

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANTİEPİLEPTİK İLAÇ TEDAVİSİNİN KEMİK
METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN VİTAMİN D
RESEPTÖR GENİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Özlem ÖZCANLI ÇAY

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erdal YILMAZ

ELAZIĞ
2015

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, tez çalışmamda danışmanlığımı yürüten değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a ve diğer bölüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmam ve asistanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve görüşleriyle bana yol gösteren, her zaman desteğini hissettiğim, hekim olarak örnek aldığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hepsen Mine SERİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın temel konusu olan genetik polimorfizmlerin çalışılmasında deneyim ve emeklerini esirgemeyen Genetik Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Deniz EROL'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam esnasında yardımlarından faydalandığım, tecrübesi ile bana yol gösteren Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Zehra Pınar KOÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

İstatistik çalışmalarında bana yol gösteren Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Ebru Önalın'a teşekkür ederim.

Her şeyden önemlisi, yaşam yolculuğumun her dakikasında ve tez aşamasında bana her an destek olan, varlığıyla bana güç veren sevgili eşim Araş. Gör. Dr. Ferhat ÇAY'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca gerekli ilgi ve şefkati gösteremediğim, hayatımın anlamı ve yaşama sevincim olan biricik oğlum Doruk ÇAY'a annesiz geçirdiği günlerdeki sabırları için teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen, bugünlere gelmeme vesile olan canım annem Şaziye ÖZCANLI ve canım babam Duran ÖZCANLI'ya minnettarlarımı sunarım.

Dr. Özlem ÖZCANLI ÇAY

ÖZET

Epilepsi, çocukluk çağında sık görülen paroksizmal nörolojik bir bozukluktur. Antiepileptik ilaçların kemik metabolizması üzerine yan etkileri bilinmektedir. D vitamini, kemik metabolizmasının düzenleyicisi olup, etkisini vitamin D reseptörü (VDR) aracılığı ile gerçekleştirir. VDR gen ekspresyonundaki değişikliklerin, kemik metabolizmasını düzenleyen genetik faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, uzun süre antiepileptik ilaç tedavisi alan epilepsili çocuklarda kemik mineralizasyonundaki değişiklikleri ve vitamin D reseptör gen polimorfizmi ile ilişkisini değerlendirmek, oluşabilecek bozukluklara karşı erken önlem alınmasını sağlamaktır.

Çalışmaya en az 2 yıldır antiepileptik tedavi alan 3-18 yaş arası 75 hasta ile 50 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Vitamin D reseptörü BsmI polimorfizminin tespiti için Real-Time PCR metodu kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama vitamin D düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Antiepileptik ilaç grupları arasında ortalama vitamin D düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. BsmI polimorfizmi genotipleri ve allel sıklıkları açısından gruplar arasında, anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Daha geniş hasta grupları ile yapılacak gelecek çalışmalar, antiepileptik tedavi alan hastalarda genlerin katkısını ve tedavinin yan etkilerini önleyici ve/veya tedavi edici müdahaleleri anlamamızı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: antiepileptik ilaç, vitamin D, VDR gen polimorfizmi.

ABSTRACT

THE EFFECT OF ANTIEPILEPTIC DRUG THERAPY ON BONE METABOLISM AND ITS RELATONSHIP WITH THE VITAMIN D RECEPTOR GENE

Epilepsy is a paroxysmal neurological disorder of childhood. Antiepileptic drugs are known to have adverse side effects on bone metabolism. Vitamin D is a regulator of bone metabolism and its effects are derived from its relationship with the vitamin D receptor (VDR). The changes in the VDR gene expression are considered to be one of the genetic factors regulating bone metabolism. The purpose of the present study was to evaluate the changes in bone mineralization, and its relationship with vitamin D receptor gene polymorphism, in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy, and to take early measures against any possible disorders.

The study comprised 75 patients between 3 and 18 years of age, and who had received antiepileptic therapy at least for the previous two years, and 50 healthy subjects as the control group. Real-Time PCR method was used to detect vitamin D receptor BsmI polymorphism.

There was no a significant difference between mean vitamin D levels of the patients and the subjects in the control group. The mean vitamin D levels did not significantly differ between the antiepileptic drug groups. There were also no significant differences between the groups, in terms of the genotypes of BsmI polymorphisms, and allele frequencies.

Further studies with larger patient groups will allow us gain more insights into therapeutic interventions, and/or the contributions made by genes, for patients receiving antiepileptic therapies, and also preventative treatment for side effects.

Keywords: Antiepileptic drugs, vitamin D, VDR gene polymorphism.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Epilepsi	2
1.1.1. Epilepsi Tanımı	2
1.1.2. Epilepsinin Tarihçesi	2
1.1.3. Epilepsi Epidemiyolojisi	3
1.1.4. Epilepsinin Patogenezi	4
1.1.5. Epilepsi Etyolojisi	6
1.1.7. Epilepsi Sınıflaması	7
1.1.8. Epileptik Hastanın Değerlendirilmesi	11
1.1.9. Epilepside Prognoz	11
1.1.10. Epilepsi Tedavisi	12
1.1.10.1. Antiepileptik İlaç Tedavisi	12
1.1.10.2. Antiepileptik ilaç tedavisinde ilkeler	13
1.1.10.3. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları	15
1.1.10.4. Antiepileptik ilaçların Yan Etkileri	15
1.1.10.5. Valproik Asit	16
1.1.10.5.1. Valproik Asitin Yan Etkileri:	17
1.1.10.6. Karbamazepin	19
1.1.10.6.1. Karbamazepinin Yan Etkileri	20
1.1.10.7. Levetirasetam	21
1.1.10.7.1. Levetirasetamın Yan Etkileri	22
1.2. Vitamin D	23

1.2.1. Vitamin D Fizyolojisi	23
1.2.2. Vitamin D Düzeyleri	26
1.2.3. Vitamin D Eksikliği	27
1.2.4. Kemiğin Temel Mineralleri ve Metabolizmaları	28
1.2.4.1. Kalsiyum	28
1.2.4.2. Fosfor	30
1.2.4.3. Kemik Mineralizasyonu ve Rezorpsiyonu	30
1.2.4.4. Alkalen fosfataz (ALP)	31
1.2.4.5. Paratiroid Hormon (PTH)	31
1.2.5. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü Yöntemleri	31
1.2.6. Vitamin D reseptörü (VDR)	32
1.2.6.1. VDR Gen Polimorfizmleri	34
1.2.6.1.1. BsmI Polimorfizmi	37
2. GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	39
2.2. DNA İzolasyonu	40
2.3. Genotiplerin Belirlenmesi	41
2.4. İstatistiksel Değerlendirme	43
3. BULGULAR	44
3.1. Polimorfizm Analizleri	49
3.1.1. Gruplara göre BsmI rs1544410 polimorfizmleri	49
3.1.2. Diğer parametreler ile BsmI polimorfizmi arasındaki bulgular	50
4. TARTIŞMA	52
5. KAYNAKLAR	69
6. EKLER	83
7. ÖZGEÇMİŞ	86

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Epileptik Nöbetlerin Klasifikasyonu	8
Tablo 2.	Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması	9
Tablo 3.	Semiyolojik Nöbet Sınıflaması	10
Tablo 4.	Antiepileptik ilaçların (AEİ) sınıflaması	13
Tablo 5.	Serum 25(OH)D ₃ düzeyi değerlendirmesi	27
Tablo 6.	Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması	44
Tablo 7.	Hasta grubunun antiepileptik ilaç dağılımına göre demografik özellikleri	44
Tablo 8.	Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri	45
Tablo 9.	Hasta grubunun antiepileptik ilaç dağılımına göre laboratuvar değerleri	46
Tablo 10.	Hasta ve kontrol grubunun vitamin D düzeyleri	47
Tablo 11.	Hasta grubunun antiepileptik ilaç dağılımına göre vitamin D düzeyleri	47
Tablo 12.	Hasta grubunun vitamin D düzeylerine göre laboratuvar değerleri	48
Tablo 13.	Kontrol grubunun vitamin D düzeylerine göre laboratuvar değerleri	48
Tablo 14.	BsmI polimorfizmi genotip ve allel sıklıklarının hasta ve kontrol grubundaki dağılımları	49
Tablo 15.	Antiepileptik ilaçlar arasında BsmI polimorfizmi genotiplerinin karşılaştırılması	49
Tablo 16.	Hasta grubunun BsmI polimorfizmi genotip dağılımına göre laboratuvar değerleri	50
Tablo 17.	Kontrol grubunun BsmI polimorfizmi genotip dağılımına göre laboratuvar değerleri	50
Tablo 18.	Hasta grubunun vitamin D düzeylerine göre BsmI polimorfizmi genotip dağılımı	51
Tablo 19.	Kontrol grubunun vitamin D düzeylerine göre BsmI polimorfizmi genotip dağılımı	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Valproik asitin kimyasal yapısı	16
Şekil 2.	Karbamazepinin kimyasal yapısı	19
Şekil 3.	Levetirasetamın kimyasal yapısı	21
Şekil 4.	Vitamin D metabolizması	26
Şekil 5.	Kromozom 12q13.1 üzerindeki VDR-COL2A1 lokusunun genomik yapısı	33
Şekil 6.	VDR protein yapısını gösteren şematik görünümü	33
Şekil 7.	Vitamin D reseptör geninin şematik görünümü ve polimorfik bölgelerin lokalizasyonları	36
Şekil 8.	VDR geni exon-intron yapısı ve polimorfizmlerin pozisyonu	36
Şekil 9.	Vitamin D Reseptör geni ve polimorfizmlerin şematik görünümü	38
Şekil 10.	bb genotipine ait DNA dizi analiz görüntüsü	42
Şekil 11.	Bb genotipine ait DNA dizi analiz görüntüsü	43
Şekil 12.	BB genotipine ait DNA dizi analiz görüntüsü	43

KISALTMALAR LİSTESİ

ACh	: Asetilkolin
AEİ	: Antiepileptik ilaçlar
AF2	: Assosiated factor 2
ALP	: Alkalen fosfataz
BMD	: Bone mineral density (Kemik mineral dansitesi)
BMI	: Body mass index (Vücut kitle indexi)
BPN	: Basit parsiyel nöbetler
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CBZ	: Karbamazepin
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
Cl	: Klor
CYP450	: Sitokrom P 450
DBP	: D-binding protein (D vitamini bağlayıcı protein)
DRIP	: Vitamin receptor interacting protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EEG	: Elektroensefalogram
ESM	: Etosüksimit
FDA	: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FGF-23	: Fibroblast growth factor-23
GABA	: Gama-aminobutirik asit
GGT	: Gama-glutamil transferaz
ILAE	: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)
KPN	: Kompleks parsiyel nöbetler
LD	: Linkage disequilibrium
LEV	: Levatirasetam
LTG	: Lamotrigin
M.Ö.	: Milattan önce
MSS	: Merkezi sinir sistemi

NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
OD	: Otozomal dominant
OXC	: Okskarbazepin
P	: Fosfor
PB	: Fenobarbital
PHT	: Fenitoin
PTH	: Parathormon
RFLP	: Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (Restriction fragment length polymorphism)
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi (Single nucleotide polymorphism)
SRC	: Steroid receptor coactivator
TPM	: Topiramamat
UVB	: Ultraviyole B
VDR	: Vitamin D reseptörü
VDRE	: Vitamin D cevap elemanı (Vitamin D responsive element)
VIGAB	: Vigabatrin
VNTR	: Değişen sayıda DNA dizilerinin tekrarı (Variable number tandem repeat)
VPA	: Valproik asit
1,25(OH)₂D	: 1.25 dihidroksi kolekalsiferol
25(OH)D₃	: 25 hidroksi kolekalsiferol

1. GİRİŞ

Epilepsi, beyinde sinir hücrelerinin ani, anormal ve aşırı elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan, istemsiz motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu ve/veya otomatizmalar ile seyreden, uzun süreli ilaç kullanımı gerektiren, tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik paroksizmal nörolojik bir bozukluktur (1).

Çocukluk çağı ve adolesan dönem kemik mineralizasyonu için kritik bir dönemdir. Bütün uzun süreli tedavilerde olduğu gibi, antiepileptik ilaç tedavisinde de çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımı ile serum kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve vitamin D düzeyinde düşüklük, alkalen fosfataz (ALP) ve parathormon (PTH) düzeyinde yükseklik görülebilir (2). Uzun dönem AEİ tedavisi alan kişilerde kemik mineral dansitesinde azalma, rahitis, osteopeni, osteoporoz ve kırıklar için artmış risk bulunmaktadır. Epileptik hastalarda, genel populasyon ile karşılaştırıldığında kırık riskinin 2-6 kat artmış olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Osteoporozun radyolojik ve biyokimyasal yöntemlerle ortaya koyulabilmesi için kemik kitlesinin %30'unun kaybolması gerekmektedir, klinik bulgular ise kemik kitlesinin %50 oranında kaybolmasından sonra ortaya çıkmaktadır (3). Uzun süreli AEİ kullanımı sonunda, %50'den daha fazla oranda, subklinik ya da klinik kemik mineral metabolizması bozukluklarının geliştiği bildirilmiştir. Bu risk, enzim indükleyen ilaçları kullanan hastalarda, enzim indüklemeyen ilaçları kullananlarla kıyaslandığında daha yüksektir (4).

Epilepsi hastalarında sık nöbet geçirenler, uzun süre politerapi alanlar, nörolojik defisiti ve hareket kısıtlılığı olan hastalar kemik metabolizma bozukluğu açısından daha fazla risk taşır. Kemik dokusunda kayıp yavaş geliştiğinden ve ilk dönemlerde asemptomatik olduğundan, klinik bulgular ortaya çıkmadan osteoporozun saptanması, gerekli tedbirlerin alınması tedavi yaklaşımı açısından önemlidir. Klinik izlemde AEİ'nin genellikle hematolojik yan etkileri ve karaciğer enzimlerine olan etkileri takip edilmektedir. Çocuk hastalarda henüz AEİ kullanımı sırasındaki yan etkiler açısından standart takip çizelgeleri tanımlanmamıştır. Antiepileptik ilaç kullanan hastaların takibinde kemik sağlığını da takip etmek, gerektiğinde kalsiyum ve vitamin D desteği sağlamak gerekmektedir (5).

Vücutta birçok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması ile bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya atılmıştır. VDR moleküler

etkisi en çok mineral iyon homeostazında yer alan dokularda çalışılmıştır (6). VDR geni, kemik dokusunun önemli düzenleyicilerindendir. Klasik etkisi kalsiyum, fosfor emilimi olup, diğer genlerin ifadesini değiştirerek geniş bir etki sağlamaktadır. VDR geninin BsmI polimorfizminin osteopeni ve osteoporoz ile ilişkisi birçok yayında gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı uzun süre antiepileptik ilaç tedavisi alan epilepsili çocuk hastalarda kemik mineralizasyonundaki değişiklikleri ve bunun vitamin D reseptör gen polimorfizmi ile ilişkisini değerlendirmek, meydana gelebilecek bozukluklarda erken önlem alınmasını sağlamaktır.

1.1. Epilepsi

1.1.1. Epilepsi Tanımı

Epilepsi, çocukluk çağında sık görülen, beyinde sinir hücrelerinin ani, anormal ve aşırı elektriksel deşarj ile ortaya çıkan, istemsiz motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu ve/veya otomatizmalar ile seyreden, uzun süreli ilaç kullanımı gerektiren, tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik paroksizmal nörolojik bir bozukluktur (1). Epilepsi tanımı için en az iki epileptik nöbet olması gerekir. Metabolik bozukluklar, santral sinir sistemi enfeksiyonları, kafa travması, ilaç intoksikasyonu ile görülen nöbetler ve febril nöbetler epilepsi olarak kabul edilmez (7).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); epilepsiyi beyinde aşırı uyarılabilir haldeki nöron topluluğunun anormal deşarjlarına bağlı olarak gelişen ani ve geçici motor, duysal, otonomik veya zihinsel bir olayı ile sonuçlanan beynin bir bölümünün veya tamamının fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) ise epilepsiyi aralarında en az 24 saat olmak üzere, en az iki provokasyonsuz nöbetin olması olarak tanımlamıştır (8).

1.1.2. Epilepsinin Tarihçesi

Epilepsinin tarihi, insanlık tarihi kadar eskidir. Epilepsi, Yunanca'da kelime anlamı tutmak, yakalamak olan 'epilembanein' kelimesinden türemiştir (9). Epilepsi ile ilgili ilk bilgiye milattan önce 2080 yılında Hammurabi Kanunlarında rastlanmaktadır. Bu kanunda ateş ile konvülsiyon arasında bir ilişki olduğu

bildirilmiştir. M.Ö.175’de Galen, nöbetleri beyin kaynaklı idiopatik nöbetler ve vücudun herhangi bir bölgesi kaynaklı semptomatik nöbetler olarak ikiye ayırmıştır. Epilepsi konusunda ilk gerçek tanım bundan yirmi beş asır önce Hipokrat tarafından yapılmış, epilepsinin beyinden kaynaklandığını bildirmiş, kutsal hastalık anlamına gelen “On the Sacred Disease” tanımını kullanmış, epilepsinin tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu bildirmiştir. 1874’te Jackson; epilepsinin ilk bilimsel tanımını yapmış, epilepsiyi beyin gri cevherinin zaman zaman ortaya çıkan, ani, aşırı, hızlı ve lokal deşarjları olduğunu bildirmiştir (10).

Epilepsi tıp terminolojisine ilk kez İbn-i Sina tarafından sokulmuş ve epileptik nöbetin beyinden kaynaklandığını, duyuların kaybı olduğunu tarif etmiştir. İbn-i Sina epilepsiyi gözlerin tutulması, organların kenetlenmesi şeklinde tariflemiş, tedavide afyon kullanmıştır. Şerafettin Sabuncuoğlu, epilepside ilk kez cerrahi teknikleri tanımlamıştır. Paracelsus, “Epilepsi mistik bir hastalık değil, organik bir hastalıktır, hayvanların da epilepsisi olabilir, hastalık ortadan kalkmaz, ancak semptomlar önenebilir” şeklinde tariflemiştir. 1929 yılında Hans Berger ilk defa insanlarda elektroensefalogramı (EEG) kullanmıştır. Böylece epilepsinin sınıflandırılmasında EEG kullanılmaya başlanmıştır (11). Epilepsinin ilk sınıflaması Gowers tarafından yapılmıştır. Epilepsi ile ilgili ortak sınıflama ilk kez Gastaut öncülüğünde ILAE tarafından yapılmıştır. 1981 yılında epilepsinin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması yapılmıştır.

1.1.3. Epilepsi Epidemiyolojisi

Dünyada 15 yaş altı yaklaşık 10.5 milyon epilepsi hastası vardır. Yıllık ortalama 3.5 milyon kişi epilepsi tanısı almaktadır. Bunlardan %40’ı 15 yaş altı çocuklardır ve %80’i gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Epilepsi prevalansı dünyada %0.5-1 arasındadır. Doğumdan 16 yaşına kadar çocukluk çağı epilepsilerinin insidansı yılda 40/100.000’dir. Onbeş yaş altı çocukların %1-1.7’si en az bir epileptik nöbet geçirirken %0.7-0.8’inde nöbetler tekrar etmektedir. Yaygınlığı toplumlar ve coğrafyalar arasında farklılık gösterir. Epilepsi prevalansı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında bir takım farklılıklar göstermekte ve gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir (12). Epilepsi sıklığı Avrupa ve Kuzey Amerika’da 3.6-6.5/1000, Afrika ve Latin Amerika’da 6.6-17/1000’dir. Ülkemizde yapılan en

kapsamlı çalışmalarda 0-16 yaş arası çocuklarda epilepsi prevalansı %0.8 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada epilepsi hastalarının %55,2'si jeneralize epilepsi, %39'u parsiyel epilepsi ve %5,8'i sınıflandırılmayan epilepsi olarak saptanmıştır. Yaşanan yer, doğum yeri, doğum şekli, sosyoekonomik durumun epilepsi gelişiminde ciddi etkiye sahip olmadığı, buna karşılık erkek cinsiyet, zamanından önce ve zamanından sonra doğum öyküsünün epilepsi riskini arttırdığı tespit edilmiştir (13).

Yapılan çalışmalarda epilepsi insidansının hayatın ilk yılında ve 65 yaşından sonra pik yaptığı saptanmıştır. Epilepsi, çocuklarda yetişkinlere göre daha sık görülür. Ergenlik döneminden sonra epilepsi prevalansı azalmaktadır (14).

1.1.4. Epilepsinin Patogenezi

Nöronlar, beynin fonksiyonel hücreleridir ve polarize özelliktedir. Nöronların polarizasyonu, hücre içi ve dışı iyon dengesi tarafından sağlanır. Nöronlar arası iletişimde nörotransmitterler görev alır. Nöronlar uyarıldığında nörotransmitterler sinaptik aralığa salınarak nöronların uyarılabilirliğini sağlar. Nörotransmitterler iyon kanallarının geçirgenliğini değiştirerek uyardıkları nöron içine iyon girişini sağlar. Eksitator ve inhibitör nörotransmitterler bulunmaktadır. Glutamat, aspartat ve asetil kolin eksitator nörotransmitterlerdir. Eksitasyon için postsinaptik membranın sodyum iyonuna geçirgenliğini artırır ve hücre içi voltaj farkı oluşturarak impulsun diğer nörona iletimini sağlar. Glisin, gama-aminobutirik asit (GABA), dopamin, noradrenalin ve taurin inhibitör nörotransmitterlerdir. İnhibitör nörotransmitterler, Cl⁻ iyonlarına geçirgenliği artırarak hücre içinde negatif istirahat potansiyeli oluşturur ve nöronun uyarılmasını engeller. GABA bilinen en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Eksikliği, epileptik nöbetlerin patogenezinin sorumlu tutulur (15).

Epilepsi, nöronların kontrolsüz aşırı uyarılması sonucu gelişir. Epilepsi patogenezinde, genetik mekanizmalarla düzenlenen ligand-bağımlı veya voltaj bağımlı iyon kanallarındaki bozukluklar rol oynar. Sodyum, potasyum, kalsiyum kanallarındaki iyonik değişiklikler asetilkolin, glutamat ve GABA işlevlerinde değişikliklere neden olarak epilepsi gelişiminde rol oynar. Nöronlardaki aşırı uyarılabilirlik hücrelerde eş zamanlı bir aktiviteye neden olur (16).

Epileptik nöbet, nöron topluluğunun senkronize polarizasyonu sonucu oluşur. Hücre membranında oluşan aksiyon potansiyeli ve sinaps yoluyla diğer nöronlara yayılmasında rol oynayan kimyasal ve hormonal ileticilerin epileptik aktivitenin başlamasında rol oynadığı düşünülmektedir. Nöronal eksitabilitenin artışı, enfeksiyon, metabolik bozukluklar, travma, oksijen eksikliği, tümör gibi birçok faktörle ilişkilidir (17).

Epilepsi hastalarında kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve polarizasyonunda bozukluklar saptanmıştır. Eksitatör nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat ile inhibitör nörotransmitter GABA arasındaki dengesizlikten kaynaklanan bu durum paroksizmal depolarizasyon kayması olarak adlandırılır. Ayrıca membranlardaki iyon kanallarındaki bozuklukların da paroksizmal depolarizasyon kaymasında etkili olduğu düşünülmektedir. Paroksizmal depolarizasyon kayması, çok sayıda ve hızlı aksiyon potansiyeli oluşturur. Oluşan ardışık yüksek frekanslı uyarılar bir nörondan diğerine yayılır ve nöbet aktivitesi oluşur (18).

Bilinen en önemli inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın eksikliği epileptik nöbetlerin patogeneğinde sorumlu tutulur. Deneysel oluşturulmuş epileptik nöbetlerde GABA'nın azaldığı, GABA'erjik inhibitör sinapsların fonksiyon kaybının epileptik odak oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir.

Eksitatör nörotransmitterlerden Asetilkolinin (ACh) epileptik nöbetler sırasında fazla miktarda salgılandığı gösterilmiştir. Endojen ACh salınımının NMDA reseptörleri ile aktive edildiği, GABA agonistleri ile inhibe edildiği bilinmektedir .

Epileptik nöbet oluşumunda diğer bir mekanizma, inhibitör aminoasitlerden taurinin azalmış, glisin artmış olmasıdır. Glisin, glutamatın NMDA reseptörlerine cevabını artırır. Ekstrasellüler alanda artmış olan glisin, glutamatın eksitatör etkisini daha da artırır.

Biyojenik aminler de epileptik nöbet oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Siklik adozin monofosfat (cAMP) artışının nöbetleri önlediği, siklik guanozin monofosfat (cGMP) artışının nöbetleri arttırdığı bilinmektedir. ACh, guanil siklazı aktive ederek veya Na⁺ K⁺ geçişini etkileyerek depolarizasyon oluşturur. Adozin ve biyojenik aminler, MSS'de cAMP düzeyini yükselterek inhibitör etki gösterir.

Epileptik nöbet oluşumundan sorumlu diğer mekanizmalar iskemi ve hipoglisemidir. Glukoz hem Na⁺ K⁺ATPaz enzimi hem de nörotransmitter yapımı için gereklidir. İskemik alanda daha fazla kan akımı ihtiyacı olmakta ve o bölgede eksitabilite eşiği düşmektedir.

1.1.5. Epilepsi Etyolojisi

Epilepsi etyolojisinde genetik yatkınlık, konjenital yapısal bozukluklar, metabolik bozukluklar, santral sinir sistemi enfeksiyonları, prematürite, hipoksi, serebrovasküler durumlar, travma, nörodejeneratif hastalıklar vb. yer almaktadır (19).

- ❖ İdiopatik
- ❖ Semptomatik
 - Santral sinir sisteminin konjenital malformasyonları
 - Santral sinir sisteminin enfeksiyonları
 - Santral sinir sisteminin travmaları
 - Santral sinir sisteminin tümörleri
 - Santral sinir sisteminin nörodejeneratif hastalıkları (Tay- Sachs vb)
 - Pridoksin eksikliği
 - Nörokütanöz sendromlar (Tüberoskleroz vb.)
 - Metabolik hastalıklar (Fenilketonüri vb.)
 - Santral sinir sisteminin kanamaları
 - Perinatal nedenler (asfiksi, hipoksi, doğum travması)
 - Mitokondrial hastalıklar
 - Serebrovasküler olaylar
 - Mesial temporal skleroz
 - Sendromlar (Aicardi Sendromu vb.)

1.1.6. Epilepside Genetik

Epilepsilerin yaklaşık %40'ının etyolojisinde genetik faktörler rol alır. Özellikle idiyopatik epilepsi etyolojisinin genetik olduğu bilinmektedir. Epilepsi sendromları , basit Mendelyen (benign familyal neonatal konvülziyonlar, otozomal dominant (OD) geçişli lateral temporal lob epilepsisi, mezial temporal lob epilepsi sendromu ve OD geçişli nokturnal frontal lob epilepsisi) veya genin edinsel

faktörlerin etkisiyle veya bu etkiler olmadan kompleks kalıtım yoluyla (juvenil myoklonik epilepsi, ateşin tetiklediği nöbetlerle birlikte görülen jeneralize epilepsi, vb) geçiş gösterebilir. Bazı kalıtsal epilepsi sendromlarının, iyon kanalı genlerindeki genetik defektle ilişkili olduğu gösterilmiştir (20).

1.1.7. Epilepsi Sınıflaması

Epilepsi, etiyolojisi ve kliniği heterojen kronik bir hastalıktır. Çocukluk çağı epilepsilerinin klinik bulgularındaki değişkenlik nedeniyle terminolojide ve klinisyenler arası iletişimde problemlere neden olmuştur. Doğru tanı ve tedavi sağlanması ve prognoz tayini için ortak bir dil oluşturmak amacıyla sınıflama ihtiyacı doğmuştur. Uluslararası ilk kabul gören ortak bir sınıflamada 1970’de Gastaut tarafından yapılmıştır. Bu sınıflamanın en önemli katkısı; konvülziyonların fokal ve jeneralize olarak ayrılması, epileptik konvülzyon ile epileptik sendrom arasındaki farkın belirtilmesi olmuştur.

Günümüzde Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından 1981, 1989 ve 2001’de yapılan sınıflandırmalar (21, 22), (Tablo 1-2) ve Luders’in semiyolojik nöbet sınıflandırması kullanılmaktadır (23), (Tablo 3).

Epilepsi, beyinde nöronların anormal elektriksel deşarjı sonucu ortaya çıkan epizodik serebral disfonksiyondur. Epilepsiler, etyolojik özelliklerine göre idiyomatik, kriptojenik ve semptomatik olarak 3 gruba ayrılır.

1. İdiyomatik veya primer epilepside altta yatan nörolojik bir hastalık veya yapısal bir beyin lezyonu yoktur, nöbetin nedeni olası bir genetik yatkınlıktır. Nöbet kontrolü açısından iyi prognozludur.
2. Kriptojenik epilepside (olası epilepsi sendromu) altta yatan etyolojik neden mevcut tanısız incelemeler ile ortaya konamaz.
3. Semptomatik epilepside nöbetlere neden olan yapısal bir beyin hasarı (geçirilmiş kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonu, serebral palsi, mental retardasyon), nörolojik fonksiyon bozukluğu yada biyokimyasal bir neden vardır (24).

Tablo 1. Epileptik Nöbetlerin Klasifikasyonu (ILAE, 1981)

1- Parsiyel (Fokal, lokal) Nöbetler
A. Basit parsiyel nöbetler (BPN)
1. Motor semptomlu
• Fokalmotor
• Jacksonian
• Versif
• Postural
• Fonotuvar
2. Somatosensoryel (Özel Duysal Semptomlu)
• Somatosensoryel
• Vizüel
• Odituvar
• Olfaktör
• Gustatör
• Vertijinöz
3. Otonomik Semptomlu
4. Psikik Semptomlu
• Disfazik
• Dismnezik
• Kognitif
• Affektif
• İllüzyonlar
• Yapısal halüsinasyonlar
B. Kompleks parsiyel nöbetler (KPN)
1. Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu
• Basit parsiyel özelliklerin ardından bilinç bozukluğu (Otomatizmalarla giden)
2. Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması
• Sadece bilinç bozukluğu ile giden (Otomatizmalarla giden)
C. Sekonder jeneralize nöbete dönüşen
1. Basit parsiyel nöbetin jeneralize nöbete dönüşmesi
2. Kompleks parsiyel nöbetin jeneralize nöbete dönüşmesi
3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete dönüşmesi ve ardından jeneralize nöbete dönüşmesi
2- Jeneralize Nöbetler
A. Absans Nöbetleri
1. Tipik Absans
• Sadece bilinç kaybı
• Hafif klonik komponentli
• Atonik komponentli
• Tonik komponentli
• Otomatizmalı
• Otonomik komponentli
2. Atipik Absans
• Tonus değişikliği daha belirgin olan
• Başlangıç ve/veya sonlanmanın ani olmaması
B. Miyoklonik Nöbetler
C. Klonik Nöbetler
D. Tonik Nöbetler
E. Tonik- klonik Nöbetler
F. Atonik Nöbetler
3- Sınıflandırılmayan Grup

Tablo 2. Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989)

-
- A. Lokalizasyona bağılı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsi ve sendromlar**
- a. İdiopatik (başlangıç yaşına göre)**
- Sentrotemporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi
 - Oksipital paroksizmleri olan çocukluk çağı epilepsileri
 - Primer okuma epilepsisi
- b. Semptomatik**
- Temporal lob epilepsisi
 - Frontal lob epilepsisi
 - Parietal lob epilepsisi
 - Oksipital lob epilepsisi
 - Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası
 - Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar
- c. Kriptojenik epilepsiler**
- B. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar**
- a. İdiopatik epilepsiler**
- Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları
 - Selim yenidoğan konvülsiyonları
 - Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi
 - Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
 - Jüvenil absans epilepsisi
 - Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
 - Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi
 - Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
 - Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler
- b. Kriptojenik veya semptomatik epilepsiler**
- West Sendromu (İnfanıl spazm)
 - Lennox- Gastaut Sendromu
 - Miyoklonik astatik nöbetlerle karakterize epilepsiler
 - Miyoklonik absansla karakterize epilepsiler
- c. Semptomatik epilepsiler**
- c.1. Nonspesifik etyolojili**
- Erken miyoklonik ensefalopati
 - Süpresyon burstleri ile giden erken infanıl epileptik ensefalopati
 - Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
- c.2. Spesifik nörolojik hastalıklara bağılı epilepsiler**
- C. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar**
- a. Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler**
- Yenidoğan konvülsiyonları
 - Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
 - Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi
 - Edinsel epileptik afazi (Landau- Kleffner sendromu)
 - Diğer belirlenemeyen epilepsiler
- b. Fokal veya jeneralize görünüşün belirgin olmadığı durumlar**
- D. Özel duruma bağılı epilepsiler**
- Febril konvülsiyonlar
 - İzole nöbetler veya status epileptikus
 - Akut toksik veya metabolik nedenlere bağılı nöbetler
-

Tablo 3. Semiyolojik Nöbet Sınıflaması (Lüders, 1998)

A. Epileptik Nöbet

1- Aura

- Somatosensoriyel ^(a)
- Görme ile ilgili
- İşitme ile ilgili
- Koku ile ilgili
- Tat alma
- Psişik
- Abdominal
- Otonomik

2- Otonomik nöbet

3- Diyaleptik nöbet

4- Motor nöbet

4.1. Basit motor nöbet ^(a)

- Miyoklonik nöbet
- Tonik nöbet
- Epileptik spazm
- Klonik nöbet
- Tonik-klonik nöbet
- Versif nöbet

4.2. Kompleks motor nöbet

- Hipermotor nöbet
- Otomotor nöbet
- Jelastik nöbet

5- Özel nöbetler

- Atonik nöbet
- Astatik nöbet
- Hipomotor nöbet
- Akinetik nöbet ^(a)
- Negatif myoklonik nöbet ^(a)
- Afazik nöbet ^(b)

B. Paroksizmal Olaylar

^(a)sağ/sol/aksiyel/jeneralize/bilateral asimetrik ^(b) sağ hemisfer/sol hemisfer

Epilepsiler lokalizasyonlarına göre parsiyel ve jeneralize epilepsiler olarak iki gruba ayrılır. Jeneralize nöbetler; tonik, klonik, tonik-klonik, miyoklonik, atonik ve dalma nöbetleri şeklinde olabilir. Tonik nöbetler tonus artışı yada rijidite, klonik nöbetler ritmik kas kontraksiyonları, miyoklonik nöbetler ani kas kasılmalarıyla karakterizedir. Tonik-klonik nöbetlerde ilk olarak tonik ve bunu takip eden klonik faz gözlenir. Atonik nöbetler ani tonus kaybı ve düşmelerle karakterizedir. Fokal başlangıçlı nöbetler basit ya da kompleks olabilir. Basit fokal nöbetlerde şuur kaybı olmaz. Fokal nöbetler motor ve duysal, otonomik ya da psişik semptomlarla

karakterize olabilir. Bazen nöbetler fokal başlayıp sekonder jeneralizasyon gösterebilir.

1.1.8. Epileptik Hastanın Değerlendirilmesi

Nöbet geçiren hastaya epilepsi tanısı koymak için nöbetin ayrıntılı öyküsü ve klinik değerlendirme yapılmalıdır. Nöbetin özelliği ve eşlik eden diğer nörolojik bulgulara (mental retardasyon, dejeneratif MSS hastalıkları, herediter nörolojik hastalıklar vb.) göre biyokimyasal, metabolik tetkikler, EEG, serebral görüntüleme yapılmalıdır. Nöbet tiplerinin iyi değerlendirilmesi epileptik olmayan durumlardan ayırıcı tanıyı sağlar.

Epilepsi tanısında iyi alınmış bir anamnez ve nörolojik muayene ilk basamağı oluşturur. Tanımlanan nöbetin epileptik bir durum olup olmadığı, nöbet tipi ve altta yatan nedenin varlığı tanımlanmaya çalışılır. Anamnezde hastanın perinatal öyküsü, nörolojik gelişim basamakları, kafa travması, MSS infeksiyonu, ailede epilepsi ve diğer hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Hastalığın başlangıç yaşı etyolojik açıdan önemlidir. İntoksikasyonlar, metabolik bozukluklar, anoksik nedenler, çeşitli ilaçların terapötik dozda bile epilepsi eşiğini düşürmesine bağlı iyatrojenik nedenlerle epileptik nöbet oluşabileceği unutulmamalıdır. Hastanın ayrıntılı anamnezi alınarak, detaylı nörolojik ve sistemik muayenesi yapılmalıdır.

1.1.9. Epilepside Prognoz

Çocukluk çağı epilepsilerinin prognozu genellikle iyidir. Prognozu belirleyen en önemli faktör nöbetlerden sorumlu epilepsi sendromunun tipidir. Çocukluk çağı epilepsilerinin %70'inde iyileşme görülür, %20-30 oranında direnç gelişimi olmaktadır. Nörolojik muayenenin normal olması, normal zeka işlevleri, gösterilebilir beyin hasarının olmayışı, sadece tek tip nöbet varlığı, antiepileptik tedaviye iyi yanıt alınması, nöbetlerin geç başlangıçlı oluşu, tonik ve/veya atonik nöbetler gibi atakların ve status epileptikus ataklarının olmayışı, tedavi başlangıcında EEG'nin normal oluşu ya da tedavi ile EEG bozukluklarının düzelmesi, antiepileptik tedaviye hızlı cevap ve iyi uyum gösterilmesi iyi prognostik faktörlerdir (25).

1.1.10. Epilepsi Tedavisi

Epilepsi uzun süreli tedavi gerektirir. Epilepsi tedavisinde amaç çocuğun büyüme ve gelişme potansiyeline zarar vermeden nöbetleri önlemektir. Hastanın nöbet geçirdiğinden ve epilepsiyi taklit eden bir durum olmadığından emin olunmalıdır. Tedavide nöbet tipinin, etyolojinin ve tetikleyen faktörlerin belirlenmesi gerekir. Epilepsili hastalarda ilk uygulanan tedavi yöntemi ilaç tedavisidir. Antiepileptik ilaçlar, epilepsi tedavisinin temel taşıdır. Tedaviye monoterapi ile başlanmalıdır (26). İlaç tedavisine dirençli durumlarda ketojenik diyet, epilepsi cerrahisi ve vagus sinir uyarımı diğer tedavi seçenekleridir.

1.1.10.1. Antiepileptik İlaç Tedavisi

Antiepileptik ilaçların, uzun süreli bazen ömür boyu kullanılması gerekebilir. Seçilecek tedavide etkinliğin yanı sıra ilaçların yan etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. AEİ'lerin santral sinir sistemi, endokrin sistem, gastrointestinal sistem, hematolojik ve immunolojik sistem, kemik mineral metabolizması ve serum elektrolit düzeyleri üzerine yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Antiepileptik ilaç seçiminde önce hastanın nöbet tipinin belirlenmesi gerekir. Her hasta ayrı ayrı değerlendirilmeli, kullanılacak ilacın muhtemel yan etkileri göz önünde bulundurularak tedavi planlanmalıdır.

İki yada daha fazla epileptik nöbet geçiren hastalarda nöbet tekrarlama riski %70 oranındadır. En az iki ve daha fazla nöbet geçiren hastada AEİ tedavisi başlanması önerilmektedir. Önceden beyin hasarı yada nörolojik bozukluğu olan, EEG 'de belirgin patoloji saptanan hastalarda ikinci nöbet beklenmeden AEİ tedavisi başlanabilir (27).

Yeni tanı konmuş epilepsi hastalarına AEİ tedavisi başlanırken, monoterapi ile başlanmalıdır. Monoterapi ile %60-70 oranında nöbet kontrolü sağlanabilir. Monoterapi, epilepsi hastalarının 1/3'ünde nöbet kontrolünde yetersiz kalabilir ve politerapi gerekebilir (28). Birinci konvülsiyondan sonraki konvülsiyon % 75 oranda ilk altı ay içinde, büyük çoğunluğu ise ilk birkaç hafta içinde oluşmaktadır. Semptomatik etiyolojinin olması, parsiyel nöbet olması, EEG'de interiktal diken deşarjların varlığı, mental ve motor retardasyon ikinci konvülsiyon için risk faktörleridir (29).

Monoterapi, epilepsi tedavisinde altın standarttır. Epilepsi nöbetinin devam etmesi durumunda ilk ilacın tolere edilebilir maksimum dozuna ulaşılan kadar ikinci antiepileptik ilaç başlanmaz. Yan etkileri göz önüne alındığında ilk basamakta seçilecek antiepileptik ilaçlar idiyopatik jeneralize epilepside valproik asid (VPA), parsiyel epilepside karbamazepin (CBZ) veya okskarbazepin (OXC)'dir. Uygun dozda verilen AEİ tedavisine rağmen epilepsi kontrolü sağlanamayan hastalara ikinci bir antiepileptik ilaç tedavisi başlanmalıdır. Bu amaçla gabapentin, levetirasetam (LEV) ya da topiramet (TPM) kullanılabilir (30).

Antiepileptik ilaçlar geleneksel AEİ'lar (major ve minör), yeni AEİ'lar ve AEİ etkisi olanlar olarak sınıflandırılabilir. (Tablo 4) (31).

Tablo 4. Antiepileptik ilaçların (AEİ) sınıflaması

Majör AEİ	Minör AEİ	Yeni AEİ	AEİ etkisi olanlar
Valproik Asit	Diazepam	Levetirasetam	Asetozolamid
Karbamazepin	Klonazepam	Okskarbazepin	Flunarizin
Fenobarbital	Lorazepam	Gabapentin	Gammaglobulin
Fenitoin	Klobazam	Lamotrijin	Amantadin
Pirimidon	Etosüksimid	Vigabatrin	Bromür
	Sultiam	Topiramet	B6 vitamini
		Tiagabin	
		Felbamat	
		Zonisamid	

1.1.10.2. Antiepileptik ilaç tedavisinde ilkeler

- Epilepsi tanısının doğru konulması
- Epileptik nöbet ve sendromların doğru sınıflandırılması
- Sınıflandırmaya uygun olarak doğru AEİ seçimi
- AEİ seçiminde hastanın yaş, mental durumu ve ailenin sosyoekonomik düzeyinin dikkate alınması
- Tedaviye tek ilaç ile başlanması , monoterapi
- Antikonvülsanların farmokinetikleri elverdiği ölçüde düşük doz verilmesi, optimal kan düzeyinin sağlanması
- Nöbetler kontrol altına alınıncaya veya yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar doz artırılmadan bir ilaçtan vazgeçilmemesi
- Nöbet sıklığı ve AEİ'a cevabın, yan etkilerin belirlenmesi
- Düzenli AEİ kullanımı

- Klinik nöbetlerin supresyonu ile AEİ kesimin planlanması
- Nöbetleri kontrol altına alınmış hastalarda nedensiz ilaç değişimi yapılmaması
- Hastaların en az altı ayda bir kontrol edilmesidir (32).

İlk kez 1857 yılında, Locok tarafından potasyum bromür antiepileptik ilaç olarak kullanılmıştır. 1912 yılında Hauptmann tarafından fenobarbital (PB), 1939'da Merritt ve Putman tarafından fenitoin (PHT), 1958'de süksimitler ve bundan sonra klonozepam, VPA, CBZ gibi daha az toksik ilaçlar epilepsi tedavisinde kullanılmıştır. Son on yılda vigabatrin (VİGAB), OXC, lamotrijin (LTG), gabapentin, tiagabin, TPM, LEV ve zonisamid gibi yeni jenerasyon ilaçlar epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Monoterapi ile ilaca ait yan etkiler daha az görülür, ilaç etkileşim sorunu olmaz, bilişsel işlevler daha az etkilenir, daha ucuz tedavi olanağı sağlanır. İlaç sayısı arttıkça hastaların ilaçları düzenli kullanma olanağı azalır, yan etkiler artar. Antikonvülzanlar tek verildiğinde kontrol altına alınamayan nöbet varlığında veya hastanın farklı antikonvülzanlara yanıt veren nöbetlerinin olması durumunda politerapi uygulanabilir. İlaç kombinasyonlarının yararlı olması için etkinliğinin toksisitesinden fazla, etkileşimlerinin en az, etki biçimleri ile toksitelerinin farklı ve alınmalarının kolay olması gerekir. Tek ilaç etkili değilse ikinci ilacı eklemek yerine etkili olabilecek diğer bir ilacı denemek gerekir. İkinci ilaç etkili olunca ilk ilaç 6-8 haftada azaltılarak kesilmeli ve ilaç kesimine de ikinci başlanan ilacın etkili düzeye çıkması ile başlanmalıdır (33).

Epilepsi hastalarının yaklaşık üçte biri antiepileptik ilaçla tek başına veya kombine olarak tedavi edilse bile ilaca dirençli olabilmektedir. Bir ilaca yanıt vermeyen hastanın farklı etki mekanizmasına sahip başka bir ilaçla da nöbet geçirme riski %20 kadardır. Antiepileptik ilaç tedavisine dirençli epilepsi hastalarında kullanılan antiepileptik ilaçlar sayı ve dozunun yüksek olması ve tekrarlayan nöbetler nedeniyle ilaç toksitesi artmakta, kognitif ve psikososyal disfonksiyon gelişmektedir. Epilepsi tedavisinde nöbetsiz döneme geçildikten sonra aynı ilaç ile ortalama iki ile beş yıl tedaviye devam edilir. Nöbetsiz geçen bu sürenin ardından ilaç tedavisi azaltılarak kesilir.

1.1.10.3. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

1. Nöron membranındaki voltaja bağlı sodyum (Na) kanallarını bloke ederek, yüksek frekanslı tekrarlayıcı aksiyon potansiyellerinin oluşumunu önleyenler: CBZ, PHT, LTG, OXC, VPA'dir.
2. GABA'ya bağımlı inhibisyonu allosterik yolla arttırarak etkili olanlar: PB, benzodiazepin, TPM'dir.
3. Kalsiyum kanallarını inhibe edenler: Sinir sisteminde kalsiyum kanalları dendrit, hücre gövdesi ve sinir terminallerinde bulunur. Bu kanallar N-, P- ve Q-tipi kanallardır ve sinir sonlanmalarındaki nörotransmitter salınımını sağlarlar. Özellikle talamusta yer alan T-tipi kalsiyum kanalının jeneralize absans tipi nöbet oluşumunda rol aldığı ve etosüksimidin (ESM) T tipi kalsiyum kanalını bloke ederek nöbeti engellediği düşünülmektedir.
4. GABA transaminaz inhibisyonu yapanlar: Vigabatrin inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın analogudur ve yıkımını sağlayan GABA-transaminaz enzimini irreversibl olarak inhibe eder.
5. Glutamatın reseptörünü bloke ederek ya da glutamat salınımını inhibe ederek etki edenler: Eksitator bir aminoasid olan glutamatın bu etkisini azaltmak üzerinden etki edenler: TPM, LTG (34).

Parsiyel nöbetler ve primer jeneralize tonik klonik nöbetlerde sodyum kanal bloke edici ilaçların etkili olduğu (PHT, CBZ, OXC), kalsiyum kanal bloke edici ilaçların (ESM) absans nöbetlerinde etkili olduğu ,GABA'nerjik (PB, benzodiazepam) ve multipl etki mekanizmalı ilaçların (VPA) hem parsiyel hem de jeneralize nöbetlerde etkili olduğu bilinmektedir (35).

1.1.10.4. Antiepileptik ilaçların Yan Etkileri

Antiepileptik ilaçlar hastaların yaklaşık %50'sinde yan etkilere neden olmaktadır. Antiepileptik tedavi sırasında oluşan yan etkiler üç grupta toplanabilir (36).

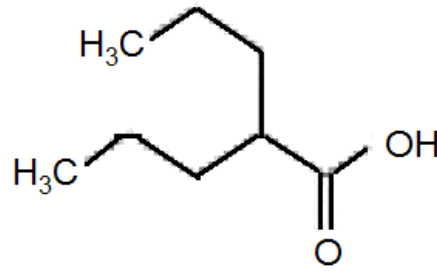
1. **Doza bağımlı yan etkiler:** Plazma konsantrasyonuna bağlı gelişir ve MSS belirtileri ile kendini gösterir. Başdönmesi, dengesizlik, nistagmus, bulantı, görme bozuklukları, başağrısı ve uyuklama görülebilir.

2. **İdyosenkrazik ve allerjik yan etkiler:** Akut gelişir ve daha çok dermatolojik sisteme ait bulgular görülür. En sık görülen idiyosenratik yan etki deri döküntüsüdür ve çoğunlukla hafiftir. Seyrek rastlanan, ancak ciddi olabilen idiyosenkratik yan etkiler ise Steven-Johnson sendromu, kemik iliği aplazisi, pankreatit ve karaciğer yetmezliğidir .
3. **Sistemik yan etkiler:** Uzun süreli ilaç kullanımı sonucu ortaya çıkar. Vücutta bulunan her sistem etkilenebilir. En önemli kronik toksik etkiler sinir sisteminde görülür: Uyuklama, dalgınlık, zihin yavaşlaması, bellek bozukluğu, depresyon, sinirlilik, saldırganlık gibi.

1.1.10.5. Valproik Asit

Kimyasal yapısı 2-propil pentanoik asit veya dipropil asetik asitten oluşan kısa dallı zincirli karboksilik bir asittir (37). Aktif şekli valproat iyonudur. VPA'nın amidleri ve esterleri de aktif antiepileptik özellik gösterir. Antiepileptik etkisini beyinde GABA düzeyini artırarak gösterir. GABA'nın yıkımından sorumlu GABA transaminaz enzimini inhibe ettiği ve GABA sentezinde rol alan glutamik asit dekarboksilaz enzim etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (38). Voltaj bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarını da etkiler.

İlk kez Burton tarafından 1882'de organik solvent olarak sentezlenmiştir. FDA onayını 1978'de almıştır.



Şekil 1. Valproik asitin kimyasal yapısı (38)

Valproik asit, jeneralize ve parsiyel epilepsi nöbetlerinde etkili bir ilaçtır (37). Primer jeneralize tonik klonik, myoklonik ve absans nöbetlerinin tedavisinde kullanılır. Parsiyel epilepsi nöbetlerinde, febril konvülsiyonda ve West sendromundaki fleksiyon spazmlarında etkilidir. Ayrıca nöropatik ağrı, bipolar şizoaffektif bozukluk ve migren tedavisinde kullanılır. Absans tipi nöbetlerde etosüksimit kadar etki gösterir.

Oral alındıktan sonra %95-100'ü emilir ve maximum plazma konsantrasyonuna sodyum tuzu 1.5 saat, asit şekli 2 saatte ulaşır. Enterik kaplı tabletler oral alımdan 4-8 saat sonra maximum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Günde tek sefer kullanmaya uygun yavaş salınımlı tabletleri de vardır. %90 oranda plazma proteinlerine bağlanır. Bağlanma oranı konsantrasyonla ilişkilidir. Aspirin ve fenitoin gibi kan proteinlerine bağlanma oranı yüksek ilaçlar ile yarışması sonucu kan VPA düzeyi yükselir. İlacın %3-4 kadarı değişmeden, geri kalanı metabolize edildikten sonra idrarla atılır. Eliminasyon yarı ömrü 12 saattir. Tedaviye başlandıktan sonra 4 günde kararlı duruma ulaşır. %95 oranda hepatik üridin difosfat-glukuronosiltransferaz enzimi ile metabolize edilir. Valproik asitin plazma terapötik aralığı 50-100 pg/ml arasındadır. Çocukluk çağında günlük idame dozu 20-30 mg/kg/gün olup, iki dozda verilir (37). Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin gibi enzim indükleyen AEİ'la kombine kullanımında dozu %30-50 oranında arttırılmalıdır.

Valproik asit, fenobarbital ve fenitoin gibi ilaçların metabolizmasını azaltır. Fenobarbital ile birlikte kullanıldığında fenobarbitalin metabolizmasını yavaşlatarak kan konsantrasyonunu artırır. Valproik asit, fenitoini plazmada albumine bağlandığı yerden ayırır ve fenitoinin metabolizmasını yavaşlatarak serbest fenitoin düzeyini artırır. Kombine tedavide total fenitoin düzeyi yerine serbest fenitoin düzeyi izlenmesi daha uygundur (32).

Plasenta aracılığı ile fetüse geçebilir. Anne sütüne %2-5 oranında geçtiği gösterilmiştir.

1.1.10.5.1. Valproik Asitin Yan Etkileri

Santral sinir sistemi; Dozla ilişkili olarak tremor görülebilir ve doz ayarlaması ile geri dönüşümlüdür. Yüksek dozlarda kullanılması ile öğrenme güçlüğü, bellekte zayıflama görülebilir. Hiperaktivite, yorgunluk, depresyona neden olabilir. Sedasyon ve uykusuzluk yapabilir.

Gastrointestinal sistem; Mide bulantısı, iştahsızlık, dispeptik yakınmalar, diyare ve konstipasyon görülebilir.

Hepatik yetmezlik; Nadiren hepatotoksisiteye neden olabilir. 3 yaş altında 1/600 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Genellikle tedavinin ilk 6 ayı içinde, yüksek

dozda ve kombine tedavi sırasında görülür. Bu nedenle belirli aralarla karaciğer fonksiyon testlerinin bakılması önerilir.

Akut hemorajik pankreatit; Özellikle çocuklarda, tedavinin ilk 3 ayında ve kombine ilaç kullananlarda görülebilir. Kan amilaz ve lipaz değerlerinde artış görülür.

Hiperamonyemik ensefalopati; Karaciğerde koenzim A'yı bağlayarak yağ asitlerinin beta oksidasyonunu inhibe eder ve buna bağlı olarak ketoasidoz oluşturabilir, serum karnitin düzeyini düşürebilir. Karaciğerde üre sentezini inhibe eder, üre siklus enzim eksikliği olanlarda mortal olabilen hiperamonemik ensefalopati yapabilir. Teratojenik bir ilaç olup nöral tüp defekti gelişimi riskini arttırmaktadır (39).

Hematolojik sistem; Trombositopeni ve kanama-pıhtılaşma testlerinde bozulmaya neden olabilir. Belirli aralıklarla tam kan sayımı yapılmalıdır.

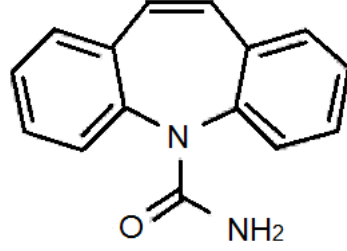
Kilo artışı; VPA kullanan hastalarda kilo artışı görülebilir. Bu durum ergenlik çağındaki kızlarda ilacın kesilmesine neden olabilmektedir.

Diğer yan etkileri; Adölesan çağındaki kızlarda polikistik over sendromu gelişimine neden olabilir. FDA teratojenite derecelendirmesinde D kategorisinde yer alır (40).

Kemik metabolizması; VPA, kemik üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. VPA'nın kemik üzerindeki etkisi vitamin D ile ilişkili değildir. VPA, diğer klasik AEİ'lerin aksine, CYP450 enzim inhibisyonu yapar. Osteoklastların aktivitesini arttırarak kemik formasyon ve rezorpsiyon dengesizliği yaratarak kemik kaybına yol açtığı düşünülmektedir (41). Başka bir çalışmada VPA'nın östrojen seviyesini azaltarak testosteron/östrojen oranını arttırdığı; bundan dolayı osteoporoz riskini arttırdığı ileri sürülmüştür (42).

1.1.10.6. Karbamazepin

Kimyasal yapısı bir iminostilbendir, yapısal olarak trisiklin antidepresan ilaç olan imipramin ile benzerdir. Aksiyon potansiyeli oluştuktan sonra Na^+ kanallarının eski durumuna dönme hızını yavaşlatarak aksiyon potansiyelinin tekrarlayıcı deşarjlarını önler (37).



Şekil 2. Karbamazepinin kimyasal yapısı

Basit ve kompleks parsiyel epilepsi nöbetlerin ve jeneralize konvülsiyonların tedavisinde kullanılır. Primer jeneralize epilepsilerden absans ve myoklonik epilepsilerde etkisizdir ve bu epilepsi tiplerinde nöbetleri artırabilir. Febril konvülsiyonların önlenmesinde de etkisizdir. Trigeminal nevraljilerde ve bipolar affektif hastalığın tedavisinde de kullanılır.

Oral alımından sonra emilimi yavaştır. Yiyeceklerle birlikte alındığında emilim artar. Lipidlerde çözünürlüğü yüksektir ve dokulara hızla geçer. %5-80 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Maximum plazma konsantrasyonuna 4-8 saatte ulaşır. Beyin omurilik sıvısına plazmadakinin %17-31'i oranında geçebilir. Büyük oranda stabil 10-11epoksit metabolitlerine dönüşür ve metaboliti farmakolojik olarak aktiftir. Eliminasyon yarılanma ömrü 24-36 saattir. Tedavi sırasında tekrarlayan dozlarla hepatik mikrozomal enzim otoindüksiyonu sonucu yarı ömrü birkaç hafta içinde 12-15 saate iner. Metabolizması karaciğerdeki P450 enzim ailesinden CYP3A4, CYP2C9 ve CYP1A2 tarafından gerçekleştirilir. Tedaviye başlandıktan sonra kararlı konsantrasyona 10 günde ulaşır. Yalnızca oral kullanımı mevcuttur. Günlük kullanım dozu çocuklarda 10-20 mg/kg/gün dozunda başlanarak 40 mg/kg/gün dozuna kadar artırılabilir. Yavaş salınan ve günlük dozu ikiye bölünerek kullanılan formları da mevcuttur (37).

Karbamazepin, CYP3A, CYP2C ve üridin difosfat glukuronosiltransferaz enzimlerini indükler ve bu enzimler tarafından yıkılan ilaçların metabolizmasını

artırır. Karbamazepin ile birlikte kullanıldığında valproat, klobazam, etosüksimit, lamotrijin ve topiramatin metabolizmalarında hızlanma ve plazma düzeylerinde azalmaya yol açar. Etosüksimit, fenobarbital, fenitoin ve primidon karbamazepinin plazma düzeyini düşürür. Ayrıca simetidin, verapamil ve eritromisin, karbamazepin ile birlikte kullanıldığında enzim inhibisyonuna bağlı plazma karbamazepin düzeyi artar (32).

1.1.10.6.1. Karbamazepinin Yan Etkileri

Santral sinir sistemi; halsizlik, uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi, bulanık görme, diplopi, nistagmus, periferik nöropati ve tremor, depresyon ve akut psikoza neden olabilir.

Gastrointestinal sistem; Bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, ishal, bazen kabızlık, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, kolestatik ve fulminan hepatit gelişebilir. Ayrıca ağız kuruluğuna neden olabilir.

Deri ve Allerjik yan etkiler: Genellikle ilaç tedavisinin başlangıcında görülür. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hematolojik bozukluklarının eşlik ettiği ağır febril döküntülere neden olduğu bildirilmiştir. Bu yan etkiler ilaç kesimine neden olabilmektedir.

Hematolojik sistem; kemik iliği depresyonu, lökopeni, trombositopeni, agranülositosis ve aplastik anemi yapabilir. Generalize lenfadenopati, çok nadiren de lenfoma geliştiği bildirilmiştir.

Diğer yan etkileri: antikolinergik yan etkiler (midriasis, yakın görmede bozulma, idrar retansiyonu ve ağız kuruluğu) bildirilmiştir. Dilüsyonel hiponatremi, uygunsuz vazopressin salgılanmasına bağlı su retansiyonu ve dilüsyonel hiponatremiye neden olmaktadır. Hipertansiyon, hipotansiyon, sol ventrikül yetmezliği, dispne, kardiyovasküler kollaps, tromboflebit görülebilir.

En sık görülen yan etkileri akut ve doza bağımlı olarak ortaya çıkan sersemlik, görme bulanıklığı, diplopi, ataksi ve denge bozukluğudur. Diğer antiepileptiklere göre mental fonksiyonları daha az etkiler. Genellikle tedavinin ikinci haftasında ateş ve lenfadenopatinin eşlik ettiği deri döküntülerine %5-10 oranında rastlanır. Düşük plazma osmolaritesi ile birlikte hiponatremi ve hepatotoksisite görülebilir. Hipoosmolar hiponatreminin posterior hipotalamustan

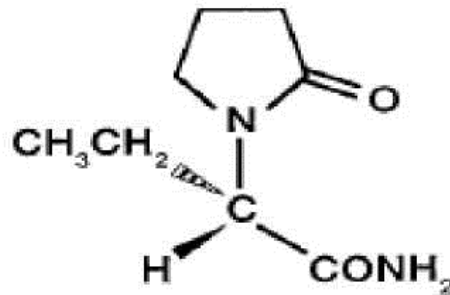
antidiüretik hormon salınımındaki artışa ya da normal plazma konsantrasyonundaki antidiüretik hormona böbrek duyarlılığının artışına bağlı olduğu bildirilmiştir. FDA teratojenite derecelendirmesinde D kategorisindedir. Teratojenik bir ilaç olup; intrauterin yaşam sırasında karbamazepine maruz kalan bebeklerde kraniofasiyal defektler, tırnak hipoplazisi ve gelişme geriliği görülebilir (32, 40).

Kemik metabolizması; CBZ'nin kemik üzerindeki etkileri karaciğer CYP450 enzimini aktive ederek vitamin D katabolizmasını hızlandırmasına, CYP24 enzimi ekspresyonunu tetikleyerek 25(OH)D₃'nin inaktif formuna metabolize olmasına ve intestinal kalsiyum emilimini inhibe etmesine bağlanmıştır (43, 44).

1.1.10.7. Levetirasetam

Pirasetamın etil analogunun S-enantiomeridir; sinaptik vezikül protein 2A'ya spesifik olarak bağlanarak bu proteinin ekzositoz görevini modüle eder. Karşıt etkili GABA ve glisin geçişini inhibe eder, nöronlar arasındaki aşırı senkronizasyonu inhibe eder. Ayrıca N tipi kalsiyum kanallarını inhibe eder. Mevcut antiepileptik ilaçların etki mekanizması ile benzerliği bulunmamaktadır (45). Levetirasetamın intranöronal kalsiyum konsantrasyonunu, N tipi kalsiyum akımını kısmi olarak inhibe ettiği ve intranöronal depolardan kalsiyum salınımını azaltarak etkilediği gösterilmiştir (46).

Dünyada en sık sekonder jeneralize olan veya olmayan fokal başlangıçlı nöbetlerde kombine tedavi şeklinde kullanılır. Ayrıca bu nöbetlerde monoterapi, juvenil miyoklonik epilepsinin miyoklonik nöbetlerinde ve idiyomatik jeneralize epilepsinin jeneralize tonik klonik nöbetlerinde monoterapi tedavisinde kullanılır (45).



Şekil 3. Levetirasetamın kimyasal yapısı

Biyoyararlanımı %100'dür ve düşük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Alınan miktarın %66-76'sı değişimden idrarla atılır ve geri kalanı inaktif metabolitlere dönüşür. Metabolizması CYP450 enzimlerinden bağımsız olduğundan doz ayarlaması gerektirmez. Eliminasyon yarılanma ömrü 7 saattir; fakat böbrek yetmezliğinde uzamaktadır. Kararlı durum plazma konsantrasyonuna 2 gün içinde ulaşır. Belirli bir enzimatik ilaç etkileşiminin olmaması olumlu bir özelliğidir. Kullanılmakta olan antiepileptik ilaca ek olarak dirençli parsiyel nöbetlerde etkili olduğu kadar, semptomatik ve idiyopatik jeneralize konvülsif nöbetlerde de etkilidir. Spinal miyoklonusa ve diğer miyoklonik kasılmalara da etkilidir.

Levetirasetam 1999'da erişkinlerde parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Haziran 2005'de parsiyel başlangıçlı nöbetlere sahip 4 yaş ve üstü çocuklarda ek tedavi olarak kullanılması önerilmiştir. 12 yaş ve üstündeki miyoklonik nöbetli hastalar için ek tedavi olarak onay almıştır. Çocuklarda önerilen başlangıç dozu 10-20 mg/kg/gün'dür, 60 mg/kg/gün tedavi dozuna kadar çıkılabilir.

1.1.10.7.1. Levetirasetamın Yan Etkileri

Santral sinir sistemi; uykuya meyil, baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, güçsüzlük ve nöbet sıklıklarında artış yapabilir, hafıza bozukluğu ve unutkanlık gibi yan etkileri olabilir. Çocuk hastalarda kontrolsüz çalışmalarda en yaygın ve en rahatsız edici yan etkiler agresyon, hiperaktivite ve ajitasyon gibi davranışsal ve psikiyatrik etkilerdir. Bu etkiler uzun dönem tedaviden sonra çocuk hastalarda erişkinlere oranla daha sık meydana gelmektedir (47).

Gastrointestinal sistem, allerjik yan etkileri ve hematolojik yan etkileri genellikle görülmemektedir.

Kilo değişimi yapmamaktadır. Gebelerde güvenle kullanımıyla ilgili yeterince bilgi bulunmamaktadır.

Kemik metabolizması; Yapılan çalışmalarda; LEV monoterapisi alan hastaların, serum kalsiyum ve vitamin D seviyelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır ancak bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

1.2. Vitamin D

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevidir ve hormon özelliği olan yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda D vitamini reseptörünün (VDR) saptanması ile D vitamininin fonksiyonları daha iyi anlaşılmıştır. D vitamini, siklopentanoperhydrofenanthrene halkasından sentezlenir ve steroid yapıdadır (48). D vitamini, hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozis ve anjiogenezis üzerine etkili 200'den fazla geni kontrol etmektedir.

1.2.1. Vitamin D Fizyolojisi

Vitamin D ergokalsiferol ve kolekalsiferolün ortak adıdır. Maya ve mantarlarda ergosterolden (provitamin D2) ultraviole B (UVB) etkisiyle ergokalsiferol (D2 vitamini), hayvanlarda ise deri altındaki yağ dokuda 7-dehidrokolesterolden (provitamin D3) UVB etkisiyle kolekalsiferol (D3 vitamini) üretilir. İnsanda sadece D3 vitamini sentezlenir. Vitamin D, biyolojik olarak inaktiftir ve aktif 1.25 dihidroksi vitamin D [1,25(OH)₂D] haline gelmek için karaciğer ve böbrekte iki ardışık hidroksilasyon geçirir. Vitamin D2, vitamin D3'ün aksine besinlerle alınmalıdır (49).

Vitamin D hem endojen olarak yapılır hem de diyetle alınır. Endojen olarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7 dehidrokolesterolden sentezlenir. 7 dehidrokolesterolden güneş ışığı maruziyeti ile dermis ve epidermiste kolekalsiferol (vitamin D3) oluşur. İnsanlarda D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentezlenir. Güneş ışığı D vitamini sentezinde temel kaynaktır. Diyetle alınan D2 ve D3 vitamini, ince bağırsakta misellere katılır, proksimal ince bağırsaktan emilir. Emilen D2 ve D3 vitamini, kanda D vitamini bağlayıcı protein (D-binding protein: DBP) ile karaciğere taşınır (50). D vitamini yönünden zengin besinler, somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz ve su teresidir. Ancak bu besinlerde günlük gereksinimi karşılayacak D vitamini bulunmaz. Anne sütü de D vitamini açısından fakirdir ve ortalama 10-60 U/L D vitamini içerir. Çocuklardaki günlük gereksinim 400 U/gün'dür.

Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 şilomikronlarla birleşerek lenfatik sistem ile venöz dolaşıma taşınır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilir ve gerektiğinde dolaşıma salınır.

Vitamin D, kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı üzerine etkilidir. D vitamini hormon gibi fonksiyon görerek kolon kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri gibi kanserleri, multipl skleroz, Tip I diyabetes mellitus, Crohn hastalığı, metabolik sendrom gibi otoimmün hastalıkları ve tüberküloz gibi enfeksiyon hastalıklarını önlemede rol oynamaktadır.

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D₃ düzeyine bakılmalıdır. 25(OH)D₃ düzeyinin 20 ng/ml'den az olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanır. Çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalaziye yol açan kemik demineralizasyonuna neden olur (51). Aktif D vitamini [1,25(OH)₂D] esas görevi barsaktan kalsiyum emilimini arttırmaktır. Osteoblastlarda alkalen fosfataz (ALP) ve osteokalsin sentezini artırır. Ayrıca PTH sentezi ve salınmasını da artırır. Bu yolla kemik yıkımını uyarıcı etkisi de vardır. Aynı zamanda böbrekten kalsiyum kaybını azaltır (52).

Güneş ışınlarında bulunan UVB etkisi ile deriden D vitamini sentez edilir. 7-dehidrokolesterol UVB ışınları etkisi ile deride önce provitamin D'ye daha sonra vücutta D vitaminine dönüşür. Ayrıca 290-310 nm dalga boyundaki güneş ışınlarının D vitamini parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürmesi, güneşlenmenin D vitamini toksisitesine neden yol açmadığını açıklar. Güneşlenme ile deriden optimal D vitamini sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutları önemlidir. Melanin pigmenti de, deriden D3 vitamini sentezini etkileyen faktörlerdendir. Melanin, D3 vitamini sentezlettiren 290-310 nm dalga boyundaki UVB ışınlarını absorbe eder. Melanin, provitamin D3'le güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu tenlilerin aynı miktarda D vitamini sentezi için daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (48).

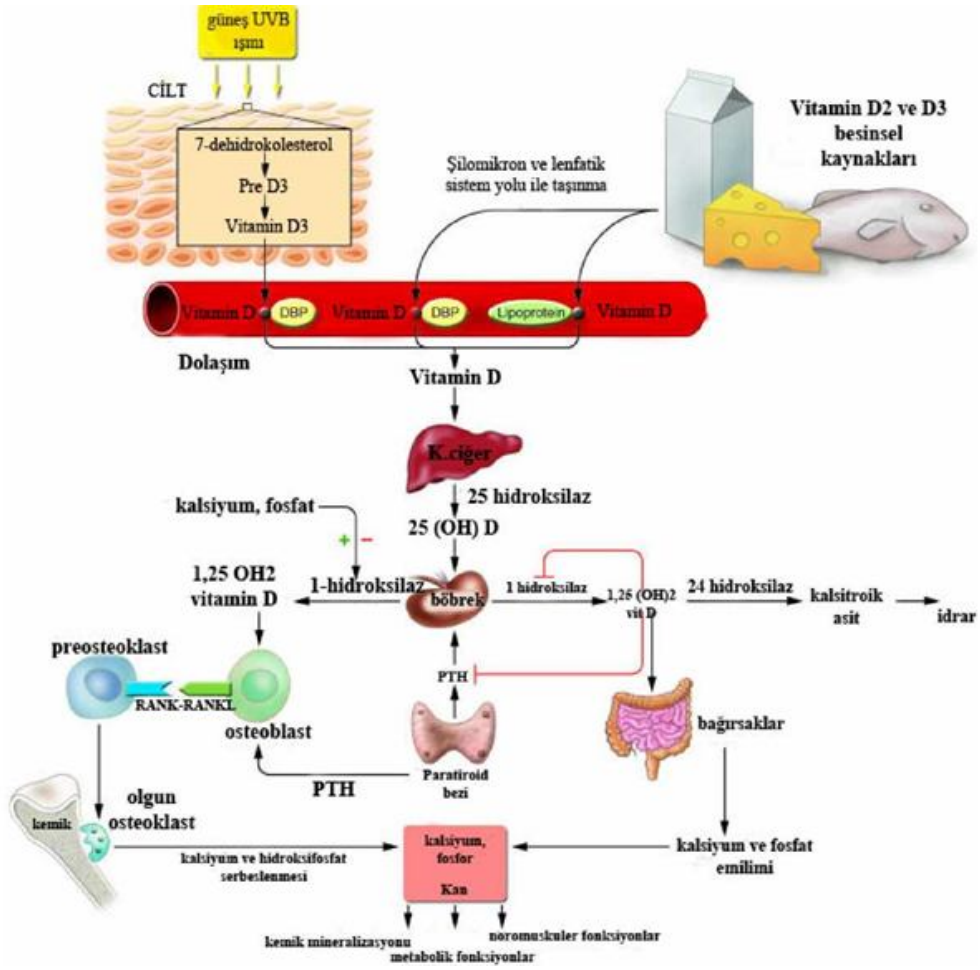
Deride yapılan veya diyetle alınan D2 vitamini ve D3 vitamini biyolojik olarak inaktiftir. Dolaşımdaki D vitamini bağlayıcı protein ile karaciğere taşınır. Karaciğerdeki 25-alfa-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksivitamin D [25(OH)D₃]’ye dönüşür. 25-alfa-hidroksilaz enzimi duodenum, adrenal bez, akciğer dokusu ve

makrofajlarda da bulunur. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde %10'u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşımdaki D vitamininin büyük kısmı 25(OH)D₃ vitaminidir. 25(OH)D₃ vitamininin yarı ömrü 20 gündür ve vücuttaki D vitamini hakkında en iyi bilgi veren parametredir. D vitaminin aktif formuna dönebilmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25(OH)₂D'ye dönüştürülmesi gerekir. 1,25(OH)₂D vitamini aktif D vitaminidir. 1 alfa hidroksilaz enzimi böbrekte proksimal tübülüs hücrelerinde bulunur. Meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda da 25-hidroksivitamin D' nin, 1,25-dihidroksivitamin D' ye dönüştürebildiği gösterilmiştir. 1-alfa-hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. 1-alfa-hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde parathormon, kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor-23 (FGF-23) rol oynar. PTH, D vitamin düzeyini artırır. Serum kalsiyum ve fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artar. FGF-23, D vitamini sentezini azaltır. FGF-23 kemikten salgılanır, böbrek ve ince barsak hücrelerinde sodyum-fosfat (Na-PO₄) karşılıklı transportuna neden olur. FGF-23, 1,25(OH)₂D yapımını baskılar ve 24-hidroksilaz enzimini aktive eder (48).

Vitamin D, karaciğer ve böbrekte bulunan 24-hidroksilasyon ile katabolize olur. 24,25(OH)₂D vitamin daha polardır ve böbrekten atılır. 1,25(OH)₂D, 24-hidroksilasyonla "calcitroik aside" dönüşür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca 1,25(OH)₂D vitamini 24-hidroksilaz enziminin salınımını arttırarak 1,25(OH)₂D vitamini inaktif formuna çevirir ve safraya atılmasını sağlar.

Deride Vitamin D sentezini etkileyen önemli faktörlerden biri de yaşdır. İleri yaşlarda epidermiste provitamin D₃ azaldığından gençler yaşlılara kıyasla iki- üç kat fazla D₃ vitamini sentezler (51).

Vitamin D olmadığında diyetten kalsiyumun %10-15'i, fosforun %60'ı emilir. Vitamin D reseptör aktivasyonu olduğunda ise kalsiyum emilimi %30-40, fosfor emilimi %80 oranında artar (53).



Şekil 4. Vitamin D metabolizması (51)

1.2.2. Vitamin D Düzeyleri

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D₃ düzeyine bakmak gerekir. 25(OH)D₃ düzeyi; 20-150 ng/ml değerleri arası normal ; 20-80 ng/ml arası optimal düzeydir. Serum 25(OH)D₃ düzeyinin 20 ng/ml ve altında olması vitamin D eksikliği; 21-29 ng/ml arasında olması ise vitamin D yetersizliği olarak tanımlanır. 10-20 ng/ml arası orta düzey eksiklik ; 10 ng/ml den düşükse ciddi eksiklikdir. Serum 25(OH)D₃ düzeyi 150 ng/ml'den yüksek ise Vitamin D intoksikasyonu olarak tanımlanır. Parathormonu aktive etmeyecek en düşük 25(OH)D₃ düzeyi 30 ng/ml olarak saptanmıştır. Vitamin D için ≥ 30 ng/ml (75 nmol/l) yeterli düzey olarak kabul edilmektedir (51) (Tablo 5).

Tablo 5. Serum 25(OH)D₃ düzeyi değerlendirmesi

Vitamin D durumu	Serum 25(OH)D düzeyi (ng/ml)
Ağır vitamin D eksikliği	< 10
Vitamin D eksikliği	≤ 20
Vitamin D yetersizliği	21-29
Vitamin D yeterli	≥ 30
İntoksikasyon	> 150

Biyolojik aktif form olan 1,25(OH)₂D ideal ölçüm için uygun değildir. Yarı ömrü 4-6 saat kadar kısa ve sirkulatuar düzeyleri 25(OH)D₃'den 1000 kat düşüktür. Eğer hastada vitamin D eksikliği varsa intestinal kalsiyum emilimi azalır. Buna bağlı olarak iyonize kalsiyum azalır, paratiroid glandlarda PTH sentez ve salınımı artar. PTH salınımının artışına bağlı olarak böbrekte 1,25(OH)₂D yapımı, böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artar. Sonuç olarak kişide Vitamin D eksikliği olmasına rağmen PTH salınımının artışına bağlı olarak böbrekte 1,25(OH)₂D seviyeleri normal veya artmış bulunabilir (51).

1.2.3. Vitamin D Eksikliği

Vitamin D eksikliği 25(OH)D₃ düzeyinin 20 ng/ml'den az olması olarak tanımlanır. Çocuklarda raşitizm yetişkinlerde osteomalaziye yol açan kemik demineralizasyonuna neden olur. Dünyada bir milyar kişide Vitamin D eksikliği veya yetersizliği olduğu düşünölmektedir (54). D vitamin eksikliği açısından kuzey bölgelerinde yaşıyanlar, koyu tenli kişiler, 70 yaşı üstü erişkinler, geleneksel kapalı giyinen toplumlarda yaşıyanlar, kapalı alanlarda bulunanlar, güneş ışınlarına cam arkasından maruz kalınması, BMI>30 üstündeki kişiler, vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan kişiler risk altındadır. Obez kişilerde vitamin D adipoz dokuda depolanmakta ve sistemik olarak kullanılmamaktadır, bu nedenle vitamin D düzeyleri daha düşük bulunmaktadır (55).

Kalsiyum dengesi bağırsaklar, fosfor dengesi böbrekler üzerinden düzenlenir. Kalsiyum düzeyi normal olduğunda D vitamini kemik mineralizasyonu üzerinde pozitif etkiye sahiptir. Bağırsaklardan kalsiyum emiliminin yeterli olduğu durumlarda 1,25(OH)₂D düzeyi normaldir ve bu aktif hormonun etkisiyle bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimi sağlanır. D vitamini düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya bağırsaklardan kalsiyum emilimi yetersiz

olduğunda PTH düzeyi artar (sekonder hiperparatiroidizm), PTH etkisiyle 1-alfa hidroksilaz enzimi aktiflenir ve 1,25(OH)₂D düzeyi yükselir. D vitamini kemiklerden kalsiyum salınımını artırır. Serum kalsiyum düzeyi daha önemli olduğundan, artmış 1,25(OH)₂D ve PTH'nın ortak etkisiyle, kemiklerden kalsiyum salınımı artarak serum kalsiyum düzeyi normal aralıkta tutulmaya çalışılır ve bu süreçte kemiklerin mineralizasyonu daha fazla bozulur. Kemik mineralizasyonu sürecinde hidroksiapatit kristalleri yapımında hem kalsiyum hem de fosfor bulunduğu fosfor yetersizliği durumunda da mineralizasyon bozulur, ancak bu durumda kemiklerden kalsiyum salınımı olmamaktadır. PTH, normal veya düşük serum fosfor düzeyi ile sonuçlanan fosfatüriye sebep olur, kemikte preosteoklastları olgun osteoklastlara dönüştürür. Osteoklastlar kemikte mineralize kollajen matriksi çözümler, osteopeni ve osteoporozaya sebep olur. Artmış PTH ve 1,25(OH)₂D düzeyi nedeniyle kemik turnoverini artırmakta ve kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir. Henüz raşitizme ait bulguların olmadığı ama PTH yükselmesine neden olan D vitamini düzeyi düşüklüğü yani D vitamini-PTH-kalsiyum dengesinde, PTH yükselmesine neden olmayacak 25(OH)D₃ vitamini düzeyi “eşik değer düzeyi” olarak tanımlanmaktadır (56).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre günlük D vitamini gereksinimi bebekler için 400 ünedir (57). Kanada Pediatri Topluluğu ise bir yaşına kadar tüm çocuklara yaz aylarında günlük 400 U, kış aylarında günlük 800 U D vitamini almalarını önermektedir. Hamilelere ve emziren annelere de A sınıfı güçlü kanıtlara dayandırılarak günlük 2000 U D vitamini almalarını önermektedir (58). T.C. Sağlık Bakanlığı Bebeklerde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi kapsamında Mayıs 2005 tarihinde alınan kararla hayatın ilk haftasından itibaren beslenme tarzı ne olursa olsun tüm bebeklere en az bir yaşına kadar, tercihen 3 yaşına kadar 400 U/gün D vitamini verilmesini önermektedir (59).

1.2.4. Kemikğin Temel Mineralleri ve Metabolizmaları

1.2.4.1. Kalsiyum

Kemikğin mineral kısmını oluşturan hidroksiapatit kristalinde kalsiyum ve fosfor bulunur. Kalsiyum ve fosfor kemikğin temel yapı taşlarıdır. Kemik dokusu da bu iki mineralin deposu olarak görev alır.

Bir erişkinde ortalama 1-2 kg kalsiyum mevcut olup, vücut kalsiyumunun %99'u kemiğin sertliğini ve dayanıklılığını sağlamak üzere hidroksiapatit kristalleri şeklindedir. Geri kalan %1'lik kısmı ise ekstraselüler sıvıda, plazmada ve hücre içinde kemik ve hücre fonksiyonları için değişebilir bir kalsiyum havuzu halinde dağılır.

Plazmada kalsiyum üç şekilde bulunur:

- İyonize (serbest) Kalsiyum %50,
- Plazma proteinlerine bağlı kalsiyum %40,
- Sitrat, sülfat ve fosfat gibi organik anyonlarla kompleks halde bulunan ve difüzyona uğrayabilen kalsiyum kompleksleri %10.

Kalsiyum sinir iletimi, mitotik bölünme, iyon transportu, kardiyak otomatizm, kas kontraksiyonu, membran permeabilitesi, kan koagülasyonu, peptid hormonların sekresyonu gibi birçok önemli biyolojik süreçte ve enzimatik olayda görev alır. Ekstraselüler ve intraselüler kimyasal değişiklikler arasındaki iletişimi sağlayan mesajcı sistemlerin adenilat siklaz sistemi ve kalsiyum/fosforidil inositol sistemlerinde görev alır (60).

Kalsiyum homeostazında amaç iyonize kalsiyumun ekstraselüler sıvıdaki konsantrasyonunun sabit tutulmasıdır. Normalde ekstraselüler sıvıdaki kalsiyum konsantrasyonu 8.8-10.4 mg/dl arasındadır. Hüresel faaliyetleri regüle eden serbest kalsiyum olup, PTH'nun kontrolü altındadır. Kalsiyum kemiklerden rezorbe edilerek veya barsaktan emilerek plazmaya geçer. Ortalama bir diyetle 400-1500 mg kalsiyum bulunur ve kalsiyum emilimi 100-250 mg kadardır. Gıdalarla alınan kalsiyumun %25-70'i emilir. Kalsiyum duodenum ve jejunumdan emilir. Kalsiyumun barsaktan emiliminin ana belirleyicisi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'dir. Düşük kalsiyum alımında fraksiyonel kalsiyum emilimi, yüksek kalsiyum alımına göre fazladır. İlerleyen yaşla birlikte kalsiyum emilimi azalır.

Kalsiyumun diyetle az alınması ile serum kalsiyumda düşme olur. Bu durum PTH düzeylerinde artışa neden olur ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezi uyarılır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, kemik rezorpsiyonunu artırır. PTH hem kemik rezorpsiyonunu hızlandırır hem de böbrekten kalsiyum atılımını azaltarak kalsiyumu normal düzeylere getirmeye çalışır.

Kalsiyum dengesini düzenleyen üç hormon; parathormon, kalsitonin ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'dir. PTH, renal tübuler kalsiyum absorpsiyonunu artırır, inorganik fosfat reabsorpsiyonunu azaltır, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu ve inaktif vitamin D hidroksilasyonunu artırarak kalsiyum metabolizmasını düzenler. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu, intestinal sistemden kalsiyum emilimini ve distal renal tübüllerde kalsiyum reabsorpsiyonunu artırarak kalsiyum metabolizmasını düzenler. Kalsiyum idrar, dışkı az miktar da terle atılır.

D vitamini olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun %60'ı emilir. Aktif D vitamininin VDR ile etkileşimi sonucu kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi %80'e çıkar (53).

1.2.4.2. Fosfor

İnorganik ve organik fosfor, insan vücudunda yaygın olarak bulunan önemli bir mineraldir. Fosfor, lümendeki fosfor konsantrasyonuna bağlı olarak pasif, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeylerine bağlı olarak aktif şekilde emilir. Dolaşımdaki PTH'nın artması sonucu renal tübuler fosfat eşiği/glomerül filtrasyon hızı (TmP/GFR) azalır ve plazma fosforunda düşme olur (61).

1.2.4.3. Kemik Mineralizasyonu ve Rezorpsiyonu

Kemik dokusu; erişkin ve çocuklarda modeling ve remodeling süreci gösteren aktif bir dokudur. Bu süreç, hormonlar ve lokal olarak üretilen büyüme faktörleri tarafından sağlanır. PTH, kalsitonin, insülin ve büyüme hormonu gibi peptid hormonlar; $25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, glukokortikoidler, seks steroidleri gibi steroid hormonlar ve tiroid hormonları tarafından düzenlenir.

Rezorpsiyon kemiğin gelişimi, remodülasyonu ve onarımı için gereklidir. Kemik rezorpsiyonu osteoklastlar tarafından yapılır. PTH ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ etkisi altında gelişir. PTH etkisiyle osteoblastlar şekil değişikliğine uğrayarak kemik yüzeyini rezorpsiyona hazırlar. PTH ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin immatür osteoklastlarda matürasyonu sağlayıcı etkileri vardır. Osteoklastlar PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, interlökin-1 ve prostoglandin'lerin etkisiyle asid-hidrolaz (sistein proteaz, asid fosfataz) salgılayarak rezorpsiyonu sağlar.

1.2.4.4. Alkalen fosfataz (ALP)

Serum ALP aktivitesi bir kemik yapım belirteçidir. Barsak, plasenta ve kemik-karaciğer-böbrek olmak üzere üç farklı genden kaynaklanan izoenzimler şeklinde bulunur. Hepatobiliyer ve kemik kaynaklı hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılır. Kemik, karaciğer ve böbrek izoenzimleri aynı genin ürünüdür ve her birinde farklı karbonhidrat yan zincirleri bulunur. Dolaşımdaki ALP aktivitesinin çoğu kemik ve karaciğer izoenzimleri ile ilişkilidir, barsak izoenziminin katkısı azdır. ALP çocuklarda % 80 kemik kaynaklıdır (62).

1.2.4.5. Paratiroid Hormon (PTH)

Paratiroid Hormon, osteoklastik aktiviteyi arttırarak serum Ca iyon düzeyini artırır. Kemikte resorbsiyon artışı, kalsiyum iyonlarının kana verilmesine neden olur. Ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu, direkt paratiroid bezleri üzerine etkilidir. Ayrıca PTH, böbreklerden kalsiyum iyon kaybını azaltır. Vitamin D'nin aktivasyonunu uyararak, ince barsaklardan kalsiyumun absorpsiyonunu arttırarak kan kalsiyum seviyesini arttırır. Osteoklastlar tarafından oluşturulan kemik resorpsiyonu ile kan Ca'nun yükselmesi, serum fosfat iyonlarındaki artış ile uyum göstermez. Çünkü PTH böbreklerden fosfat iyon atılımını da stimüle eder (63).

1.2.5. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü Yöntemleri

Kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için radyografik yöntemler (standart röntgen grafiği, kemiksel radyometri, radyografik fotodansitometri) ve dansitometrik yöntemler (Single-Photon Absorpsiyometri (SPA), Dual-Photon Absorpsiyometri (DPA), Single Energy X-Ray Absorpsiyometri (SXA), Dual Energy X-Ray Absorpsiyometri (DEXA), Kantitatif Kompüterize Tomografi) kullanılır. Dual Energy X-ray Absorpsiyometri (DEXA), günümüzde osteoporozun en iyi değerlendirme aracıdır. Radyoizotop kaynağı olarak x ışınları kullanılan bir ölçüm yöntemidir, kalça, omurga ve tüm vücut bölgelerinde ölçüm yapılabilir. Bel, femur boynu ve ön koldan ölçüm yapılmakta ve sırasıyla bu ölçümler trabeküler, karışık ve kortikal kemikleşme hakkında bilgi verir.

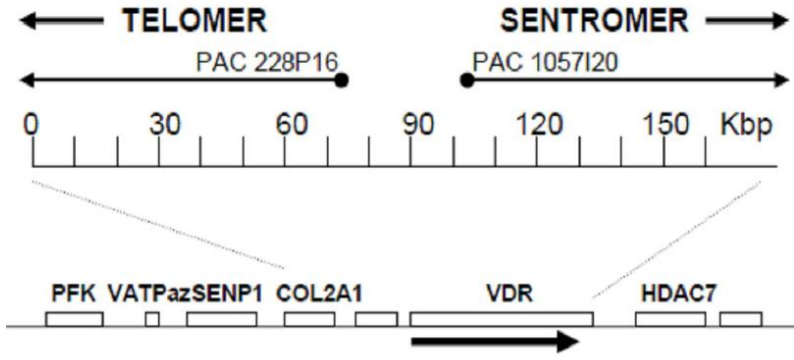
Ölçülerde taranan alan cm^2 , ölçülen kemik mineral miktarı gram olarak verilir. Dansite, kemik mineral miktarının alana bölünmesi ile g/cm^2 olarak verilir.

Elde edilen değerlerin osteoporoz varlığını ve düzeyini belirlemek için, sağlıklı insanlarla istatistiksel olarak değerlendirilmesi gerekir. Aym yaş ve cins ortalaması ile oranlaması olan z-skoru kullanılır. Premenopozal dönemde ve çocukluk yaş grubunda z-skoru kullanılır. Kırık riskinin gerçek göstergesi olarak z-skoru değerlendirilir ve z-skorunun -2.0'nin altına düşmesi durumunda osteoporoz varlığı söz konusudur (64).

1.2.6. Vitamin D reseptörü (VDR)

Vücutta birçok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması ile bu vitaminin fonksiyonları ile ilgili yeni görüşler ortaya çıkmıştır. VDR, nükleer steroid reseptör ailesinin bir üyesidir. 1,25(OH)₂D biyolojik aktivitesini yüksek afiniteli reseptörü olan VDR'ye bağlanarak gerçekleştirir. VDR'nin 1,25(OH)₂D için afinitesi, diğer vitamin D metabolitlerine olan afinitesinden üç kat daha fazladır. VDR birçok hücre ve dokuda bulunur ve moleküler etkisi en çok mineral iyon homeostazında yer alan dokularda çalışılmıştır. Hücre siklusu, apoptoz ve hücre farklılaşması ile ilgili genlerin transkripsiyonu bu ligand reseptör kompleksi tarafından regüle edilir. Aktif vitamin D'ye ait reseptörler hipofiz, overler, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, periferik lökositler gibi birçok dokuda bulunur. En fazla paratiroid dokusunda eksprese olmaktadır (65).

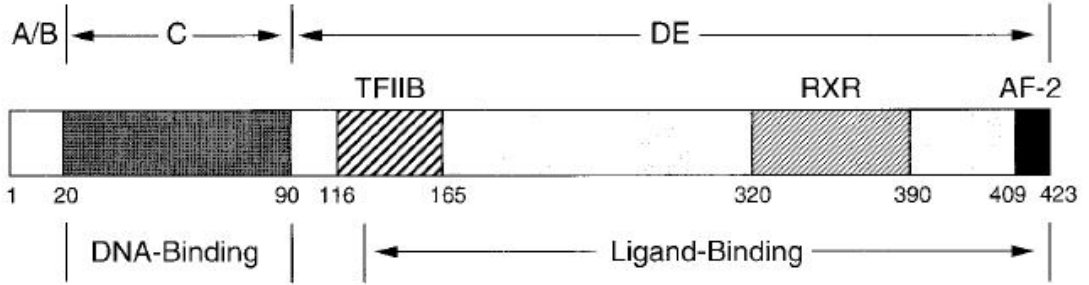
İnsan VDR cDNA'sı 1988 yılında Baker ve arkadaşları tarafından klonlandıktan sonra VDR geninin genomik yapısı Miyamoto ve ark. tarafından tanımlanmıştır. VDR geni 12q13-14 kromozomunda lokalize, yaklaşık 50 kD'luk molekül ağırlığında, 427 aminoasitten oluşan bir proteindir. 8 intron ve 9 eksondan oluşur. Bazı kaynaklarda 11 eksondan oluştuğu belirtilir. Bunun nedeni 5' ucunda bulunan I. eksonun IA, IB ve IC olarak isimlendirilmesinden kaynaklanmaktadır (66). IA, IB, IC ekzonları 5'UTR bölgesini kodlar. Diğer 8 ekzon yapısal gen ürünü olan proteini kodlar. VDR'nin birçok dokuya spesifik transkripsiyon özelliği olan promotor bölgesinin olduğu ve tip 2 kollajen alfa 1 (COL2A1) geninin altında bulunduğu gösterilmiştir (Şekil 5) (65).



VDR geninin transkripsiyon yönü okla gösterilmiştir. PFK: fosfofruktokinaz; VATPaz: Vaküolar ATPaz; SENP1= sentrin/SUMO'ya özgü proteaz; HDAC7=histon deasetilaz 7

Şekil 5. Kromozom 12q13.1 üzerindeki VDR-COL2A1 lokusunun genomik yapısı (65).

Vitamin D reseptörünün amino ucunda 20 aminoasitten oluşan A/B domeni (Ekson I) vardır. Bunun hemen yanında 20-90 aminoasit uzunluğunda bir DNA bağlanma domeni olan C domeni (Ekson II-III), 90-130 aminoasit arası bir bağlayıcı bölge, 130-423 aminoasit arası bir ligand bağlanma bölgesi (Ekson IV-IX) vardır. VDR'de, aktif vitamin D'nin bağlandığı bir bölge, reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki parmak gibi çıkıntı yapan bir bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu vardır (zinc finger) (Şekil 6) (67).



Transkripsiyon faktörleri TFIIB ve RXR ile etkileşen reseptör bölgeleri gösterilmiştir. COOH-terminal AF-2 domeni siyah renkte gösterilmiştir.

Şekil 6. VDR protein yapısını gösteren şematik görünüm (67).

Vitamin D etkisinin ortaya çıkması, aktif vitamin D ile reseptörünün etkileşimi ile bir dizi reaksiyon sonucu meydana gelir. VDR, ligand bağlayıcı bölgesi ile vitamin D'ye, DNA bağlayıcı bölgesi ile hedef gendeki vitamin D cevap elemanına bağlanır. Aktif vitamin D hedef hücre membranını kat ederek hücre içinde ilgili nükleer reseptörle etkileşime girer ve retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bağlanır. Retinoik asit X reseptörü transkripsiyon başlangıç faktörlerinin biraraya

toplanmasını sağlar. Sonuçta, nükleusta “1,25(OH)₂D-VDR-RXR“ kompleksi oluşur ve bu kompleks kromatine bağlanır. Aktif vitamin D'nin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı (VDRE, Vitamin D responsive element) olarak bilinen bölgeye bağlanır ve hedef dokuda hormon etkisi gerçekleşmiş olur (67).

Vitamin D reseptörünün N-terminal kısmında iki çinko-parmak bölgesi bulunur. Proksimal çinko-parmak, hedef genlerin promotor bölgelerinde bulunur ve VDRE ile bağlanmasında etkilidir. İkinci çinko-parmak VDR ile RXR'in heterodimer oluşturmasında rol oynar. C-terminal uca gittikçe RXR ile heterodimer oluşturan bölge, vitamin D bağlayan ligand bölgesi ve VDR'nin aktivitesini modüle eden SRC (steroid receptor coactivator) ve DRIP'in (vitamin receptor interacting protein) bağlandığı AF2 (assosiated factor 2) bölgesi bulunur. Bu ko-aktivatörler reseptöre vitamin D bağlıyken bağlanır ve VDR-RXR kompleksi ile RNA Polimeraz 2 arasında köprü kurarak transkripsiyonda rol oynar. SRC, transkripsiyonun gerçekleşebilmesi için kromatindeki açılmayı sağlar. VDR'nin ligand yokken sitoplazmada HSP (ısı şok proteini) ile bağlı reseptör monomerleri, ligand bağlanmasıyla HSP'lerden ayrılarak dimerleşir. VDR, retinoik asit X reseptörü ile heterodimer oluşturur. Bu ligand-dimer kompleksi nükleus membranından geçerek genomik DNA'ya ulaşır. Promotorunda VDRE dizisi taşıyan genler ile etkileşime geçer. Sonra transkripsiyonu yönlendiren diğer ko-aktivatörlerle birlikte hedef genin ifadesini artırır ya da azaltır.

1.2.6.1. VDR Gen Polimorfizmleri

Polimorfizm, gen fonksiyonunda değişime neden olmadan oluşan, toplumda %1 veya daha fazla sıklıkla rastlanan DNA dizisindeki değişiklikleri tanımlar. Bu orandan daha az sıklıkla rastlanan varyasyonlar mutasyon olarak adlandırılır. Bir veya daha fazla bazın diziye katılması (insersiyon), diziden baz eksilmesi (delesyon) veya bir bazın diğeri ile yer değiştirmesi (substitüsyon) sonucu oluşabilir. Bu baz değişiklikleri intronlarda, düzenleyici bölgelerde (ör; promotor bölgesinde), genin başında ve sonunda bulunan kodlanmayan bölgelerde (UTR) veya protein kodlayan bölgelerde (ekson) bulunabilir.

Polimorfizmler belirli hastalıklara karşı genetik eğilimlerin aydınlatılmasında kullanılır. VDR'nin fonksiyonunda veya yapısında meydana gelen değişikliklerin hücre ve doku homeostazının düzenlenmesinde değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. VDR geni üzerindeki çalışmalarda birçok polimorfizm gösterilmiştir. En sık çalışılanlar FokI, BsmI, ApaI ve TaqI polimorfizmleridir.

Polimorfizmler iki grupta incelenir:

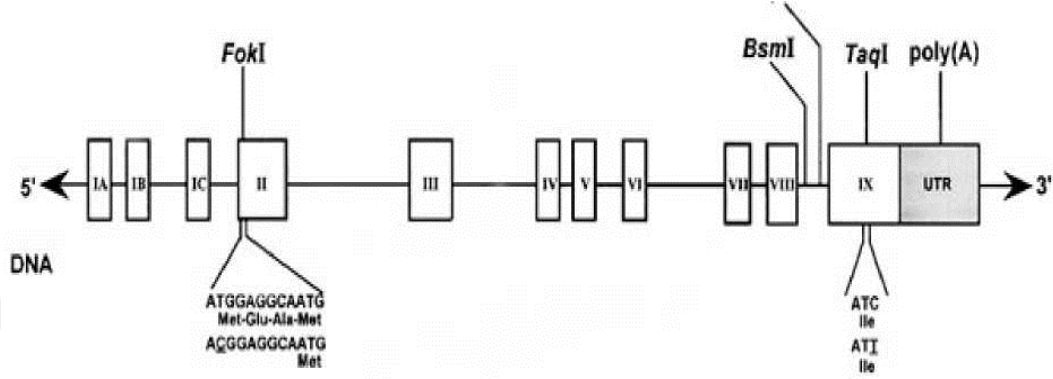
1. Tek nükleotid polimorfizmi (Single nücleotid polymorphism: SNP)
2. Değişen sayıda DNA dizilerinin tekrarı (Variable number tandem repeat: VNTR)

Tek nükleotid polimorfizmi (SNP), tek bir nükleotidin değişmesi sonucu oluşur. İnsan genomunda en sık görülen polimorfizmlerdir. Her 1000-2000 bazda yaklaşık bir tane olacak sıklıkta bulunur. Bir nükleotid değişiminin SNP olarak tanımlanabilmesi için toplumda görülme frekansının %1'den fazla olması gerekir. Protein yapısında değişiklik meydana getirerek fonksiyonunu etkileyebilir. Böylece belirli hastalıklara yatkınlığı arttırabilir ya da azaltabilir.

Bir polimorfizmin etkisi, o polimorfizmin yerleştiği yere bağlıdır. Genin kodlanan bölgesinde (ekzon) değişiklik meydana geldiğinde protein dizisi etkilenebilir ve protein yapısı ve fonksiyonu değişebilir. Proteini kodlamayan bölgede (intron) veya genin sonundaki düzenleyici bölgede de nükleotid değişiklikleri olabilir. Genin promotor bölgesinde transkripsiyon faktörlerinin bağlanabileceği DNA bölgeleri vardır ve buradaki polimorfizmler transkripsiyon faktörlerinin bağlanmalarını etkileyebilir, genin transkripsiyon aktivitesini arttırabilir veya azaltabilir. mRNA kopyasının dayanıklılığını 3'UTR bölgesi etkiler, burada meydana gelen polimorfizmler mRNA kalıcılığını düzenleyen proteinlerin mRNA'ya bağlanmasını etkileyebilir ve sentez edilen proteinin değişmesine neden olabilir (65, 68). Bu değişiklikler bir restriksiyon enziminin kesme bölgesini etkiliyorsa kolayca saptanabilir. DNA restriksiyon endonükleaz ile kesildiğinde farklı uzunluklarda fragmentler oluşur ve jel elektroforezinde görülür. Bu fragmentler Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (Restriction fragment length polymorphism, RFLP) olarak adlandırılır. RFLP'ler birçok hastalıkta kalıtsal marker olarak kullanılır.

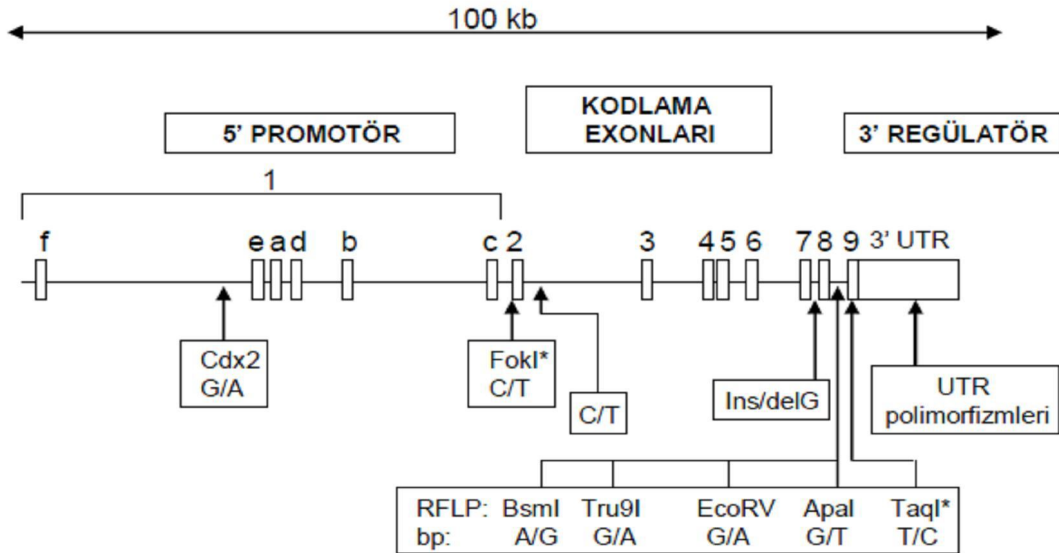
Birçok VDR gen polimorfizmi vardır ve ırklar, etnik gruplar arasında farklar bulunmaktadır. VDR gen polimorfizmi ekspresyonu, azalmış kemik yoğunluğu,

hiperparatiroidiye yatkınlık, hiperkalsiüri, vitamin D tedavisine direnç, enfeksiyonlara, otoimmün hatalıklara ve kanserlere yatkınlık ile ilişkilidir (48). Vitamin D reseptör gen polimorfizmi ve vitamin D düzeyi Tip 1 DM, MS, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (69).



Şekil 7. Vitamin D reseptör geninin şematik görünümü ve polimorfik bölgelerin lokalizasyonları

Vitamin D reseptörü için birçok polimorfizm saptanmıştır. VDR ile ilgili sık görülen polimorfizmler; Ekzon 2 üzerinde rs2228570 veya FokI, İntron 8 üzerinde rs1544410 veya BsmI, Ekzon 9 üzerinde rs731236 veya TaqI, İntron 8 üzerinde rs7975232 veya ApaI, Tru9I ve EcoRV'dir (65) (Şekil 8).



* Bu polimorfizmlerin kodlama dizisinde olduğunu belirtir

Şekil 8. VDR geni exon-intron yapısı ve polimorfizmlerin pozisyonu (65).

FokI polimorfizmi, ekzon 2 üzerinde bulunur. Fonksiyonel bir mutasyondur. Başlangıç kodonu olan ATG'de bulunan T-C değişimi sonucu ATG, ACG'ye dönüşür ve translasyon ikinci ATG'den başlar. Bunun sonucunda 424 aminoasit uzunluğunda VDR proteini sentezlenir. T-C değişimi olmadığı zaman translasyon ilk ATG'den başlar ve 3 aminoasit daha uzun olan (427 aminoasit, f alleli) VDR proteini sentezlenir. 424 aminoasitlik proteinin transkripsiyonel aktivite açısından daha aktif olduğu gösterilmiştir. Bu polimorfizmi belirlemek için FokI restriksiyon enzimi kullanılır (70).

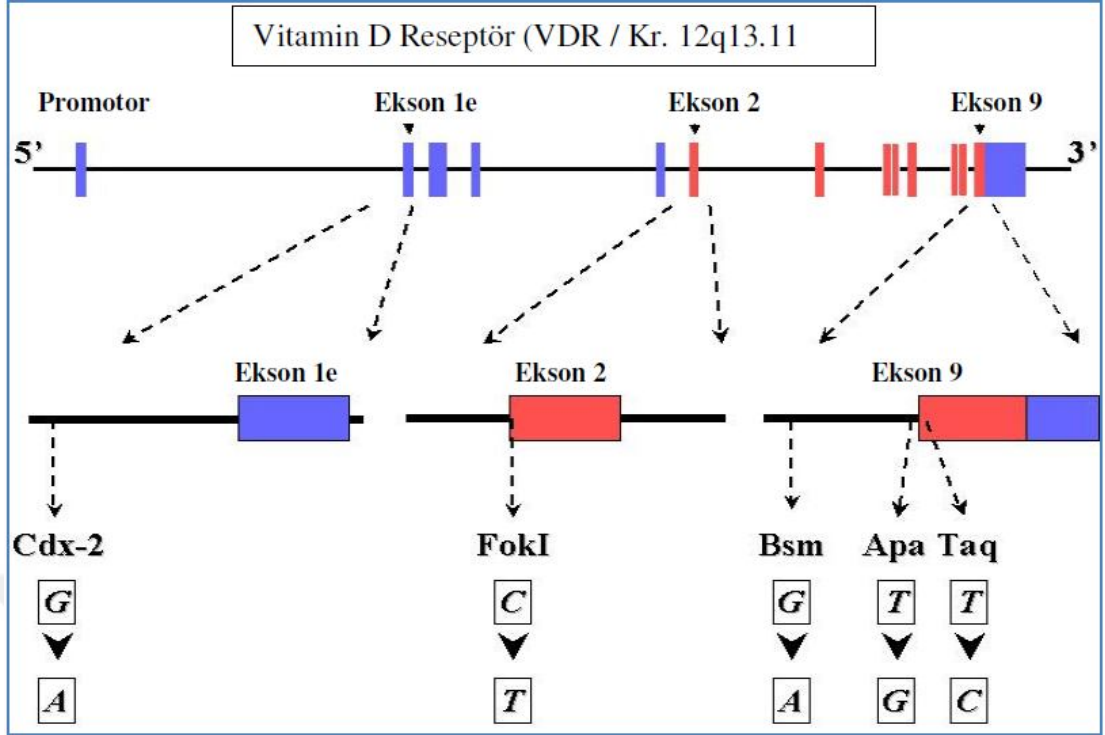
ApaI polimorfizmi, intron 8 üzerinde bulunur. Bu polimorfizmi belirlemek için ApaI restriksiyon enzimi kullanılır.

TaqI polimorfizmi ekzon 9 bölgesinde yer alır. T-C değişimi sonucunda ATT kodonu ATC'ye dönüşür. Hem ATT, hem de ATC kodonu (352. kodon) izolösini kodlamaktadır. Sessiz bir kodon değişikliği olduğundan VDR fonksiyonunu değiştirmedeği düşünülmektedir. Bu polimorfizmi belirlemek için TaqI restriksiyon enzimi kullanılır (71).

1.2.6.1.1. BsmI Polimorfizmi

BsmI polimorfizmi, ApaI gibi intron 8 ile ekzon 9 arasında bulunur ve kodlanan proteinde amino asit dizisini değiştirmeyen sessiz bir tek nükleotid polimorfizmidir. Ancak BsmI polimorfizmi, mRNA stabilitesini düzenleyerek gen ekspresyonunu etkileyebilir. Bu polimorfizmler ile hastalıklar arasındaki ilişki hakkında yapılmış birçok çalışma mevcuttur. VDR BsmI polimorfizminin farklı etnik kökene sahip toplumlardaki sıklığı değişkendir (72).

Vitamin D reseptör geninin 3'UTR bölgesindeki TaqI, ApaI ve BsmI polimorfizmlerine ait alleller birbirlerine çok yakın olduklarından dolayı aralarında kuvvetli bir Linkage disequilibrium (LD) vardır. Fakat FokI polimorfizmi ile diğer polimorfizmler arasında LD yoktur.



Sekil 9. Vitamin D Reseptör geni ve polimorfizmlerin şematik görünümü

Vitamin D reseptörü geninin Vitamin D bağlayan bölgesini kodlayan DNA dizisinde mutasyon olduğunda Vitamin D reseptörüne bağlanamaz ve Vitamin D'ye dirençli rikets oluşur. VDR etkisi olmadığında kemik dokusu mineralize olamaz ve terminal olgunlaşmasını tamamlayamaz. Bazı epidemiyolojik çalışmalar, VDR geni polimorfizminin, anormal kemik yıkımı ve Ca metabolizması ile ilişkili çeşitli hastalıkları etkileyebileceğini göstermiştir. D vitamininin hücre proliferasyonunu, Ca absorpsiyonunu ve hücre farklılaşmasını regüle ettiği bilinir. D vitamininin etkisi, VDR'ye bağlıdır. VDR genindeki bir defekt Ca metabolizmasını etkileyerek, kemik metabolizmasını etkileyebilir (73).

Adölesan dönemi toplam kemik kitlesinin %40'ının kazanıldığı bir dönemdir ve bu dönemde D vitamininden eksik yaşayan adölesanların hedef pik kemik kitlesine ulaşamadıkları gösterilmiştir. Kemik dokusunun önemli genetik düzenleyicilerinden olan VDR geni üzerindeki polimorfizmlerin, vitamin D yolağının işlevselliğini bozarak osteopeniye neden olduğu gösterilmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından epilepsi tanısı ile takip edilen ve en az 2 yıldır antiepileptik tedavi alan 3-18 yaş arası 75 hasta ile tamamen sağlıklı 50 çocuk kontrol grubu olarak alındı. Bilinen kronik hastalığı veya kemik metabolizma hastalığı olan, antiepileptik ilaç dışı ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Katılmayı kabul eden 75 hastaya ve 50 kontrol grubuna araştırma detaylarını anlatan, hasta bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak izinleri alındı. Hastaların cinsiyet, yaş, eğitim düzeyleri, hastalık süreleri, özgeçmiş, aldığı medikal tedaviler kaydedildi. Hastalardan rutin takipleri sırasında bakılan tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri için kan örneği alınırken, Ca, P, ALP, Vitamin D düzeyleri için 1 biyokimya tüpü, VDR gen polimorfizmi için 2-3 cc periferik kan EDTA'lı tüplere alınarak, DNA izolasyonu yapılmaya kadar -20°C'de saklandı. Genetik analizler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışıldı.

Hastalar 2 yıl ve daha üzeri sürede aynı antiepileptik ilaç ile tedavi edildikten sonra hastalara Hologic marka Discovery model dansitometri tarayıcısı ile L1-4 ve sol femoral bölgeden dansitometri analizi yapıldı. Elde edilen değerler BMD cinsinden birbirleriyle karşılaştırılarak ve cihaz hafızasındaki BMD verileri ile de karşılaştırılarak Z skoru değeri elde edildi. Z skoru <-2 için düşük kemik mineral dansitesi ve >-2 için normal olarak yorumlandı. Bilgisayar hafızasında BMD verisi olmayan küçük bir hasta grubunda kontrol grubu oluşturularak karşılaştırma kontrol grubunun verilerine göre yapıldı. Dansitometri çekimi sırasında vücuda düşen radyasyon yurtiçi bir uçuş sırasında alınan radyasyondan daha düşük düzeyde olduğu için bu tetkikin çocuklarda yapılmasında bir sakınca olmadığı bilinmektedir.

2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- ABI Prism 7500 Real Time-PCR System (Applied Biosystems) cihazı
- Mikrosantrifüj (Eppendorf microcentrifuge type 5415C, Germany)
- Santrifüj (Nüve NF-800)
- Etüv (Nüve EN-500)
- Nanodrop (Maestrogen, MaestroNanodrop, USA)
- Vorteks (Labinco L46, The Netherlands)

- Mikropipet Seti (Eppendorf)
- Derin Dondurucu (Arçelik)
- Buzdolabı (Arçelik)

2.2. DNA İzolasyonu

Deoksiribo nükleik asit izolasyonuna başlamadan önce -20°C 'de saklanan kanların çözülmesi sağlandı. DNA izolasyonu "Promega Wizard Genomic DNA Purification Kit"i ile gerçekleştirildi (Kat. No: A1125, Madison, WI, USA). Bu kit 300 μl kandan DNA izolasyonu için dizayn edilmiştir. DNA izolasyonu için aşağıdaki basamaklar sırasıyla uygulandı.

- 1.5 ml lik tüplere 900 μL "cell lysis" (hücre parçalama) solüsyonu konuldu.
- Alt-üst edilmiş kandan 300 μL alınarak, hücre parçalama solüsyonunun üzerine ilave edildi, 5-6 defa alt-üst edildi, 10 dak. oda ısısında bekletildi.
- Oda ısısında 15.000 x g 'de 20 saniye santrifüjlendi.
- 10-20 μL sıvı kalacak ölçüde süpernatant atıldı.
- Beyaz hücreler şiddetle vortekslenerek iyice karışması sağlandı (10-15 saniye).
- Vortekslenmiş hücrelerin üzerine 350 μL "Nuclei lysis" (çekirdek parçalama) solüsyonu eklenerek 5-6 kez pastör pipeti ile pipetlendi. Solüsyon visköz bir yapı kazandı.
- Oda ısısına getirilmiş Nükleer lizatın üzerine 120 μL "protein precipitation" (protein çöktürme) solüsyonu eklendi. 10-20 saniye vortekslendikten sonra küçük protein kümeleri görüldü.
- 15.000 x g 'de 3 dakika santrifüjlendi. Eppendorf tüpün dibinde koyu kahverengi bir protein çöküntüsü görüldü.
- Süpernatant 300 μL izopropanol içeren yeni bir 1.5 ml'lik santrifüj tüpüne transfer edildi.
- Beyaz iplik görünümündeki DNA, görülebilen bir kitle oluncaya kadar tüp sürekli alt-üst edildi.
- 1 dakika oda sıcaklığında 15.000 x g 'de santrifüjlendi. DNA, beyaz bir çöküntü olarak görüldü.

- Süpernatant dökülerek dipte kalan DNA'nın üzerine 300 µL oda sıcaklığındaki %70'lik etanol eklendi. Alt-üst yapılarak DNA pelleti yıkandı. Santrifüjleme işlemi tekrarlandı.
- Etanol dikkatlice aspire edildi. Sonra 5-10 dakika normal havada kurumaya bırakıldı.
- Kurumuş tüpe 100 µL DNA rehidratasyon solusyonu eklendi. 37°C'lik etüvde 3-4 saat bekletilerek, DNA'ların çözünüp homojen hale gelmesi sağlandı. Moleküler analize kadar 4°C'de saklandı.

2.3. Genotiplerin Belirlenmesi

Vitamin D reseptörü BsmI polimorfizminin (rs1544410) tespiti için Real-Time PCR metodu kullanıldı. TaqMan problemleri kullanılarak ABI Prism 7500 Real Time-PCR System (Applied Biosystems) cihazında çalışıldı.

Çalışılan polimorfizme ait assay ID numarası:

rs1544410 Assay ID: C_8716062_10

Çalışmanın ilk aşamasında, elde edilen DNA'lar nanodrop cihazında (MaestroGen, MaestroNanodrop, USA) ölçüldü ve DNA konsantrasyonlarının 1-10 ng olmasına dikkat edildi. PCR reaksiyon miksi aşağıdaki şekilde hazırlandı.

PCR reaksiyon miksi:

TaqMan Genotyping Master Miks	: 5 µl
TaqMan genotyping assay (40X)	: 0,25 µl
DNase-free, RNase-free su	: 2,75 µl
Toplam	: 8 µl

Bu miktarlar, çalışmada kullanılacak örnek sayısı ile çarpılarak hazırlandı. Her örnekten 2 µl DNA, doksan altı kuyucuklu plate'in her bir kuyucuğuna sırasıyla konuldu. DNA'ların üzerine, hazırlanmış olan PCR reaksiyon miksinden 8 µl konularak toplam 10 µl'lik reaksiyon hacmi oluşturuldu. Plate'in üzeri optical film ile kapatıldı ve santrifüj edildi. Plate, 7500 Real Time-PCR cihazına konuldu. Aşağıda verilen programa göre 40 döngü olacak şekilde PCR programı çalıştırıldı.

60 C°de 30 sn

95 C°de 10 dak

95 C°de 15 sn

60 C°de 1 dak

60 C°de 30 sn

Cihazın software sistemi kullanılarak allel 1 ve allel 2 ayırımına göre homozigot normal, heterozigot ve homozigot polimorfik genotipler belirlendi.

Normal Allel G → b harfi ile gösterilmiştir.

Polimorfik allel A → B harfi ile gösterilmiştir.

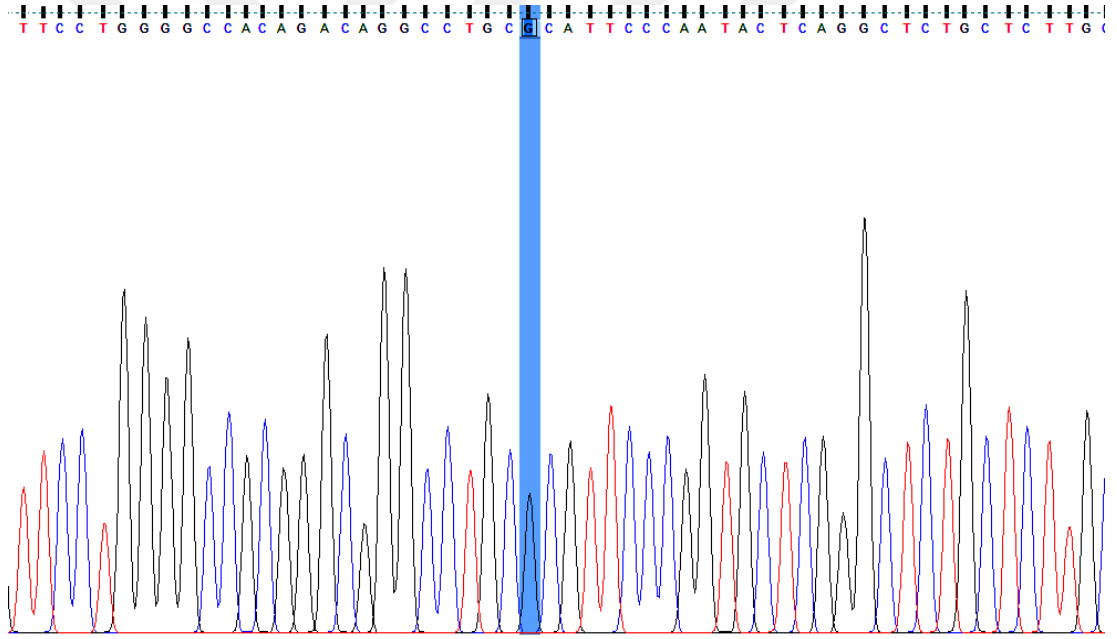
Buna göre;

bb: Homozigot normal

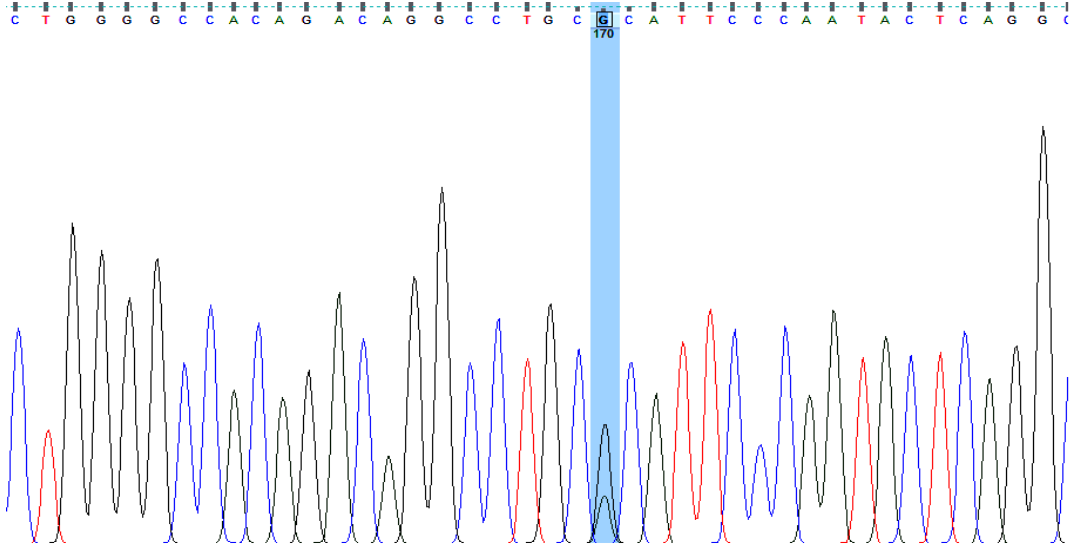
Bb: Heterozigot

BB: Homozigot polimorfik olarak gösterilmektedir.

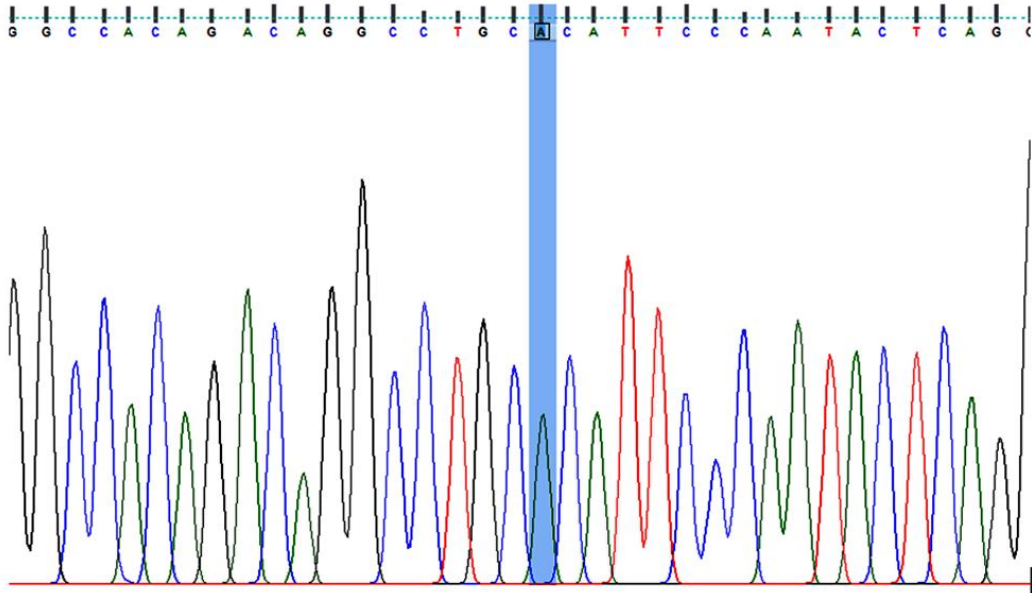
Belirlenen genotiplerin doğruluğunu kontrol edebilmek için her üç genotipe ait DNA'lar, DNA dizi analizi yöntemiyle analiz edildi (Şekil 10, 11 ve 12).



Şekil 10. bb genotipine ait DNA dizi analiz görüntüsü



Şekil 11. Bb genotipine ait DNA dizi analiz görüntüsü



Şekil 12. BB genotipine ait DNA dizi analiz görüntüsü

2.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiklerin hazırlanmasında SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 22.0 paket istatistik programı (SPSS Inc. Chicago IL, USA) kullanıldı. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Hasta ve kontroller genotip ve allel sıklıklarının dağılımı Ki-kare analizi ile yapıldı. Parametrelerin gruplar arasındaki farklarının değerlendirilmesinde non-parametrik bir test olan Mann-Whitney-U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ olan değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından epilepsi tanısı ile takip edilen ve en az 2 yıldır antiepileptik tedavi alan 3-18 yaş arası 75 hasta ile tamamen sağlıklı 50 çocuk kontrol grubu olarak alındı. Bilinen kronik hastalığı veya kemik metabolizma hastalığı olan, antiepileptik ilaç dışı ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan antiepileptik ilaç kullanan hasta grubunun 28'i kız, 47'si erkek olup yaş ortalaması $8,8\pm 3,9$ yıl, kontrol grubunun ise 17'si kız, 33'ü erkek olup yaş ortalaması $8,2\pm 3,2$ yıl olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 6'da verildi.

Tablo 6 . Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta n=75	Kontrol n=50	p
Yaş (yıl±SD)	8,8±3,9	8,2±3,2	0,58
Cinsiyet (kız/erkek)	28/47	17/33	0,70
Vücut ağırlığı (kg±SD)	26,6±10,2	25,5±10,7	0,53
Boy (cm±SD)	130,7±18,1	130,0±17,7	0,61

Hasta grubunda 59 hastada parsiyel tip epilepsi, 16 hastada generalize tip epilepsi mevcut olup hepsi ayaktan hastalardan seçildi. Hasta grubunda 21 hasta CBZ, 29 hasta VPA, 25 hasta LEV tedavisi alıyordu. Antiepileptik ilaç grupları arasında cinsiyet ve epilepsi tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 7. Hasta grubunun antiepileptik ilaç dağılımına göre demografik özellikleri

	CBZ n=21	VPA n=29	LEV n=25	p
Kız	7	11	10	
Erkek	14	18	15	0,894
Parsiyel (n=59)	20	20	19	
Generalize (n=16)	1	9	6	0,075

Hasta grubunun ortalama kalsiyum (Ca) $9,5\pm 0,50$ mg/dL, fosfor (P) $4,7\pm 0,67$ mg/dL, alkalen fosfataz (ALP) $217,6\pm 97,2$ IU/L, paratiroid hormon (PTH) $48,6\pm 30,4$ pg/mL saptandı. Kontrol grubunun ortalama Ca $9,8\pm 0,40$ mg/dL, P $4,7\pm 0,57$ mg/dL, ALP $196,6\pm 56,2$ IU/L, PTH $38,3\pm 14,3$ pg/mL saptandı. Her iki grubun ortalama Ca

ve PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Her iki grubun ortalama P ve ALP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Hasta grubunun ortalama vitamin D (VitD) düzeyi $23,2\pm 17,6$ ng/mL, kontrol grubunun ortalama vitamin D düzeyi $23,1\pm 8,0$ ng/mL saptandı. Her iki grubun ortalama vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Hasta grubunun ortalama BMD femur $0,663\pm 0,182$ g/cm², z-skor femur $-0,925\pm 1,170$, BMD lomber $0,588\pm 0,187$ g/cm², z-skor lomber $-0,634\pm 1,101$ olarak saptandı. Kontrol grubunun ortalama BMD femur $0,592\pm 0,148$ g/cm², z-skor femur $-1,065\pm 0,954$, BMD lomber $0,516\pm 0,129$ g/cm², z-skor lomber $-0,754\pm 0,786$ olarak saptandı. Her iki grup arasında ortalama BMD lomber düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Her iki grup arasında ortalama BMD femur, z-skor femur ve z-skor lomber düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri Tablo 8’de verildi.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri

	Hasta n=75	Kontrol n=50	p
Ca (mg/dL±SD)	9,5±0,50	9,8±0,40	0,000
P (mg/dL±SD)	4,7±0,67	4,7±0,57	0,972
ALP (IU/L±SD)	217,6±97,2	196,6±56,2	0,171
PTH (pg/mL±SD)	48,6±30,4	38,3±14,3	0,027
VitD (ng/mL±SD)	23,2±17,6	23,1±8,0	0,965
BMD femur (g/cm²)	0,663±0,182	0,592±0,148	0,054
z-skor femur	-0,925±1,170	-1,065±0,954	0,576
BMD lomber	0,588±0,187	0,516±0,129	0,029
z-skor lomber	-0,634±1,101	-0,754±0,786	0,547

Hasta grubunda antiepileptik ilaç grupları arasında ortalama Ca, P, ALP, PTH ve vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). CBZ tedavisi alan grupta ortalama BMD femur $0,767\pm 0,20$ g/cm², z-skor femur $-0,66\pm 1,10$, BMD lomber $0,688\pm 0,20$ g/cm², z-skor lomber $-0,41\pm 1,26$ olarak saptandı. VPA tedavisi alan grupta ortalama BMD femur $0,612\pm 0,12$ g/cm², z-skor femur $-1,04\pm 1,30$, BMD lomber $0,572\pm 0,17$ g/cm², z-skor lomber $-0,60\pm 1,04$ olarak

saptandı. LEV tedavisi alan grupta ortalama BMD femur $0,627\pm0,19$ g/cm², z-skor femur $-1,07\pm1,05$, BMD lomber $0,524\pm0,16$ g/cm², z-skor lomber $-0,91\pm0,98$ olarak saptandı. Antiepileptik ilaç grupları arasında ortalama z-skor femur ve z-skor lomber düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Antiepileptik ilaç grupları arasında ortalama BMD femur ve BMD lomber düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). CBZ alan grupta BMD femur ve BMD lomber düzeyi, VPA ve LEV alan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu durum, AEİ kullanan hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak bir fark olmamasına rağmen CBZ alan grupta yaş ortalamasının daha yüksek olmasına bağlıdır.

Tablo 9. Hasta grubunun antiepileptik ilaç dağılımına göre laboratuvar değerleri

	CBZ n=21	VPA n=29	LEV n=25	p
Yaş (yıl±SD)	10,9±3,2	8,4±3,9	7,6±4,1	0,089
Ca (mg/dL±SD)	9,4±0,62	9,5±0,52	9,5±0,36	0,618
P (mg/dL±SD)	4,7±0,55	4,8±0,73	4,6±0,68	0,480
ALP (IU/L±SD)	256,7±113,2	197,7±75,5	207,8±99,5	0,484
PTH (pg/mL±SD)	57,6±40,8	44,4±24,9	45,9±25,1	0,397
VitD (ng/mL±SD)	22,8±21,5	21,4±17,6	25,6±14,1	0,422
BMD femur (g/cm²)	0,767±0,20	0,612±0,12	0,627±0,19	0,031^a
z-skor femur	-0,66±1,10	-1,04±1,30	-1,07±1,05	0,441
BMD lomber	0,688±0,20	0,572±0,17	0,524±0,16	0,013^b
z-skor lomber	-0,41±1,26	-0,60±1,04	-0,91±0,98	0,398

a: CBZ alan grupta BMD femur düzeyi, VPA ve LEV alan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

b: CBZ alan grupta BMD lomber düzeyi, VPA ve LEV alan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Hasta grubunda 41 (%54,7) kişide vitamin D düzeyinde eksiklik, 20 (%26,7) kişide vitamin D düzeyinde yetmezlik, 14 (18,7) kişide ise vitamin D düzeyi yeterli tespit edildi. Kontrol grubunda ise 24 (%48) kişide vitamin D düzeyinde eksiklik, 12 (%24) kişide vitamin D düzeyinde yetmezlik, 14 (%28) kişide ise vitamin D düzeyi yeterli tespit edildi (Tablo 10).

Hasta grubunun %81,4'ünde, kontrol grubunun %72'sinde vitamin D düzeyi <30 ng/mL tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,18$).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun Vitamin D düzeyleri

	VitD eksikliği (≤ 20 ng/mL)	VitD yetmezliği (21-29 ng/mL)	VitD yeterli (≥ 30 ng/mL)
Hasta (n=75)	41 (%54,7)	20 (%26,7)	14 (18,7)
Kontrol (n=50)	24 (%48)	12 (%24)	14 (%28)

Hasta grubunda CBZ tedavisi alan 12 hastada vitamin D düzeyinde eksiklik, 5 hastada vitamin D düzeyinde yetmezlik, 4 hastada vitamin D düzeyi yeterli saptandı. VPA tedavisi alan 18 hastada vitamin D düzeyinde eksiklik, 7 hastada vitamin D düzeyinde yetmezlik, 4 hastada vitamin D düzeyi yeterli saptandı. LEV tedavisi alan 11 hastada vitamin D düzeyinde eksiklik, 8 hastada vitamin D düzeyinde yetmezlik, 6 hastada vitamin D düzeyi yeterli saptandı. Antiepileptik ilaç grupları arasında vitamin D düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,73$).

Tablo 11. Hasta grubunun antiepileptik ilaç dağılımına göre Vitamin D düzeyleri

	VitD eksikliği (≤ 20 ng/mL)	VitD yetmezliği (21-29 ng/mL)	VitD yeterli (≥ 30 ng/mL)	P
CBZ(n=21)	12	5	4	
VPA(n=29)	18	7	4	0,73
LEV(n=25)	11	8	6	

Hasta grubunda vitamin D eksikliği olan grupta ortalama PTH $57,6\pm 33,1$ pg/mL, vitamin D yetmezliği olan grupta ortalama PTH $47,1\pm 22,8$ pg/mL, vitamin D yeterli olan grupta ortalama PTH $24,4\pm 15,2$ pg/mL saptandı. Hasta grubunda vitamin D düzeyleri gruplandırıldığında, PTH düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Hasta grubunda vitamin D düzeyleri gruplandırıldığında, Ca, P ve ALP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Hasta grubunda vitamin D düzeyleri gruplandırıldığında, BMD lomber düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Vitamin D eksikliği olan grupta BMD lomber düzeyi, vitamin D yetmezliği ve vitamin D yeterli olan grupla karşılaştırıldığında daha düşük saptandı. Hasta grubunda vitamin D düzeyleri gruplandırıldığında, BMD femur, z-skor femur ve z-skor lomber düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 12. Hasta grubunun Vitamin D düzeylerine göre laboratuvar değerleri

	VitD eksikliği (≤ 20 ng/mL)	VitD yetmezliği (21-29 ng/mL)	VitD yeterli (≥ 30 ng/mL)	P
Yaş (yıl \pm SD)	9,3 \pm 4,10	7,1 \pm 3,19	9,8 \pm 4,22	0,073
Ca (mg/dL \pm SD)	9,4 \pm 0,52	9,6 \pm 0,50	9,5 \pm 0,47	0,332
P (mg/dL \pm SD)	4,7 \pm 0,69	4,9 \pm 0,56	4,6 \pm 0,73	0,734
ALP (IU/L \pm SD)	230,0 \pm 107,9	205,0 \pm 73,5	199,3 \pm 94,9	0,636
PTH (pg/mL \pm SD)	57,6 \pm 33,1	47,1 \pm 22,8	24,4 \pm 15,2	0,000
VitD (ng/mL \pm SD)	12,3 \pm 5,0	25,9 \pm 2,5	51,2 \pm 21,3	
BMD femur (g/cm ²)	0,669 \pm 0,191	0,616 \pm 0,111	0,702 \pm 0,222	0,557
z-skor femur	-0,871 \pm 1,398	-0,990 \pm 0,641	-1,022 \pm 0,887	0,942
BMD lomber	0,482 \pm 0,099	0,620 \pm 0,192	0,654 \pm 0,218	0,017^a
z-skor lomber	-0,452 \pm 1,147	-1,160 \pm 0,961	-0,461 \pm 0,983	0,086

a : Vitamin D eksikliği olan grupta BMD lomber düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Kontrol grubunda vitamin D düzeyleri gruplandırıldığında, Ca, P, ALP ve PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Kontrol grubunda vitamin D düzeyleri gruplandırıldığında, BMD femur, BMD lomber, z-skor femur ve z-skor lomber düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 13. Kontrol grubunun Vitamin D düzeylerine göre laboratuvar değerleri

	VitD eksikliği (≤ 20 ng/mL)	VitD yetmezliği (21-29 ng/mL)	VitD yeterli (≥ 30 ng/mL)	P
Ca (mg/dL \pm SD)	9,8 \pm 0,37	10,0 \pm 0,26	9,7 \pm 0,51	0,102
P (mg/dL \pm SD)	4,6 \pm 0,69	4,8 \pm 0,50	4,8 \pm 0,36	0,780
ALP (IU/L \pm SD)	192,4 \pm 56,6	205,0 \pm 65,8	196,7 \pm 49,9	0,794
PTH (pg/mL \pm SD)	38,8 \pm 13,2	36,9 \pm 14,8	38,5 \pm 16,4	0,819
VitD (ng/mL \pm SD)	16,2 \pm 3,9	24,9 \pm 3,5	33,3 \pm 2,6	
BMD femur (g/cm ²)	0,608 \pm 0,191	0,622 \pm 0,121	0,537 \pm 0,055	0,335
z-skor femur	-1,142 \pm 0,960	-0,750 \pm 0,928	-1,323 \pm 0,990	0,498
BMD lomber	0,544 \pm 0,169	0,520 \pm 0,105	0,466 \pm 0,040	0,371
z-skor lomber	-0,677 \pm 0,704	-0,791 \pm 1,001	-0,845 \pm 0,720	0,616

3.1. Polimorfizm Analizleri

Çalışmada değerlendirilen polimorfizm:

BsmI (rs1544410)

3.1.1. Gruplara göre BsmI rs1544410 polimorfizmleri

Hasta ve kontrol grubu arasında BsmI polimorfizmi genotipleri ve allel sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. BsmI polimorfizmi genotip ve allel sıklıklarının hasta ve kontrol grubundaki dağılımları

Genotipler						
	GG (bb)	GA (Bb)	AA (BB)	p	χ^2	OR (95%CI)
Hasta (n= 75)	28	36	11	0,26	2,6	1,76 (0,81-3,8)
Kontrol (n= 50)	26	19	5			
Alleller						
	G (b)	A (B)		p	χ^2	OR (95%CI)
Hasta (n= 150)	92	58		0.13	2,47	1,54 (0,89-2,65)
Kontrol (n=100)	71	29				

Hasta grubunda CBZ tedavisi alan 10 hastada bb genotipi, 9 hastada Bb genotipi, 2 hastada BB genotipi saptandı. VPA tedavisi alan 9 hastada bb genotipi, 16 hastada Bb genotipi, 4 hastada BB genotipi saptandı. LEV tedavisi alan 9 hastada bb genotipi, 11 hastada Bb genotipi, 5 hastada BB genotipi saptandı. Antiepileptik ilaç grupları arasında BsmI polimorfizmi genotipleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 15. Antiepileptik ilaçlar arasında BsmI polimorfizmi genotiplerinin karşılaştırılması

	CBZ (n=21)	VPA (n=29)	LEV (n=25)	p
GG (bb)	10	9	9	0,68
GA (Bb)	9	16	11	
AA (BB)	2	4	5	

3.1.2. Diğer parametreler ile BsmI polimorfizmi arasındaki bulgular

Hasta grubunun BsmI polimorfizmi genotip dağılımına göre Ca, P, ALP, PTH, vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Hasta grubunun BsmI polimorfizmi genotip dağılımına göre BMD femur, BMD lomber, z-skor femur ve z-skor lomber düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 16. Hasta grubunun BsmI polimorfizmi genotip dağılımına göre laboratuvar değerleri

	GG (bb)	GA (Bb)	AA (BB)	p
Ca (mg/dL±SD)	9,5±0,43	9,5±0,57	9,4±0,47	0,96
P (mg/dL±SD)	4,8±0,59	4,7±0,60	4,5±1,03	0,89
ALP (IU/L±SD)	209,1±96,4	232,4±90,7	190,6±119,5	0,12
PTH (pg/mL±SD)	46,1±17,8	54,6±38,3	35,1±21,8	0,91
VitD (ng/mL±SD)	19,5±12,0	23,6±16,5	31,3±28,9	0,84
BMD femur (g/cm²)	0,670±0,181	0,671±0,182	0,633±0,200	0,31
z-skor femur	-0,550±0,836	-1,065±1,281	-1,365±1,382	0,43
BMD lomber	0,573±0,183	0,587±0,178	0,630±0,235	0,71
z-skor lomber	-0,492±1,098	-0,651±0,945	-0,900±1,512	0,81

Kontrol grubunun BsmI polimorfizmi genotip dağılımına göre Ca, P, ALP, PTH, vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Kontrol grubunun BsmI polimorfizmi genotip dağılımına göre BMD femur, BMD lomber, z-skor femur ve z-skor lomber düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 17. Kontrol grubunun BsmI polimorfizmi genotip dağılımına göre laboratuvar değerleri

	GG (bb)	GA (Bb)	AA (BB)	p
Ca (mg/dL±SD)	9,9±0,34	9,8±0,49	9,9±0,40	0,34
P (mg/dL±SD)	4,8±0,50	4,7±0,67	4,7±0,56	0,66
ALP (IU/L±SD)	210,8±64,3	180,8±46,3	183,4±22,9	0,66
PTH (pg/mL±SD)	36,1±11,7	40,2±16,3	42,2±19,3	0,81
VitD (ng/mL±SD)	24,2±7,9	22,2±8,9	20,9±6,0	0,81
BMD femur (g/cm²)	0,546±0,112	0,648±0,186	0,594±0,040	0,07
z-skor femur	-1,270±0,991	-0,913±1,002	-0,866±0,404	0,18
BMD lomber	0,477±0,076	0,569±0,180	0,515±0,050	0,24
z-skor lomber	-0,904±0,731	-0,637±0,912	-0,496±0,533	0,60

Hasta grubunda vitamin D eksikliği olan 16 kişide bb genotipi, 19 kişide Bb genotipi, 6 kişide BB genotipi saptandı. Vitamin D yetmezliği olan 10 kişide bb genotipi, 9 kişide Bb genotipi, 1 kişide BB genotipi saptandı. Vitamin D yeterli olan 2 kişide bb genotipi, 8 kişide Bb genotipi, 4 kişide BB genotipi saptandı. Hasta grubunda vitamin D düzeyleri gruplandırıldığında, gruplar arasında BsmI gen polimorfizmleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta grubunun vitamin D düzeylerine göre BsmI polimorfizmi genotip dağılımı

	VitD eksikliği (≤ 20 ng/mL)	VitD yetmezliği (21-29 ng/mL)	VitD yeterli (≥ 30 ng/mL)	P
GG (bb)	16	10	2	
GA (Bb)	19	9	8	0,17
AA (BB)	6	1	4	

Kontrol grubunda vitamin D eksikliği olan 12 kişide bb genotipi, 9 kişide Bb genotipi, 3 kişide BB genotipi saptandı. Vitamin D yetmezliği olan 6 kişide bb genotipi, 5 kişide Bb genotipi, 1 kişide BB genotipi saptandı. Vitamin D yeterli olan 8 kişide bb genotipi, 5 kişide Bb genotipi, 1 kişide BB genotipi saptandı. Kontrol grubunda vitamin D düzeyleri gruplandırıldığında, gruplar arasında BsmI gen polimorfizmleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Kontrol grubunun vitamin D düzeylerine göre BsmI polimorfizmi genotip dağılımı

	VitD eksikliği (≤ 20 ng/mL)	VitD yetmezliği (21-29 ng/mL)	VitD yeterli (≥ 30 ng/mL)	P
GG (bb)	12	6	8	
GA (Bb)	9	5	5	0,97
AA (BB)	3	1	1	

4. TARTIŞMA

Antiepileptik ilaçların kemik mineral metabolizması üzerine yan etkilerini gösteren çalışmalar 1960'lı yıllardan beri yapılmaktadır. Çocuk ve adolesanlarda uzun süre antikonvulzan kullanımının Ca ve P metabolizması üzerine olumsuz etkileri ilk kez 1968 yılında Kruse tarafından bildirilmiştir (74). Dent ve ark. (75) 1970 yılında uzun dönem antikonvulzan kullanan hastalarda osteopeni/osteoporoz, osteomalazi ve kemik fraktürlerinin geliştiğini göstermişlerdir.

D vitamini, kalsiyum ve kemik metabolizmasının düzenleyicisi olup etkisini vitamin D reseptörü (VDR) aracılığı ile gerçekleştirir. Serum Ca ve P düzeyindeki değişikliklerin hedef dokulardaki VDR geni ekspresyonunda değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (76).

Vitamin D reseptör gen ekspresyonunda değişikliklerin, kemik metabolizmasını düzenleyen genetik faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, uzun süre antiepileptik ilaç tedavisi alan epilepsili çocuk hastalarda kemik mineralizasyonundaki değişiklikleri ve bunun vitamin D reseptör gen polimorfizmi ile ilişkisini değerlendirmek, antiepileptik tedavi alan çocuk hastalara bu yönden de bir bakış açısı kazandırmak amaçlandı.

İlaçlara bağlı yan etkileri daha doğru değerlendirebilmek amacıyla, kemik metabolizmasını etkileyebilecek diğer faktörlerden sakınmak için hasta grubumuzu fiziksel olarak aktif, nörolojik defisiti olmayan, dengeli beslenen ve monoterapi kullanan epilepsi hastalarından oluşturduk.

Verotti ve ark.'nın (43) iki yıl CBZ tedavisi alan 60 pubertal dönemdeki hastanın başlangıç ve 2 yıl sonraki Ca, P ve ALP değerlerini karşılaştırdıkları çalışmada; Ca ve P düzeylerinde anlamlı farklılık saptamazken, kemik ALP düzeylerinde başlangıç ve kontrol grubu değerlerine göre anlamlı yükseklik olduğu bildirilmiştir. 25(OH)D₃ vitamin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadığı, başlangıç değerlerine göre 2 yıl sonraki değerlerin düşük olmasının istatistiksel anlamlılık göstermediği bildirilmiştir.

Rauchhenzauner ve ark.'nın (77) VPA tedavisi alan 85 çocuk, diğer AEİ (lamotrigin, sultiam, OXC) kullanan 40 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, non-valproat grubunda Ca seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Çocukların hiç birinde vitamin D seviyeleri etkilenmemiştir. Sonuçta enzim indükleyici olmayan

veya çok az enzim indüklenme özelliği olan ilaçlarla monoterapinin epilepsi dışında sağlık sorunu olmayan çocuklarda vitamin D eksikliğine yol açmadığı, PTH düzeyinin hafifçe artışı ile ortaya çıkan kemik metabolizması profili gösterdiği kanısına varılmıştır.

Sönmez ve ark.'nın (78) yaşları 1-15 yaş arasında değişen fenobarbital kullanan 18 hasta, CBZ kullanan 22 hasta ve VPA kullanan 24 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, tedavinin başlangıç, 3., 6. ve 12. aylarında Ca, P ve total serum ALP değerlerine bakılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir.

Voudris ve ark.'nın (79) CBZ monoterapisi alan 22 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmalarında, başlangıç, 3.ay, 6.ay ve 12. ayda serum Ca, P ve ALP düzeylerine bakılmış, Ca ve P düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmazken, total-kemik-karaciğer ALP izoenzim düzeylerinin GGT (gama-glutamil transferaz) ile birlikte anlamlı olarak yükseldiği ve bu yükselmenin karaciğerde enzim uyarılmasına bağlı olduğu belirtilmiştir. ALP değerlerinin erken dönemde yükseldiği fakat 6 ve 12. aylarda bu değerlerin düşme eğiliminde olduğu ve CBZ gibi karaciğer enzim indüksiyonu yapan AEİ'lerin erken dönemde kemik metabolizmasında değişiklikler yapabileceği ileri sürülmüştür.

Yürekli ve ark.'nın (80) 6 aydan uzun süre antikonvulzan kullanan (26 hasta CBZ, 8 hasta VPA, 10 hasta fenitoin, 5 hasta lamotrijin ve 1 hasta OXC) 50 epilepsi hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, hasta grubunun 25(OH)D₃, Ca, P, ALP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 25(OH)D₃ düzeyleri anlamlı olarak düşük ve ALP düzeyleri yüksek bulunmuştur. Kullanılan antikonvulzan tipi ile Ca, P, ALP ve 25(OH)D₃ düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Serum Ca ve P değerlerinin tek başına bakılmasının faydalı olmadığı, ALP düzeylerinin diğer hastalıklarda da yükselebileceği bilindiğinden, antikonvulzan kullanan hastalarda belirli aralıklarla serum vitamin D düzeyinin ölçülmesi önerilmiştir.

Uğur ve ark.'nın (81) yaşları 5 ay ile 14 yaş arasında değişen, fenobarbital, CBZ ve VPA kullanan toplam 120 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, serum Ca değerleri normal bulunmuştur. Fenobarbital ve CBZ kullanan grupta PTH seviyelerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik

saptanmıştır. Serum Ca ve P parametreleri açısından önemli bir farklılık saptanmamıştır.

Misra ve ark.'nın (82) en az altı ay süreyle CBZ kullanan parsiyel epilepsili 47 çocukta yaptıkları çalışmada; 25(OH)D₃ düzeylerinin başlangıç değerlerine göre azaldığı, ALP ve PTH'da artma görüldüğü, Ca ve P değerlerinin de anlamlı bir şekilde etkilendiği bildirilmiştir. Hastaların %34'ünün 25(OH)D₃ düzeylerinin <10 ng/ml olduğu, bunun da ülkedeki subklinik vitamin D eksikliği prevalansının yüksekliği ile ilgili olduğu belirtilmiştir.

Yeşiltepe ve ark.'nın (83) en az bir yıl süreyle antikonvülzan alan 73 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, CBZ alan hastaların %12'sinde ve VPA alan hastaların %5,3'ünde serum PTH yüksek bulunmuştur. Hastaların hepsinde Ca, P ve ALP düzeyleri normal bulunmuştur.

Nettekoven ve ark.'nın (84) 5-12 yaş arası 38 epilepsi hastası ve 44 kontrol grubu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların %75' inde vitamin D eksikliği (<20 ng/mL) ve %21'inde vitamin D yetersizliği (20-30 ng/mL) bulunmuştur. Çoklu tedavi alan hastalarda 25(OH)D₃ düzeyi tekli tedavi alan hastalara oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Politerapi uygulanan hastalarda kemik ALP yüksek bulunmuştur.

Nicolaidou ve ark.'nın (85) CBZ veya VPA ile tedavi edilen 51 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların 19 (% 37)'unda tedavinin birinci yılında 25(OH)D₃ düzeyi <10 ng/mL bulunmuştur ve CBZ ve VPA arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca 25(OH)D₃ düzeyi ve PTH arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur.

Aksoy'un (86) VPA kullanan 53 hasta ve CBZ monoterapisi alan 23 hasta üzerinde yaptığı tez çalışmasında; her iki grupta da Ca ve P değerlerinin kontrol grubuna göre minimal düşük olmakla beraber anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir.

Voudris ve ark.'nın (87) VPA kullanan 47 çocuk, CBZ kullanan 37 çocuk ve fenobarbital kullanan 34 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, total ALP ve kemik, karaciğer, bağırsak ALP izoenzim düzeylerine bakılmış, VPA alanlarda kemik ALP izoenzimi yüksek saptanırken total ALP değerleri normal saptanmış, CBZ ve

fenobarbital alanlarda her ikisi de yüksek saptanmıştır. Gruplar arasında Ca ve P değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Aka ve ark.'nın (88) ortalama 1,94 yıl süre ile antikonvülzan kullanan 50 epilepsili çocukta yaptıkları çalışmada, Ca, P ve ALP düzeyi normal bulunmuştur.

Çaksen ve ark.'nın (89) 10 ay-5 yıl arasında antiepileptik kullanan hastalarda yaptığı çalışmada, PTH yüksekliğine rastlanmamıştır, serum P değerlerinin antiepileptik alımından etkilenmediği belirtilmiştir.

Bergqvist ve ark.'nın (90) yaptığı çalışmada, dirençli epilepsi hastalarında tedaviye eklenen her bir antikonvülzanın 25(OH)D₃ düzeyini ortalama 7 ng/mL azalttığı belirtilmiştir.

Mintzer ve ark.'nın (44) CBZ ve OXC alan erişkin epilepsi hastaları ile kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, 25(OH)D₃ düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur, CBZ ve OXC arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Koo ve ark.'nın (91) LEV monoterapisi alan 61 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, LEV'in kemik sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı, serum Ca ve vitamin D seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir.

Çetinkaya ve ark.'nın (92) en az bir yıl süreyle CBZ kullanan 29 hasta ve VPA monoterapisi alan 30 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, CBZ monoterapisi alan hasta grubunda kontrol grubuna göre ALP düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. VPA monoterapisi alan hasta grubunda ise kontrol grubuna göre Ca, P ve osteokalsin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda; hasta grubunun 28'i kız, 47'si erkek olup yaş ortalaması 8,8±3,9 yıl, kontrol grubunun ise 17'si kız, 33'ü erkek olup yaş ortalaması 8,2±3,2 yıl olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). Hasta grubunda 59 hastada parsiyel tip epilepsi, 16 hastada generalize tip epilepsi mevcut olup hepsi ayaktan hastalardan seçildi. Hasta grubunda 21 hasta CBZ, 29 hasta VPA, 25 hasta LEV tedavisi alıyordu. Antiepileptik ilaç grupları arasında cinsiyet ve epilepsi tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

Hasta grubunun ortalama Ca 9,5±0,50 mg/dL, P 4,7±0,67 mg/dL, ALP 217,6±97,2 IU/L, PTH 48,6±30,4 pg/mL saptandı. Kontrol grubunun ortalama Ca 9,8±0,40 mg/dL, P 4,7±0,57 mg/dL, ALP 196,6±56,2 IU/L, PTH 38,3±14,3 pg/mL

saptandı. Her iki grubun ortalama Ca ve PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$). Her iki grubun ortalama P ve ALP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Hasta grubunun ortalama vitamin D düzeyi $23,2 \pm 17,6$ ng/mL, kontrol grubunun ortalama vitamin D düzeyi $23,1 \pm 8,0$ ng/mL saptandı. Her iki grubun ortalama vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Hasta grubunda 41 (%54,7) kişide vitamin D düzeyinde eksiklik, 20 (%26,7) kişide vitamin D düzeyinde yetmezlik, 14 (18,7) kişide ise vitamin D düzeyi yeterli tespit edildi. Kontrol grubunda ise 24 (%48) kişide vitamin D düzeyinde eksiklik, 12 (%24) kişide vitamin D düzeyinde yetmezlik, 14 (%28) kişide ise vitamin D düzeyi yeterli tespit edildi. Hasta ve sağlıklı popülasyondaki vitamin D eksikliği dikkat çekicidir.

Hasta grubunda CBZ tedavisi alan 12 hastada vitamin D düzeyinde eksiklik, 5 hastada vitamin D düzeyinde yetmezlik, 4 hastada vitamin D düzeyi yeterli saptandı. VPA tedavisi alan 18 hastada vitamin D düzeyinde eksiklik, 7 hastada vitamin D düzeyinde yetmezlik, 4 hastada vitamin D düzeyi yeterli saptandı. LEV tedavisi alan 11 hastada vitamin D düzeyinde eksiklik, 8 hastada vitamin D düzeyinde yetmezlik, 6 hastada vitamin D düzeyi yeterli saptandı. Hasta grubunda antiepileptik ilaç grupları arasında ortalama Ca, P, ALP, PTH ve vitamin D düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Hasta grubunda vitamin D eksikliği olan grupta ortalama PTH $57,6 \pm 33,1$ pg/mL, vitamin D yetmezliği olan grupta ortalama PTH $47,1 \pm 22,8$ pg/mL, vitamin D yeterli olan grupta ortalama PTH $24,4 \pm 15,2$ pg/mL saptandı. Hasta grubunda vitamin D düzeyleri gruplandırıldığında, PTH düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$). Vitamin D düzeyi ve PTH düzeyi arasında negatif bir ilişki olduğu saptandı. Hasta grubunda vitamin D düzeyleri gruplandırıldığında, Ca, P ve ALP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Literatürdeki çalışmalardan ve çalışmamızın sonuçlarından da anlaşılacağı gibi, sadece Ca, P, ALP, PTH ve vitamin D düzeylerinin bakılmasının AEİ'lerin kemik metabolizmasına etkileri için yeterli olmadığı anlaşılmaktadır. Ancak bu

belirteçlerdeki anormal sonuçların kemik metabolizması patolojisi için bir uyarı olarak ele alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Erbayat ve ark.'nın (93) bir yıldan daha uzun süre CBZ veya VPA tedavisi alan toplam 36 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, serum Ca ve P değerlerinde anlamlı farklılık saptanmazken, CBZ alanlarda total serum ALP düzeyinin, kontrol ve VPA tedavisi alan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yaş ve puberte ile BMD arasında pozitif korelasyon olduğu, fakat kontrol grubuna göre epileptik çocukların BMD'de anlamlı bir azalma gözlenmediği belirtilmiştir.

Kumandaş ve ark.'nın (94) prepubertal en az iki yıl süre ile VPA kullanan 33 hasta ve CBZ kullanan 33 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, Ca ve P değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Total serum ALP düzeyinin CBZ alan grupta en yüksek olduğu ve VPA tedavisi alan gruba göre anlamlı yüksek olduğu, VPA alan grubun total serum ALP düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir. CBZ alan grupta 25(OH)D₃ ve BMD değerlerinde anlamlı derecede düşüş gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre yüksek bulunan serum PTH değerleri ile BMD değerleri arasında negatif korelasyon, 25(OH)D₃ düzeyi ile pozitif korelasyon bulunmuştur. CBZ alan hastaların serum PTH düzeylerinin VPA alanlara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

Kafalı ve ark.'nın (95) prepubertal dönemdeki altı aydan daha fazla VPA kullanan 13 hasta ve CBZ kullanan 6 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, serum Ca ve P değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta grubunda total serum ALP düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu ile BMD değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer taraftan cinsiyete göre L1-L4'den yapılan BMD değerlerine bakıldığında kız hastalarda BMD daha düşük saptanırken, erkek çocuklarda fark olmadığı saptanmıştır. Aynı grupta radius-ulna'dan yapılan ölçümlerde VPA tedavisi alanlarda % 8, CBZ tedavisi alanlarda % 4,5 azalma saptandığı bildirilmiştir.

Ecevit ve ark.'nın (96) altı aydan daha fazla VPA kullanan 16 çocuk ve CBZ tedavisi alan 17 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada Ca, P ve ALP düzeylerinde anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Fakat hipokalsemi VPA alanların % 25'inde ve

CBZ alanların % 17,6'sında, hipofosfatemi ise VPA alanların % 50'si ve CBZ alanların % 35.3'ünde geliştiği gösterilmiştir. VPA ile tedavi edilen çocukların %31.9'unun femur boynu BMD'lerinde azalma saptanırken, CBZ alanların %20'sinde aynı lokalizasyonda BMD'de azalma olduğunu gösterilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Öner ve ark.'nın (97) en az altı ay VPA monoterapisi alan 33 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, BMD değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. 7 hastada osteopeni saptanmıştır. Osteopenik grupta, non-osteopenik grupla karşılaştırıldığında daha uzun süre ve daha yüksek doz VPA kullanımı olduğu belirtilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında Ca, P ve ALP seviyeleri arasında farklılık saptanmamıştır.

Giray ve ark.'nın (98) yaşları 5-14 yaş arasında değişen en az altı ay CBZ, VPA veya fenitoin kullanan 50 idyopatik epilepsili çocukla yaptığı çalışmada, hasta ve kontrol grubu arasında serum Ca ve P açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların serum PTH ve ALP düzeyleri kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kullanılan ilaçlara göre değerlendirildiğinde, CBZ kullanan hastalar ile VPA kullanan hastaların ALP değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır, serum PTH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hastaların BMD değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ilişki saptanmamıştır. VPA kullanan hastaların BMD değerleri, CBZ kullananlarınkinden anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Kemik metabolizması CBZ kullanan hastalarda VPA kullananlara göre daha az etkilenirken, kızlarda daha fazla etkilendiği saptanmıştır.

Tekgül ve ark.'nın (99) CBZ kullanan 11 hasta, VPA kullanan 15 hasta ve fenobarbital kullanan 4 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, antiepileptik tedavi öncesi ve 2 yıl sonrası Ca, P ve ALP değerleri karşılaştırılmış, Ca, P ve ALP düzeylerinde anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Sadece iki hastada (CBZ alan bir hasta ve fenobarbital alan bir hasta) ilacın indüklediği osteopeni saptanmıştır. CBZ ve VPA kullanımının D vitamini düzeylerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı saptanmıştır.

Saltık ve ark.'nın (100), VPA kullanan 23 ve CBZ kullanan 13 epileptik çocukta yaptığı çalışmada, serum 25(OH)D₃ ve PTH düzeyleri açısından kontrol

grubuyla bir farklılık saptanmamıştır. Kemik metabolizması ile ilgili biyokimyasal parametrelerden bağımsız, BMD’de düşüklük saptanabileceği bildirilmiştir.

Coppola ve ark.’nın (101) 2 yıldan daha uzun süre antiepileptik ilaç tedavisi alan yaşları 3-25 arasında değişen 96 epileptik hastada yaptıkları çalışmada, BMD 56 hastada düşük bulunmuştur. Bunların 42’sinde osteopeni, 14’ünde osteoporoz saptanmıştır. Osteoporozu olan hastaların, osteopenisi olan hastalara göre daha uzun süre antiepileptik ilaç kullandıkları görülmüştür.

Triantafyllou ve ark.’nın (102) 2 yıldan daha uzun süre VPA monoterapisi alan 41 erişkin hastada yaptıkları çalışmada, olguların %24’ünde osteopeni saptanırken, hiçbirinde osteoporoz saptanmamıştır.

Sheth ve ark.’nın (103) idyopatik epilepsi tanılı, 18 aydan daha fazla VPA kullanan 13 çocuk ve CBZ kullanan 13 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, VPA kullanan çocuklarda sırasıyla aksiyal bölgeden yapılan BMD’de %14, apendikuler bölgeden %10 azalma gösterilmiştir. VPA kullanan hasta grubunda BMD’de düşüş saptanırken, CBZ kullanımı ile düşük BMD arasında ilişkili bulunamamıştır.

Farhat ve ark.’nın (104) en az 6 ay antikonvülzan tedavi alan 42 erişkin ve 29 çocuk olmak üzere toplam 71 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, antiepileptik ilaçların D vitamini ve kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkileri incelenmiştir. Enzim indükleyen ve indüklemeyen antiepileptik ilaçların etkileri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak hastaların %50’sinde D vitamini düzeyi düşük bulunmuş, ancak bulgular kemik mineral yoğunluğu ile korele saptanmamıştır. Kemik mineral yoğunluğu, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin ve pirimidon gibi enzim indükleyen ilaçlarda valproik asit, lamotrijin, klonazepam, gabapentin, etosüksimit ve topiramet gibi enzim indüklemeyen ilaçlara göre daha düşük bulunmuştur. Tekli ilaç kullanan ve birden fazla tedavi alan hastalarda serum P düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Phabphal ve ark.’nın (105) fenitoin kullanan 90 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 54 hastanın ilacı LEV’a değiştirilmiş, 19 hastanın tedavisi sonlandırılmış, 17 hastanın ise PHT tedavine devam edilmiştir. 2 yıl sonra vitamin D düzeyi ve BMD kıyaslanmış ve tedavisi LEV’a değiştirilen ve tedavisi sonlandırılan hastaların vitamin D ve BMD değerleri arasında fark saptanmamış, hatta 2 yıl öncesi değerlerine göre de belirgin artış saptanmıştır.

Beniczky ve ark.'nın (106) 2 yıldan daha fazla AEİ kullanan 168 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, LEV ve OXC kullanan hastalarda kemik mineral dansitesinde azalma saptanmıştır. Uzun süre kullanılan LEV'in kemik dansitesini etkileyebileceğini göstermiştir.

Guo ve ark.'nın (107) 53 epilepsili çocukta lamotirijin ve VPA'nın tek başına ve birlikte kullanımında büyüme ve kemik kitlesi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, 9 (%24.3) hastanın z-skoru $< -1,5$ bulunmuştur. Lamotirijin ve VPA arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kombine tedavinin kemik formasyonunda azalma, düşük kemik mineral dansitesi ve kısa boy ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Kim ve ark.'nın (108) yaşları 18-50 arasında değişen CBZ, VPA veya lamotrigin kullanan 33 hasta üzerinde yapılan çalışmada, CBZ kullanan grupta BMD'de azalmanın düşük vitamin D düzeyi ile ilişkili olduğu bildirmiştir. VPA ve lamotrigin kullanan grupta BMD 'de ve vitamin D düzeyinde düşüş saptanmamıştır.

Shellhaas ve ark.'nın (109) 78 epilepsi hastası üzerinde yaptığı çalışmada; ortalama yaş $11,64 \pm 4,37$ yaş, %81'i Kafkas, %59'u kız, %50'si generalize epilepsi hastasıdır. Hastaların %25'inde $25(OH)D_3$ düzeyi < 20 ng/mL olarak bulunmuştur. Yeni grup ve eski grup antikonvulzanlar arasında $25(OH)D_3$ düzeyi açısından anlamlı fark görülmemiştir, fakat eski grub antikonvulzanların BMD'yi daha fazla azalttığı bildirilmiştir.

El-Hajj Fuleihan ve ark.'nın (110) 88 epilepsi hastası üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların ortalama yaşı 13 ± 2 yaş ve tedavi süresi $4,7 \pm 4$ yıldır. Hastaların %55'i enzim indükleyici antikonvulzan ve %33'ü çoklu antikonvulzan almaktadır. Antikonvulzan türünün vitamin D düzeyi ve BMD üzerine etkisinin bulunmadığı, buna rağmen çoklu antikonvulzan kullanımının BMD'yi olumsuz etkilediği ve bu grubun %57 'sinde $25(OH)D_3$ düzeyinin < 20 ng/mL bulunduğu bildirilmiştir.

Babayiğit ve ark.'nın (111) OXC kullanan 14, CBZ kullanan 23 ve VPA kullanan 31 epilepsi hastasını 30 sağlıklı çocukla karşılaştırdığı çalışmada, vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır, fakat antikonvulzanların BMD üzerine olumsuz etki yaptığı bildirilmiştir.

Akın ve ark.'nın (112) en az bir yıl süre ile VPA kullanan 25 çocuk ve CBZ kullanan 28 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında serum Ca, P ve total serum ALP değerlerinde ve BMD’de anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır.

Boran ve ark.’nın (113) en az altı ay süre ile CBZ kullanan hastalarda yaptıkları çalışmada, hastaların %13’ünde hiperparatiroidi, %18’inde ALP yüksekliği saptamalarına rağmen hiçbirinde kemik yoğunluğunda değişiklik saptanmamıştır.

Altınbaşak ve ark.’nın (114) en az iki yıl süreyle AEİ kullanan 158 epileptik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, AEİ kullanan hastalarda total Ca düşüklüğü %4.5 oranında, iyonize Ca düşüklüğü ise %83,6 oranında bulunmuştur. İki yıldan fazla AEİ kullanan çocuklarda serum total Ca, PTH, 25(OH)D₃, BMD değerinin anlamlı derecede değişmediği, ALP’nin yükseldiği, iyonize Ca ve Mg değerlerinin düştüğü saptanmıştır.

Esmen ve ark.’nın (115) idyopatik epilepsi tanılı, fenobarbital, VPA veya CBZ kullanan 35 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hasta ve kontrol grubu BMD değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu, ilaç kullanma süresinin 12 aydan daha fazla olması durumunda bu farkın arttığı, CBZ kullanan hastaların kemik metabolizmasının PB ve VPA kullanan hastalara göre daha az etkilendiği saptanmıştır.

Boluk ve ark.’nın (116) ortalama 7,7 yıldır VPA kullanan erişkin epilepsi hastalarıyla yaptıkları çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında uzun dönem VPA kullanımının kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Serum PTH, ALP ve P seviyelerinin VPA kullananlarda daha yüksek olmasına karşın normal referans aralığında kaldığı ve kemik mineral yoğunluğundaki değişikliklerle ilişkisiz olduğu bildirilmiştir.

Yıldırım ve ark.’nın (117) CBZ kullanan 22 epilepsi hastası üzerinde yaptığı çalışmada, hasta ve kontrol grubu arasında Ca, P, ALP ve PTH düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hasta grubunun lomber bölge BMD ve sol kalça BMD değerlerinde anlamlı azalmalar saptanmıştır.

Stephen ve ark.’nın (118) yaşları 47-76 arasında olan 78 erişkin epilepsi hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, erkek hastalarda daha düşük lomber vertebra ve femur boynu BMD değerleri saptanmıştır. Kadın hastalarda sadece femur boynu BMD değeri düşük saptanmıştır. Enzim indükleyen ve indüklemeyen ilaçları

kullanan hastalar arasında fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada AEİ kullanan hastalarda BMD ölçümlerinde osteopeni ve osteoporozla uyumlu değerler saptanmasına rağmen, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Andress ve ark.'nın (119), yaşları 25-54 arasında fenitoin ve CBZ monoterapisi alan 81 erkek hastanın BMD'lerini karşılaştırdıkları çalışmada, genç erkeklerde tedavi sürelerinin kısa olmasına rağmen BMD'de anlamlı oranda azalma saptanmıştır.

Sato ve ark.'nın (120) en az 1 yıl süreyle fenitoin tedavisi alan 40 hasta ve VPA monoterapisi alan 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, her iki ilaçla monoterapi sonucunda BMD'de kontrol grubuna göre anlamlı oranda azalma saptanmış, BMD değerleri VPA grubunun % 23'ünde osteoporoz ve % 37'sinde osteopeni ile uyumlu bulunmuştur. VPA alan grupta serum Ca değerleri, fenitoin alan gruba ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. VPA alan grupta BMD ve serum Ca arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda; hasta grubunun ortalama BMD femur $0,663\pm 0,182$ g/cm², z-skor femur $-0,925\pm 1,170$, BMD lomber $0,588\pm 0,187$ g/cm², z-skor lomber $-0,634\pm 1,101$ olarak saptandı. Kontrol grubunun ortalama BMD femur $0,592\pm 0,148$ g/cm², z-skor femur $-1,065\pm 0,954$, BMD lomber $0,516\pm 0,129$ g/cm², z-skor lomber $-0,754\pm 0,786$ olarak saptandı. Her iki grup arasında ortalama BMD lomber düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Her iki grup arasında ortalama BMD femur, z-skor femur ve z-skor lomber düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Karbamazepin (CBZ) tedavisi alan grupta ortalama BMD femur $0,767\pm 0,20$ g/cm², z-skor femur $-0,66\pm 1,10$, BMD lomber $0,688\pm 0,20$ g/cm², z-skor lomber $-0,41\pm 1,26$ olarak saptandı. VPA tedavisi alan grupta ortalama BMD femur $0,612\pm 0,12$ g/cm², z-skor femur $-1,04\pm 1,30$, BMD lomber $0,572\pm 0,17$ g/cm², z-skor lomber $-0,60\pm 1,04$ olarak saptandı. LEV tedavisi alan grupta ortalama BMD femur $0,627\pm 0,19$ g/cm², z-skor femur $-1,07\pm 1,05$, BMD lomber $0,524\pm 0,16$ g/cm², z-skor lomber $-0,91\pm 0,98$ olarak saptandı. Hasta grubunda anti epileptik ilaç grupları arasında ortalama z-skor femur ve z-skor lomber düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Anti epileptik ilaç grupları arasında ortalama BMD

femur ve BMD lomber düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). CBZ alan grupta BMD femur ve BMD lomber düzeyi, VPA ve LEV alan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu durum, AEİ kullanan hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak bir fark olmamasına rağmen CBZ alan grupta yaş ortalamasının daha yüksek olmasına bağlandı.

Hasta grubu vitamin D düzeylerine göre gruplandırıldığında, BMD lomber düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Vitamin D eksikliği olan grupta BMD lomber düzeyi, vitamin D yetmezliği ve vitamin D yeterli olan grupla karşılaştırıldığında daha düşük saptandı. Hasta grubu vitamin D düzeyleri ne göre gruplandırıldığında, BMD femur, z-skor femur ve z-skor lomber düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Antiepileptik ilaçların BMD'ye olan etkilerini daha iyi değerlendirebilmek için AEİ kullanılmaya başlanması ile ilk BMD değerini tespit edip, sonrasında belli aralıklarla ölçümlerin tekrarlanması ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasının daha yararlı olacağı düşünmekteyiz.

Vitamin D reseptör geninde genetik çalışmalar ile çeşitli polimorfizmler çalışılmıştır. Çalışmamızda BsmI (rs1544410) polimorfizmine bakılmıştır.

Lambrinoudaki ve ark.'nın (121) 1 yıldan daha uzun süre antiepileptik monoterapisi (41 hasta VPA, 23 hasta OXC, 9 hasta LEV) alan 73 epileptik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada biyokimyasal profil, BMD ve vitamin D reseptör polimorfizmi (VDR) değerlendirilmiştir. VDR polimorfizmi, BB (her iki allelde restriksiyon bölgesinin yokluğu), Bb (heterozigot) ve bb (her iki allelde restriksiyon bölgesinin varlığı) olarak tanımlanmıştır. Çalışmada BMD'nin VDR genotipi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. B alel varlığı ile düşük BMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca B alel varlığı ile düşük 25(OH)D₃ düzeyi arasında da ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlar antiepileptik tedavi alan epileptik hastalarda B alele sahip olmanın azalmış kemik mineral yoğunluğu ve azalmış aktif vitamin D metabolitleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Phabphal ve ark.'nın (122), fenitoin tedavisi alan 15-50 yaş arası 94 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, BMD, PTH, vitamin D düzeyi ve VDR gen polimorfizmi bakılmıştır. Hastaların %28,7'sinde BsmI polimorfizmi saptanmıştır. Bu çalışmanın sonunda, fenitoin tedavisi alan hastalarda BsmI gen polimorfizminin

düşük BMD ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca BsmI gen polimorfizminin düşük 25(OH)D₃ düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serum PTH, Ca ve P düzeyleri ile VDR gen polimorfizmi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Tsukahara ve ark.'nın (123) yaşları 5.5-15.9 arasında değişen en az iki yıl AEİ kullanan (VPA ve/veya CBZ) 18 Japon çocuk hasta üzerinde yaptığı çalışmada, Ca, P, PTH ve serum D vitamin düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. Uzun süreli CBZ veya VPA kullanımına bağlı BMD değerlerinde kontrol grubuna göre % 9 düşüş saptanmıştır. BB genotipi ile düşük BMD arasında bir ilişki saptanmamıştır. Osteopeni insidansı erkek çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Avrupa'da farklı ülkelerde yapılan çok merkezli bir çalışmada, lumbar vertebra ve femur boyun kemik yoğunlukları veya kırık riskiyle VDR'nin FokI, BsmI, ApaI veya TaqI polimorfizmleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (124).

Morrison ve ark.'nın (73) BMD'nin VDR polimorfizmleriyle ilişkisini araştırmak için sağlıklı Kazak ikizler üzerinde yaptıkları çalışmada, BsmI VDR gen polimorfizminin b aleli ile daha yüksek BMD değeri, VDR BsmI BB alleli ile düşük BMD arasında birliktelik saptanmıştır. VDR genindeki BsmI polimorfizmlerinin, kemik mineral yoğunluğunu %75'in üzerinde bir oranla belirlediğini ileri sürmüşlerdir. Yüksek BMD'nin bb genotipi ile, düşük BMD'nin ise BB genotipi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Tanrıöver ve ark.'nın (125) Türkiye'de 50 osteoporotik ve 50 non-osteoporotik postmenapozal kadının VDR BsmI polimorfizmi sıklığı açısından karşılaştırıldıkları çalışmada, osteoporotik grupta Bb genotipi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış (%38'e %18) ve Bb genotipi osteoporoz ile ilişkili bulunmuştur.

Thakkestian ve ark.'nın (126) 2004 yılında yayınladıkları bir metaanalizde, BMD ve VDR polimorfizmi arasında bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin çevresel ve fizyolojik faktörler ile değişmeye eğilimli olduğu bildirilmiştir. BsmI BB alleli ile düşük BMD arasında ilişki saptanmıştır.

Feskanich ve ark.'nın (127) Kafkaslı kadınlarda BsmI polimorfizmi ile fraktür arasındaki ilişkiye baktıkları çalışmada, BB allel varlığı ile kırık riski artışı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Langdahl ve ark.'nın (128) 192 osteoporotik hasta üzerinde BsmI, ApaI, TaqI ve FokI polimorfizminin BMD ve kırık riski arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, BsmI'nin diğer polimorfizmlerden daha etkin klinik rol oynadığı bildirilmiştir. VDR BsmI B alleli ile düşük BMD ve osteoporotik fraktür arasında birliktelik saptanmıştır.

Garnero ve ark.'nın (129) 589 postmenopozal kadın üzerinde yaptığı çalışmada, VDR gen polimorfizminin kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak postmenopozal kadınlarda kırık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. BB genotipinin kırık riskinde göreceli artışla ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Vitamin D reseptör polimorfizmleri ve BMD arasındaki ilişkiyi araştıran meta-analiz çalışmaları sonucunda, VDR polimorfizmlerinin pelvis, vertebra ve radius kemik mineral yoğunlukları üzerine zayıf bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Sonuçta bb genotipli bireylerde, BMD'nin BB genotipli bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (130).

Vitamin D reseptör geninin BMD üzerindeki etkilerini araştırmak için BsmI polimorfizmi ile ApaI ve TaqI polimorfizmleri de incelenmiş ve VDR geninin BB, tt ve AA polimorfizmlerinin düşük BMD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 12 osteoporotik aile üzerinde yapılan bir çalışmada, bbTTaa genotipindeki bireylerin, BBttAA genotipindeki bireylere göre %15 daha yüksek BMD'ye sahip olduğu bildirilmiştir (131).

Postmenopozal Kafkas kadınlarda yapılan bir çalışmada, bbTTaa genotipli bireylerin, BBttAA genotipli bireylere oranla %13 daha yüksek BMD'ye sahip olduğu saptanmıştır (99). Yüksek BMD ile ilişkilendirilen bbTT genotipinde Ca emiliminin daha yüksek, düşük BMD ile ilişkilendirilen BBttAA genotipinde, bbTTaa ve BbTtAa genotiplerine göre Ca emiliminin daha düşük olduğu bildirilmiştir (132).

Postmenopozal kadınlarda, beslenmeyle alınan kalsiyum seviyeleri ve BMD arasında Bb ve BB genotipli bireylerde anlamlı bir ilişki saptanırken, bb genotipli bireylerde ilişki saptanmamıştır. Yetersiz kalsiyum alınması durumunda BB genotipli bireylerin vitamin D reseptörlerinde bulunan fonksiyonel bir hata nedeniyle kalsiyum emiliminin düştüğü ileri sürülmüştür (133).

Kalsiyumdan zengin ve kalsiyumdan fakir besin alan premenopozal kadınlar karşılaştırıldığında, alınan kalsiyum miktarının Bb ve BB genotipli bireylerde kemik mineral yoğunluğunu etkilediği, bb genotipindeki bireylerde etkilemediği bildirilmiştir (76).

Macdonald ve ark.'nın (134) 3100 İngiliz kadınla yaptığı çalışmada, VDR polimorfizmleri ile BMD arasında ilişki saptanmamıştır. VDR polimorfizmleri ile besinsel kalsiyum alımı ve serum 25(OH)D₃ seviyeleri arasında ilişki gözlenmemiştir. Sadece Cdx2 polimorfizmi ile kemik kaybı arasında zayıf ilişki gösterilebilmiştir.

Sainz ve ark.'nın (135) Meksika kökenli kız çocuklarında yaptıkları çalışmada, bb genotipli çocukların, BB genotiplilere göre %2-3 daha fazla BMD 'ye sahip oldukları gösterilmiştir.

Gong ve ark. (136) VDR polimorfizmlerinin BMD ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmaların meta analizlerini yaparak VDR polimorfizmleri ile BMD arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Hustmyer ve ark.'nın (137) 86 monozigotik ve 39 dizigotik ikiz kadınlar üzerinde yaptığı çalışmalarında, BMD ile VDR polimorfizmi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Garnero ve ark.'nın (138) 653 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, VDR polimorfizmleri ile BMD ve kırık riski arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Ensrud ve ark.'nın (139) 65 yaş ve üzeri 9704 kadın üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada, VDR polimorfizmleri ile BMD ve kırık riski arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Gennari ve ark.'nın (140) 426 postmenapozal kadın üzerinde yaptığı çalışmada, VDR polimorfizmlerinden BB genotipi ile daha düşük BMD arasında bir ilişki saptanmıştır.

Houston ve ark.'nın (141) İskoçya'da yaptıkları çalışmada, BB genotipli bireylerin bb genotiplilere göre daha yüksek femur boynu BMD'sine sahip oldukları saptanmıştır.

Ferrari ve ark.'nın (142) yaptığı bir çalışmada BB genotipi düşük BMD ve yüksek PTH ile ilişkili bulunmuştur.

Fang ve ark. (143)'nın yaptığı çalışmada, VDR genotipinin kırık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda; hasta ve kontrol grubu arasında BsmI polimorfizmi genotipleri (P=0,26) ve allel (P=0.13) sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Hasta grubunda CBZ tedavisi alan 10 hastada bb genotipi, 9 hastada Bb genotipi, 2 hastada BB genotipi saptandı. VPA tedavisi alan 9 hastada bb genotipi, 16 hastada Bb genotipi, 4 hastada BB genotipi saptandı. LEV tedavisi alan 9 hastada bb genotipi, 11 hastada Bb genotipi, 5 hastada BB genotipi saptandı. Antiepileptik ilaç grupları arasında BsmI polimorfizmi genotipleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p= 0,68).

Hasta grubunun BsmI polimorfizmi genotip dağılımına göre Ca, P, ALP, PTH, vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). Hasta grubunun BsmI polimorfizmi genotip dağılımına göre BMD femur, BMD lomber, z-skor femur ve z-skor lomber düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

Kontrol grubunun BsmI polimorfizmi genotip dağılımına göre Ca, P, ALP, PTH, vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). Kontrol grubunun BsmI polimorfizmi genotip dağılımına göre BMD femur, BMD lomber, z-skor femur ve z-skor lomber düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

Hasta grubunda vitamin D eksikliği olan 16 kişide bb genotipi, 19 kişide Bb genotipi, 6 kişide BB genotipi saptandı. Vitamin D yetmezliği olan 10 kişide bb genotipi, 9 kişide Bb genotipi, 1 kişide BB genotipi saptandı. Vitamin D yeterli olan 2 kişide bb genotipi, 8 kişide Bb genotipi, 4 kişide BB genotipi saptandı. Hasta grubunda vitamin D düzeyleri gruplandırıldığında, gruplar arasında BsmI gen polimorfizmleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,17). Kontrol grubunda da vitamin D düzeyleri gruplandırıldığında, gruplar arasında BsmI gen polimorfizmleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,97)

Vitamin D reseptör gen polimorfizmi açısından toplumdan topluma ve çalışmadan çalışmaya değişen ve birbiriyle çelişen sonuçlar mevcuttur. Bu farklılık polimorfizmlerin etnik popülasyonlarda farklı sıklıklarda görülmesi, coğrafik farklılıklar, farklı yaşam alışkanlıkları ve multifaktöriyel kalıtılan özelliklerle ilgili

genetik çalışmalarda diğer genetik etkilerin de dikkate alınması gerektiğini dūřündürmektedir. Ayrıca yetersiz sayıda hasta grupları ile yapılan çalışmalardaki istatistiksel değerlendirme güvenilir sonuç vermeyebilir. Çevresel faktörler ve farklı genler arasındaki etkileşim, VDR aktivitesinde rol oynayabilir. Gen-gen veya gen-evre etkileşimi, popölasyonlar arasında farklıdır. VDR polimorfizmi ve kemik metabolizması arasındaki ilişki, çok sayıda gen-gen ve gen-evre etkileşimi altındadır. Bu etkiler gözönüne alındığında genetik ilişkili çalışmaların çok sayıda hasta grubu ile yapılması gerekmektedir ve benzer çalışmaların meta analizleri yorumlanmalıdır (144).

Sonuç olarak; antiepileptik tedavi alan hastalarda vitamin D düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık bulunamadı. Daha geniş hasta grupları ile yapılacak gelecek çalışmalar, antiepileptik tedavi alan hastalarda genlerin katkısını ve tedavinin yan etkilerini önleyici ve/veya tedavi edici müdahaleleri anlamamızı sağlayacaktır.

5. KAYNAKLAR

1. Johnston MV. Seizures in Childhood. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2004; 1993-2009.
2. Giray T, Vitrinel A, Cömert S, Deniz N, Erdağ G, Kesler E, et al. Antiepileptik ilaçların kemik metabolizmasına etkilerinin değerlendirilmesi. Türk Pediatri Arşivi 2005; 40: 221- 226.
3. Sheth RD, Gidal BE, Hermann BP. Pathological fractures in epilepsy. Epilepsy Behav 2006; 9: 601-605.
4. Petty SJ, O'brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. Osteoporosis International 2007; 18: 129-142.
5. Elliott JO, Jacobson MP. Bone loss in epilepsy: barriers to prevention, diagnosis, and treatment. Epilepsy & Behavior 2006; 8: 169-175.
6. Harrison Endokrinoloji. Kemik ve Kalsiyum Metabolizması Bozuklukları. Bereket A (Çeviren), Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 2009; 411-430.
7. Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet 2006; 367: 499-524.
8. International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia 1993; 34: 592-596.
9. Eşkazan E. Tarihte epilepsi ve epileptolojinin kısa tarihçesi. Bora I, Yani N, Gürses C. Epilepsi (eds). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 1-12.
10. Majumdar SK. Corpus Hippocraticum 'on the sacred disease. Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad 1998; 28:111-118.
11. Aktin E. Nörolojide Dünden Bugüne. Nöroloji İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Temel Klinik Bilimler Ders Kitapları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 4.
12. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. Epilepsia 1996; 37: 19-23.

13. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004; 19: 271-274.
17. Freitag CM, May TW, Pfafflin M, König S, Rating D. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia* 2001; 42: 979-985.
15. Choi J, Nordli DR, Alden TD, DiPatri A, Laux L, Kelley K, et al. Cellular injury and neuroinflammation in children with chronic intractable epilepsy. *J Neuroinflammat* 2009; 6: 38-52.
16. Avanzini G, Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet Neurol* 2003; 2: 33-42.
17. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg* 2000; 100: 201-213.
18. Browne TR, Holmes GL. *Handbook of Epilepsy*. Second ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 1-197.
19. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, etiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6: 533-543.
20. Mochida GH. Cortical Malformation and pediatric epilepsy: a molecular genetic Approach. *J Child Neurol* 2005; 20: 300-303.
21. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
22. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
23. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998; 39: 1006-1013.

24. Stroink H, Van Donselaar CA, Geerts AT, Peters ACB, Brouwer OF, Van Nieuwenhuizen O, et al. Interrater agreement of the diagnosis and classification of a first seizure in childhood. The Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 241-245.
25. Dervent A, Eşkazan E. Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi. Birinci Baskı, İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2007; 342-354.
26. Guerrini R, Arzimanoglu A, Brouwer O. Rationale for treating epilepsy in children. *Epileptic Disorders* 2002; 4: 9-22.
27. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology* 2003; 60: 166-175.
28. Heilbronner PL, Castaneda GY. Pediatric neurology: essentials for general practice. Seizures, Epilepsy, and Related Disorders. 1st Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 148-187.
29. Asadi-Pooya AA, Hojabri K. Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 203-206.
30. Özmen M, Aydın N. Çocukluk çağı epilepsilerine yaklaşım ve tedavi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Sayısı* 2003; 1: 136-143.
31. Guberman A, Bruni J. Essentials of Clinical Epilepsy. Second ed. Woburn: Butterworth-Heinemann, 1999; 1-149.
32. Onat F, Eşkazan E. Antiepileptik ilaçlar. (Ed) Bora İ, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 595-607.
33. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007; 9: 353-362.
34. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003; 53: 1-17.
35. Keskin S. Antiepileptik ilaçların etki mekanizması. *Sendrom* 1995; 7: 60-64.

36. Turanlı G. Epilepsi ve izlemi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1999; 20: 385-395.
37. Panayiotopoulos CP. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. 2nd London: Springer, 2009; 565-620.
38. Peterson GM, Naunton M. Valproate: a simple chemical with so much to offer. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 417-421.
39. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pediatric patients: Part I. Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide, and mesuximide. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 257-286.
40. Zeng K, Wang X, Xi Z, Yan Y. Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 291-295.
41. Meier C, Kraenzlin M. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2011; 3: 235-243.
42. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology* 2004; 62: 2051-2057.
43. Verotti A, Greko R, Morgose G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Ann Neurol* 2002; 43: 1488-1492.
44. Mintzer S, Boppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D levels and bone turn over in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 2006; 47: 510-515.
45. Katherine A, Williamson L. *CNS Drugs* 2011; 25: 901-905.
46. Rutecki PA, Gidal BE. Antiepileptic drug treatment in the developmentally disabled; treatment considerations with the newer antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 2002; 24-31.
47. Wallace SJ. Newer antiepileptic drugs advantages and disadvantages. *Brain & Development* 2001; 23: 277-283.

48. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiology Renal Physiology* 2005; 289: 8-28.
49. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. Degruud LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; 1009-1028.
50. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *In J Med Res* 2008; 127: 256-262.
51. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Eng J Med* 2007; 357: 266-281.
52. Öngen B, Kabaroğlu C, Panldar Z. D Vitamininin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008; 6: 23-31.
53. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D. Synthesis, metabolism and clinical measurement. Coe FL, Favus MJ, (eds). *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 157-174.
54. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73-78.
55. Langley S. *The ABC of vitamin D a primer for physicians*. Toronto: Medical Post 2007; 43: 23.
56. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson- Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25- hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
57. World Health Organization (WHO). *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases report of a joint expert consultation* Geneva, 2003.
58. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendation for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health* 2007; 12: 583-598.
59. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. *Gebelerde D Vitamini Destek Programı*, 2012.
60. Ünlü A. Kalsiyum metabolizması. *MEÜ Tıp Fak Derg* 2001; 21: 498-504.

61. Garnero P, Delmas PD. Biochemical Markers of Bone Turnover. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 2.
62. Çakatay U, Akçay T. Kemik turnover'nın biyokimyasal markerleri. *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi* 1998; 7: 27-29.
63. Van der Sluis IM. Children's Bone Health. Ridderprint BV Ridderkerk, Rotterdam: 2002; 10-20.
64. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri: Gökçe-Kutsal Y (ed): Osteoporoz 1998; 81-103.
65. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004; 338: 143-156.
66. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1165-1179.
67. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiol Rev* 1998; 78: 1193-1231.
68. Topaloğlu AK. Vitamin D Reseptör Polimorfizmi ve Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012; 8: 79-81.
69. Pönsonby AL, Pezic A, Ellis J, Morley R, Cameron F, Carlin J, Dwyer T. Variation in associations between allelic variants of the vitamin D receptor gene and onset of type 1 diabetes mellitus by ambient winter ultraviolet radiation levels: a meta-regression analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 358-65.
70. Gross C, Krishnan AV, Malloy PJ, Eccleshall TR, Zhao XY, Feldman D. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of FokI variants. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1691-1699.
71. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 203-217.

72. Uitterlinden AG, Fang Y, Bergink AP, van Meurs JB, van Leeuwen HP, Pols HA. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in bone biology. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 197: 15-21.
73. Morrison NA, Jian Cheng QI, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284-287.
74. Kruse R. Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 1968; 116: 378-380.
75. Dent CE, Richens A, Rowe DJ, Stamp TC. Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Br Med J* 1970; 4: 69-72.
76. Ferrari S, Bonjour JP, Rizzoli R. The vitamin D₃ receptor gene and calcium metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 259-263.
77. Rauchenzauner M, Griesmacher A, Tatarczyk T, Haberland E, Strasak A, Zimmerhackl LB, et al. Chronic antiepileptic monotherapy, bone metabolism, and body composition in non-institutionalized children. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2009; 1-7.
78. Sönmez FM, Demir E, Orem A, Yıldırım S, Orhan F, Aslan A, Topbas M. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipids, lipoprotein (a), and liver. *J Child Neurol* 2006; 21: 70-74.
79. Voudris K, Atillakos A, Katsarou E, Moustaki M, Garoufi A, Dimou S, et al. Early alteration in bone metabolism in epileptic children receiving carbamazepine owing to the induction of hepatic drug-metabolizing enzymes. *J Child Neurol* 2005; 20: 513-516.
80. Yürekli V, Akkuş S, Akhan G. Uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisine bağlı osteomalazi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12: 34-37.
81. Uğur E, Meral C, Karademir F, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Göçmen İ. Uzun süreli karbamazepin, fenobarbital ve valproik asid kullanımının tiroid ve paratiroid fonksiyonları üzerine etkisi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2007; 49: 222-225.
82. Misra A, Aggarwal A, Singh O, Sharma S. Effect of carbamazepine therapy on vitamin D and parathormone in epileptic children. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 320-324.

83. Yeşiltepe MGR, Vitrinel A, Ağzıkuru T, Cömert S, Edağ GÇ, Akın Y. Antiepileptik tedavi alan çocuklarda serum hormon düzeyleri. *Ege Tıp Dergisi* 2008; 47: 47-50.
84. Nettekoven S, Strohle A, Trunz B. Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1369-1377.
85. Nicolaidou P, Georgouli H, Kotsalis H, Matsinos Y, Papadopoulou A, Fretzayas A, et al. Effects of anticonvulsant therapy on vitamin D status in children: Prospective monitoring study. *J Child Neurol* 2006; 21: 205-209.
86. Aksoy A. Epilepsili Çocuk Hastalarda Antiepileptik İlaçların Kemik Parametrelerine ve Leptin Düzeylerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Çocuk Nörolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi, Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, 2009.
87. Voudris K, Moustaki M, Zeis PM, Dimou S, Vagiakou E, Tsagris B, Skarboutsou A. Alkaline phosphatase and its isoenzyme activity for the evaluation of bone metabolism in children receiving anticonvulsant monotherapy. *Seizure* 2002; 11: 377-380.
88. Aka S, Erverdi D, Göğcü Ş, Demirkol A, Yavrucu S, Özgüner A. Antiepileptik ilaç kullanan çocuklarda serum kalsiyum düzeyleri. *PTT Hastanesi Tıp Dergisi* 2000; 22: 154-156.
89. 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- 1374.
90. Bergqvist AGC, Schall JI, Stallings VA. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48: 66-71.
91. Koo DL, Joo YE, Kim D, Hong SS. Effects of levetiracetam as a monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 2012; 920-1211.
92. Çetinkaya Y, Sezikli H, Ekmakçı D, Baştuğ Z, Tutkavul K, Tireli H. Epilepsi Hastalarında Karbamazepin veya Valproik Asit Kullanımının Kemik Metabolizmasına Etkisi. *Epilepsi* 2014; 20: 29-34.

93. Erbayat AE, 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: 933-939.
94. Kumandas S, Koklu E, Gumus H, Koklu S, Kurtoglu S, Karakukcu M, Keskin M. Effect of carbamazepine and valproic acid on bone mineral density, IGF-I and IGFBP-3. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 529-534.
95. Kafalı G, Erselcan T, Tanzer F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. *Clin Pediatr* 1999; 38: 93-98.
96. Ecevit Ç, Aydoğan A, Kavaklı T, Altınöz S. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 279-282.
97. Öner N, Kaya M, Karasalihoglu S, Karaca H, Çeltik C, Tütüncüler F. Bone mineral metabolism changes in epileptic children receiving valproic acid. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 470-473.
98. Giray T, Vitrinel A, Cömert S, Deniz NÇ, Erdağ GÇ, Keşler E, et al. Antiepileptik ilaçların kemik metabolizmasına etkilerinin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 221- 226.
99. Tekgül H, Serdaroglu G, Huseyinov A, Gökben S. Bone mineral status in pediatric outpatients on antiepileptic drug monotherapy. *J Child Neurol* 2006; 21: 411-414.
100. Saltık S, İşgüven P, Ergüven M, Dursun F, Özlü S. Karbamazepin ve valproik asit kullanan çocuklarda kemik metabolizmasının değerlendirilmesi. *Epilepsi* 2005; 11: 77-82.
101. Coppola G, Fortunato D, Auricchio G, Mainolfi C, Operto FF, Signoriello G, et al. Bone mineral density in children, adolescents, and young adults with epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 2140-2146.
102. Triantafyllou N, Lambrinouadaki I, Armeni E, Evangelopoulos EM, Boufidou F, Antoniou A, Tsivgoulis G. Effect of long-term valproate monotherapy on bone mineral density in adults with epilepsy. *J Neurol Sci* 2010; 290: 131-134.
103. Sheth RD, Weselowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995; 127: 256-262.

104. 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: 1348-1353.
105. Phabphal K, Geater A, Limapichat K, Sathirapanya P, Setthawatcharawanich S, Leelawattana R. Effect of switching hepatic enzyme-inducer antiepileptic drug to levetiracetam on bone mineral density, 25 hydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in young adult patients with epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 94-98.
106. Beniczky S A, Viken J, Jensen LT, Andersen NB. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. *Seizure* 2012; 21: 471-472.
107. 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: 1141-1147.
108. Kim SH, Lee JW, Choi KG, Lee HW. A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 291-295.
109. Shellhaas RA, Barks AK, Joshi SM. Prevalence and risk factors for vitamin D insufficiency among children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 422-426.
110. El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Mikati MA. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone* 2008; 43: 149-155.
111. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 177-181.
112. Akın R, Okutan V, Sarıcı U , Altunbas, A, Gökçay E. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 129-131.
113. Boran P, Yılmaz Y, Turan S, Bereket A. Karbameazepin ve Valproat monoterapilerinin tiroid fonksiyonu, lipid ve kemik metabolizması üzerine etkileri. *Çocuk Dergisi (Logos)* 2004; 4: 157-162.
114. Altınbaşak Ş, Baytok V, Duman M, Artar Ö, Burgut HR, Kayrın L. Uzun süreli antiepileptik alan hastalarda kalsiyum fosfor metabolizması ve kemik dansitesi. *Epilepsi* 1996; 2: 139- 145.

115. Esmen A, Karatoprak N, Sönmez EÖ, Yavrucu S, Ceran Ö. Antiepileptik ilaç kullanan çocuklarda kemik mineral dansitesinin değerlendirilmesi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2004; 44: 83-86.
116. Boluk A, Guzelipek M, Savlı H. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. Pharmacol Res 2004; 50: 93-97.
117. Yıldırım K, Şener K, Uğur M, Erdal A, Karatay S. Antiepileptik İlaç Kullanan Hastalarda Kemik Mineral Yoğunlukları. Türk Osteoporoz Dergisi 2002; 12: 8-14.
118. Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, Shapiro D, Dominiczak MH. Bone density and epileptic drugs: a case - controlled study. Seizure 1999; 8: 339-342.
119. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, Spain W. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. Arch Neurol 2002; 59: 781-786.
120. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayamak K, Tomita Y, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. Neurology 2001; 57: 445-449.
121. Lambrinouadaki I, Kaparos G, Armeni E, Alexandrou A, Damaskos C, Logothetis E, et al. BsmI Vitamin D receptor's polymorphism and bone mineral density in men and premenopausal women on long-term antiepileptic therapy. Eur J Neurol 2011; 18: 93-98.
122. Phabphal K, Geater A, Limapichart K, Sathirapanya P, Setthawatcharawanich S, Witeerungrot N, et al. The association between BsmI polymorphism and bone mineral density in young patients with epilepsy who are taking phenytoin. Epilepsia 2013; 54: 249-255.
123. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, Ohshima Y, Hiraoka M, Shigematsu Y, et al. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term antiepileptic drug therapy. Pediatr Int 2002; 44: 247-253.
124. Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML, Carey AH, Grinberg D, Lanqdahl BL, et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta- analysis. Ann Intern Med 2006; 145: 255-264.

- 125.** Tanriover MD, Tatar GB, Uluturk TD, Erden DD, Tanriover A, Kilicarslan A, et al. Evaluation of the effects of vitamin D receptor and estrogen receptor 1 gene polymorphisms on bone mineral density in postmenopausal women. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1285-1293.
- 126.** Thakkestian A, D'Este C, Eisman J, Nguyen T, Attia J. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 419-428.
- 127.** Feskanich D, Hunter DJ, Willett WC, Hankinson SE, Hollis BW, Hough HL, et al. Vitamin D receptor genotype and the risk of bone fractures in women. *Epidemiology* 1998; 9: 535 - 553.
- 128.** Langdahl BL, Gravholt CH, Brixen K, Eriksen EF. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and bone mass, bone turnover and osteoporotic fractures. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 608-617.
- 129.** Garnerio P, Munoz F, Borel O, Sornay RE, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. *J Clin Endocr Metab* 2005; 90: 4829-4835.
- 130.** Pols HAP, Uitterlinden AG, van Leeuwen JPTM. How about vitamin D polymorphisms. *Osteoporos Int* 1998; 8: 20-23.
- 131.** Fountas L, Moutsatsou P, Kastanis I, Tamouridis N, Tzanela M, Anapliotou M, Sekeris CE. The contribution of Vitamin D Receptor gene polymorphisms in osteoporosis and familial osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10: 392-398.
- 132.** Gennari L, Becherini L, Masi L, Gonnelli S, Cepollaro C, Martini S, Mansani R, Brandi ML. Vitamin D receptor genotypes and intestinal calcium absorption in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 460-463.
- 133.** Hughes BD, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3657-3661.
- 134.** Macdonald HM, McGuigan FE, Stewart A, Black AJ, Fraser WD, Ralston S, Reid D M. Large-scale population-based study shows no evidence of association between

common polymorphism of the VDR gene and BMD in British women. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 151-162.

135. Sainz J, Van Tornout JM, Loro L, Sayre J, Roe TF, Gilsanz V. Vitamin D-receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal American girls of Mexican descent. *New Eng J Med* 1997; 337: 77-82.
136. Gong G, Stern HS, Cheng SC, Fong N, Mordeson J, Deng HW, Recker RR, The Association of Bone Mineral Density with Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 55-64.
137. Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, Johnston CC, Christian J. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. *J Clin Invest* 1994; 94: 2130–2134.
138. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 337-349.
139. Ensrud KE, Stone K, Cauley JA, White C, Zmuda JM, Nguyen TV, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of fractures in older women. *J Bone Miner Res*;1999; 14: 1637-1645.
140. Gennari L, Becherini L, Masi L, Mansani R, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Vitamin D and estrogen receptor allelic variants in Italian postmenopausal women: Evidence of multiple gene contribution to bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 939–944.
141. Houston LA, Grant SFA, Reid DM, Ralston SH. Vitamin D receptor polymorphism, bone mineral density, and osteoporotic vertebral fracture: studies in a UK population. *Bone* 1996; 18: 249-252.
142. Ferrari S, Manen D, Bonjour JP, Slosman D, Rizzoli R. Bone mineral mass and calcium and phosphate metabolism in young men: relationships with vitamin D receptor allelic polymorphisms. *J Clin Endocr Metab* 1999; 84: 2043-2048.
143. Fang Y, Van Meurs JBJ, d'Alesio A, Jhamai M, Zhao H, Rivadeneira F, et al. Promoter and 3-prime-untranslated-region haplotypes in the vitamin D receptor gene

predispose to osteoporotic fracture: the Rotterdam Study. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 807-823.

144. Uitterlinden AG, Fang Y, Bergink AP, van Meurs JB, van Leeuwen HP, Pols HA. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in bone biology. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 197: 15-21.



6. EKLER

EK-A

HASTA VE KONTROL GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Fırat üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yapılacak olan bu çalışmanın amacı; antiepileptik ilaç tedavisinin kemik metabolizması üzerine etkilerinin vitamin D reseptör geni ile ilişkisini tespit etmektir.

Bu çalışmada size/çocuğunuza ek hiçbir girişim yapılmadan rutin tetkik amacıyla damar yolundan alınacak kanlarınıza ilaveten sizin rızanızla 2 ml kan alınacaktır. Sizden alınan kan örneğinden 25(OH) vitamin D düzeyi ve vitamin D reseptör gen polimorfizmi çalışılacaktır.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda epilepsi hastalığının bulunmasıdır. Bu hasta grubunda vitamin D eksikliği olabilmektedir.

Siz/çocuğunuz tamamen sağlıklısınız. Hastanemize genel tarama amacıyla başvurmuş bulunmaktasınız. Fakat sağlıklı çocuklarda da zaman zaman beslenme düzensizliklerinden dolayı vitamin D eksikliği görülmekte ve bazen gözden kaçmaktadır. Yapılan rutin tetkikleriniz sırasında çocuğunuzdan alınacak 2 cc kan ile vitamin D düzeyi ve vitamin D reseptör gen polimorfizmi çalıştırılacak ve böylece sağlıklı gruptaki normal değerler de tespit edilecektir.

Sizlerin bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz, araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecek ve size ek bir ödeme de yapılmayacaktır, katılmayı reddettiğiniz takdirde size uygulanan tanısal ve tedavi yaklaşımında herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Ancak bunlardan en az zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışma sırasında ortaya çıkabilecek sonuçlar ve gelişebilecek sorunlar katılımcının kendisine ve sorumlusuna iletilecektir.

Bu bilgilendirmeden sonra araştırmaya katılmak isterseniz ilgili formu imzalayınız.

Katılımcının/ailesinin Beyanı:

Sayın Prof. Dr. Erdal YILMAZ başkanlığında Sayın Dr. Özlem ÖZCANLI ÇAY tarafından Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda "Antiepileptik İlaç Tedavisinin Kemik Metabolizması Üzerine Etkilerinin Vitamin D Reseptör Geni ile İlişkisi" "adlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafımıza aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Özlem ÖZCANLI ÇAY'a 05057303913 ve F.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başımıza belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde

“katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının (velisi):

Adı soyadı, ünvanı:
Adres:
Tel:
İmza:

Görüşme tanığı:

Adı soyadı, ünvanı:
Adres:
Tel:
İmza:

**Katılımcı ile görüşen
Hekim:**

Adı soyadı, ünvanı:
Adres:
Tel:
İmza:

EK-B

KATILIMCI DEĞERLENDİRME FORMU:

Ad Soyad:
Yaş:
Cinsiyet:

Tarih:
Dosya No:
Telefon:
Adres:

1. Epilepsi tanı tarihi:
2. Hiç vitamin D kullanmış mı?(süt çocukluğu veya sonrası dönem) :
3. Ailede vitamin D kullanan var mı? :
4. Kullandığı ilaç:
Dozu:
Süresi:

Fizik Muayene:

Vücut ağırlığı: (p) BMI:
Boy: (p)

Labaratuvar:

Rutin tetkikler:
Ca: P: ALP:
Dvit: PTH:
EEG: MR: Dexa:

7. ÖZGEÇMİŞ

19.10.1983 tarihinde Nevşehir'in Hacıbektaş ilçesinde doğdum. İlköğretimimi Balıkesir'in Gönen ilçesinde Şehit Rahmi Bey İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Orta ve lise öğrenimimi Gönen Anadolu Lisesi'nde birincilik ile tamamladım. Tıp eğitimimi 2001-2007 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde aldım. 2007–2011 yılları arasında Şanlıurfa Yardımcı Sağlık Ocağı ve Konuklu Aile Sağlığı Merkezi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 13 Nisan 2011 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD'de Araştırma görevlisi olarak eğitimime başladım. Halen aynı görevde eğitimimi sürdürmekteyim. Yabancı dilim İngilizce'dir.