

Erişkin Epileptik Hastalarda Valproik Asit Monoterapisinin Kemik Metabolizması ve Kemik Mineral Dansitesi Üzerine Etkisi: Prospektif Kontrollü Bir Çalışma

The Effect of Valproic Acid Monotherapy on Bone Mineral Metabolism and Bone Mineral Density in Adult Epileptic Patients: A Prospective Controlled Study

Serkan BALCI,^a
Semra MÜNGAN,^a
Ayşe TİTİZ,^a
Yeşim KARADAĞ,^a
Berna ARLI,^a
Şule BİLEN,^a
Neşe ÖZTEKİN,^a
Fikri AK,^a
Alper BEKKİ^b

^aNöroloji Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Ankara

^bİstatistik Bölümü,
Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi,
Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 29.06.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 19.01.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Semra MÜNGAN
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
semramungan@yahoo.com

doi: 10.5336/neuro.2015-46975

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

ÖZET Amaç: Uzun süreli anti epileptik ilaç kullanımının artmış total serum alkale fosfataz (ALP) düzeyleri ve azalmış serum kalsiyum (Ca), fosfat (P) ve vitamin D (vit D) düzeyleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Pek çok epileptik nöbet tipinde kullanılan valproik asit (VA), sitokrom P450 enzimini inhibe eder. Bazı çalışmalarda, valproatın kemik metabolizması üzerinde önemli değişiklik yaptığı, bazılarında yapmadığı belirtilmiştir. Çalışmanın amacı; VA monoterapisi kullanılan epileptik hastalarda, VA'nın kemik metabolizması üzerindeki etkilerini prospektif bir yöntemle araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Epilepsi polikliniğinde takipli VA kullanan 56 hasta (29 E+ 27 K) alınmıştır ve ilaç kullanım sürelerine göre (0-12 ay, 13-24 ay ve 24 ay ve üzeri olmak üzere) gruplara ayrılmıştır. Kontrol grubuna ilaç kullanım öyküsü olmayan, yaş ve cins uyumlu, 56 sağlıklı birey (29 E+ 27 K) alınmıştır. Hasta ve kontrol grubun, serum Ca, P, total ALP, Mg, PTH ve vit D düzeyleri araştırıldı ve DEXA metodu ile kemik mineral dansitometre ölçümleri yapılmıştır. **Bulgular:** VA kullanan hasta grubunda Ca, ALP, vit D, Mg, KMD, T ve Z skorları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı. İlaç kullanım süresi arttıkça P düzeyinde azalma ve PTH düzeyinde artma tespit edilmiştir (p=0,019, p=0,043). VA kullanım dozu arttıkça istatistiksel olarak anlamlı olmayan derecede Ca düzeyinde azalma ve ALP düzeyinde artma saptanmıştır (p=0,21, p=0,30). **Sonuç:** Çalışmamızda VA kullanım süresi arttıkça vit D düzeylerinde azalma saptanmış, ancak VA kullanım dozu arttıkça, vit D düzeylerinde anlamlı fark izlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi; valproik asit; osteoporoz

ABSTRACT Objective: Long-term therapy with antiepileptic drugs may be associated with increased total serum alkaline phosphatase (ALP) levels and reduced serum calcium (Ca), inorganic phosphorous (P), and vitamin D levels. Valproic acid (VA), used in many types of epileptic seizures inhibits cytochrome P450 enzymes. Some studies state that valproate makes significant changes on bone metabolism while some of them not. The aim of the study is to investigate the effects on bone metabolism promise to prospective method in epileptic patients using VA monotherapy. **Material and Methods:** 56 patients (29 M+27 F) followed in epilepsy outpatient department were enrolled to the study. Patients were grouped for the time interval of drug use (0-12 months, 13-24 months and over 24 months). 56 age (29 M+27 F) and sex matched healthy subjects without using any drugs were taken for the control group. Bone mineral densitometry (BMD) values measured by DXA method, serum Ca, P, Vitamin D, Mg, ALP and PTH levels were also investigated. **Results:** Ca, ALP, Vit D and Mg levels, T score and Z score were not different between the valproat using and the control group. As the time interval of the usage of the drug increases, levels of the P decreases and PTH increases (p=0.019, p=0.043). Levels of Ca reduces and ALP increases istatistically non significant as the VA dosage improves. (p=0.21, p=0.30). **Conclusion:** Our study revealed a decrease in vitamin D levels increased Va lifetime. However increasing Va dosage in epileptic patients does not show a significant difference on vitamin D levels.

Key Words: Epilepsy; valproic acid; osteoporosis

Türkiye Klinikleri J Neur 2016;11(1):11-9

Antikonvülzan ilaçlar, temel olarak hepatik mikst fonksiyonlu oksidaz enzim sistemini indükleyerek, 1,25 (OH)₂ D'nin biyolojik olarak inaktif metabolitlere dönüşümünü artırmakta ve edinsel D vitamini (vit D) eksikliğine yol açmaktadır. Buna bağlı hipokalsemi, alkalemi fosfat (ALP) düzeyinde yükselme, parathormon (PTH) seviyesinde artma meydana gelmektedir.¹ Hipokalseminin, antiepileptik ilaç (AEİ)'lara bağlı olarak %3-30 arasında görülebileceği ve fosfat (P) düzeyinin azaldığı belirtilmiştir.² ALP düzeyindeki artışın ise %40 oranında görülebileceği bildirilmiştir.³ Antikonvülzan ilaçların direkt olarak gastrointestinal kalsiyum (Ca) emilimini inhibe ettiği de gösterilmiştir.⁴

Valproik asit (VA), sitokrom P450 enzimini inhibe etmektedir. Jeneralize ve parsiyel epilepsi nöbetlerinin birçok tipinde etkin bir ilaçtır. Dolayısıyla pek çok epileptik nöbet tipinde kullanılmaktadır. Daha önceki bazı çalışmalarda, valproatın kemik metabolizması üzerine önemli değişiklik yaptığı, bazılarında ise yapmadığı belirtilmiştir.^{5,6} Yapılan az sayıda klinik araştırmada VA'nın 60 günden fazla kullanımının Ca metabolizmasında bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir.⁷

Çalışmanın amacı, VA monoterapisi kullanılan epileptik hastalarda tedavi başlangıcında serum total (ALP), Ca, P, vit D, magnezyum (Mg), PTH ve kemik mineral dansitelerini (KMD) tespit ederek, VA tedavisinin bu parametrelere olan etkisini prospektif, kontrollü bir yöntemle araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya hastanemiz epilepsi polikliniğinde takipli VA kullanan 56 hasta (29 E+ 27 K) alındı ve ilaç kullanım sürelerine göre (0-12 ay, 13-24 ay ve 24 ay ve üzeri olmak üzere) hastalar gruplara ayrılmıştır. Kontrol grubuna ilaç kullanım öyküsü olmayan yaş ve cins uyumlu, 56 sağlıklı birey (29 E+ 27 K) dâhil edilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri; çalışmaya katılmaya gönüllü, nörolojik muayenesi normal olan

VA monoterapisi kullanan, normal diyet alan, 18-50 yaş arası erkek ve gebe olmayan, premenopozal dönemdeki kadın hastalar olarak belirlenmiştir. Hem epilepsi grubu hem kontrol grubu için dışlama kriterleri ise; motor fonksiyon bozukluğu, primer hiperparatiroidi, Paget hastalığı, multipl miyelom, karaciğer ve böbrek hastalıkları, tiroid hastalığı, malabsorpsiyon bozukluğu, diyabet ve malignite gibi iskelet yapısını etkileyen hastalıklar, son bir yıldır veya hâlihazırda kemik ve mineral metabolizmasını etkileyen vit D, Ca, anabolizan steroidler, bifosfonatlar, kalsitonin, glukokortikoidler ve diüretiklerin kullanımı ve postmenopozal dönem idi.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası; serum Ca konsantrasyonu, serum 25-hidroksivitamin D, 1-alfa 25-dihidroksi vitamin D, PTH, ALP, Mg ve P serum konsantrasyonlarının değerlendirilmesidir.

İkincil sonlanım noktaları ise, femur boyun total KMD (F-BY KMD), femur boyun total T skoru (F-BY T), femur boyun total Z skoru (F-BY Z), femur total KMD (F-T KMD), femur total Z skoru (F-T Z), femur total T skoru (F-T T), lomber 1-4 total KMD (L1-4 KMD), lomber 1-4 total T skoru (L1-4 T), lomber 1-4 total Z skoru (L1-4 Z)'nun değerlendirilmesidir.

Hasta ve kontrol gruplarının sekiz saat açlığı, takiben serum Ca, vit D, ALP, PTH, Mg ve P konsantrasyonları biyokimyasal yöntemlerle saptanmıştır.

KMD ölçümleri Lunar DPX cihazı kullanılarak DXA (dual energy X-ray absorptiometry) yöntemi ile hastanemiz kemik yoğunluğu ölçüm merkezinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların lomber 1-4 total KMD (L1-4 KMD), lomber 1-4 total T skoru (L1-4 T), lomber 1-4 total Z skoru (L1-4 Z), femur boyun total KMD (F-BY KMD), femur boyun total T skoru (F-BY T), femur boyun total Z skoru (F-BY Z), femur total KMD (F-T KMD), femur total Z skoru (F-T Z) ve femur total T skoru (F-T T) hesaplanmıştır.

Çalışmamız, hastanemiz etik kurulunca onaylanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarından yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Toplanan veriler “SPSS for Windows, v11,5” paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kontrol ve hasta gruplarına ait tüm sürekli değişkenlere ait aritmetik ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük değerler belirlenmiştir. Kontrol ve hasta gruplarına ait cinsiyet değişkeni salt değer ve yüzde değerleri ile gösterilmiştir. Bu alt grupların (erkek/kadın) kontrol ve hasta grupları için ayrı ayrı aritmetik ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük değerleri belirlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, kontrol-hasta ve cinsiyet alt grupları için Kolmogorov-Smirnov tek grup, normal dağılıma uygunluk testi ve dağılıma ait grafikler incelenerek belirlenmiştir. Tüm değişken grupları, normal dağılım gösterdiği için parametrik test varsayımları yerine gelmiştir. Bağımsız gruplara ait ortalamaların (hasta-kontrol) kıyaslanmasında Student’s t testi, bağımlı örnek gruplarına ait ortalamaların (hasta tedavi öncesi-sonrası) kıyaslanmasında Bağımlı örnek t-testi uygulandı. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımlarının farklı olup olmadığı “ki-kare” testi ile incelenmiştir. Tüm istatistiksel yorumlar için $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kullanılmış, tüm testler için hata düzeyi $\alpha = 0,05$, yani %5 olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada, hastanemiz nöroloji kliniği epilepsi polikliniğinden takip edilen VA monoterapisinde olan 56 hasta ve 56 sağlıklı kontrol grubu olarak toplam 112 birey incelendi. Tüm testler için hata düzeyi $\alpha = 0,05$, yani %5 olarak değerlendirildi.

Kontrol grubu yaş ortalaması $31,64 \pm 1,171$ ve hasta grubu yaş ortalaması $30,73 \pm 1,237$ yıl olarak bulundu. Her iki grubun yaş ortanca değerleri arasında istatistiksel açıdan bir fark saptanmadı. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 1,00$).

VA kullanım sürelerine göre ayrılan gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark bulunmadı ($p > 0,05$ ve $p > 0,05$) (Tablo 1).

TABLO 1: Epilepsi hastalarının valproik asit kullanım sürelerine göre karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi).

	n	%	Yaş	
			ortalama±SS	p
0-12 ay	9	16,07	31,33±10,53	0,20
13-24 ay	10	17,8	30,20±10,19	0,20
24+ ay	37	66,07	30,73±8,94	0,09
Toplam	56	100,00		

SS: Standart sapma.

Epilepsi hastalarının valproat kullanım sürelerine göre alt gruplarında Ca, ALP, P, vit D, Mg, PTH değişkenleri karşılaştırıldığında Ca, ALP değişkenlerin tüm hasta grupları için normal dağıldıkları görülmüştür. Ancak P, vit D, Mg, PTH değişkenleri ilgili gruplar için normal dağılım göstermemektedir. Valproat kullanım süresi arttıkça P düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma ve PTH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (Tablo 2).

Epilepsi hastalarının valproat kullanım sürelerine göre alt gruplarında L1-4 KMD, L1-4 T, F-BY KMD, F-BY T, F-T KMD, F-T Z, L1-4 Z, F-BY T, F-BY Z ve F-T T değişkenleri karşılaştırıldığında; L1-4 KMD, L1-4 T, F-BY KMD, F-BY T, F-T KMD ve F-T Z değişkenlerin tüm hasta grupları için normal dağıldıkları görülmüştür. Ancak, L1-4 Z, F-BY T, F-BY Z ve F-T T değişkenleri ilgili gruplar için normal dağılım göstermemektedir. Epilepsi hastalarının VA kullanım sürelerine göre kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, L1-4 KMD, L1-4 Z, F-BY T, F-BY Z ve F-T T değişkenlerinin tüm hasta grupları için normal dağıldıkları görülmüştür ve VA kullanım sürecinin bu parametreler üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (Tablo 3) ($p > 0,05$).

Epilepsi hastaları için VA kullanım sürelerine göre Ca, ALP, P, PTH, vit D, Mg serum düzeylerini karşılaştırmak için normallik testi uygulandığında, tüm değişkenlerin tüm hasta alt grupları için normal dağıldıkları görülmüştür (Tablo 4).

Epilepsi hastalarının VA kullanım sürelerine göre alt gruplar arasında L1-4 KMD, L1-4 T, L1-4

TABLO 2: Kontrol grubu ve epilepsi hastalarının valproik asit kullanım sürelerine göre alt gruplarının Ca, ALP,P, vit D, Mg, PTH değişkenlerinin karşılaştırılması.

	Grup	Ortalama	SS	İstatistiksel test (Tek yönlü varyans analizi)	
Ca	0-12 ay	9,130	0,157	F=1,501	p=0,218
	13-24 ay	9,262	0,074		
	24+ ay	9,311	0,687		
	Kontrol	9,388	0,046		
ALP	0-12 ay	54,889	5,103	F=1,215	p=0,308
	13-24 ay	68,600	8,496		
	24+ ay	62,500	2,887		
	Kontrol	61,950	1,605		
P	0-12 ay	3,767	0,119	F=1,329	p=0,019
	13-24 ay	3,742	0,102		
	24+ ay	3,470	0,073		
	Kontrol	3,454	0,104		
vit D	0-12 ay	14,061	3,606	F=2,634	p=0,710
	13-24 ay	13,304	1,733		
	24+ ay	12,788	1,191		
	Kontrol	13,894	1,162		
Mg	0-12 ay	2,000	0,050	F=1,285	p=0,699
	13-24 ay	1,928	0,034		
	24+ ay	2,014	0,040		
	Kontrol	1,973	0,028		
PTH	0-12 ay	28,176	9,654	F=0,726	p=0,043
	13-24 ay	38,176	5,798		
	24+ ay	44,288	4,514		
	Kontrol	50,631	2,772		

VA: Valproik asit; Ca: Kalsiyum; ALP: Alkalen fosfat; P: Fosfat; vit D: D vitamini; Mg: Magnezyum; PTH: Parathormon; SS: Standart sapma.

Z, F-BY KMD, F-BY T, F-BY Z, F-T KMD, F-T T ve F-T Z ölçüm değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında, tüm değişkenlerin değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir fark yok olmadığı görülmüştür (Tablo 5).

Epilepsi hastalarının VA kullanım dozlarına göre karşılaştırılması yapıldığında; Ca, ALP, P, vit D, Mg ve PTH değerlerinin doza göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak bir fark yoktur. VA kullanım dozu arttıkça Ca düzeyinde minimal düşüş ve ALP düzeyinde artış gözlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Epilepsi hastalarının VA kullanım dozlarına göre L1-4 KMD, L1-4 T, L1-4 Z, F-BY KMD, F-BY T, F-BY Z, F-T KMD, F-T T ve F-T Z ölçüm değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. F-BY T değişkeni haricindeki tüm değişkenlerin değerlerinin orta-

lamaları arasında istatistiksel olarak bir fark yoktur. Sadece F-BY T değişkeninin ortalama değerleri ilaç dozlarına göre farklılık göstermektedir. Ölçüm değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 7).

VA kullanan 56 hastamızın üçünde osteoporoz, 21'inde osteopeni saptanmıştır.

TARTIŞMA

Uzun süreli AEİ kullanımı ile azalmış KMD ve kırık riski arasındaki ilişki yaklaşık 40 yıldan beri bilinmektedir.^{8,9} Hem çocuklarda hem de erişkinlerde AEİ'lerin kullanımına bağlı hipokalsemi, hipofosfatemi, azalmış vit D ve artmış PTH düzeyleri gibi kemik metabolizması ile ilgili biyokimyasal anomaliler bildirilmiştir. Bu etkiler sıklıkla sitokrom P450 sistemini etkileyen fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital kullanımında bildirilmiştir.^{3,10-12}

TABLO 3: Epilepsi hastalarının VA kullanım sürelerine göre L1-4 KMD, L1-4 T, F-BY KMD, F-BY T, F-T KMD, F-T Z, L1-4 Z, F-BY T, F-BY Z ve F-T T değişkenlerinin karşılaştırılması

	Grup	Ortalama	SS	İstatistiksel test (Tek yönlü varyans analizi)	
L1-4 Z	0-12 ay	-0,789	0,311	F=1,501	p=0,121
	13-24 ay	-0,710	0,201		
	24+ ay	-0,581	0,150		
	Kontrol	-0,413	0,191		
F-BY T	0-12 ay	-0,422	0,207	F=1,215	p=0,133
	13-24 ay	0,140	0,228		
	24+ ay	-0,050	0,137		
	Kontrol	0,248	0,139		
L1-4 KMD	0-12 ay	3,767	0,119	F=1,329	p=0,269
	13-24 ay	3,742	0,102		
	24+ ay	3,470	0,073		
	Kontrol	1,011	0,013		
L1-4 T	0-12 ay	38,176	5,798	F=2,634	p=0,054
	13-24 ay	28,028	9,654		
	24+ ay	44,288	4,514		
	Kontrol	-0,418	0,104		
F-BY KMD	0-12 ay	0,958	0,035	F=1,285	p=0,283
	13-24 ay	0,968	0,029		
	24+ ay	0,987	0,018		
	Kontrol	0,917	0,020		
F-T KMD	0-12 ay	-0,978	0,319	F=0,726	p=0,539
	13-24 ay	-0,950	0,241		
	24+ ay	-0,775	0,160		
	Kontrol	0,989	0,018		
F-T Z	0-12 ay	-0,789	0,311	F=1,919	p=0,131
	13-24 ay	-0,710	0,201		
	24+ ay	-0,581	0,150		
	Kontrol	0,275	0,117		
F-BY Z	0-12 ay	-0,122	0,195	F=1,848	p=0,416
	13-24 ay	0,360	0,238		
	24+ ay	0,233	0,144		
	Kontrol	0,441	0,141		
F-T T	0-12 ay	-0,367	0,303	F=1,429	p=0,099
	13-24 ay	-0,320	0,233		
	24+ ay	-0,172	0,140		
	Kontrol	0,157	0,114		

VA: Valproik asit; KMD: Kemik mineral dansitesi; Standart sapma.

Literatürde AEİ'lerin kemik mineral metabolizması üzerine etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmasına rağmen, sonuçlarının oldukça çelişkili olduğu göze çarpmaktadır.^{13,14}

AEİ'lerin kemik hastalığı üzerine olan etkileri her iki cinsi de eşit olarak etkilemekle birlikte, kadın hastalarda postmenopozal osteoporoz yükünün daha fazla olması nedeni ile risk daha fazladır.

AEİ'lerin kemik metabolizması üzerine etkisinden sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Bir hepatik enzim inhibitörü olan VA'nın da kemik mineral metabolizması üzerine etkileri araştırılmış ancak çok farklı sonuçlar elde edilmiştir.¹⁵

Gough ve ark.; VA monoterapisi alan 22 erkek ve kadın hastada serum Ca ve vit D düzeylerini

TABLO 4: Epilepsi hastalarının VA kullanım sürelerine göre Ca, ALP, P, PTH, vit D ve Mg ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup	Ortalama	SS	İstatistiksel Test (Tek Yönlü Varyans Analizi)	
Ca	0-12 ay	9,130	0,157	F=0,630	p=0,537
	13-24 ay	9,262	0,074		
	24+ ay	9,311	0,687		
ALP	0-12 ay	54,889	5,103	F=1,241	p=0,297
	13-24 ay	68,600	8,496		
	24+ ay	62,500	2,887		
P	0-12 ay	3,767	0,119	F=3,070	p=0,055
	13-24 ay	3,742	0,102		
	24+ ay	3,470	0,073		
PTH	0-12 ay	28,028	9,654	F=1,565	p=0,219
	13-24 ay	38,176	5,798		
	24+ ay	44,288	4,514		
vit D	0-12 ay	14,061	3,606	F=0,204	p=0,569
	13-24 ay	13,304	1,733		
	24+ ay	12,788	1,191		
Mg	0-12 ay	2,000	0,050	F=0,168	p=0,618
	13-24 ay	1,928	0,034		
	24+ ay	2,014	0,040		

VA: Valproik asit; Ca: Kalsiyum; ALP: Alkalen fosfataz; P: Fosfat; vit D: D vitamini; Mg: Magnezyum; PTH: Parathormon; SS: Standart sapma.

TABLO 5: Epilepsi hastalarının valproat kullanım sürelerine göre L1-4 KMD, L1-4 T, L1-4 Z, F-BY KMD, F-BY T, F-BY Z, F-T KMD, F-T T ve F-T Z ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup	Ortalama	SS	İstatistiksel test (Tek yönlü varyans analizi)	
L1-4 KMD	0-12 ay	0,958	0,035	F=0,204	p=0,816
	13-24 ay	0,968	0,029		
	24+ ay	0,987	0,018		
L1-4 T	0-12 ay	-0,978	0,319	F=0,168	p=0,845
	13-24 ay	-0,950	0,241		
	24+ ay	-0,775	0,160		
L1-4 Z	0-12 ay	-0,789	0,311	F=0,147	p=0,863
	13-24 ay	-0,710	0,201		
	24+ ay	-0,581	0,150		
F-BY KMD	0-12 ay	0,831	0,022	F=1,602	p=0,211
	13-24 ay	0,916	0,034		
	24+ ay	0,889	0,019		
F-BY T	0-12 ay	-0,422	0,207	F=1,307	p=0,279
	13-24 ay	0,140	0,228		
	24+ ay	-0,050	0,137		
F-BY Z	0-12 ay	-0,122	0,195	F=0,919	p=0,405
	13-24 ay	0,360	0,238		
	24+ ay	0,233	0,144		
F-T KMD	0-12 ay	0,934	0,042	F=0,297	p=0,744
	13-24 ay	0,950	0,031		
	24+ ay	0,969	0,021		
F-T Z	0-12 ay	-0,233	0,294	F=0,224	p=0,800
	0-12 ay	-0,233	0,294		
	13-24 ay	-0,200	0,220		
	24+ ay	-0,025	0,152		

KMD: Kemik mineral dansitesi; SS: Standart sapma.

TABLO 6: Epilepsi hastalarının VA kullanım dozlarına göre Ca, ALP, P, Vit D, Mg, PTH ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup	Ortalama	SS	İstatistiksel test (Tek yönlü varyans analizi)	
Ca	500 mg	9,309	0,111	F=0,138	p=0,937
	1000 mg	9,305	0,072		
	1250 mg	9,218	0,170		
	1500 mg	9,202	0,147		
ALP	500 mg	55,750	4,693	F=0,86	p=0,468
	1000 mg	62,430	3,370		
	1250 mg	62,800	12,068		
	1500 mg	72,500	5,731		
P	500 mg	3,691	0,132	F=0,305	p=0,822
	1000 mg	3,553	0,075		
	1250 mg	3,640	0,221		
	1500 mg	3,520	0,123		
vit D	500 mg	10,260	1,105	F=0,034	p=0,747
	1000 mg	13,565	1,446		
	1250 mg	12,990	1,931		
	1500 mg	14,568	3,075		
Mg	500 mg	1,931	0,053	F=0,254	p=0,665
	1000 mg	2,010	0,040		
	1250 mg	2,014	0,094		
	1500 mg	2,012	0,058		
PTH	500 mg	39,474	3,871	F=0,245	p=0,389
	1000 mg	39,800	4,494		
	1250 mg	64,936	18,532		
	1500 mg	29,890	8,041		

VA: Valproik asit; Ca: Kalsiyum; ALP: Alkalen fosfataz; P: Fosfat; vit D: D vitamini; Mg: Magnezyum; PTH: Parathormon; SS: Standart sapma.

normal olarak bulmuşlardır.¹⁶ Sato ve ark. ise, VA alan 49 erişkin hastanın serum Ca, vit D düzeylerinde düşüklük ve kemik mineral yoğunluğunda azalma saptamışlardır.¹⁷

Tomita ve ark.; fenitoin ve sodyum valproatın tavşan karaciğer mikrozomlarında ve mitokondrilerinde vit D 25-monooksijenaz aktivitesini inhibe ettiklerini, fakat böbrek mitokondrilerinde 25-OH-D 1 α -monooksijenaz aktivitesini inhibe etmediklerini saptamışlardır. Bunun sonucu olarak; plazma 25(OH) vit D konsantrasyonlarının uzun süreli AEİ kullanımına bağlı düştüğünü, buna karşın 25-(OH)2-D konsantrasyonunun düşmediğini bildirmişlerdir.¹⁸ Bu duruma bağlı rikets veya osteomalazi tablosunun, 25(OH) vit D konsantrasyonları belirgin olarak düşüp yetersiz hale gelinceye kadar ortaya çıkmadığı vurgulanmıştır.

Son on yıl içinde birçok yeni AEİ, epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Farhat ve

ark. 71 epilepsi hastasında (42 erişkin, 29 çocuk ve adolesan) bu ilaçların (lamotrijin, topiramet, klonazepam, gabapentin) kemik sağlığına olan etkilerine bakmış ve enzim indükleyici AEİ'lere göre kemiği daha az oranda etkilediklerini saptamışlardır.¹⁹

Bogliun ve ark., klinik olarak osteomalazi semptomları olmayan kronik antikonvülzan kullanan 52 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, serum fosfat düzeyinin düştüğünü, ALP düzeylerinin arttığını belirlemişlerdir.²⁰ Başka bir klinik çalışmada; antikonvülzan alan 12-47 yaşları arasında 56 kişilik hospitalize hasta grubunun %29'unda hipokalsemi, %27'sinde ALP yüksekliği, %9 hastada ise her ikisinin de yükseldiğini görülmüştür.²¹

Çalışmamızın birincil sonlanım noktası olan serum Ca, vit D, PTH, ALP, Mg ve P'un serum konsantrasyonlarının değerlendirilmesinde, VA kulla-

TABLO 7: Epilepsi hastalarının valproat kullanım dozlarına göre L1-4 KMD, L1-4 T, L1-4 Z, F-BY KMD, F-BY T, F-BY Z, F-T KMD, F-T T ve F-T Z ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup	Ortalama	SS	İstatistiksel test (Tek yönlü varyans analizi)	
L1-4 KMD	500 mg	0,979	0,026	F=0,034	p=0,991
	1000 mg	0,976	0,019		
	1250 mg	0,963	0,021		
	1500 mg	0,979	0,041		
L1-4 T	500 mg	-0,675	0,222	F=0,254	p=0,858
	1000 mg	-0,860	0,168		
	1250 mg	-1,080	0,227		
	1500 mg	-1,017	0,382		
L1-4 Z	500 mg	-0,500	0,237	F=0,245	p=0,864
	1000 mg	-0,671	0,152		
	1250 mg	-0,900	0,266		
	1500 mg	-0,733	0,295		
F-BY T	500 mg	-0,525	0,342	F=3,323	p=0,027
	1000 mg	0,129	0,115		
	1250 mg	-0,200	0,359		
	1500 mg	-0,700	0,258		
F-T KMD	500 mg	0,866	0,046	F=2,253	p=0,093
	1000 mg	0,983	0,019		
	1250 mg	0,966	0,058		
	1500 mg	0,928	0,055		
F-T T	500 mg	-0,738	0,300	F=2,104	p=0,111
	1000 mg	-0,071	0,122		
	1250 mg	-0,200	0,467		
	1500 mg	-0,700	0,361		
F-T Z	500 mg	-0,725	0,300	F=2,107	p=0,111
	1000 mg	0,063	0,129		
	1250 mg	-0,020	0,458		
	1500 mg	-0,417	0,405		

KMD: Kemik mineral dansitesi; SS: Standart sapma.

nan hasta grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında, ilaç kullanım süresinin uzamasının P düzeyinde düşme ve PTH seviyesinde artmaya neden olduğu saptanmıştır. VA kullanan hasta grubunda ilaç kullanım dozu arttıkça Ca düzeyinde düşüş ve ALP düzeyinde artış saptanmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla beraber, VA kullanan hasta grubunda ilaç kullanım süresinin ve miktarının serum Mg düzeyinde belirgin değişiklik yaratmadığı saptanmış olup literatürle uyumlu bulunmuştur.^{22,23} Bizim çalışmamızda, VA kullanım süresi arttıkça vit D düzeylerinde azalma saptanmış, ancak VA kullanım dozu arttıkça, vit D düzeylerinde anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmanın ikincil sonlanım noktaları olan F-BY KMD, F-BY T, F-BY Z, F-T KMD, F-T Z, F-T

T'nin değerlendirilmesinde; epilepsi grubu için valproat kullanım sürelerine göre, L1-4 KMD, L1-4 T, L1-4 Z, F-BY KMD, F-BY T, F-BY Z, F-T KMD, F-T T ve F-T Z ölçüm değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Çalışmamızda, VA monoterapisi alan hastalar, normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, toplam L1-L4 vertebra ve femur boynu T-Z skorlarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.^{1,24,25}

Bazı araştırmacılar cinsiyetin fark etmediğini iddia ederken, bazı araştırmacılar kadınlarda, bazıları ise erkeklerde daha sık osteopeni varlığını bildirmişlerdir.^{2,15,17} Çalışmamızda femur toplam

KMD ölçümü, kadın hastalarda erkek hastalara göre biraz daha düşük bulunmuş, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda, VA kullanan 56 hastanın üçünde osteoporoz, 21'inde osteopeni tanımlanmıştır. Bir başka çalışmada, en az bir yıl süreyle VA tedavisi alan 40 epileptik hastanın KMD ölçümlerinde, dokuz hastada osteoporoz, 15 hastada ise osteopeni saptanmıştır.¹⁷

Karaciğer enzim indüksiyonu yaparak etki eden AEİ'lerin, kemik metabolizmasını olumsuz etkilediğine yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. VA ise karaciğer enzim inhibisyonu yaparak etki eden bir antiepileptiktir. Bizim çalışmamızda da VA'nın kemik yıkımını artırmadığı yönünde bulgular elde

edilmekle birlikte, ilaç kullanım süresi arttıkça kontrol grubuna oranla P düzeyinde azalma ve PTH düzeyinde artma saptanmıştır.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması sınırlayıcı faktör olarak ortaya çıkmıştır. Dolayısıyla VA'nın kemik metabolizmasına etkilerini incelemek için hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçları, uzun süreli VA kullanımının erişkin epileptik hastalarda kemik metabolizmasını etkileyerek ve kemik rezorpsiyonunu artırarak, azalmış KMD'ye neden olabileceğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

- Kozanoğlu E, Sarpel T, Güzel R. [Effects on bone mineral density of the long-term anticonvulsant drugs]. *Cukurova Medical Journal* 1996;21(2):96-101.
- Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav* 2004;5(Suppl 2):S24-9.
- Ali II, Schuh L, Barkley GL, Gates JR. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density. *Epilepsy Behav* 2004;5(3):296-300.
- Saltık S, İsgüven P, Ergüven M, Dursun F, Özlü S. [Evaluation of bone metabolism in children taking carbamazepine and valproic acid]. *Epilepsi* 2005;11(2-3):77-82.
- Yürekli V, Akkuş S, Akhan G, Numan Tamer M, Yönden Z. [It is connected to the long-term antiepileptic treatment osteomalacia]. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg* 2005;12(2):34-7.
- Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007;18(2):129-42.
- Krishnamoorthy G, Nair R, Sundar U, Kini P, Shrivastava M. Early predisposition to osteomalacia in Indian adults on phenytoin or valproate monotherapy and effective prophylaxis by simultaneous supplementation with calcium and 25-hydroxy vitamin D at recommended daily allowance dosage: a prospective study. *Neuro India* 2010;58(2): 213-9.
- Ali II, Schuh L, Barkley GL, Gates JR. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density. *Epilepsy Behav* 2004;5(3):296-300.
- Beerhorst K, Tan IY, De Krom M, Verschuure P, Aldenkamp AP. Antiepileptic drugs and high-prevalence of low bone mineral density in a group of inpatients with chronic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2013;128(4):273-80.
- Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008;17(2):181-6.
- Fraser LA, Burneo JG, Fraser JA. Enzyme-inducing antiepileptic drugs and fractures in people with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res* 2015;116:59-66.
- Paticheep S, Chotipanich C, Khusiwilai K, Wichaporn A, Khongsaengdao S. Antiepileptic drugs and bone health in Thai children with epilepsy. *J Med Assoc Thai* 2015;98(6):535-41.
- Pack AM, Morrell MJ. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15(8):633-42.
- Boro A, Haut S. Medical comorbidities in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4(Suppl 2):S2-12.
- Imran IA, Schuh L, Barkley GL, Gates JR. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density. *Epilepsy Behav* 2004;5(3):296-300.
- Gough H, Goggin T, Bissessar A, Baker M, Crowley M, Callaghan N. A comparative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs, UV exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in out-patients with epilepsy. *Q J Med* 1986;59(230):569-77.
- 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(3):445-9.
- Tomita S, Ohnishi J, Nakano M, Ichikawa Y. The effect of anticonvulsant drugs on vitamin D3-activating cytochrome P-450-linked monooxygenase systems. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;39(4A):479-85.
- 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(9):1348-53.
- Bogliun G, Beghi E, Crespi V, Delodovici L, d'Amico P. Anticonvulsant drugs and bone metabolism. *Acta Neurol Scand* 1986;74(4): 284-8.
- Schmitt BP, Nordlund DJ, Rodgers LA. Prevalence of hypocalcemia and elevated serum alkaline phosphatase in patients receiving chronic anticonvulsant therapy. *J Fam Pract* 1984;18(6):873-7.
- Triantafyllou N, Lambrinoukaki I, Armeni E, Evangelopoulos EM, Boufidou F, Antoniou A, et al. Effect of long-term valproate monotherapy on bone mineral density in adults with epilepsy. *J Neurol Sci* 2010;290(1-2):131-4.
- Verrotti A, Agostinelli S, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. A 12-month longitudinal study of calcium metabolism and bone turnover during valproate monotherapy. *Eur J Neurol* 2010; 17(2):232-7.
- Akin R, Okutan V, Sarici U, Altunbas A, Gökçay E. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998;19(2):129-31.
- Bostancıoğlu M, Öner N, Küçükkuşluoğlu Y, Kaya M, Aladağ N, Çeltik C, et al. Does valproate therapy decrease the bone mineral density in one-year follow-up in children? *Medical Journal of Trakya University* 2009; 26(11):24-8.