

Antiepileptik İlaç Kullanan Çocuklarda Kemik Mineral Metabolizmasının Değerlendirilmesi

The Evaluation of Bone Mineral Metabolism in Children on Antiepileptic Drug Therapy

Aylin GENÇLER¹ , Serap Tevhide KARASALİHOĞLU² 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Edirne, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmada çocukluk çağı epilepsilerinde yaygın olarak kullanılan antiepileptik ilaçların, hastaların kemik mineral metabolizmasında yaptığı değişikliklerin araştırılmasında, daha pratik ve düşük maliyetli parametrelere olan Kalsitriol İndeksi ve PTH İndeksinin bu hastaların takiplerinde kullanılabilirliğini amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya hastanemizin çocuk nöroloji polikliniğinde idiopatik epilepsi tanısı ile ilk kez antiepileptik tedavi (valproik asit, karbamazepine, fenobarbital) başlanan 55 çocuk çalışma grubu olarak ve benzer demografik özellikte sağlıklı 32 olgu da kontrol grubu olarak dahil edildi. İlaç başlanmadan önce ve tedavi başlandıktan en az 6-12 ay sonra çalışma hastalarından ve kontrol grubu hastalarından kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP) çalışıldı ve PTH İndeksi ile Kalsitriol İndeksi hesaplandı. Çalışma hastalarından ilaç kullanım sonrası ve kontrol grubu hastalarından aynı tarihlerde paratiroid hormon (PTH), 25-(OH)D₃ ve osteokalsin düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Çalışma hastalarının ilaç kullanım sonrası değerleri ve İndeksleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, evre 2 razişizm bulguları gösteren 8 olgu saptandı. Bu hastalar baz alındığında; PTH ile PTH İndeksinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif, negatif prediktif değerleri yüksek bulundu. PTH İndeksi ile PTH, Kalsitriol İndeksi ile D vitamini arasında değersel korelasyon kurulamadı.

Sonuç: Antiepileptikler kemik mineral metabolizması etkilenmekte ve biyokimyasal değişiklikler ortaya çıkarmaktadır. Tanı ve takipte tüm biyokimyasal parametrelerin birlikte kullanılması tanısal değeri arttırmaktadır. PTH İndeksinin PTH düzeyini yansıtmadığı halde, PTH ve PTH İndeksinin osteopenik olguları belirlemede kullanılabilecek değerli parametreler arasında yer alabilir.

Anahtar Kelimeler: Antiepileptik Tedavi, Çocuk, Kemik Mineral Metabolizması, PTH İndeksi, Kalsitriol İndeksi

Abstract

Background: In this study, we aimed to investigate the changes in bone mineral metabolism caused by commonly used antiepileptic drugs in childhood epilepsies, and to evaluate the usability of Calcitriol Index and PTH Index, which are more practical and cost-effective parameters, in the follow-up of these patients.

Materials and Methods: The study included 55 children who were newly diagnosed with idiopathic epilepsy and started on antiepileptic therapy (valproic acid, carbamazepine, phenobarbital) at our hospital's pediatric neurology clinic as the study group, and 32 healthy individuals with similar demographic characteristics as the control group. Calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP) levels were studied in both groups before the medication initiation and at least 6-12 months after the treatment started, and PTH Index and Calcitriol Index were calculated. In the study patients, parathyroid hormone (PTH), 25-(OH)D₃, osteocalcin levels were measured after the medication use and at the same dates in the control group.

Results: When comparing the post-medication values and indices of the study patients with the control group, 8 cases showing signs of stage 2 rickets were identified. Considering these patients; the sensitivity, specificity, positive predictive, and negative predictive values of PTH and PTH Index were found to be high. No value correlation could be established between PTH Index and PTH, Calcitriol Index and Vitamin D.

Conclusions: Antiepileptics affect bone mineral metabolism and biochemical changes occur. Using all biochemical parameters together in diagnosis and follow-up increases the diagnostic value. Although PTH Index does not reflect PTH levels, PTH and PTH Index may be considered valuable parameters in identifying osteopenic cases.

Key Words: Antiepileptic Treatment, Bone Mineral Metabolism, Children, PTH Index, Calcitriol Index

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Aylin GENÇLER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: aylinsam@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 09.10.2023

Kabul tarihi / Accepted: 18.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1373299

Bu çalışma Tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir (Tez numarası: 107964). 17-20 Nisan 2022 Tarihine İstanbul'da Yapılan 44. Pediatri Günleri ve 23. Pediatri Hemşireliği Günleri Kongresinde Sözlü Sunum Olarak Sunulmuştur.

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 çağının önemli kronik hastalıklarından biri olan epilepsi, uzun süre tedavi gerektiren bir durumdur. Ancak, uzun süreli tedavi bazı yan etkilere neden olabilmektedir. Kemik mineral metabolizması da etkilenmekte, kemiklerde yoğunluk azalmasından patolojik kırıklara kadar değişen durumlar gözlenebilmektedir (1,2,3).

Kemik mineral metabolizmasındaki değişiklikler serumda kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP), paratiroid hormon (PTH), 25-(OH)D₃, osteokalsin düzeylerinin ve kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçülmesi ile değerlendirilmektedir (4-7). Antiepileptik ilaçların kemik mineral metabolizması üzerine olan etkileri, hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu ile D vitamini metabolizmasını hızlandırıp inaktif metabolitlerine dönüştürerek, barsaktan kalsiyum emiliminin azalmasına ve idrarla kalsiyum, fosfor atılımının artmasına neden olarak gerçekleşmektedir (8,9). Bu da kemik döngüsünü arttırarak, kemik kütlelerinde azalmaya yol açmaktadır (10). Her laboratuvarında kolaylıkla ölçülebilen serum Ca, P ve ALP ile hesaplanabilen Kalsitriol İndeksi ve PTH İndeksi de kemik mineral metabolizmasını değerlendirmede kullanılmaktadır (11). Serum PTH, D vitamini ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri daha kapsamlı laboratuvar ekipmanları gerektirmekte ve maliyeti daha fazla olmaktadır.

Bu çalışmada çocukluk çağı epilepsilerinde yaygın olarak kullanılan antiepileptik ilaçların, hastaların kemik mineral metabolizmasında yaptığı değişiklikler araştırılırken, daha kolay ve düşük maliyetli parametreler olan Kalsitriol İndeksi ve PTH İndeksinin bu hastaların takiplerinde kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniğinde idiopatik epilepsi tanısıyla ilk kez valproik asit, karbamazepin veya fenobarbital başlanan, fiziksel hareket kısıtlılığı olmayan, antiepileptik ilaç kullanmadan önce bakılan serum Ca, P, ALP düzeyleri normal bulunan 3-14 yaşları arasında 55 çocuk çalışma grubu olarak alındı. Çalışma grubu aldıkları antiepileptik ilaçlara göre valproik asit alan 32 olgu Grup 1, karbamazepin alan 13 olgu Grup 2, fenobarbital alan 10 olgu Grup 3 olarak alt gruplara ayrıldı. Çalışmaya başlamadan önce ve en az 6-12 ay antiepileptik ilaç kullanım sonrasında olmak üzere çalışma grubundan iki kez kan alındı. Kontrol grubu olarak; benzer demografik özelliklere sahip, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan 32 çocuk dahil edildi. Çalışmaya başlanmadan önce çalışma grubundan alınan kan örneklerinden bakılan ve hesaplanan ilk değerler; Ca-1, P-1, ALP-1, PTH İndeksi-1, Kalsitriol İndeksi-1 olarak adlandırıldı. En az

6-12 ay ilaç kullanım sonrasında alınan kan örneklerinden bakılan ikinci değerleri ise; Ca-2, P-2, ALP-2, PTH İndeksi-2, Kalsitriol İndeksi-2 olarak adlandırıldı. Çalışma grubundan 25(OH)D₃, PTH ve osteokalsin en az 6 ay ilaç kullanım sonrasında 1 kez alındı. Kontrol grubundan da çalışma grubunun ikinci kan örneklerinin alındığı tarihlerde, kan alınarak serumlarından Ca, P, ALP, PTH, 25(OH)D₃, osteokalsin değerleri bakıldı ve indeksler hesaplandı. Bakılan bu değerler de 25(OH)D₃-2, PTH-2 ve osteokalsin-2 olarak adlandırıldı. Çalışma grubunun 2. kan örneklerinden ve kontrol grubunun kan örneklerinden 25(OH)D₃, PTH ve osteokalsin aynı anda çalışıldı. Çalışma grubundan ilaç kullanım sonrası 1 kez ve kontrol grubundan da aynı dönem aralığında projemiz için aldığımız kitler ile -80 °C saklanan kanlardan 25(OH)D₃, PTH ve osteokalsin çalışıldı.

Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ölçümleri Lunar DPX cihazları kullanılarak DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) yöntemi ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik Yoğunluğu Ölçüm Merkezinde gerçekleştirildi. Ölçüm yapılan olguların tüm vücut KMY değerleri ve total Z skorları hesaplandı.

Olguların Ca, P, ALP düzeyleri hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü.

PTH İndeksi, Kalsitriol İndeksi aşığıdaki formüllerle hesaplandı: PTH-İndeks = $\frac{\text{Kalsiyum (mmol/L)} \times \text{Fosfor (mmol/L)}}{\text{Alkalin fosfataz (U/L)}} \times 1000$

Normal deęerler; PTH-İndeks için; 15,04 ± 1,79

Kal-İndeks = $[\text{Kalsiyum (mmol/L)} \times \text{Fosfor (mmol/L)}]^2$

Normal deęerler; Kal İndeks için; 10,22 ± 2,62

Raşitizm Evreleri

	Ca	P	PTH	ALP	25-OHD ₃
I.Evre	Düşük	Normal	Normal	Yüksek	Düşük
II.Evre	Normal	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük
III.Evre	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük

İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel değerlendirmeler, SPSS 20 programında yapıldı. Bağımlı grupların ortalamalarının karşılaştırmalarında Nonparametrik t-testi (Wilcoxon) kullanıldı. Olgu sayısı 30 ve üstü olan grupların ortalamalarının karşılaştırmasında Student t testi ve olgu sayısının 30 ve altı olan grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında Nonparametrik t testi (Mann Whitney U Testi) kullanıldı. 2'den fazla grubun karşılaştırmasında ise ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Kalsitriol İndeksi ile 25-(OH)D₃, PTH İndeksi ile PTH değerleri arasında korelasyon testi uygulandı.

Bulgular

Çalışma gruplarının ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı benzerdi. İlaç kullanım süreleri 6-12 ay ile sınırlandırılmış olup, ortalama 11,6 aydı. Yaş, boy, ağırlık açısından Grup 1 ve Grup 2 ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olmadığı halde, Grup 3'ün yaş, boy ve ağırlıkları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

	Çalışma Grubu (n:55)	Kontrol Grubu (n:32)	Grup 1 (n:32)	Grup 2 (n:13)	Grup 3 (n:10)	p
Yaş(yıl)	7,7 ± 3,4	8,7 ± 3,4	8 ± 3,4	9,8 ± 1,6	3,7 ± 1,1*	0,008*
Cins (E/K)	28/27	16/16	16/16	7/6	5/5	>0,05
Boy (cm)	122,8 ± 19,6	123,9 ± 13,7	126 ± 20,1	132,3 ± 7,3	100 ± 9,0*	<0,001*
Kilo (kg)	26,3 ± 10,2	27,8 ± 6,6	27,9 ± 11,4	29,8 ± 5,5	16,8 ± 3,7*	<0,001*

Çalışma grubunun ilaç kullanım sonrası değerleri, ilaç kullanım öncesi ve kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında Ca-1 ve Ca-2 değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken, çalışma grubu P-2 ve ilaç kullanım sonrası 25-(OH)D₃-2 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001). Bununla beraber, çalışma grubunun ilaç kullanım sonrası ALP-2, PTH ve osteokalsin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p<0,05 p=0,004, p<0,001). Çalışma

grubunun Kalsitriol İndeks-2 ve PTH İndeks-2 parametreleri hem ilk indeksleri ile hemde kontrol grubu Kalsitriol İndeks ve PTH İndeks'leri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001). Çalışma alt grupları da kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, P-2, 25-(OH)3-2 düzeyleri ve Kalsitriol İndeks-2 ve PTH İndeks-2 parametreleri anlamlı düşük, ALP-2, PTH-2 ve osteokalsin-2 düzeyleri de anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n:55)	Kontrol grubu (n:32)	Grup1 (n:32)	Grup2 (n:13)	Grup3 (n:10)	p
Ca-1 mmol/L	2,4±0,07		2,4 ± 0,0	2,4 ± 0,05	2,4±0,07	>0,05
Ca-2 mmol/L	2,3±0,08	2,4±0,08	2,4 ± 0,09	2,3 ± 0,06	2,4±0,06	>0,05
P-1 mmol/L	1,5±0,09		1,52 ± 0,1	1,6 ± 0,09	1,6±0,06	
P-2 mmol/L	1,4±0,2 *	1,6±0,06	1,52 ± 0,16	1,4 ± 0,2	1,4±0,2	<0,001
ALP-1 U/L	366,9±75,2		359 ± 7,8	369,4 ± 60,2	387,4±8,6	
ALP-2 U/L	540,5±162,1*	404,2±106,8	476,8 ± 141,5	595,9 ± 137,4	672,5±159,3	<0,05
Kal-indeks-1	13,5±2,8		13,2 ± 2,0	13,4 ± 1,6	14,6±1,2	
Kal-indeks-2	11,7±2,7 *	13,8±1,3	11,3 ± 2,6	10,9 ± 3,2	9,8±2,6	<0,001
PTH-indeks-1	10,4±2,4		10,6 ± 2,7	10,2 ± 2,0	10,2±2,0	
PTH-indeks-2	6,9±2,8 *	9,8±2,6	7,78 ± 3,04	5,78 ± 1,61	5,44±2,1	<0,001
PTH ng/ml-2	48,3±36,3*	40,6±13,1	37,3 ± 20,5	71,7 ± 60,3	40,6±13,1	0,004
25-OHD3 ng/ml-2	16,6±6,2*	42,2±7,8	17,1 ± 5,8	13,9 ± 6,5	18,6±6	<0,001
Osteokalsin ng/ml-2	46,3±36,3*	28,08±12,5	42,6 ± 13,3	45,12± 6,5	44±6,5	<0,001

Osteopenik olguların belirlenmesinde raşitizm evrelemesi kullanıldı. Bunun için önce kontrol grubunun ± SD aralığı bulundu ve çalışma grubundaki ilaç kullanım sonrası Ca, P, ALP ve PTH, 25-(OH)D₃, düzeyinin tamamı değerlendirmeye alındı. Tüm çalışma hastalarının laboratuvar değerlerine baktığımızda; tüm olgularda Ca normaldi, P düşüklüğü olguların %60'ında, ALP yüksekliği %36,4'ünde, PTH yüksekliği

%16,4'ünde, 25-OHD₃ düşüklüğü %94,5'inde, osteokalsin yüksekliği %10,9'unda, Kalsitriol İndeks düşüklüğü %40'ında ve PTH İndeks düşüklüğü %21,8'inde saptandı. Evre 1 ve 3'de hiçbir olgu saptanmazken Evre 2'de 8 (%14,5) olgu belirlendi. Bu olguların 2'si VPA, 4'ü CBZ ve 2'si FNB tedavisi almaktaydı. Bu 8 olgunun biyokimyasal parametreleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Evre 2 Raşitizimli (Osteopenik) olguların biyokimyasal değerleri

Olgu	Yaş	Ca-2	P-2	ALP-2	Kal-indeks-2	PTH-indeks-2	PTH-2	25-(OH)-D3-2	Osteokalsin-2
VPA-1	13	2,31	1,0	870	5,31	2,65	112	4,86	40
VPA-2	8	2,49	1,08	610	7,18	4,39	72,8	14,02	53,60
CMZ-1	13	2,41	1,32	773	10,08	4,11	156	5,66	100
CMZ-2	9	2,36	0,98	561	5,33	4,12	174	15,82	40
CMZ-3	10	2,33	1,16	633	7,3	4,27	187	21,28	62,80
CMZ-4	9	2,31	1,18	714	7,41	3,81	87,4	7,96	48,60
FNB-1	3	2,31	1,2	641	7,7	4,33	86,9	12,99	83,7
FNB-2	3	2,46	1,38	864	11,5	3,93	68,72	17,94	11

VPA: valproik asit, CMZ: karbamazepin, FNB: fenobarbital

P, ALP, PTH, 25-(OH)D₃, PTH İndeks, Kalsitriol İndeks, osteokalsin parametrelerinin osteopenik olguları belirlemedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri saptandı. PTH ve PTH İndeksinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif, negatif prediktif değerleri diğerlerine göre

yüksek bulundu. Kalsitriol indeksin duyarlılığı düşüktü. Bununla birlikte PTH İndeksi ile PTH, Kalsitriol İndeks ile 25-OHD₃ vitamini arasında değersel korelasyon kurulamadı (Tablo 4).

Tablo 4. Parametrelerin Evre 2 Raşitizm olgularını göstermedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri

	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif prediktif	Negatif prediktif
ALP	100	85	40	18
P	100	66	23	100
PTH *	100	98	100	88
25-OHD3	100	44	100	15
Kal-indeks	89	81	35	98
PTH-indeks *	100	95	67	100
Osteokalsin	50	87	77	50

*PTH İndeks ve PTH'nın tanıdaki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değeri yüksek

Tartışma

Çocukluk yaş grubunun en önemli kronik hastalıklarından biri olan epilepsi, uzun süreli tedavi gerektirmektedir. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların kemik mineral metabolizmasında yaptığı değişiklikleri gösteren birçok çalışma vardır (7,9,12).

Çalışmamızda demografik özellikler açısından çalışma grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı halde Grup 3'deki olguların yaş, boy, ağırlık ortalamaları farklı bulundu. Bunun sebebi fenobarbitalin küçük yaş grubunda daha çok tercih edilen antiepileptik ilaç olmasıydı. Olguların ortalama ilaç kullanım süreleri her 3 grupta benzer olup, kan örnekleri 6-12 ay süre ile ilaç kullanan olgulardan alındı. Ortalama ilaç kullanım süresi 11,6 aydı. Farklı çalışmalarda 6 aydan uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımının kemik mineral değişikliklerinin ortaya çıkardığını göstermektedir (13).

Çalışmamızdaki hastalarda Ca normaldi, P düşüklüğü %60'ında, ALP yüksekliği %36,4'ünde, PTH yüksekliği %16,4'ünde, 25-OHD₃ düşüklüğü %94,5'inde, osteokalsin yüksekliği %10,9'unda, Kalsitriol İndeks düşüklüğü %40'ında ve PTH İndeks düşüklüğü %21,8'inde saptandı. Schmitt ve ark. (13) çalışmaların da fenobarbital veya fenitoin tedavisi alan hastalarda %29 hipokalsemi, %27 ALP yüksekliği saptamışlardır. Ülkemizde antiepileptik ilaç kullanan çocuklarda yapılan bir çalışmada ise Ca, P, ALP ve PTH, 25-(OH)D₃ ve KMY da herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (14). Bunun nedenini de hastalar arasında güneşe maruz kalma, fiziksel aktivite ve diyet faktörlerinin standardizasyonunun olmaması olarak açıklamışlardır. Öner ve ark. (15) valproik asit alan hastalarda, Ca, P, ALP düzeylerini normal, osteokalsin düzeyini ise yüksek, KMY'nu ise düşük bulmuşlardır. 2019 da yapılan bir meta analizde yine valproik asitin, serum ALP ve PTH seviyesini arttırdığı, KMY'nu azalttığını, 25(OH)D₃ düzeyini düşürdüğünü gösterilmiştir (16).

Hassanen ve ark. (17) 6 aydan fazla tedavi gören çocuklarda kemik mineralizasyon durumunu etkilediğini, hem biyokimyasal belirteçlerin (Ca, P, ALP ve PTH) hem de KMY değiştiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda kemik dansitesi ölçümleri, evre 2 raşitizm bulguları gösteren 8 olguda yapılmış olup, referans değerlere göre normal sınırlar içinde bulunmuştur. Bu sonuç kemik dansitesinin olgularımızda daha

ileri dönemlerde bozulduğu veya ortaya çıktığı anlamına gelebilir. Bu

yüzden de çalışmamızda raşitizmin laboratuvar bulgularını göstermeyen diğer hastalara kemik dansitesi ölçümleri yapılmamıştır.

Daha önce PTH İndeks ve Kalsitriol İndeksi; raşitizm ve renal yetmezlik sonrasında gelişen hiperparatiroidili hastalarda çalışılmış olup (18,19), antiepileptik tedavi alanlarda kullanımıyla ilgili literatürde herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Kokkenen ve ark. (18) PTH İndeksini raşitizimli olgularda kullanmış olup, raşitizmin ilerleyen dönemleriyle orantılı olarak PTH İndeksinde azalma görüldüğü ve bunun sekonder hiperparatiroidizmin bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Markested ve ark. (19) ise raşitizimli olgularda Kalsitriol İndeksinin, serum 25-(OH)D₃ vitamini hakkında bilgi verdiğini vurgulamışlardır. Vurgun ve ark. (20) raşitizm tanısı konan 51 çocukta PTH İndeksinde azalma ile sekonder hiperparatiroidizm ve Kalsitriol İndeksinde düşme ile 25-(OH)D₃ vitamini düzeylerinde azalma olduğunu dolaylı olarak göstermişlerdir. Çalışmamızda, olguların antiepileptik tedavi sonrası PTH İndeks ve Kalsitriol İndeksinin hem kontrol grubuyla hem de tedavi öncesindeki değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü. Ancak korelasyon testi yapıldığında PTH İndeksi ile PTH, Kalsitriol İndeksi ile 25-(OH)D₃ vitamini düzeyleri arasında korelasyon gösterilemedi. Buna rağmen PTH İndeks ve PTH'nın tanıdaki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değeri yüksek bulundu. Buna ilişkin olarak PTH İndeksinin PTH düzeyini yansıtmadığı halde, osteopenik olguları değerlendirmede PTH ve PTH İndeksinin değerli bir parametre olduğu sonucuna vardık. Kemik mineral ölçümleri evre 2 raşitizm bulguları gösteren 8 olguda yapıldığında referans değerlere göre normal olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak valproik asit, karbamazepine, fenobarbital alan hastalarda kemik mineral metabolizması etkilenmekte, bu hastalarda biyokimyasal değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Tanı ve takipte tüm parametrelerin birlikte kullanılması tanısal değeri arttırmaktadır. Bununla birlikte PTH ve PTH İndeksi raşitizm evrelemesine göre osteopenik olguları belirlemede kullanılabilir değerli parametreler arasında yer alabilir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı olgu sayımızı arttıramamış

olmamızdı. Diğer önemli kısıtlılığımız da çalışma hastalarından sadece ilaç kullanım sonrası 25(OH)D₃, PTH ve osteokalsin düzeylerini çalıştırıp kontrol grubu ile karşılaştırabilmemizdi. Bunun nedeni de hastanemizde bu parametrelerin çalışmamızı yaptığımız dönemde rutin olarak bakılmamasıydı. Çalışmamız için aldığımız kitler ile sadece çalışma grubumuzun ilaç kullanım sonrası kanlarından ve kontrol grubu hastalarının kanlarından 25(OH)D₃, PTH ve osteokalsin çalışabildik.

Etik onam: Bu çalışma Tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir (Tez numarası: 107964).

Yazar Katkıları:

Konsept: S.T.K., A.G.

Literatür Tarama: A.G.

Tasarım: S.T.K.

Veri toplama: A.G.

Analiz ve yorum: S.T.K., A.G.

Makale yazımı: A.G., S.T.K.

Eleştirel incelenmesi: S.T.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- 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.
- Dam M. Side-effects of drug treatment in epilepsy. Acta Neurol Scand Suppl. 1988;117:34-41. doi: 10.1111/j.1600-0404.1988.tb08001.x. PMID: 2845702.
- Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR, Haddad JG Jr. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. N Engl J Med. 1972 Nov 2;287(18):900-4. doi: 10.1056/NEJM197211022871803. PMID: 4561667.
- Hoikka V, Alhava EM, Karjalainen P, Keränen T, Savolainen KE, Riekkinen P, Korhonen R. Carbamazepine and bone mineral metabolism. Acta Neurol Scand. 1984 Aug;70(2):77-80. doi: 10.1111/j.1600-0404.1984.tb00806.x. PMID: 6485747.
- Uçar B, Yakut A, Doğruel N, Bör Ö, Aydoğdu SD. Uzun süreli antikonvulsif ilaç kullanan epileptik çocuklarda rikets ve hipotiroidizm. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1998; 41: 473-483.
- Kafali G, Erselcan T, Tanzer F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. Clin Pediatr (Phila). 1999 Feb;38(2):93-8. doi: 10.1177/000992289903800205. PMID: 10047942.
- Tjellesen L, Christiansen C. Serum vitamin D metabolites in epileptic patients treated with 2 different anti-convulsants. Acta Neurol Scand. 1982 Sep;66(3):335-41. doi: 10.1111/j.1600-0404.1982.tb06853.x. PMID: 6982586.
- Tomita S, Ohnishi J, Nakano M, Ichikawa Y. The effects of anticonvulsant drugs on vitamin D3-activating cytochrome P-450-linked monooxygenase systems. J Steroid Biochem Mol Biol. 1991 Oct;39(4A):479-85. doi: 10.1016/0960-0760(91)90241-v. PMID: 1654998.
- Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, Bodensteiner JB. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. J Pediatr. 1995 Aug;127(2):256-62. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70304-7. PMID: 7636651.
- Tekgul H, Serdaroglu G, Huseyinov A, Gökben S. Bone mineral status in pediatric outpatients on antiepileptic drug monotherapy. J Child Neurol. 2006 May;21(5):411-4. doi: 10.1177/08830738060210050101. PMID: 16901447.
- Oksel F, Akar O, Taneli B. Vitamin D-PTH Endokrin Aksı ve Kalsiyum, Fosfor, Alkalen Fosfataz İlişkisi. Ege Tıp Dergisi. 1997; 36(3-4): 105 - 108.
- Apak S. Pediatrik Epileptoloji. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 1986; 441-527.
- Schmitt BP, Nordlund DJ, Rodgers LA. Prevalence of hypocalcemia and elevated serum alkaline phosphatase in patients receiving chronic anticonvulsant therapy. J Fam Pract. 1984 Jun;18(6):873-7. PMID: 6726133.
- Serin HM, Koç ZP, Temelli B, Esen İ. The bone mineral content alterations in pediatric patients medicated with levetiracetam, valproic acid, and carbamazepine. Epilepsy Behav. 2015 Oct;51:221-4. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.06.025. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26298867.
- Oner N, Kaya M, Karasalihoğlu S, Karaca H, Celtik C, Tütüncüler F. Bone mineral metabolism changes in epileptic children receiving valproic acid. J Paediatr Child Health. 2004 Aug;40(8):470-3. doi: 10.1111/j.1440-1754.2004.00431.x. PMID: 15265190.
- Fan D, Miao J, Fan X, Wang Q, Sun M. Effects of valproic acid on bone mineral density and bone metabolism: A meta-analysis. Seizure. 2019 Dec;73:56-63. doi: 10.1016/j.seizure.2019.10.017. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31756600.
- Hasaneen B, Elsayed RM, Salem N, Elsharkawy A, Tharwat N, Fathy K, El-Hawary A, Aboelenin HM. Bone Mineral Status in Children with Epilepsy: Biochemical and Radiologic Markers. J Pediatr Neurosci. 2017 Apr-Jun;12(2):138-143. doi: 10.4103/jpn.JPN_161_16. PMID: 28904570; PMCID: PMC5588637.
- Kokkonen J, Koivisto M, Kirkinen P. Seasonal variation in serum-25-OH-D3 in mothers and newborn infants in northern finland. Acta Paediatr Scand. 1983 Jan;72(1):93-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.1983.tb09670.x. PMID: 6858685.
- Markestad T, Halvorsen S, Halvorsen KS, Aksnes L, Aarskog D. Plasma concentrations of vitamin D metabolites before and during treatment of vitamin D deficiency rickets in children. Acta Paediatr Scand. 1984 Mar;73(2):225-31. doi: 10.1111/j.1651-2227.1984.tb09933.x. PMID: 6331057.
- Vurgun N, Onağ A, Uyanık BS, Ece A, Taneli B. Vitamin D Eksikliğine Bağlı Rikets Olgularında Böbrek Tübül Fonksiyonları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1996; 39(4): 687-696.