

# Antikonvülsan İlaç Alan Çocuklarda Serum Alkalen Fosfataz Düzeyleri, Alkalen Fosfataz İzoenzimleri, 25-OH Vitamin D Düzeyleri ve Rikets\*

SERUM ALKALINEPHOSPHATASE, ALKALINEPHOSPHATASE ISOENZYMES,  
25-OH VITAMIN D LEVELS AND RICKETS IN CHILDREN RECEIVING ANTICONVULSANTS

Dr.Gülhis DEDA\ Dr.Benai KUNAK\*\*, Dr.Sümer YILMAZ\*\*, Dr.Yavuz GÜRER\*\*,  
Prof.Dr.Tahsin TEZİÇ\*\*, Prof.Dr.Uğur KARAGÖL\*

\* AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nörolojisi BD, ANKARA  
\*\* Dr.Sami Ulus Çocuk Hastanesi Çocuk Nörolojisi, ANKARA  
\*\*\* Dr.Sami Ulus Çocuk Hastanesi Başhekim, ANKARA

## ÖZET

Antikonvülsan ilaç kullananlarda D vitamini metabolizmasında değişiklikler olduğu, osteomalazi ve rikets geliştiği uzun yıllardır bilinmektedir.

Ortalama 17,4 ay antikonvülsan ilaç tedavisi alan 7 ay-13 yaş grubu 60 çocukta serum alkalen fosfataz (A.F) düzeyleri, radyolojik ve biokimyasal rikets bulguları araştırıldı. Hastaların tümünde serum alkalen fosfataz değerleri yüksek idi. On hastada 25 OH Vit D düzeyleri alt sınıra yakın bulundu, bu hastaların 5'inde minimal radyolojik rikets saptandı. Onüç hastada (%21.61) serum kalsiyum düzeyleri normalin alt sınırına yakın bulundu. Onaltı hastada parathormon (PTH) düzeylerine bakıldı ve normal bulundu. Kırksekiz hastada A.F. izoenzimi kemik kökenli bulundu.

Hastalarımızda yüksek AF ile serum antikonvülsan düzeyleri arasında pozitif korelasyon ( $p<0.01$ ) bulunurken tedavinin süresi ile AF yüksekliği arasında belirgin ilişki bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Yüksek AF düzeyleri ile serum Ca ve P düzeyleri arasında da pozitif ilişki bulunamamıştır.

25 OH Vit D düşüklüğünün ve radyolojik rikets bulgularının az olması, antikonvülsan tedavi sırasında beklenenden daha az oranda rikets geliştiğini düşündürmüştür. Ülkemizin güneş ışığı bol iklim kuşağında yer alması nedeni ile, çocukların güneş ışığından yeterli oranda yararlandıkları veya diyetle yeterli miktarda D vitamini aldıkları düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Antikonvülsan tedavi, AF izoenzimleri, Rikets

TKlin Pediatri 1993, 2:10-13

**Geliş Tarihi:** 18.12.1992

**Kabul Tarihi:** 15.3.1993

**Yazışma Adresi:** Dr.Gülhis DEDA

AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,  
Çocuk Nörolojisi BD, ANKARA

\* Bu çalışma IV. Akdeniz Ülkeleri Çocuk Nörolojisi Kongresinde sunulmuştur.

## SUMMARY

Reports have shown a disturbance of vitamin D metabolism, findings of osteomalacia and radiological findings of rickets in epileptic patients treated with anticonvulsant drugs.

In 60 patients, whose ages were between 7 months-13 years, treated for a mean period of 17,4 months with anticonvulsants serum alkalinephosphatase (AP) levels and biochemical findings of rickets were evaluated. In all patients the serum AP levels were elevated. In 10 patients 25 OH vitamin D levels were at the lower limit of normal values, 5 of these patients wrist x-ray showed minimal déminéralisation and unusually prominent trabecule. Thirteen (21.61%) patients had low serum Calcium (Ca) levels. In 16 patients serum Parathyroid Hormone levels were detected and found to be normal. In 48 patients the isoenzyme of AP was of bone origin.

Although there was positive correlation between high AP and serum anticonvulsant levels ( $p<0.01$ ) there was not any correlation between the duration of the therapy and high AP levels ( $p>0.05$ ). Also there was not any correlation between high AP levels and serum Calcium and Phosphorus levels.

In our study group the rate of biochemical and radiological evidence of vitamin D deficiency is low. Probably the reason for this is adequate vitamin D intake and exposure to sunlight.

**Key Words:** Anticonvulsant therapy, AP isoenzymes, Rickets

Anatolian J Pediatr 1993, 2:10-13

Antikonvülsan ilaç alanlarda D vitamini metabolizmasında değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bu olayın patogenetik mekanizmasında tam olarak aydınlatılmamış noktalar bulunmakla birlikte karaciğerde mikrozomal hidroksilaz aktivitesindeki artış ile inaktif D vitamini ürünlerinin artışı, bazı antikonvülsan ilaçların (fenitoin..)

bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltması gibi nedenler sorumlu tutulmaktadır (1-6). Bu kişilerde osteomalazi ve rikets oranını etkileyen nedenler, inaktivite ve güneş ışığına maruz kalma derecesi, infeksiyonlar gibi faktörlerdir (2,5-10,11,12,13).

Çalışmamızda antikonvülsan tedavi alan hastalarda kalsiyum (Ca), inorganik fosfor (P), alkalin fosfataz (AF), AF izoenzimleri, 25 OH Vit D düzeyleri çalışıldı. Kullanılan ilacın süresi ve ilaç serum düzeyi arasındaki ilişki, hipokalsemi oranı, AF izoenzim orijini, biokimyasal ve radyolojik rikets bulguları, hipokalsemi ve AF yüksekliğinin mevsimlerle ilişkisi araştırıldı.

## MATERYEL VE METOD

Dr.Sami Ulus Çocuk Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğinde izlenmekte olan 7 ay-13 yaş arası, 41'i erkek, 19'u kız olan, antikonvülsan ilaç kullanan 60 hasta çalışmaya alınmıştır. Otuzaltı hasta fenobarbital (PB), 6 hasta difenilhidantoin (DPH), 6 hasta karbamazepin (CBZ), 6 hasta sodyum valproat (VP), 4 hasta PB+CBZ, 2 hasta DPH+VP+Klonazepam (CLNZ) kullanıyordu. Kalsiyum ve fosfor düzeyleri Kolorimetrik metod ile, AF düzeyleri Sigma kitleri ile Sigma Ünitesi olarak, 25 OH vit D düzeyleri RIA metodu ile, SGOT, SGPT düzeyleri Kolorimetrik Metod ile ve ilaç serum düzeyleri RIA ile değerlendirilmiştir.

AF izoenzimine 56°C'de 15 dakika inkubasyonda ısı ile inaktivasyon yöntemi ile bakılmış ve serum total AF'in %20'sinden düşük olması kemik kökenli AF, %20'den yüksek olması karaciğer kökenli AF olarak değerlendirilmiştir (14,15,16,17).

Sonuçlar Chi-Kare test, Fisher-Exact test, Korelasyon analizi ve Student t test ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. P değerinin p<0.05 olması istatistiksel olarak "anlamlı" kabul edilmiştir.

## BULGULAR

İncelenen 60 hastanın 41'i erkek, 19'i kız idi ve yaşları 7 ay-13 yaş (ortalama 12,4 ay) idi (Tablo 1).

Yirmi dört hasta febril konvülsiyon, 36 hasta epilepsi nedeni ile antikonvülsan tedavi alan hastalar idi. Olguların tümünde böbrek fonksiyon testleri normal olarak bulundu.

Beş hasta mental-motor retardasyon nedeni ile nonambulator idi.

Antikonvülsan ilaç alma süresi ortalama 17,4 ay idi.

**Tablo 1.** Çalışma grubumuzdaki hastaların klinik dağılımı

Hasta sayısı	Yaş	Cins	
		K	E
60	7 ay-13 yaş (ort. 12.4 ay)	19	41

Hastaların ve kontrol grubunun biyokimyasal değerlerinin ortalaması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kullanılan antikonvülsan ilaçların serum düzeyleri çalışılmış olup, DPH, CBZ, VP kullanan hastaların, hepsinde, PB kullanan hastaların ise 27'sinde serum düzeyleri terapötik sınırlarda bulunmuştur.

Onüç hastada serum kalsiyum düzeyleri düşük bulunmuştur (Ca: 8.53±0.69). Düşük Ca düzeyleri ile tedavi süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01).

En düşük kalsiyum ortalaması bütün hastalarda, antikonvülsan ilaç tedavisinin ortalama 8.92±0.54 ayında görülmüştür (Şekil 1). On hastada 25 OH Vit D düzeyleri ortalaması 11.78±0.22ng/dl olarak normalin alt sınırına yakın ve alt sınırdaki bulundu.

Beş hastada (%8.3) el bilek grafisinde minimal demineralizasyon ve kaba trabekülasyon saptandı. Bu hastalarda 25 OH Vit D düzeyi normalin alt sınırında ve düşük bulundu. Minimal rikets olarak değerlendirilen bu 5 hastanın yaşları 8 ay -3,5 yaş arasında idi (4'ü 2 yaşın altında, 1'i 3,5 yaşında idi).

Çalışma grubunda el bilek grafisinde riketsi olanlar ile olmayanlar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (p<0.05).

Nonambulator olan 5 hastanın 2'sinde demineralizasyon bulgusu saptandı.

Kullanılan ilaçlara göre serum alkalin fosfataz değerleri dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

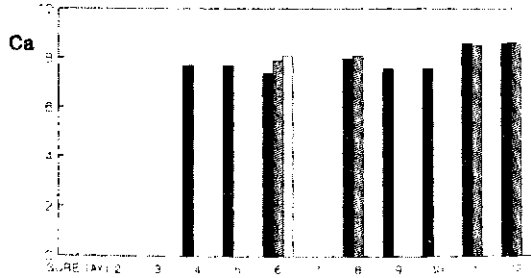
Yüksek serum A.F düzeyleri ile antikonvülsan ilaç serum düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. İlaç düzeyi yükseldikçe A.F düzeylerinin de yükseldiği tesbit edildi (p<0.01). Bu bulgu PB alan grupta daha belirgin idi.

İlaç kullanım süresi ile yüksek A.F düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). PB kullanımı ile A.F değerlerinde birey başına ortalama 2.86 birimlik yükselme tedavi süresi içinde gözlemlendi fakat bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 2.** Hastaların ve kontrol grubunun biyokimyasal değerleri

	SGOT (IU/ml)	SGPT (IU/ml)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	A.F. (Sigma)	25 OH Vit D (ng/dl)	A.F. Izoenzimi
Hasta grubu	30.56±0.11	21.93±0.11	9.03±0.91	4.33±1.25	10.44±2.73	23.14±0.7	1.20±0.26
Kontrol grubu	37	42	8.8-10.2	2.2-4	2.8-6.7	9.2-38.4	

ANTİKONVÜLSAN İLAÇ ALAN  
DUSUK KALSIYUM SEVİYESİ İLE İLAÇ  
KULLANIM SÜRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ



Şekil 1. Düşük kalsiyum seviyesi ile ilaç kullanım süresi arasındaki ilişki

Tablo 3. Kullanılan ilaçlara göre serum A.F değerleri dağılımı

ilaç n	A. F (Sigma Ünitesi)		
	6.7-8	8-10	>10
PB (36)	4	17	15
CBZ (6)	3	2	1
VP (6)	1	3	2
DPH (6)	2	3	1
DPH+VP+CLNZ (2)	0	1	1
PB+CBZ (4)	1	2	1

Tablo 4. 25 OH Vit D düzeyleri ile serum Ca, P ve alkalin fosfat (A.F) ilişkisi

	25 OH Vit D düzeyi 15'in altında	25 OH Vit D düzeyi 15'in üstünde	p
	Ca	8.9 mg/dl	
P	4.6 mg/dl	5.05 mg/dl	>0.05
A.F	9.2 Sigma U	9.16 Sigma U	>0.05

bulunmadı ( $p>0.05$ ). Bütün hastalarda A.F değerlerinde tedavi süresince birey başına ortalama 0.86 birimlik artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Onaltı hastada PTH düzeyine bakıldı ve normal bulundu ( $0.5\pm 0.01$  ng/dl). Bu hastaların 10'unda 25 OH Vit D düzeyleri düşük idi.

25 OH Vit D değerleri ile Ca ve AF değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

Alkalin fosfat izoenzimi 48 hastada (%80) kemik kökenli, 12 hastada (%20) karaciğer kökenli bulundu.

Kalsiyum düşüklüğü ve AF yüksekliği ile hastaların yaşı ve cinsiyeti arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Serum P değerleri ile ilaç cinsi, süresi arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Epilepsi tedavisi alan çocuklarda riketsle ilgili ilk rapor Almanya'dan yapılmıştır (7). Antikonvülsan tedavi alan epileptik yetişkin hastalarda serum alkalin fosfat değerlerinin yükseldiği ilk olarak Wright (18) tarafından saptanmıştır. Daha sonra bu konuda pek çok araştırma yapılmıştır. Aktif D vitamin düzeyinde düşüklük ve kemikte deminerilizasyon bulguları; karaciğer mikrozomal enzim aktivitesi artışı sonucu, D vitamin metabolik dönüşümünün hızlanması, daha polar ve inaktif ürünlere dönüşmesi gibi nedenlere bağlanmıştır (d-10).

Antikonvülsan tedavi alan gruplarda, total serum kalsiyum düzeylerinin anlamlı derecede düşük, PTH düzeylerinin yüksek, 25 OH Vit D düzeylerinin de düşük olduğu pekçok çalışmada saptanan bulgulardır. Ayrıca bu hastalarda kemik fraktür sıklığında artış, kemik kitlesinde azalma rapor edilmiştir (1,3-10,13,19,20).

Değişik çalışmalarda epilepsili hasta gruplarında hipokalsemi oranı %30, %22.5, A.F yüksekliği ise %24, %29 gibi değerlerde rapor edilmiştir (4,5,7,10). Bizim hasta grubumuzda da hipokalsemi oranı %21.66 olarak bulunmuştur. Ancak A.F, PTH, 25 OH Vit D düzeylerinde, buna paralel patolojik değişimler görülmemiştir.

Yüksek A.F. değerlerinin her zaman hipokalsemi ve veya hipofosfatemi ile birlikte bulunmayabileceği ve A.F. yüksekliğinin antikonvülsanlara bağlı osteomalazi için bir kriter olarak kullanılamayacağı ileri sürülmüştür (21). Marcus ve ark. (16) %8.9 oranında Vit D düzeylerinde düşüklük, %10 hipokalsemi, %3.3 hipofosfatemi, %21.2 A.F. yüksekliği bulmuşlar fakat ağır mental gerilik ile anormal kemik metabolizması arasında korelasyon gösterememişlerdir. Bizim hastalarımızda non-nambulatuar hasta sayısının fazla olmaması aktif ve inaktif hastalar arasındaki değerlendirmeyi zorlaştırmıştır. Mental retarde veya bakım yurtlarında kalan hastalarda büyük oranlarda rikets rapor edilmektedir (21,22).

Antikonvülsan tedavi alanlarda kemik hastalığı insidansı % 15-56 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir (1,12,23). Uteratürde DPH ve PB kullananlarda 25 OH Vit D konsantrasyonları anlamlı olarak düşük bulunmuştur (1,8). DPH alan gruplarda kemik mineral içeriği ve Ca düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (1,9,20). Bizim hastalarımızda kullanılan ilaçlar yönünden minimal rikets oranında farklılık saptanmamıştır. Ancak DPH alan hasta sayısının az olması bu sonucu etkileyebilir niteliktedir.

Alkalin fosfat organik fosfatları alkali ortamda hidrolize eden bir seri enzimi kapsar. Kemik ve karaciğer kökenli izoenzimin ısı ve termolabilitesi farklıdır (14,15,16,17,22,24,25).

Hastalarımızda A.F izoenzimi %80 oranında kemik kökenli bulundu. Bazı çalışmalarda kemik izoenzimi, bazılarında ise, hem kemik hem de karaciğer izoenzimi saptanmıştır (24). Normal bireylerin serumunda A.F.'in ısı ile inaktivasyon paterninin, kemik hastalığına uyan hızlı inaktivasyon ile karaciğer hastalığına uyan yavaş

inaktivasyon arasında (intermedier) olduğu ve iki grubun değerleri ile uyum gösteren çalışmalar bildirilmiştir (24,25,26).

Çocukluk yaş grubunda A.F. değerlerinin kökeni değişik olabilir. Artmış fizyolojik osteoblastik aktivite nedeni ile kemik izoenzimi yüksek bulunabilir (17,24,25). Antikonvülzan tedavi alan ve A.F'ı yüksek bulunan hastalarda, özellikle çocuklarda izoenzimin kemik metabolizmasındaki değişikliğin habercisi olarak yorumlanması güçtür.

Çalışmamızda hastaların A.F ve Ca düzeylerinin yükseldiği mevsimler araştırılmış fakat bu parametrelerin mevsimlerle ilişkisi gösterilememiştir. Bazı araştırmalarda A.F'ı yüksek bulunan hasta sayısının az olması, bu çalışmaların yaz aylarında yapılmış olmasına bağlanmıştır (24).

Bu bulgulardan çıkarılan sonuçlara göre; antikonvülzan ilaç alan hastalarımızda rikets oranı düşük (%8) ve radyolojik bulguların minimal düzeyde olduğu belirlenmiştir. Hastalarımızın güneş ışığı bol iklim yöresinde yaşadıkları ve diyetle yeterli miktarda D vitamini aldıkları düşünülmektedir.

Antikonvülzan ilaç alan hastalarda A.F yüksekliğinin rikets tanısı için yeterli olmadığı fakat uyarıcı olması gerektiği düşünülmüştür. Radyolojik rikets bulgularının beklenenden daha az olduğu görülmüştür.

## KAYNAKLAR

- Christiansen C, Rodbro P, Munck O. Actions of vitamins D2 and D3 and 25 OH D3 in anticonvulsant osteomalacia. *Br Md J* 1975; 2:363-5.
- Williams C, Netzloff M, Folkerts L, Vargas A, Garnica A, et al. Vitamin D metabolism and anticonvulsant therapy: effect of sunshine on incidence of osteomalacia. *Southern Medical Journal* 1984; 77:7:834-6.
- Hunt PA, Wu-Chen ML, Handal NJ, Chang CT, Gomez M, et al. Bone disease induced by anticonvulsant therapy and treatment with calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D3). *AJDJ* 1986; 140:715-8.
- Hunter J, Maxwell JD, Stewart DA, Parsons V, Williams R. Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants. *Br Med J* 1971; 4:202-4.
- Hahn TJ, Hendin BA, Scharhp CR, Haddad JG. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. *N Eng J Med* 1972; 2:900-3.
- Borgstedt AD, Bryson MF, Young LW, Forbes GB. Long-term administration of antiepileptic drugs and the development of rickets. *J Pediatr* 1972; 81:1:9-15.
- Anticonvulsant osteomalacia. *Lancet* 1972; 14:805-7.
- Winneaker JL, Yeager H, Saunders JA, Russel B, Anasl CS. Rickets in children receiving anticonvulsant drugs. *Am J Dis Child* 1977; 131:286-90.
- Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR, Boisseau VC, Haddad JG. Serum 25-hydroxycalciferol levels and bone mass in children on chronic anticonvulsant therapy. *N Eng J Med* 1975; 292:550-4.
- Richens A, Rowe DJF. Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Br Md J* 1970; 4:73-6.
- Özsuylu Ş. D vitamini metabolizması. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990; 11:4:359-66.
- Robson AM. Hypocalcemia and tetany caused by vitamin D deficiency or abnormalities of vitamin D metabolism. *Nelson textbook of pediatrics*. WB Saunders Company Fourteenth Edition 1992: 213-4.
- Bouillon R, Reynaert J, Claes JH, Lissens W, De Moor P. The effect of anticonvulsant therapy on serum levels of 25-hydroxy-vitamin D, calcium and parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41:1130-35.
- Posen S, Neale FC, Clubb JS. Heart inactivation in the study of human alkaline phosphatases. *Ann Int Med* 1965; 62:1234-42.
- AACh R, Kissane J. Hypercalcemia and an elevated alkaline phosphatase level. *Am J Med* 1973; 54:751-60.
- Sukyasyan A, Beğsr T, Tezcan V, Demiroğlu Ç. Kemik ve hepatobiliyer kökenli serum alkali fosfatazların ısıya labiliteleri arasındaki farklılık. *Klinik Gelişim* 1991; 4:1353-56.
- Sukyasyan A, Beğsr T, Demiroğlu Ç, Kayahan Ş. Genç ve yaşlılarda çeşitli enzimlerin ısıya labilitelerinde saptanan farklar. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1981; 12:157-62.
- Wright JA. Trinuride in the treatment of major epilepsy. *Epilepsia* 1965; 6:67.
- Schmitt BP, Nordlund DJ, Rodgers LA. Prevalence of hypocalcemia and elevated serum alkaline phosphatase in patients receiving chronic anticonvulsant therapy. *J Fam Pr* 1984; 18:6:873-7.
- Marcus JC, Pettifor JM. Folate and mineral metabolism in poorly nourished epileptic children. *Arch Neurol* 1980; 37:772-4.
- Livingston S, Pauli LL. Anyiconvulsant and rickets-A different view. *Pediatrics* 1978; 58:979-80.
- Cimmino MA, Accardo S. Changes in the isoenzyme pattern of alkaline phosphatase in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chemistry* 1990; 36:7:1376.
- O'Hare JA, Duggan B, O'Driscoll D, Callaghan N. Biochemical evidence for osteomalacia with carbamazepien therapy. *Acta Neurol Scandinav* 1980; 62:282-6.
- Kruse K, Bartels H, Günther H. Serum alkaline phosphatase isoenzymes in epileptic children receiving anticonvulsant drugs. *Euorpo J Pediatr* 1977; 126:237-42.
- Liakakos D, Papadopoulos Z, Vlachos P, Boviatsi E, Varonos DD. Serum alkaline phosphatase and urinary hydroxyproline values in children receiving phenobarbital with and without vitamin D. *J Pediatr* 1975; 87:2:291-6.
- Nishiyama S, Kuwahara T, Matsuda I. Decreased bone density in severely handicapped children and adults, with reference to the influence of limited mobility and anticonvulsant medication. *Eur J Pediatr* 1986; 144:457-563.