

## Karbamazepin ve Valproik Asit Kullanan Çocuklarda Kemik Metabolizmasının Değerlendirilmesi

Evaluation of Bone Metabolism in Children Receiving Carbamazepin and Valproic Acid

Sema SALTİK, Pınar İŞGÜVEN, Müfferet ERGÜVEN, Fatma DURSUN, Sare ÖZLÜ

*Epilepsi* 2005;11(2-3):77-82

**Amaç:** Çalışmada uzun süreli karbamazepin (KBZ) ve valproik asit (VPA) kullanımı sonucu gelişebilecek osteopeni ve osteoporoz riskinin belirlenmesi ve bu hastalardaki kemik metabolizması bozukluklarını gösterebilen biyokimyasal ve hormonal parametrelerin araştırılması amaçlandı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Çalışmaya, 2-3 yıl süreyle monoterapi olarak VPA (n=23) veya KBZ (n=13) tedavisi gören ve fiziksel aktivitesi normal olan epilepsili 36 çocuk (20 erkek, 16 kız; ort. yaş 9.3±3.3; dağılım 4-15) alındı. Hasta grubu ve yaş-uyumlu kontrol grubunda serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz seviyeleri ve DEXA yöntemiyle L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> vertebra seviyelerinden kemik yoğunluğu ölçüldü. Ayrıca, epilepsili 26 hastada serum 25-hidroksi vitamin D (25-OH D), kalsitonin, parathormon, osteokalsin, IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü), IGFBP-3 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3) seviyeleri belirlenerek yaş ve cinsiyete göre bilinen normal değerlerle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Osteoporoz sadece VPA alan bir olguda (%4) gözlenirken osteopeni VPA tedavisi gören hastaların %30'unda, KBZ tedavisi gören hastaların %47'sinde, kontrol grubunun ise %20'sinde gözlemlendi. Kemik mineral yoğunluğu açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark bulunmadı (p>0.05). Hastalarda araştırılan serum 25-OH D vitamini, kalsitonin, parathormon, osteokalsin, IGF-1, IGFBP-3 seviyeleri normal sınırlar içinde idi.

**Sonuç:** Bulgularımız, epilepsili hastalarda 2-3 yıl süreyle uygulanan KBZ ve VPA tedavisinin, kemik metabolizması ile ilgili hormonal ve biyokimyasal parametrelerin etkilenmediği dönemlerde, kemik mineral yoğunluğunda bazı değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Antikonvulsan/yan etki; kemik yoğunluğu/ilaç etkisi; karbamazepin/yan etki; epilepsi/ilaç tedavisi; valproik asit/yan etki.

**Objectives:** This study sought to determine the risk for osteopenia and osteoporosis and to evaluate hormonal and biochemical parameters suggesting bone mineral metabolism disturbances in patients on long-term monotherapy with carbamazepin (CBZ) or valproic acid (VPA).

**Patients and Methods:** The study included 36 epileptic ambulatory children (20 boys, 16 girls; mean age 9.3±3.3 years; range 4 to 15 years) treated either with VPA (n=23) or CBZ (n=13) as monotherapy for 2 to 3 years. Serum calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase levels were determined and bone mineral density was measured by DEXA scanning at the L2-L4 levels of lumbar spine in patients and age-matched controls. In addition, serum levels of 25-hydroxy-vitamin D (25-OH Vitamin D), calcitonin, parathormone, osteocalcin, IGF-1 (insulin-like growth factor-1) and IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein-3) were measured in 26 patients with epilepsy and the results were compared with age- and sex-matched normal values.

**Results:** Osteoporosis was detected in only one patient (4%) on VPA treatment, whereas osteopenia was detected in 30% of the VPA group, 47% of the CBZ group, and 20% of the control group. Bone mineral density values did not differ significantly between the VPA and CBZ groups and the controls (p>0.05). Serum levels of 25-OH Vitamin D, calcitonin, parathormone, IGF-1, and IGFBP-3 were found within normal ranges in epileptic patients.

**Conclusion:** Our results indicate that long-term CBZ and VPA therapy can result in changes in bone mineral density before the hormonal and biochemical parameters related to bone metabolism have been affected.

**Key Words:** Anticonvulsants/adverse effects; bone density/drug effects; carbamazepine/adverse effects; epilepsy/drug therapy; valproic acid/adverse effects.

Dergiye geliş tarihi: 25.05.2005 Düzeltme isteği: 21.06.2005 Yayın için kabul tarihi: 09.09.2005

S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği.

İletişim adresi: Dr. Sema Saltık, Acıbadem Cad., No: 146, Park Sitesi, H Blok, D: 9, 34660 Üsküdar, İstanbul.

Tel: 0216 - 325 82 75 Faks: 0216 - 349 63 11 e-posta: semasaltik@ixir.com

Uzun dönem antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımının serum kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine çeşitli olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir.<sup>[1-7]</sup> Antiepileptik ilaçların etkisi ile gelişebilecek önemli kemik metabolizma bozuklukları osteoporoz ve raşitizmdir. Nitekim kalsiyum ve kemik metabolizmasındaki değişiklikler osteopeniye ve zaman zaman osteoporotik kırıklara zemin hazırlar.<sup>[8]</sup> Osteoporozun konvansiyonel radyolojik ve biyokimyasal metotlarla ortaya konabilmesi için kemik kütlelerinin %30'unun kaybolması gerekir.<sup>[9]</sup> Klinik bulgular ortaya çıkmadan önce osteoporozun saptanması, gerekli önlemlerin alınması ve hatta tedavi edilmesi için önemlidir. Bu nedenle son yıllarda kemik mineral değişikliklerini belirlemek için dual enerji x-ışını absorpsiyon (DEXA) tekniği kullanılmaktadır.<sup>[3]</sup> Pek çok AEİ kullanan hastada bu yöntemle saptanan düşük kemik mineral yoğunluğu bildirilmekle birlikte<sup>[3,5,7]</sup> aynı konuda aksi görüşler de bildirilmiştir.<sup>[10]</sup> Diğer taraftan kemik metabolizmasının biyokimyasal göstergeleri olan serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon, osteokalsin ve daha yeni spesifik tetkikler ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>[12,11]</sup> Antiepileptik ilaçların tüm bu etkilerinin mekanizması net olmamakla birlikte, bu duruma yol açan nedenler olarak hepatik enzim indüksiyonu veya direkt olarak intestinal kalsiyum emiliminin inhibisyonu suçlanmaktadır.<sup>[12,13]</sup> Bu çalışma, kliniğimizde en sık kullanılan antiepileptiklerden enzim indüksiyonu yapan karbamazepin (KBZ) ve yapmayan valproik asitin (VPA) uzun süreli kullanımını sonucu gelişebilecek osteopeni veya osteoporoz riskini erken dönemde belirlemek ve bu hastalardaki kemik metabolizması bozukluklarını gösterebilen bazı biyokimyasal parametreleri araştırmak amacı ile bir pilot çalışma olarak planlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çocuk nöroloji polikliniğimizde Ocak 2001-Ocak 2004 tarihleri arasında epilepsi tanısı ile izlenen hastalar içinden aşağıdaki ölçütlere göre seçilen 36 epileptik hasta (20 erkek, 16 kız; ort. yaş 9.3±3.3 yıl; dağılım 4-15) çalışmaya alındı:

1. Hastaların epilepsi dışında nörolojik ve diğer sistem bulgularının normal olması,
2. Kemik metabolizmasını etkileyebilecek bir ilaç kullanımının ve beslenme bozukluğunun olmaması,

3. İlk antiepileptik tedavi olarak KBZ veya VPA monoterapisini en az iki en çok üç yıl süreyle uygun dozda, kesintisiz, düzenli kullanmış olması.

Çalışmaya alınan hastaların 23'ü VPA, 13'ü KBZ tedavisi almaktaydı. Kontrol grubu, çalışma grubuna benzer diyetel kalsiyum alım öyküsü olan (aynı sosyokültürel seviyede), herhangi bir sistemik veya nörolojik sorunu olmayan 15 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Çalışma ve kontrol grubunda serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeyleri ve DEXA metodu ile L2-L4 vertebra seviyelerinden kemik yoğunluğu ölçüldü. Dual enerji x-ışını absorpsiyon yöntemi ile elde edilen z-skorumun (-1'in) üstünde olması normal, (-1) – (-2.5) arasında olması osteopeni, (-2.5) ve altında bulunması osteoporoz lehine kabul edildi.<sup>[3]</sup>

Kemik yoğunluğu ölçüm sonuçlarına göre, hasta grubunda kemik metabolizması ile ilgili bazı biyokimyasal parametreler araştırıldı. Bu amaçla, hastaların 26'sından kan alınarak her parametre aynı laboratuvarında ve aynı metotla olmak üzere, serum kalsitonin, parathormon ve 25-OH D vitamini, osteokalsin, IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü), IGFBP-3 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3) seviyeleri ölçüldü. Hastalar cinsiyet (erkek 12, kadın 14), tedavi tipi (13'ü KBZ, 13'ü VPA tedavisi alan) ve kemik dansitesi (14'ünde z-skoru (-1)'in altında, 12'sinde (-1)'in üstünde) açısından eşit dağılım göstermekteydi. Kontrol grubundaki çocuklarda bu incelemeleri yaptırmak mümkün olmadı, ilgili parametreler için kontrol grubu oluşturulamadı. Bu nedenle hastalara ait sonuçlar yaş ve cinsiyetlerine göre belirlenen normal değerlerle karşılaştırıldı.<sup>[14]</sup>

*İstatistik:* Gruplara ait ortalamaların anlamlılık kontrolü Mann Whitney U-testi ile grup ortalamalarının karşılaştırılması ise Student t-testi ile yapıldı. Sonuçlar, p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Monoterapi olarak VPA tedavisi olan 23 hastanın (erkek 13, kadın 10; ort. yaş 9.1±3.6 yıl), KBZ tedavisi alan 13 hastanın (erkek 7, kadın 6; ort. yaş 9.5±2.8 yıl) idi. Kontrol grubu olarak seçilen 15 çocuğun (erkek 8, kadın 7; ort. yaş 8.7±2.7 yıl) idi ve gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p >0.05).<sup>[14]</sup>

**TABLO 1**  
**Hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal değerler**

	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	ALP (U/L)	*p
VPA tedavisi alan grup	9.65±0.3	4.33±3.5	220.17±2.3	
KBZ tedavisi alan grup	9.89±0.6	4.37±0.8	286.3±0.1	
Kontrol grubu	9.36±0.2	3.92±0.5	204.7±0.4	>0.05

\*: Mann Whitney U-test (her üç grup için). Ca: Kalsiyum; P: Fosfor; ALP: Alkalen fosfataz; VPA: Valproik asit; KBZ: Karbamazepin.

Aynı zamanda gruplar arasında vücut kitle indeksi açısından da farklılık saptanmadı. Hasta ve kontrol gruplarında serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ortalama değerleri arasında farklılık bulunmadı (Tablo 1). Yine aynı gruplara ait DEXA yöntemi ile elde edilen z skorları incelendiğinde, osteoporoz sadece VPA alan olguların birinde (%4) gözlenirken, osteopeni VPA tedavisi alan hastaların yedisinde (%30), KBZ tedavisi alan hastaların altısında (%47), kontrol grubunun ise üçünde (%20) gözlemlendi. Z skor ortalamaları gruplar arası farklılık göstermedi (Tablo 2).

Karbamazepin (n=13) ve VPA tedavisi alan (n=13), toplam 26 hastanın serum kalsitonin, parathormon ve 25-OH D vitamin, osteokalsin, IGF-1, IGFBP-3 seviyeleri değerlendirildi. Bu hastalara ait kalsitonin, parathormon ve 25-OH D vitamin değer ortalamaları Tablo 3'de verilmiştir. Bu değerler tüm hastalarda normal sınırlar içinde bulundu. Osteokalsin, IGF-1, IGFBP-3 seviyeleri ise her hasta için yaş ve cinsiyet özelliğine göre ayrı incelendiğinde, tüm hastalarda yine normal sınırlar içinde saptandı.<sup>[14]</sup>

### TARTIŞMA

Uzun süreli AEİ kullanımının kalsiyum metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu üze-

rinde çok çeşitli etkilere sahip olduğu bildirilmektedir.<sup>[1-7]</sup> Bu ilaçların etkisi ile gelişebilecek önemli bozukluklar raşitizm ve osteoporozdur.

Osteoporoz, kemik kitlesinde azalma ve mikro-yapıda bozulma ile giderek kemikte kırılmaya yol açabilen sistemik bir kemik hastalığıdır. Çocukluk ve ergenlik dönemi, kemik yapımı ve kitlesindeki artışın en hızlı olduğu ve kemik gelişimi için en kritik dönemdir. Pubertenin tamamlanması ile 20 yaşlarında kemik kitlesi, mineral yoğunluğu en üst düzeye ulaşır ve yaşla ilgili kemik kaybının başladığı kırk yaşlarına kadar değişmeden kalır. Optimum zirve kemik kitlesine ulaşılmaması daha ileri yaşlardaki osteoporozun önemli bir nedenini oluşturur. Bir diğer önemli nokta da osteoporozun önlenilebilir ve tedavi edilebilir olmasıdır. Bu nedenle gerek risk faktörlerinin gerekse erken tanı yöntemlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Kemik kaybını kırık oluşmadan önce radyolojik yöntemle saptamak zor ama kemik yoğunluğunu ölçen dansitometrik yöntemlerle tanımak mümkündür. Yapılan araştırmalar, AEİ'lerin bu yöntemlerle ölçülen kemik mineral yoğunluğunu enzim indüksiyonu yolu ile veya indüksiyon olmadan doğrudan etki ile azaltabileceğini göstermektedir.<sup>[3,5,7]</sup> Uzun süre AEİ alan hastalarda kemik mineral yoğunluğu

**TABLO 2**  
**DEXA yöntemiyle kemik yoğunluğu ölçümü z-skorlarının gruplara dağılımı**

	z-skor ortalaması	*p
VPA tedavisi alan grup	-0.94±0.1	
KBZ tedavisi alan grup	-1.01±0.4	>0.05
Kontrol grubu	-0.75±0.3	

\*: Mann Whitney U-testi (her üç grup için). Ca: Kalsiyum; P: Fosfor; DEXA: Dual enerji x-ray absorpsiyon; ALP: Alkalen fosfataz; VPA: Valproik asit; KBZ: Karbamazepin.

**TABLO 3**  
**Epileptik hastalarda parathormon, kalsitonin, 25 OH D vitamini seviyeleri**

	Hasta değer ortalamaları	Normal sınırları
Parathormon (pg/ml)	55.5±30.3	15-65
Calsitonin (pg/ml)	1.1±2.6	0-10
25 OH D vitamini	28.1±12.3	7.6-75

ilk defa "single photon" absorpsiyon tekniği ile ölçülmüş ve yaklaşık %8 oranında kemik demineralizasyonu saptandığı bildirilmiştir.<sup>[15]</sup> Daha sonraki DEXA yöntemi ile yapılan çalışmalarda kemik mineral yoğunluğu değişikliklerinin %60'a varabilen oranlarda saptanabildiği bildirilmiştir.<sup>[7,16]</sup> Çalışmamızda, antiepileptik olarak enzim indüksiyonu yapan KBZ ve yapmayan VPA kullanan hastalarda DEXA yöntemiyle vertebradan kemik mineral yoğunluğu ölçüldü; bu yöntemle, VPA tedavisi alan olguların %4'ünde osteoporoz, %30'unda osteopeni, KBZ tedavisi alan olguların ise %47'sinde osteopeni saptandı. Sağlıklı kontrol grubundakilere göre farklı gibi görünen bu laboratuvar değerleri anlamlı bulunmadı. Osteoporoz ve osteopeni ölçütleri daha çok erişkinler için tanımlanmakta ve çocuklar için bu değerlerin bir standardizasyonu bulunmamaktadır. Çalışma sonuçlarındaki değerlerin değişkenliğinde fizyolojik sınırların genişliğinin etkili olabileceği gibi, risk faktörlerinin varlığı da söz konusu olabilir. Bu konu ileride ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Bazı araştırmacılar, AEİ alan hastalardaki kemik yoğunluğu düşüklüğünün D vitamini seviyesinden bağımsız olduğunu bildirmişlerdir.<sup>[5]</sup> Nitekim AEİ'lerin kemik metabolizması üzerine etkileri henüz açıklanamamakla birlikte bazı teoriler ileri sürülmektedir. Bunlardan biri enzim indükleyen antiepileptikler için geçerli görülmektedir. Bu tür ilaçların hepatik mikrozomal enzimlerin indüksiyonuyla D vitamini ve onun aktif metabolitlerinin katabolizmasını artırdığı, bu nedenle de, hipokalsemi ve alkalen fosfataz seviyelerinde yükselme, serum 25-OH D vitamini düzeyinde azalma ve immün reaktif parathormon seviyesinde artma geliştiği bildirilmiştir.<sup>[12]</sup> Diğer taraftan bazı durumlarda tam tersi yüksek D vitamini düzeyleri bildirildiğinden başka mekanizmaların varlığı

da düşünülmektedir. Antikonvulsan ilaçların direkt olarak gastrointestinal kalsiyum emilimini inhibe ettiği de gösterilmiştir.<sup>[13]</sup> Kemik metabolizmasındaki değişiklikleri gösteren biyokimyasal parametrelerin araştırılması, AEİ'lerin kemik ve kalsiyum üzerine etki mekanizmalarını açıklamasının yanı sıra, risk altındaki hastaların belirlenmesine yardımcı olacaktır. D vitamini ve onun aktif metabolitleri, parathormon, kalsitonin kalsiyum ve kemik metabolizmasının başlıca düzenleyicileridir. Antiepileptiklerle kronik tedavi sonucu hipokalsemi, hipofosfatemi, serum alkalen fosfataz değişiklikleri bildirilmektedir.<sup>[5]</sup> Bunun aksini iddia eden çalışmalardakine benzer şekilde biz de hastalarımızda serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz seviyelerinin kontrol grubundakilerden farklı olmadığını gözlemledik.<sup>[16-18]</sup> Kemik mineral yoğunluğu ölçümü düşük olan hastalarımızda bu değerler normal sınırlar içinde bulundu. Bu çalışmada, hasta grubunda kemik formasyonu ve rezorpsiyonu yani kısaca kemik metabolizmasında etkin diğer bazı biyokimyasal ve hormonal parametreler de araştırıldı. Bu amaçla kan alınan hastalarda sonuçları etkileyebilecek cinsiyet, kemik yoğunluğu ölçüm skoru ve AEİ seçeneği açısından eşit dağılım bulunmasına dikkat edildi. Literatürde AEİ alan hastalarda, D vitamini seviyeleri konusunda daha önce de bahsedildiği gibi, düşük<sup>[5]</sup> ve normal<sup>[2,3,19]</sup> olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir. Parathormon, kemik ince bağırsak ve böbrek üzerine etkileri ile ekstraselüler sıvı kalsiyum konsantrasyonunun en önemli düzenleyicisidir. Antiepileptik ilaç kullanımıyla D vitamini katabolizmasında artış veya intestinal kalsiyum emilim bozukluğu sonucu sekonder hiperparatiroidi geliştiği<sup>[3,17]</sup> bildirilmekle birlikte normal parathormon değerleri de bildirilmiştir.<sup>[11]</sup> Kalsitonin, kemik rezorpsiyonunun majör inhibitörüdür. Kalsiyum gereksiniminin arttığı



durumlarda iskeletin korunmasını sağlar. Anti-epileptik ilaçların kalsitonin salgılanmasında inhibisyona yol açabileceği iddia edilmektedir.<sup>[20]</sup> Osteokalsin kemik yapımının spesifik bir indeksidir. Bedensel özürlü olup AEİ tedavisi alan hastalarda yapılan bir çalışmada, osteokalsinin kontrol grubuna göre belirgin biçimde yüksek bulunduğu ve aynı hasta grubunda %25 oranında osteopeni saptandığı bildirilmiştir.<sup>[21]</sup> Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada da uzun süreli KBZ alan hastalarda normal kemik yoğunluğu ölçümüne rağmen yüksek seviyelerde osteokalsin düzeyi saptandığı bildirilmiştir.<sup>[22]</sup> Son yıllarda, kemik metabolizmasını değerlendirmede IGF-1 ve IGFBP-3 daha yeni incelemeler olarak tartışılmaktadır. Büyüme hormonu karaciğer ve diğer hedef hücrelerde (kemik gibi) IGF-1 yapımını tetikler. IGF-1 büyüme kıkırdağının proliferasyonunu sağlar. IGF-1 kanda büyük ölçüde IGFBP-3'e bağlanarak dolaşır ki bu bağlayıcı protein IGF'nin hücre üzerindeki proliferatif ve mitojenik etkilerinin modülasyonunu sağlar.<sup>[23]</sup> IGF-1 ve IGFBP-3 konsantrasyonlarında azalma olması kemik demineralizasyonu ve rezorpsiyonu için risk faktörü olarak bildirilmiştir.<sup>[24]</sup>

Hastalarımızın tümünde 25-OH D vitamini, parathormon, kalsitonin, IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri normal sınırlar içinde bulundu. Bu nedenle AEİ kullanan hastalarda gelişebilen osteopeninin mekanizması hakkında yorum yapmamız mümkün olmadı. Sonuçlarımız, osteopeninin bu hastalarda incelediğimiz biyokimyasal ve hormonal parametrelerden bağımsız olarak geliştiğini düşündürmekle birlikte daha uzun süreli izlemler gerektiğini gösterdi. Kemik yapım ve yıkımını etkileyebilecek aşağıda tartışılan risk faktörleri hasta grubumuzda ekarte edildiğinden, ülkemizin güneşli hava koşulları da dikkate alındığında, sonuçlarımızın doğrudan AEİ etkisiyle ilişkili olma olasılığı yüksektir.

Kemik metabolizmasını yansıtan biyokimyasal ve hormonal parametreleri ve kemik mineral yoğunluğu ölçüm sonuçlarını etkileyebilecek pek çok risk faktörü bulunmaktadır. Kemik yoğunluğunun fiziksel engelli ya da fiziksel aktivitesi kısıtlı olgularda daha düşük olduğu bildirilmektedir.<sup>[3,20,25,26]</sup> Bazı araştırmacılar cinsiyetin fark etmediğini iddia ederken,<sup>[5,7]</sup> bazı araştırmacılar kızlarda,<sup>[18]</sup> bazıları ise erkek-

lerde daha sık osteopeni varlığını bildirmişlerdir.<sup>[3]</sup> Hastanın pubertal durumu da kemik metabolizmasını etkileyebileceğinden bazı çalışmalarda bu parametreye göre de gruplar (prepubertal, pubertal ve postpubertal) oluşturulmuştur.<sup>[11]</sup> Hastanın kalsiyum alımı ile ilişkili diyeti, beslenme durumu, yaşanan ülkenin mevsimsel özellikleri, güneşte kalma süresinin kemik metabolizmasını etkileyen diğer bazı faktörler olduğu bilinmektedir.<sup>[3,20]</sup> Kemik mineral yoğunluğu ölçüm skoru ile AEİ kullanım süresi arasında ters ilişki olduğu, sonuçların AEİ kullanım sürelerine göre değişebileceği bildirilmiştir.<sup>[5]</sup> Ayrıca politerapi de kemik dansitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Nitekim semptomatik epilepsisi ve sık nöbetleri olan, uzun süredir çeşitli AEİ'lerle politerapi uygulanan, nörolojik defisitli, fiziksel engelli, bu nedenlerle de, beslenme sorunu olan hastalar osteoporoz ve kemik metabolizma bozukluğu yönünden risk altındadır. Hatta bu hastalarda düşme nöbetleri de görülebildiğinden, bu düşmeler sırasında kırıklara daha sıklıkla rastlanabilmektedir.<sup>[8]</sup>

Çalışmamızda sadece AEİ'lerin iskelet sistemine etkisini değerlendirmek amacıyla, beslenme alışkanlığı iyi, fiziksel aktivitesi tam, nörolojik defisiti olmayan ve monoterapi uygulanan hastalar seçildi. Antiepileptik ilaç kullanım süresinin sonuçları etkilemesini önlemek amacıyla sürenin yeterince uzun, ama belli bir zaman dilimine ait olmasına (2-3 yıl arası) dikkat edildi. Bu çalışmada hasta grubumuzun büyüklüğü hastaların puberte ile ilişkili yaş grupları temelinde ayrılmasına olanak vermemekteydi. Ancak her iki hasta ve kontrol gruplarında yaşlarda benzerlik gözetilerek homojenlik sağlanmaya çalışıldı. Epilepsinin kendisi puberte bozukluğuna yol açabilen bir hastalık grubu olarak bilinmemektedir. Gruplar oluşturulurken cinsiyet dağılımının da birbirine yakın olmasına özen gösterildi ve sonuçlarımızda bu parametre yönünden bir özellik saptanmadı.

Sonuç olarak, bu çalışmada uzun süreli VPA ve KBZ tedavisi alan hastalarımızın bir kısmında, kemik metabolizması ile ilgili biyokimyasal parametrelerden bağımsız, kemik mineral yoğunluğu düşüklüğü saptandı. Ancak bu bulgu istatistiksel olarak kontrol grubundan farklı bulunmadı. Çocuk yaş grubunda kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek zor olmakla bir-

likte, antiepileptik ilaçları çok uzun yıllar kullanmak zorunda kalabilecek olan bu hastaların kemik metabolizmalarının uzun süreli izlemi gerekli görülmektedir.

### KAYNAKLAR

1. 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.
2. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1141-7.
3. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, Ohshima Y, Hiraoka M, Shigematsu Y, et al. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term anti-epileptic drug therapy. *Pediatr Int* 2002;44:247-53.
4. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995;127:256-62.
5. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58:1348-53.
6. Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, Shapiro D, Dominiczak MH, Sills GJ, et al. Bone density and antiepileptic drugs: a case-controlled study. *Seizure* 1999;8:339-42.
7. 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;57:445-9.
8. Mattson RH, Gidal BE. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 2:S36-40.
9. Chesney RW, Shore RM. The noninvasive determination of bone mineral content by photon absorptiometry. *Am J Dis Child* 1982;136:578-80.
10. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993;118:657-65.
11. Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia* 2002;43:1488-92.
12. Matsuda I, Higashi A, Inotsume N. Physiologic and metabolic aspects of anticonvulsants. *Pediatr Clin North Am* 1989;36:1099-111.
13. Vernillo AT, Rifkin BR, Hauschka PV. Phenytoin affects osteocalcin secretion from osteoblastic rat osteosarcoma 17/2.8 cells in culture. *Bone* 1990;11:309-12.
14. Günöz H, Baş F. Pediatrik endokrinolojide kullanılan kaynak veriler. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editörler. *Pediatrik endokrinoloji*. 1. Baskı. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 2003;23:747-807.
15. Barden HS, Mazess RB, Chesney RW, Rose PG, Chun R. Bone status of children receiving anticonvulsant therapy. *Metab Bone Dis Relat Res* 1982;4:43-7.
16. Akin R, Okutan V, Sarici U, Altunbas A, Gokcay E. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998;19:129-31.
17. 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.
18. Kafali G, Erselcan T, Tanzer F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38:93-8.
19. Ala-Houhala M, Korpela R, Koivikko M, Koskinen T, Koskinen M, Koivula T. Long-term anticonvulsant therapy and vitamin D metabolism in ambulatory pubertal children. *Neuropediatrics* 1986;17:212-6.
20. Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 2:S3-15.
21. Takeshita N, Seino Y, Ishida H, Seino Y, Tanaka H, Tsutsumi C, et al. Increased circulating levels of gamma-carboxyglutamic acid-containing protein and decreased bone mass in children on anticonvulsant therapy. *Calcif Tissue Int* 1989;44:80-5.
22. Erbayat Altay E, 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;13:933-9.
23. Rosenfeld RG. An endocrinologist's approach to the growth hormone--insulin-like growth factor axis. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:17-9.
24. Chlebna-Sokol D, Rusinska A. Serum insulin/like growth factor I, bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in children with idiopathic osteoporosis. *Endocr Regul* 2001;35:201-8.
25. Pavlakis SG, Chusid RL, Roye DP, Nordli DR. Valproate therapy: predisposition to bone fracture? *Pediatr Neurol* 1998;19:143-4.
26. Sheth RD. Bone health in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 2:S30-5.