproik asit veya karbamazepin kullanımı sonucunda bakılan kemik mineral yoğunluklarında fark bulunamamıştır.

Akın ve arkadaşlarının (5) 53 idiyopatik epilepsili çocukta yaptığı çalışmada da 1 yıldan uzun süre valproik asit veya karbamazepin kullanıldığında hastaların kemik mineral yoğunluklarında anlamlı fark bulunamamıştır. Hastalarımızın kemik mineral yoğunluğunu değerlendirirken ilaç kullanım süresine göre üç gruba ayırdık. İlaç kullanım süresi ile KMY, Z skoru ve kemik mineral kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastalarımız kontrol grubu ile de karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Antiepileptik ilaçların kemik üzerine osteoporotik etkilerini karaciğerdeki sitokrom p450 enzim sistemi üzerinden gösterdiği ve bu enzimi uyaran antiepileptiklerin (fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin) geriye dönük çalışmalarda KMY değerini düşürdüğü tespit edilmiştir. Fakat bir çok çalışmada ise enzimi uyarmayan ilaçların da (valproik asit, klonazepam, etosüksimid) kemik üzerine inhibitör etkileri gösterilmiştir. Sheth ve arkadaşları (14) 26 idiyopatik epileptik sendromlu çocukta kemik mineral yoğunluğu üzerine karbamazepin ve valproik asit kullanımının etkisini incelemiş, karbamazepin kullanımı sonucunda herhangi bir etki saptanmazken, valproik asitin 6 aydan uzun süreli kullanımında aksiyal iskelette %14, apendiküler iskelette %10'luk kemik mineral azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. Kafalı ve arkadaşları (8) da valproik asit kullanımında kemik mineral içeriğinde % 8, karbamazepin kullanımında da % 4,5 azalma saptamıştır. Farhat ve arkadaşlarının (4) çalışmasında ise enzim uyaran ve uyarmayan ilaç kullanımı sonucunda kemik mineral yoğunluklarında anlamlı fark bulunamamıştır. Hastalarımızdan valproik asit kullananların ortalama KMY değerleri karbamazepin kullananlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bu da bize antiepileptik ilaçların kemik metabolizması üzerine etkisinin sadece mikrozomal enzim üzerinden olmadığını göstermektedir. Kronik antiepileptik tedavi alan hastalar ile yapılan çalışmalarda, yaygın epilepsi nedeniyle izlenen olgularda, fokal epilepsi tanısıyla izlenenlere göre KMY düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Farhat ve arkadaşlarının (4) yaptığı çalışmada yaygın ve fokal epileptik hastalar arasında kemik mineral yoğunluğu üzerine etki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da yaygın ile fokal epilepsili hastaların ortalama KMY, Z skoru değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Osteoporoz gelişiminde cinsiyet, kalıtım ve etnik özellikler

değiştirilemeyen ve baskın rol oynayan etmenleri oluşturur. Erkekler kızlara oranla daha fazla zirve kemik kitlesine sahiptir ve yaşa bağlı osteoporoz riski daha düşüktür. Kafalı ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada da kız hastalarda KMY değerleri daha düşük saptanmıştır. Bizim hasta grubumuzda da kızların ortalama KMY değerleri erkeklerin ortalama KMY değerlerine göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,02$). Uzun süreli antiepileptik ilaç kullanan çocuklara ait dansitometrik ölçümlerin sağlıklı kontrol olgularla karşılaştırıldığı az sayıda çalışma olup bunlar arasında da çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu farklılıkların sebebi ise çocuklar için kuralların henüz tam olarak oluşturulmamasına bağlanmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu değerleri çocukluk döneminde boy, yaş, ağırlık artışına bağlı olarak sürekli değişebilmektedir. Erken puberte ve mid-pubertal dönemde kemik mineral içeriğinde oldukça hızlı bir artış izlenir.

Biz yaptığımız çalışmada ise idiyopatik epilepsili hastalarımızdan valproik asit kullananların kemik mineral yoğunluğunu diğer antiepileptik kullanan olgularımızın kemik mineral yoğunluğundan daha düşük saptadık. Sağlam olgu grubu ile hasta olgu grubu arasında ise kemik mineral yoğunlukları arasında fark saptamadık.

Sonuç olarak; antiepileptik ilaçların kemik mineralizasyonuna olan etkilerini en doğru şekilde gösterebilmek için ilacın kullanılmaya başlanması ile ilk KMY değerini tespit edip sonrasında belli aralıklarla ölçümlerin yinelenmesi ve izleminin daha yararlı olacağı sonucuna vardık.

Kaynaklar

1. Johnston MV. Seizures in Childhood. In: Behrman RE; Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2004; 1993- 2009.
2. Tuzlacı M, Alver M. Kemik ve Eklem Hastalıkları Radyolojisi, İÜ Yayınlarından; 1985.
3. Chesney RW, Shore RM. The noninvasive determination of bone mineral content by photon absorptiometry. Am J Dis Child 1982; 136: 578- 80.
4. Farhat G, Yamaut B, Mikati MA, Demirjian S. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. Neurology 2002; 58:1348- 53.
5. Akın R, Okutan V, Sarıcı U, Altunbaş A, Gökçay E. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs: a case -controlled study. Seizure 1999; 8: 339- 42.
6. Altınbaşak Ş, Baytok V, Duman M, Artar Ö, Burgut HR, Kayrın L. Uzun süreli antiepileptik alan hastalarda kalsiyum fosfor metabolizması ve kemik dansitesi. Epilepsi 1996; 2: 139- 45.
7. Caksen H, Dulger H, Cesur Y, Odabas D, Tuncer O, Atas B. No effect of long-term valproate therapy on thyroid and parathyroid functions in children. Int J Neurosci. 2002; 112: 1371- 4.
8. Kafalı G, Ercelsan T, Tanzer F. Effect of antiepileptic drugs on bone in children between ages 6 and 12 years. Clin. Pediatr 1999; 38: 93- 8.
9. 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.
10. Voudris K, Moustaki M, Zeis PM et al. Alkaline phosphatase and its isoenzyme activity for the evaluation of bone metabolism in children receiving anticonvulsant monotherapy. Seizure 2002; 11: 377- 80.
11. Erbayat Altay E, Sedaroğlu A, Tümer L, Gücüyener K, Hasanoğlu A. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 933- 9.
12. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, et al. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term anti-epileptic drug therapy. Pediatr Int 2002; 44: 466.
13. Chung S, Ahn C. Effects of antiepileptic drug therapy on bone mineral density in ambulatory epileptic children. Brain Dev 1994; 16: 382- 5.
14. Sheth RD, Weselowski CA, Jacob JC, et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. J Pediatr 1995; 127: 256- 62.