

Uzun Süreli Antiepileptik İlaç Alan Hastalarda Ca⁺⁺ - P Metabolizması ve Kemik Dansitesi

Ca⁺⁺ - P Metabolism and Bone Density in Patients on Long-term Anticonvulsant Drugs

Şakir ALTUNBAŞAK¹, Vildan BAYTOK¹, Mediha DUMAN¹, Ömer ARTAR¹,
H. Refik BURGUT², Levent KAYRIN³

Epilepsi 1996;2(3):139-145

En az iki yıl süreyle antikonvülzan kullanan 158 epileptik hasta incelendi. Antikonvülzan ilaçların D vitamini, kalsiyum-fosfor (Ca⁺⁺-P) metabolizması ve kemik dansitesi üzerine etkilerini araştırmak amacı ile serum total Ca⁺⁺, P, alkalin fosfat (ALF), parathormon (PTH), 25-hidroksikolekalsiferol (25 HKK), iyonize kalsiyum (iCa⁺⁺), magnezyum (Mg⁺⁺) seviyeleri ve kemik dansitesi ölçümleri yapıldı. Serum total Ca⁺⁺, P ve 25 HKK seviyeleri normal sınırlar içinde idi. Ortalama ALF düzeyi kontrol değerinden daha yüksek, ortalama serum iCa⁺⁺ ve Mg⁺⁺ düzeyi daha düşük, ortalama serum PTH düzeyi kontrol değerden yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. ALF düzeyi yüksek veya iCa⁺⁺ düzeyi düşük hastalara iki ay süreyle kalsitrol tedavisi verildi. Tedaviden sonra iCa⁺⁺, Mg⁺⁺ düzeylerinde artış, ALF seviyelerinde düşüş gözlemlendi. Tedavi esnasında %9.1 oranında hiperkalsiüri saptandı. Sonuç olarak, serum 25 HKK düzeyi normal sınırlar içinde kalmakla beraber kalsitrol tedavisi esnasında raşitizm parametrelerinde iyileşme olması, raşitizmin sadece karaciğer mikrosomal enzimlerince D vitamini metabolizmasının artırılmasına bağlı olmadığını, fakat aynı zamanda başka mekanizmaların da rol oynayabileceğini düşündürmektedir ve daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antikonvülzan tedavi, D vitamini metabolizması, kemik dansitesi.

Epilepsi uzun süre ilaç kullanmayı gerektiren bir hastalıktır. Fenobarbital (FB), difenilhidantoin (DFH), karbamazepin (KBZ) ve valproat (VPA) en sık kullanılan ilaçlardır. Antikonvülzanların osteomalazi-raşitizme ait biyokimyasal ve radyolojik bulguları ile ilgili bazı çalışmalar mevcuttur.¹⁻³ Etolojide antiepileptiklerin yarattığı hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu sorumlu tutulmuştur. Mikrozomal enzimlerin indüksiyonu ile D vitamini metabolizmasının hızlandığı ve inaktif olan daha polar metabolitlere dönüştüğü ileri sürülmüştür.⁴⁻⁶

One hundred and fifty-eight cases with epilepsy who received anticonvulsant for at least two years were examined. Serum total Ca⁺⁺, P, ALP, PTH, 25HCC, iCa⁺⁺, Mg⁺⁺ levels were measured and bone density measurements were made to investigate the effects of anticonvulsant drugs on vitamin D, Ca⁺⁺- P metabolism and bone density. Serum total Ca⁺⁺, P and 25HCC and PTH levels were found to be within the normal limits. Mean ALP levels were higher and mean serum iCa⁺⁺ and Mg⁺⁺ levels were lower than the mean control values. Calcitriol therapy was given to patients with high ALP or low iCa⁺⁺ levels for two months. Increased serum iCa⁺⁺ and Mg⁺⁺ levels, decreased ALP levels were noted. Hypercalciuria developed in 9.1% during therapy. In conclusion, the improvement obtained in the parameters of rickets during calcitriol therapy while serum 25HCC levels are within the normal limits suggests that rickets is not only due to the increased metabolism of vitamin D by the liver microsomal enzymes; other mechanisms might also play a role and further research is necessary.

Key Words: Anticonvulsant therapy, vitamin D metabolism, bone density.

Bazı çalışmalarda ise 25 hidroksikolekalsiferol (25 HKK) ve 1.25 dihidroksi vitamin D [1.25 (OH)₂D] konsantrasyonlarının normal ve hatta yüksek bulunmuş olması etyopatogeneizde başka faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmüştür.⁷⁻⁹ Örneğin DFH'nin intestinal Ca⁺⁺ absorpsiyonunu bozduğu, genelde antiepileptik ilaçların PTH'nun Ca⁺⁺ mobilize edici etkisini inhibe ettiği ve yine DFH'nin PTH etkisine direnç oluşturduğu, bu şekilde hipokalsemi ve osteomalazi gelişmesinde rol oynadıkları bildirilmiştir. Ancak bu mekanizmalar tam olarak kanıtlanamamış ve konu açıklığa kavuşmamıştır. Ayrıca epileptik hastalarda D vitamini eksikliğinin biyokimyasal ve radyolojik bulgularının sıklığı halen tartışmalıdır.¹⁰

Biz çalışmamızda, epileptik hastalarımızda anti-epileptik ilaçların D vitamini, kalsiyum-fosfor metabolizması ve kemik dansitesi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. D vitamininin anti-epileptik ilaçlarla, inaktif metabolitlerine dönüşümünün hızlanması, sorumlu tutulan önemli patofizyolojik mekanizmalardan biri olduğu için de, bir grup hastaya iki ay süreyle aktif D vitamini (kalsitrol) vererek bu tedavi sonucunda parametrelerde meydana gelen değişiklikleri inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Polikliniği'nde takip edilmekte olan ve üç ile 17 yaş arasında (ort. 10.19±3.9) ve en az iki yıldır anti-epileptik ilaç kullanan 158 hasta çalışmaya alındı. Bunların 72'si (%45.8) kız, 86'sı (%54.2) erkek olup, 109'u (%69.3) 12 yaş ve altında ve 49'u (%30.7) 13 yaş ve üstünde idi. Otuz üç (%23.9) hastada hafif veya orta derecede mental retardasyon vardı.

Tüm hastalarda kanda total kalsiyum (Ca⁺⁺), inorganik fosfor (P) ve alkalen fosfataz (ALF) düzeyleri ölçüldü. Yetmiş iki hastada kemik dansitesi ölçümü yapıldı. Bu 72 hastanın 66'sında serum Mg⁺⁺, 67'sinde serum İCa⁺⁺, 61'inde serum PTH düzeyleri ölçüldü.

Kemik dansitesi ölçümü yapılmış olan 72 kişilik hasta grubu içinden serum İCa⁺⁺ düzeyi kontrol ortalamasının 2 standart sapma (SS) altında veya serum ALF düzeyi ortalamasının 2 SS üzerinde olan bir grup hasta 1.25 (OH)₂D ile tedavi edilmek üzere seçildi. D vitamini tedavisinin yan etkilerini tespit etmek amacıyla tedaviden önce ve tedavi esnasında 15 günde bir kez olmak üzere serum total kalsiyum düzeyi ve 24 saatlik idrar-kalsiyum miktarı ölçüldü. Serum total kalsiyum düzeyi 11 mg/dl'nin üzerinde olan ve/veya 24 saatlik idrarda kalsiyum değeri 4 mg/kg/gün'ü aşan hastalarda D vitamini tedavisi kesildi. Aktif D vitamini (1.25 OH₂D) vücut ağırlığı 30 kg'nin altındaki hastalara 0.25 µg/gün, 30 kg'nin üstündeki hastalara da 0.50 µg/gün olarak verildi.¹¹ İki aylık aktif D vitamini tedavisini tamamlayan hastalarda tedavi öncesi bakılan parametrelere tekrar bakıldı.

Bilinen kemik, karaciğer, böbrek ve barsak hastalığı olmayan, yaş ve cinsleri hasta grubuyla uyumlu 48 çocukta serum total Ca⁺⁺, 45 çocukta serum-inorganik fosfor ve alkalen fosfataz değerleri, 23 çocukta serum-iyonize Ca⁺⁺ ve Mg⁺⁺ değerleri, yedi çocukta kan-parathormon değerleri, sekiz çocukta 25 HKK ve dokuz çocukta kemik dansitesi ölçümleri saptandı ve bu gruplar kontrol grubu olarak kabul edildi.

Kontrol gruplarına ait ortalamaların 2 standart sapma altı ve üstü normal sınırlar olarak alındı. Ancak 25 HKK kontrol değerlerinin sayısı az ve dağı-

lımı geniş olduğu için en küçük değer alt sınır, en büyük değer üst sınır olarak kabul edildi.

Kullanılan anti-epileptiklerin karaciğer enzimlerine etkisini değerlendirmek amacıyla 71 hastada SGOT ve SGPT bakıldı.

Hastaların 77'si (%49.0) FB, 17'si (%11.1) DFH, 32'si (%19.6) KBZ, beşi (%3.3) VPA, 27'si ise (%17) iki veya üç ilaçtan oluşan kombine tedavi alıyordu. Kombinasyon ilaçları içinde yukarıda sayılan ilaçlar ve bazılarında klonazepam mevcuttu. Tedavi süresi 2-9.5 yıl (ort. 3.89±1.79) idi.

Serum total Ca⁺⁺, P, SGOT, SGPT, ALF düzeyleri Technicon RA-XT otoanalizörü ile çalışıldı.^{12,13} Mg⁺⁺ düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Perkin-Elmer 2380) ile ölçüldü.¹⁴ Serum-iyonize Ca⁺⁺ için önce serum-total Ca⁺⁺ seviyeleri Perkin Elmer 2380 atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile ölçüldü. Daha sonra aynı örneklerde total protein seviyeleri folin fenol reagent ile ölçüldü ve bu iki değerden yararlanıp Mc Leal ve Hastings'in önerdiği formül kullanılarak İCa⁺⁺ değerleri hesaplandı.¹⁵ Parathormon, ve 25 HKK radyoimmünoassay yöntemi ile çalışıldı. Parathormon için MEDGENIX PTH-IRMA, 25 HKK için INCSTAR-25 OHK kitleri kullanıldı.

Kemik dansitesi ölçümü kantitatif bilgisayarlı tomografi (General Electric Sytec 3000) metodu ile lumbal vertebralardaki trabeküler kemiklerde yapıldı. Sonuçlar mg/cm³ şeklinde belirtildi.¹⁶

Serum Mg⁺⁺, İCa⁺⁺, 25 HKK düzeyleri için hasta ve kontrollerden alınan kanlardan elde edilen serumlar -20°C'de saklandı ve topluca çalışıldı.

Çalışmada SPSS-PC istatistiksel programı kullanıldı. Bağımsız gruplarda t-testi ve bağımlı gruplardaki (tedavi öncesi, tedavi sonrası) ortalamaların karşılaştırılmasında ise bağımlı gruplarda t-testi uygulandı. Grup (oran veya yüzde) karşılaştırmalarında ki-kare yöntemi kullanıldı. 0.05 ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi. Diğer taraftan gruplardaki hasta sayısının küçük olduğu durumlarda t-testi yerine Mann-Whitney nonparametrik yöntem kullanıldı.¹⁷

BULGULAR

Hastalar ve kontrollere ait parametrelerin ortalaması, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri Tablo 1'de topluca görülmektedir. Sadece serum ALF, İCa⁺⁺, Mg⁺⁺ parametrelerinde hasta ve kontrol ortalamaları arası fark anlamlı (p<0.05) bulundu (Tablo-1). Tablo 2'de ise hastaların normal sınırlar içinde kalan ve normalden sapan oranları her parametre için ayrı ayrı verilmiştir. Sadece serum P ve Mg⁺⁺ değerleri için ilaç grupları arası fark anlamlı bulundu (p<0.05). Kontrol grubu ile her ilaç grubu ayrı ayrı karşılaştırıldığında DFH ve polite-

TABLO 1
Ölçümü Yapılan Parametrelerin Hasta ve Kontrol Grubundaki Dağılımı

	Ca ⁺⁺ (mg/dl)	P (mg/dl)	ALF (ü/L)	İCa ⁺⁺ (mmol/L)	Mg ⁺⁺ (mg/L)	PTH (pg/ml)	25HKK (ng/ml)	K.dans (mg/ml)
Hasta sayısı	158	158	158	67	66	61	41	72
Ort.±SD	9.68±0.85	4.89±0.80	512.98±208.9	0.64±0.39	17.74±2.16	49.23±119.6	53.90±68.68	162.45±27.39
Min-Maks	7.7-12.2	2.9-7.8	122-1223	0.4-3.5	5.0-24.0	0.1-643	0-370	
Kontrol sayısı	48	45	45	23	23	7	8	9
Ort.±SD	9.84±0.74	5.10±0.77	439.87±154.41	1.13±0.21	20.60±3.18	7.68±1.976	20.42±11.154	162.13±11.44
P değeri	0.19	0.1106	0.024	0.000	0.000	0.3646	0.18	0,9722

TABLO 2
Hasta Grubunda Verilerin Dağılımı

Parametre	Ca ⁺⁺ (mg/dl)	P (mg/dl)	ALF (ü/L)	İCa ⁺⁺ (mmol/L)	Mg ⁺⁺ (mg/L)	PTH (pg/ml)	25HKK (ng/ml)
Hasta sayısı	158	158	158	67	66	61	41
Düşük	8 (%4.5)	8 (%5.1)	3 (%1.9)	56 (%83.6)	20 (%30.3)	11 (%18.0)	3 (%7.3)
Normal	144 (%92.2)	142 (%89.9)	135 (%85.4)	10 (%14.9)	46 (%69.7)	26 (%42.6)	21 (%51.0)
Yüksek	6 (%3.6)	8 (%5.1)	20 (%12.7)	1 (%1.5)	24 -	24 (%39.3)	17 (%42.3)

rapı grubu serum-P ortalamalarının kontrol grubu ortalamasından anlamlı derecede düşük olduğu (p<0.05); sadece FB grubu serum-ALF ortalamasının kontrol ortalamasından anlamlı derecede yüksek olduğu (p<0.05); her ilaç grubunun ayrı ayrı serum İCa⁺⁺ ortalamalarının kontrol grubu ortalamasından anlamlı derecede düşük olduğu (p<0.05), FB, KBZ ve politerapi grubu serum-Mg⁺⁺ ortalamalarının kontrol grubu ortalamasından anlamlı derecede düşük (p<0.05) olduğu görüldü. Her ilaç grubunun ayrı ayrı serum PTH ve 25 HKK ortalamaları ile kontrol grubu ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmadı (Tablo 3).

Aktif D vitamini tedavisi verilen hastaların total Ca⁺⁺, P, ALF, İCa⁺⁺, Mg⁺⁺, 25 HKK, PTH, kemik dansitesi parametrelerine ait tedaviden önceki ve sonraki değerler Tablo 4'de topluca görülmektedir. İki aylık aktif D vitamini tedavisinden sonra, İCa⁺⁺, Mg⁺⁺ ve ALF değerlerinin ortalamaları arası fark anlamlı olup İCa⁺⁺, Mg⁺⁺'da yükselme, ALF'da ise

düşüş gözlemlendi (p<0.05). Diğer parametrelerin ortalamaları arasında ise anlamlı fark görülmedi (p>0.05). Tedavi öncesi ve sonrası idrar-Ca⁺⁺ değerleri ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmamakla birlikte, tedavi sonrasında dört hastada (%9.1) idrar-Ca⁺⁺ 4 mg/kg/gün'ün üzerinde bulundu (Tablo 4).

Yetmiş bir hastada SGOT ve SGPT değerleri ölçüldü. SGOT ortalama 26.93±7.69 (min 13, maks 49), SGPT ise 26.93±7.69 (min 8, maks 60) olup, her iki değer de laboratuvarımızın kabul ettiği normal sınırlar içerisindeydi.

TARTIŞMA

Antikonvülzan kullanan hastalarda Ca⁺⁺ ve kemik metabolizması değişiklikleri konusunda bir çok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalar sonucunda ilaçların etkisiyle hipokalsemi, serum ALF ve PTH'de artış, D vitamini metabolizmasında değişiklik, raşitizme uyan radyolojik bulgular, kemik

TABLO 3
Parametrelerin İlaç Gruplarına Göre Dağılımı

Parametre	Ca ⁺⁺	P	ALF	İCa ⁺⁺	Mg ⁺⁺	PTH	25HKK
Hasta sayısı	158	158	158	67	66	61	41
FB	(n:77) 9.61±0.74 p _k =0.10	(n:77) 5.12±0.78 p _k =0.760	(n:77) 536.0±207.2 p _k =0.010	(n:28) 0.60±0.17 p _k =0.000	(n:28) 17.7±1.6 p _k =0.000	(n:27) 29.32±64.36 p _k =0.3598	(n:15) 63.63±92.49 p _k =0.2
DFH	(n:17) 9.50±0.91 p _k =0.30	(n:17) 4.60±0.56 p _k =0.015	(n:17) 542.2±221.8 p _k =0.071	(n:6) 0.61±0.16 p _k =0.004	(n:6) 20.8±2.7 p _k =0.8489	(n:6) 6.90±8.01 p _k =0.063	(n:5) 41.80±39.76 p _k =0.2
KBZ	(n:32) 9.80±1.10 p _k =0.6	(n:32) 4.87±0.65 p _k =0.341	(n:32) 499.7±243.5 p _k =0.475	(n:19) 0.76±0.68 p _k =0.000	(n:18) 16.7±1.2 p _k =0.000	(n:15) 76.32±152.83 p _k =0.061	(n:10) 63.15±72.13 p _k =0.12
VPA	(n:5) 9.76±0.42 p _k =0.8	(n:5) 4.78±0.99 p _k =0.50	(n:5) 386.0±149.2 p _k =0.446	(n:2) 0.50±0.07 p _k =0.021	(n:2) 19.0±2.8 p _k =0.4767	(n:2) 4.75±2.47 p _k =0.2416	(n:2) 43.50±37.47 p _k =0.12
Politerapi	(n:27) 9.85±0.87 p _k =0.4	(n:27) 4.47±0.93 p _k =0.0003	(n:27) 473.8±183.4 p _k =0.6849	(n:12) 0.59±0.17 p _k =0.000	(n:12) 17.5±2.6 p _k =0.005	(n:11) 92.32±19.14 p _k =0.398	(n:7) 36.44±32.45 p _k =0.4
Total ort.	9.68±0.05	4.89±0.80	512.9±208.9	0.64±0.39	17.7±2.1	49.23±119.6	53.90±68.68
Kontrol	9.84±0.74	5.10±0.77	439.8±154.4	1.13±0.21	20.6±3.1	7.68±1.97	20.42±11.154
P	0.5855	0.0032	0.4068	0.6445	0.0009	0.4189	0.88

p: İlaç grupları arası farkı değerlendiren p değeri

p_k: Aynı ayrı her grubun kontrol grubuyla arasındaki farkı değerlendiren p değeri

TABLO 4
D Vitamini Tedavisi Verilen Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler

	Ca ⁺⁺	P	ALF	İCa ⁺⁺	Mg ⁺⁺	PTH	25 HKK	K. Dans.	İdrar Ca
Hasta sayısı	30	30	29	30	30	25	17	29	25
Tedavi öncesi	9.58±0.74	4.9±0.9	548±122	0.53±0.14	18.8±2.75	50.08±108.4	38.45±26.9	158.1±27.7	1.39±1.04
Tedavi sonrası	9.96±0.95	4.6±0.5	481.5±126	0.89±0.28	21.5±3.27	13.23±13.17	20.02±16.9	156.9±22.1	1.08±0.9
P	AD	AD	0.0002	0.0001	0.0076	AD	AD	AD	AD

p: Gruplar arası farkı değerlendiren p değeri
AD: Anlamli değil

dansitesinde azalma ve histolojik olarak osteomalazi bulgularının geliştiği bildirilmiştir.^{1,9,10} Hastalarımızda total Ca⁺⁺ değerlerinin ortalaması normal sınırlar içerisinde bulundu. Sekiz hastada (%4.5) kalsiyum değerleri düşük saptandı. Literatürde hi-

pokalsemi %19-30 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.^{3,4,8,9,18,19} Hastalarımızdaki serum total Ca⁺⁺ düşüklüğü oranının önceki çalışmalardan daha düşük bulunması bölgemizin bol güneşli bir iklime sahip olmasıyla açıklanabilir. Bu konuda ya-

pılan çalışmaların büyük bir kısmında antikonvülzan ilaçların bu parametreler üzerindeki etkileri ayrı ayrı incelenmemiş, genel etkinin sonuçları verilmemiştir. Hahn ve ark.⁴ hipokalseminin politerapi alan grupta daha belirgin olduğunu ve bunun 25 HKK düşüklüğü ve kemik dansitesinde azalmayla birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Buna benzer olarak, DFH'nin ve politerapinin serum Ca^{++} düzeyini düşürdüğünü bildiren çalışmalar olduğu gibi^{20,21}, DFH, KBZ, FB ve politerapinin herhangi bir değişiklik yapmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.¹⁰ Bizim çalışmamızda ise ilaç gruplarının serum total Ca^{++} ortalaması istatistiksel anlamlılık taşıyan fark göstermemiştir.

Hastalarımızda serum P değerleri normal sınırlar içerisinde olmakla beraber, DFH ve politerapi gruplarında bu değerlerin kontrolden anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık. Aynı ilaç gruplarında PTH ve 25 HKK seviyelerini değerlendirdik ve P'deki değişikliğin bu parametrelerle ilgisini araştırdık. Serum PTH düzeyini, DFH alan grupta yüksek saptamadık. Bu durumda bu gruptaki hipofosfatemi hiperparatiroidiye bağlanamaz. Politerapi grubunda ise, PTH değerlerinin ortalamasının kontrolden anlamlı fark göstermemekle birlikte, bir miktar yüksek oluşu hipofosfatemiye kısmen açıklar gözükmektedir. 25 HKK seviyeleri ise her iki ilaç grubunda normal sınırlar içerisinde olmakla beraber, ortalama değerler diğer ilaç gruplarına göre düşük bulunmuştur. Bu gruplarda düşük 25 HKK düzeyleri hipofosfatemiye katkıda bulunuyor olabilir. Çalışmamızda olduğu gibi, tek başına DFH alan veya DFH'li kombine tedavi alanlarda serum P düzeyinin düşük bulunduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{20,21}

Hastalarımızdaki ALF değerlerinin ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek bulundu; %12.7 oranında normalin üzerinde değerler elde edildi. ALF yüksekliği daha önceki çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte yükseklik oranımız nispeten daha düşüktür. Literatürde %24-70 arasında değişen oranlarda ALF yüksekliği bildirilmiştir.^{18,19,22} Çalışmamızda ALF'nin daha düşük oranda yükselme göstermesi, bölgemizin bol güneşli bir iklime sahip olması ve/veya hastalarımızın mobil olması ile açıklanabilir.

Hahn ve ark.⁴ kontrol grubunda karaciğer, kemik ve intestinal kaynaklı ALF'yi %30, %68 ve %2 olarak bulmuşlardır. Antiepileptik kullanan hastalarda ise kemik ve karaciğer kaynaklı izoenzimde artış olduğunu, intestinal kaynaklı ALF'nin artmadığını göstermişlerdir. Deda ve ark.²³ antikonvülzan alan çocuklarda kemik kaynaklı izoenzimin %80, karaciğer kaynaklı izoenzimin %20 oranında yükseldiğini göstermişlerdir. Aynı şekilde Hunt ve ark.³ alkalin fosfatazın %42 oranında yükseldiğini, bunun el grafisinde osteomalazi-raşitizm bulgusu ile birlikte olduğunu ve D vitamini tedavisi ile

ALF'de ve radyolojik bulgularda düzelme olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada bazı hastaların ALF izoenzimleri araştırılmış ve bunların kemik kaynaklı olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda D vitamini tedavisi ile bunun düşme göstermesi, kemik kaynaklı izoenzimin total ALF artışına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Tablo 3'de görüldüğü gibi, bizim hastalarımızın serum ALF düzeyindeki artış daha çok FB'den etkilenmektedir. DFH grubunda ise bu parametrenin artışı anlamlılık sınırına yakın olmuştur. Diğer ilaçların ise anlamlı etkilerinin olmadığı ortaya çıkmıştır. Literatürdeki çalışmaların çoğunda antikonvülzanların ortak etkisi bildirilirken bazı çalışmalarda DFH, KBZ ve politerapinin serum ALF düzeyinde anlamlı değişiklik oluşturmadığı¹⁰, bazı çalışmalarda ise DFH'nin ve politerapinin^{20,21}, bir çalışmada ise²⁴ FB, KBZ ve politerapinin serum ALF düzeyini yükselttiği bildirilmektedir.

Hastalarımızda total Ca^{++} değerlerinin ortalaması normal sınırlarda olduğu halde, iyonize Ca^{++} değerleri anlamlı derecede düşüktü. İki aylık tedavinin sonunda Ca^{++} düzeyleri artmakla birlikte kontrolden daha düşük kalmaya devam etti. Hastaların büyük bir kısmında Ca^{++} düzeyi normalden düşüktü. Weinstein ve ark.⁹ da adult popülasyonda yaptıkları bir çalışmada %48 oranında Ca^{++} düşüklüğü tespit ettiler. Ancak bu düşüklük bizde olduğu gibi normal 25 HKK ve yüksek PTH düzeyleri ile beraberdi. Bu durum Ca^{++} düşüklüğünün D vitamini eksikliğinden bağımsız olarak geliştiğini işaret etmektedir. Değerlendirdiğimiz tüm ilaçların Ca^{++} düzeyini anlamlı derecede düşürdüğünü saptadık. Weinstein'in çalışmasında ise ayrı ayrı ilaçların etkisinden ziyade, politerapinin etkisi değerlendirilmiştir.

Yine bizim hastalarımızda Ca^{++} düzeylerinin tedaviden sonra yükselmekle birlikte halen normalin altında kalmaya devam etmesi, tedavi süresinin yetersiz olduğunu veya Ca^{++} düşüklüğünde D vitamini eksikliğinden başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir.

Hastalarımızın serum Mg^{++} düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük bulundu. Mg^{++} düşüklüğü Kruse ve ark.'nın⁸ çocuk hastalarda yaptığı çalışmada da gösterilmiştir. Weinstein ve ark.'nın⁹ adult popülasyondaki çalışmasında ise serum Mg^{++} düzeyi normal sınırlarda bulunmuştur. Mg^{++} düşüklüğü antiepileptik ilaçların barsaklardan absorpsiyonu engellemesine veya idrarla Mg^{++} kaybına bağlı olabilir. Kruse⁸ çalışmasında idrarda Mg^{++}/Cr oranına bakmış ve normal sınırlar içerisinde olduğunu görmüştür. Bu da, Mg^{++} 'nin idrarla atılmasında artış olmadığını göstermektedir. Bu durum serum Mg^{++} düşüklüğünün Mg^{++} 'nin barsaktan emiliminin antiepileptik ilaçlar tarafından engellenmesine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Biz çalışmamızda serum Mg^{++} düze-

yinin düşmesini FB, KBZ ve politerapi gruplarında saptadık. Diğer iki çalışmada ise ilaçlar ayrı ayrı değerlendirilmemiştir.

Litaretürde 25 HKK değerleriyle ilgili uyumsuz sonuçlar mevcuttur. Az güneşli iklimi olan kuzey bölgelerinden yapılan yayınlarda D vitamini seviyeleri düşük, buna karşılık daha güneyden yapılan yayınlarda ise normal veya yüksek olarak bildirilmiştir. Hatta aynı çalışma içerisinde mevsimsel farklılık bile gözlenmiş ve mart ayında yapılan ölçümlerin eylülde yapılan ölçümlerden aynı hasta popülasyonunda daha düşük olduğu bulunmuştur.^{9,10,25-28} Houhala ve ark.¹⁰ mart ayında DFH grubunda kan 25 HKK düzeyinin en düşük olduğunu, ancak aynı mevsimde ilaç gruplarının ayrı ayrı kontrolden farklı olmadığını bildirmişlerdir. Hahn ve ark. erişkin ambulatuvar epileptik hastalarda FB, DFH ve politerapi gruplarında düşük serum-25 HKK düzeyleri saptamış, ancak güneş ışığı ile temasın azalması halinde en düşük düzeye indiğini bulmuşlardır. Hastalarımızda hiçbir ilaç grubunda 25 HKK seviyelerinin düşük bulunmaması, bölgenin bol güneşli olmasına ve bunun etkisiyle artmış D vitamini yıkımının kompanse edilmesine bağlı olabilir.

Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da hem PTH, hem de D vitamini seviyelerinin normal bulunmasına rağmen Ca^{++} değerlerinin düşük olması, hipokalseminin gelişmesinde başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir.^{27,29} Antikonvülzan ilaçların Ca^{++} absorpsiyonunu inhibe etmesine^{10,30} ve hem PTH'nin hem de D vitamininin periferik etkilerine direnç oluşturması⁹ ileri sürülen faktörlerdir.

Altmış bir hastada PTH seviyelerine baktık. Bunların 24'ünde (%39.9) değerler yüksekti, yani kontrol grubu ortalamasının iki SS üzerinde idi. Ortalama serum PTH düzeyi, kontrol grubu ortalamasından istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte bir miktar yüksek bulundu. Bizim çalışmamızda olduğu gibi literatürde de serum-PTH düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını bildiren çalışmalar mevcut olduğu gibi^{10,22}, hasta grubunda daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da^{8,9,31} vardır. Literatürdeki bu değişik sonuçların yöntem farklılığından kaynaklandığı düşünülebilir. Hiperparatiroidi bildiren çalışmalarda da bu etki tüm ilaçların ortak etkisi olarak değerlendirilmiştir. Weinstein ve ark.'nın⁹ çalışmalarında da hiperparatiroidiye rağmen Ca^{++} 'un düşük kalmaya devam etmesi antikonvülzanların PTH etkisine direnç oluşturabileceği olasılığını akla getirmiştir. Ancak aynı çalışmada ve başka çalışmalarda^{9,32} histomorfolojik olarak sekonder hiperparatiroidi ve artmış kemik değişimi ile uyumlu bulguların saptanması bu düşüncüyü desteklememektedir. Başka çalışmalarda PTH yüksekliğine idrar cAMP ve hidrokisprolin yüksekliğinin de eşlik ettiğinin saptanması^{7,8} PTH-

nin hem kemik hem de böbrekler üzerine olan etkisinin normal olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla bu konu henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Hastalarımızın kemik dansitelerinin ortalama değeri kontrol grubundan farklı değildi. Timberlake ve ark.²⁹ 1988'de yaptıkları çalışmada DFH ve FB alan hastalarda femur boynunun mineral içeriğini dual foton absorpsiyometri ile ölçmüş ve azalma saptamamışlardır. Livingston ve ark.⁶ pediatrik hastalarda kemik dansitesi ile ilgili çalışma yapmışlar ve değişiklik bulamamışlardır. 1982'de de Barden ve ark.³³ single foton absorpsiyometri ile ve 1992'de Christiansen ve ark.³⁴ fenitoin alan hastalarda direkt single foton absorpsiyometri ile kemik dansitesini ölçmüşler ve her iki araştırmacı da hastalarında kemik dansitesinde azalma saptamışlardır. Hahn ve ark.⁴ ise yine DFH ve FB alan hastalarda kemik dansitesinde %10 oranında, tek ilaç alanlarda ise %5 oranında azalma saptamışlardır. Bu çalışmada mineral ölçümü radius distalinden yapılmıştır. Bu bölge büyüme bölgesi olduğundan mineral değişikliklerine femur boynu ve vertebralardan daha hassas olabilir.^{4,34}

Tedavi uygulaması sonrasında ALF düzeyleri tedavi öncesine kıyasla anlamlı derecede düşüş gösterdi. Ancak ortalama, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek kalmaya devam etti. Yapılan çalışmalarda hastalarda ALF'nin düzelmesi için gerekli zaman 30 aya uzayabilmektedir.³ Bizim çalışmamızda uyguladığımız iki aylık tedavi yetersiz olabileceği gibi, ALF'nin karaciğer izoenziminin yükselmesi nedeniyle ALF, tedavi süresi ne kadar uzun olursa olsun tamamen normale dönmeyebilir. Tedaviyle hem Mg^{++} ve hem de Ca^{++} düzeylerinde anlamlı yükselme saptadık. Ancak yine de Ca^{++} düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük kalmaya devam etti. Ca^{++} 'nin normale dönebilmesi için bizim tedavi süremiz kısa olabilir ve daha uzun süreli tedavi gerekiyor olabilir. Ancak Ca^{++} düşüklüğünün D vitamini eksikliğinden başka faktörlere de bağlı olabileceği düşünüldüğünden, tedavi süresinin belirlenmesine yönelik ayrıntılı çalışmaların yapılmasının doğru olacağını düşünüyoruz.

Tedaviye bağlı hiperkalsiüri düşük oranda görülmüştür. Elli hastanın birinde birinci ayda, üçünde de ikinci ay sonunda hiperkalsiüri saptandı. Hiperkalsiüri oranı Hunt ve ark.³ tarafından da düşük oranda bulunmuştur. Ancak yine de tedavi esnasında idrar Ca^{++} 'sı ile hiperkalsiürinin takibi gerekli gözükmektedir.

Tedavi sonrasında PTH düzeyinin normal sınırlar içinde kalmakla birlikte düşüş göstermesi Ca^{++} 'daki değişikliklerle açıklanabilir.

Sonuç olarak, iki yıldan fazla anti-epileptik kullanan ambulatuvar çocuklarda serum total Ca^{++} 'nın, PTH'nin, 25 HKK düzeyinin, kemik dansitesinin

anamlı derecede değişmediğini, ALF'nin yükseldiğini, $İCa^{++}$ ve Mg^{++} değerlerinin düştüğünü; iki aylık kalsitrol tedavisi sonrasında ALF düzeyinde düşüş, $İCa^{++}$ ve Mg^{++} düzeylerinde yükselme olduğunu saptadık. Bu bulgularla bu hastaların izlenmesi sırasında, ALF yüksekliğinin hastada raşitizm-osteomalazi geliştiğine ait haberci belirti olabileceğini ve hastanın nöbetlerinin kontrol altına girmesini güçleştirebilecek $İCa^{++}$ ve Mg^{++} düşüklüğüne işaret edebileceğini düşünüyoruz. Kalsitrol tedavisi ile parametrelerin normale yönelmesi bunun tedavide etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak tedavi süresinin ve fizyopatolojiye katkıda bulunan diğer faktörlerin araştırılması gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- Collins N, Maher J, Coole M, et al. A prospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium and alkaline phosphatase in patients at risk of developing anti-epileptic drug-induced osteomalacia. *Quarterly J of Med New Series* 1991;286:113-22.
- Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. *New Eng J Med* 1972; 2:900-904.
- Hunt PA, Wu-Chen L, Handal LJ, et al. Bone disease induced by anticonvulsant therapy and treatment with calcitriol. *AJDC* 1986;140:715-18.
- Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR, et al. Serum 25-hydroxycalciferol levels and bone mass in children on chronic anticonvulsant therapy. *New Eng J Med* 1975; 13:550-54.
- Klein GL, Florey IB, Goller VL, et al. Multiple vitamin deficiencies in association with chronic anticonvulsant therapy. *Pediatrics* 1977;60:767.
- Livingston S, Berman W, Pauli L. Anticonvulsant drugs and vitamin D metabolism. *JAMA* 1973;224:1634-36.
- Aladjem M, Shohat M, Orda S, et al. Enhanced renal tubular calcium reabsorption independent of parathormone activity in children on long term anticonvulsant therapy. *Acta Pediatr Scand* 1980;69:311-13.
- Kruse K, Bartels H, Ziegler R. Parathyroid function and serum calcitonin in children receiving anticonvulsant drugs. *Eur J Pediatr* 1980;133:151-56.
- Weinstein RS, Biyce GF, Sappington LJ, et al. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol and Metabolism* 1984;58:1003-1009.
- Hauhala MA, Korpela R, Koivikko M. Long-term anticonvulsant therapy and vitamin D metabolism in ambulatory pubertal children. *Neuropediatrics* 1986;17: 212-16.
- Milliner DS, Stickler GB. Hypercalcemia, hypercalciuria and renal disease. In: Edelman CM, ed. *Pediatric kidney disease*. Boston: Little, Brown and Company, 1992:1661-85.
- The Committee on Enzymes of Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. *Scand J Clin Lab Invest* 1975;35:275-87.
- The Committee on Enzymes of Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. *Scand J Clin Lab Invest* 1974;33:291-306.
- Beatty RD. *Concepts instrumentation and technics in atomic absorption spectrophotometry*. Norwalk: Perkin-Elmer Cooperation, 1978.
- Pybus J, Feldman FJ, Bowers GN. Measurement of total calcium in serum by atomic absorption spectrophotometry with use of a strontium internal reference. *Clin Chem* 1970;16:998-1007.
- Lane NE, Genant KH. Osteoporosis and bone mineral assessment. In: McCarthy DD, ed. *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia: Lea & Fabiger, 1993:133-45.
- SPSS-X, User's guide, SPSS Inc. Co., Chicago: 1985.
- Schmitt BP, Nordlund DJ, Rodgers LA. Prevalence of hypocalcemia and elevated serum alkaline phosphatase in patients receiving chronic anticonvulsant therapy. *J Fam Prac* 1984;18:873-77.
- Wahl TO, Gobuty AH, Lukert BP, et al. Long-term anticonvulsant therapy and intestinal calcium absorption. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:506-12.
- Reunanen MI, Sotainemi EA, Hakkarainen HK. Serum calcium balance during early phase of diphenylhydantoin therapy. *Int J Clin Pharmacol* 1976;14 (5):15-19.
- Sotainemi EA, Hakkarainen HK, Puranen JA, et al. Radiologic bone changes and hypocalcemia with anticonvulsant therapy in epilepsy. *Ann Int Med* 1972;77: 389-94.
- Rico H, Varela de Seijas E, Arias JA, et al. Long-term influence of anticonvulsant agents on calcitonin, parathyroid hormone and osteocalcin. *Eur Neurol* 1992; 32:324-27.
- Deda G, Kunak B, Yılmaz S, et al. Antikonvulsan ilaç alan çocuklarda serum alkalin fosfataz düzeyleri, alkalin fosfataz izoenzimleri, 25 OH vitamin D düzeyleri ve rikets. *T Klin Pediatri* 1993;2:10-13.
- Pena-Grinan MJ, Fernandez L, Gacia M, et al. Phosphorus-calcium metabolism in children under prolonged treatment with anticonvulsant. *An Esp Pediatr* 1991;35(3):169-72.
- Hahn TJ. Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 1980;9: 107.
- Stamp TCB, Round JM, Rowe DJF, et al. Plasma levels and therapeutic effect of 25 hydroxy cholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. *Br Med J* 1972;4:9-12.
- Williams C, Netzlof M, Folkerts L, et al. Vitamin D metabolism and anticonvulsant therapy: effect of Sunshine on incidence of osteomalacia. *Southern Med J* 1984;77:834-36.
- Weisman Y, Fattal A, Eisenberg Z, et al. Decreased serum 24,25 dihydroxyvitamin D concentrations in children receiving chronic anticonvulsant therapy. *Br Med J* 1979;2:251-53.
- Timperlake RW, Cook SD, Thomas KA, et al. Effects of anticonvulsant drug therapy on bone mineral density in a pediatric population. *J Ped Orth* 1988;8:467-70.
- Keck E, Gollnick B, Reinhardt D, et al. Ca metabolism and vitamin D metabolite levels in children receiving anticonvulsant drugs. *Eur J Pediatr* 1982;139:52-55.
- Bouillon R, Reynaert J, Claes JH, et al. The effect of anticonvulsant therapy on serum levels of 25 hydroxyvitamin D, calcium and parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:1130-35.
- Hoikka V, Savolainen K, Alhava EM. Osteomalasia in institutionalized epileptic patients on long-term anticonvulsant therapy. *Acta Neurol Scand* 1981;64:122-31.
- Barden H, Mazess R, Chesney R, et al. Bone status of children receiving anticonvulsant therapy. *Metab Bone Dis Rel Res* 1982;4:43-47.
- Christiansen C, Christiansen M, Rodbro P. Latent osteomalacia in epileptic patients on anticonvulsants. *Br Med J* 1972;3:738-39.