

## بررسی سطح سرمی ویتامین D در مبتلایان به صرع تحت درمان با دو گروه داروهای القاء کننده و غیر القاء کننده آنزیمی

سیما هاشمی پور<sup>۱</sup>، شعیب نعیمیان<sup>۲</sup>، حمیده مصطفایی<sup>۳</sup>، فاطمه حاج منوچهری<sup>۴</sup>، مهناز عباسی<sup>۱</sup>  
۱- استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.  
۲- استادیار، گروه اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.  
۳- نوروپاتیست، مدیرعامل انجمن صرع ایران.  
۴- استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

یافته / دوره پانزدهم / شماره ۴ / پاییز ۹۲ / مسلسل ۵۷

### چکیده

دریافت مقاله: ۹۲/۵/۵، پذیرش مقاله: ۹۲/۲/۱۸

\* **مقدمه:** در بیماران مصرف کننده داروهای ضد تشنج، تغییرات ویتامین D و مینرال های سرم گزارش شده است. این مطالعه جهت مقایسه تغییرات ویتامین D و مینرال های سرم در بیماران مصرف کننده دو گروه دارویی داروهای ضد تشنج (القاء کننده و غیر القاء کننده آنزیمی) طراحی شده است.

\* **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه ۲۲ بیمار تحت درمان با داروهای القاء کننده آنزیمی با ۲۵ بیمار داروهای غیر القاء کننده مقایسه شدند. بیماران دو گروه از نظر سن، جنسیت و اندکس توده بدنی همانند سازی شدند. میزان کلسیم، فسفات، پاراتورمون و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در دو گروه اندازه گیری شد. اندازه گیری کلسیم با روش کالریمتری و اندازه گیری پاراتورمون و ویتامین D با روش الیزا انجام شد.

\* **یافته‌ها:** میانگین ویتامین D سرم در گروه القا کننده کم تر از گروه غیر القا کننده بود (به ترتیب  $8/3 \pm 15/9$  در مقابل  $24/2 \pm 14/8$ ،  $P=0/02$ ). فراوانی کمبود ویتامین D در گروه داروهای القاء کننده ۸۴٪ و در گروه داروهای غیر القاء کننده ۴۸٪ بود ( $P=0/016$ ). میانگین کلسیم سرم در گروه داروهای القاء کننده به طور معنی دار کم تر از گروه غیر القاء کننده بود (به ترتیب  $8/7 \pm 0/7$  در مقابل  $9/0 \pm 0/5$ ،  $P=0/05$ ). هیپوپاراتیروئیدسم ثانویه در ۴٪ گروه داروهای القاء کننده و ۲۴٪ گروه غیر القاء کننده وجود داشت ( $P=0/016$ ).

\* **بحث و نتیجه گیری:** در بیماران تحت درمان با داروهای القاء کننده آنزیمی کمبود ویتامین D شایع تر بوده اما فراوانی هیپوپاراتیروئیدسم ثانویه کم تر است.

\* **واژه‌های کلیدی:** القاء کننده های آنزیمی، غیر القاء کننده های آنزیمی، کمبود ویتامین D، هیپوپاراتیروئیدسم.

آدرس مکاتبه: قزوین، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیماریهای متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

پست الکترونیکی: dr.mabbasi@yahoo.com

## مقدمه

صرع یکی از شایع ترین اختلالات نورولوژیک است. شیوع این بیماری چهار تا ده نفر در هر ده هزار نفر می باشد. در کل، حدود ۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به این بیماری هستند. بنابراین حدود ۱٪ افراد در جهان به علت بیماری صرع نیازمند درمان با داروهای ضد تشنج می باشند (۱). در ایران نیز شیوع صرع نسبتاً بالا بوده و حدود ۱/۸-۰/۷٪ برآورد شده است (۲،۳). داروهای ضد تشنج شامل طیف گسترده ای از داروها می باشند. دو گروه اصلی این داروها، داروهای القاء کننده و غیر القاء کننده آنزیمی می باشند. داروهایی همچون کاربامازپین، فنی توئین، فنوباریتال، پیریمیدین می توانند با القای آنزیمی کبد، باعث کاتابولیسم 25(OH)D و در نتیجه کمبود ویتامین D شوند (۴-۷). به علاوه این داروها به صورت مستقیم نیز بر متابولیسم سلولهای استخوانی تأثیر گذاشته و باعث افزایش متابولیسم استخوان می شوند (۸). فنی توئین با اثر مستقیم بر روی روده ها نیز می تواند باعث کاهش جذب کلسیم از دستگاه گوارش شود (۹). تغییرات مینرال های سرم به نوبه خود می تواند باعث تشدید صرع شود (۱۰).

داروهایی همچون سدیم والپورات که به داروهای گروه غیرالقاه کننده آنزیمی تعلق دارند بر کاتابولیسم ویتامین D تأثیر ندارند، با این حال گزارشات مختلفی در مورد تأثیر داروهای مذکور بر متابولیسم استخوان وجود دارند. در برخی از این مطالعات حتی تأثیر بیشتر این داروها بر متابولیسم استخوان نسبت به داروهای کاربامازپین گزارش شده است (۱۱).

نتایج مطالعات در مورد سطح سرمی ویتامین D یکسان نبوده است. در برخی از این مطالعات میزان ویتامین D سرم در موارد مصرف داروهای القاء کننده آنزیمی پایین تر از بیماران

تحت درمان با داروهای غیر القاء کننده آنزیمی بوده است (۱۲)، اما در سایر مطالعات تفاوت معنی داری در سطح ویتامین D یافت نشده است (۱۳،۱۴).

شیوع کمبود ویتامین D در کشور ما در حدود ۸۰-۶۰٪ گزارش شده است (۱۵). با توجه به تأثیر داروهای ضد تشنج در تشدید کمبود ویتامین D، بررسی وضعیت ویتامین D در افراد تحت درمان با این داروها در کشور ما ضروری به نظر می رسد. به علاوه با توجه به اختلاف نتایج مطالعات در مورد تأثیر انواع داروهای ضد تشنج بر ویتامین D سرم، مقایسه کمبود ویتامین D در مصرف کنندگان انواع داروهای ضد تشنج مفید می باشد. مطالعه فعلی با هدف مقایسه شیوع کمبود ویتامین D در مصرف کنندگان انواع داروهای ضد تشنج طراحی شده است.

## مواد و روشها

مطالعه فعلی با روش مورد-شاهدی در سال ۱۳۸۹ در بیماران مبتلا به صرع مراجعه کننده به کلینیک های اعصاب شهر قزوین انجام شد. معیارهای ورود شامل بیماران سرپایی با سن بیش از ۱۴ سال و تحت درمان با داروهای ضد تشنج بود. بیماران از دو گروه تحت درمان با داروهای القاء کننده آنزیمی (شامل کاربامازپین، فنی توئین و فنوباریتال) و داروهای غیر القاء کننده (شامل والپورات سدیم و لاموتریژین) بودند. بیماران از نظر سن، جنس و نمایه توده بدنی همانندسازی شدند.

معیارهای خروج شامل صرع به علل متابولیک و هیپوکلسمی، عقب افتادگی ذهنی، اختلالات مادرزادی، سوء جذب شناخته شده، سیروز، نارسایی کلیه، دریافت داروهای استروژن و دیورتیک و دریافت آمپول ویتامین از ۶ ماه قبل از ورود به مطالعه بود.

القاء کننده (گروه دو) مورد آنالیز قرار گرفتند. خصوصیات زمینه ای بیماران دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. خصوصیات زمینه ای گروه های مورد مطالعه \*

گروه داروهای غیر القاء کننده	گروه داروهای القاء کننده	تعداد
۲۵	۲۵	
۲۸/۱۴±۱۰/۰۹	۳۰/۵±۷/۰	سن (سال)
۱۸/۷	۱۵/۱۰	جنس (مرد/زن)
والپورات سدیم ۵۲٪	کاربامازپین ۹۵/۴٪	داروی مصرفی
لاموترزین ۴۸٪	فنی توتین ۲۳٪	
	فنوباریتال ۲۳٪	
۴/۵±۲/۳	۶/۲±۶/۰	مدت زمان مصرف دارو (سال)

\*عدم تفاوت معنی دار متغیرهای زمینه ای

بیماران مورد بررسی از نظر سن و جنس تفاوت معنی دار نداشتند. وضعیت 25(OH)D و پارامترهای سرمی مربوط به متابولیسم استخوان در جدول ۲ نشان داده شده است.

باتوجه به تفاوت میانگین مدت مصرف دارو در دو گروه، جهت آنالیز آماری از آنالیز کوواریانس استفاده شد. میانگین ویتامین D بیماران مصرف کننده داروهای القاء کننده بیش از گروه غیر القاء کننده بود و کمبود ویتامین D در گروه القاء کننده بیش تر از گروه غیر القاء کننده بود (جدول ۳).

جدول ۲. مقایسه مینرال ها و ویتامین D سرم در دو گروه مورد مطالعه

سطح معنی داری (P)	گروه داروهای غیر القاء کننده (میانگین±انحراف معیار)	گروه داروهای القاء کننده (میانگین±انحراف معیار)
۰/۰۷	۲۴/۲±۱۴/۸	۱۱/۸±۱۱/۷
۰/۰۳*	۹/۰±۰/۷	۸/۸±۰/۴
۰/۱۹	۴۷/۳±۴۹/۵	۴۸/۰±۳۹/۱
۰/۳	۳/۵±۰/۴	۳/۴±۰/۵
۰/۲۲	۱۷۶/۵±۵۱/۵	۱۹۷/۴±۸۶/۲

\* تفاوت معنی دار با آزمون آماری من وینتی

در بیماران تحت درمان با کلسیم و یا مولتی ویتامین، این فرآورده ها به مدت ۱ هفته قطع شده و سپس نمونه گیری انجام شد. از کلیه بیماران رضایت نامه کتبی دریافت شد.

از بیماران انتخاب شده نمونه سرم جهت انجام آزمایشات 25(OH)D، PTH، آلکالن فسفاتاز، کلسیم و فسفات در آزمایشگاه گرفته شد. آزمایشات کلسیم، فسفات و آلکالن فسفاتاز با روش کالریمتری و آزمایشات PTH و 25(OH)D با روش الیزا انجام شد. نام کیت اندازه گیری ویتامین D، ایمیون دیاگنوستیک سیستم (IDS) از شرکت انگلند بود.

جهت مقایسه یافته های کمی از آزمون تی و آنالیز کوواریانس و جهت مقایسه یافته های کیفی از آزمون مجذور کای استفاده شد. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم افزار SPSS 15 انجام شد.

### یافته ها

تعداد ۲۵ بیمار در گروه داروهای القاء کننده (گروه ۱) و ۲۵ بیمار در گروه غیر القاء کننده (گروه دو) مورد بررسی قرار گرفتند. پس از حذف یافته های پرت (outliers) ۲۲ بیمار در گروه داروهای القاء کننده (گروه ۱) و ۲۵ بیمار در گروه غیر

جدول ۳. فراوانی اختلالات پارامترهای سرمی در دو گروه مورد مطالعه

سطح معنی داری (P)	گروه داروهای غیر القاء کننده	گروه داروهای القاء کننده	
۰/۰۱۶*	٪۴۸	٪۸۴	هیپوویتامینوز D (>۲۵ نانومول در لیتر)
۰/۰۶	٪۴	٪۱۲	هیپوکلسمی (>۸ میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۰۱۶*	٪۲۴	٪۴	پاراتورمون بالا (<۶۵ پیکومول در لیتر)
۰/۵۱	٪۴	٪۸	هیپوفسفاتیسمی (>۲/۵ میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۶۴	۰	٪۴	آلکال فسفاتاز بالا (<۳۰۶ واحد در لیتر)

\* تفاوت معنی دار با آزمون آماری مجذور کای

درمان صرع با هم مقایسه شده بودند که میانگین ویتامین D و کلسیم سرم در گروه مصرف کننده داروهای القاء کننده پایین تر از گروه مصرف کننده داروهای غیر القاء کننده بود. فراوانی کمبود ویتامین D در گروه مصرف کننده داروهای القاء کننده شایع تر از غیر القاء کننده بود. با این حال، در گروه مصرف کننده داروهای غیر القاء کننده، علیرغم سطح ویتامین D بالاتر، هیپرپاراتیروئیدیسم شایع تر بود.

تاثیر داروهای ضد تشنج در مطالعات چندی مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج این مطالعات یک دست نبوده، در برخی از این مطالعات کمبود ویتامین D و هیپوکلسمی در مصرف داروهای القاء کننده شایع تر بوده (۱۶، ۱۲)، اما در سایر مطالعات تفاوت معنی داری دیده نشده است (۱۸، ۱۷). نتایج مطالعات در مورد تاثیر بر پاراتورمون نیز کاملاً متفاوت بوده است (۹، ۸).

در مطالعه کیم و همکاران (۱۲) ۳۳ بیمار مصرف کننده داروهای ضد تشنج بررسی شدند. دانسیته استخوانی و سطح ویتامین D اندازه گیری شد. پس از ۶ ماه سطح ویتامین D در گروه تحت درمان با کاربامازپین به طور معنی داری نسبت به گروه والپورات کاهش یافت. در مطالعه اربایات و همکاران نیز (۱۶) سطح کلسیم سرم در گروه کاربامازپین پایین تر از گروه والپورات بود. مطالعات مذکور از جهت تغییرات ویتامین

کلسیم سرم بیماران مصرف کننده داروهای القاء کننده به طور معنی دار کم تر از گروه غیر القاء کننده بود (به ترتیب  $0.7 \pm 0.4$  در مقابل  $0.7 \pm 0.9$ ،  $P = 0.03$ ).

فراوانی هیپرپاراتیروئیدیسم در گروه مصرف کننده غیر القاء کننده ها ۲۴٪ و در گروه مصرف کننده القاء کننده ها ۴٪ بود ( $P = 0.016$ ).

میزان فسفات و آلکال فسفاتاز در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی دار نداشت.

## بحث و نتیجه گیری

آنچه در درمان صرع اهمیت دارد آن است که در ابتدا مشخص شود آیا تشنج واقعی اتفاق افتاده است؟ از سالها قبل اصل بر درمان طبیبی می باشد که داروها به دو دسته اصلی القاء کننده آنزیمی و غیر القاء کننده تقسیم می شوند. البته تعیین دارو بسته به نوع تشنج می باشد و بعلاوه به سن بیمار، وضعیت زندگی و بیماریهای همراه نیز بستگی دارد. درمان دیگر صرع جراحی می باشد که بیشتر در مورد تشنجات غیر قابل کنترل با دارو استفاده می شود، چرا که کنترل تشنج بوسیله داروساده تر و کم هزینه تر می باشد. روش های مختلف جراحی عبارتند از لوپکتومی، برداشتن ضایعه، همیسفکرتومی، کورپوس کالوزوتومی و تحریک واگ که هر یک در موارد خاص استفاده می شوند. در مطالعه ما که دو دسته دارویی اصلی

D در مصرف داروهای القاء کننده آنزیمی با مطالعه ما همخوانی داشتند.

با این حال در بعضی مطالعات کمبود ویتامین D و تغییرات کلسیم در مصرف کاربامازپین دیده نشده است (۱۷،۱۸).

در مطالعه برامسیگ و همکاران (۱۹) سطح ویتامین D و کلسیم در افرادی که به دلایلی غیر از صرع تحت درمان با کاربامازپین قرار گرفتند نسبت به قبل از درمان کاهش نداشت. در مطالعه لامبرگ و همکاران (۲۰) سطح ویتامین D فقط در بیمارانی که بستری بوده و تحت درمان با کاربامازپین بودند کاهش داشت و در بیمارانی که قادر به تحرک بودند سطح ویتامین D کاهش نداشت.

تفاوت نتایج مطالعات می تواند مربوط به تفاوت در خصوصیات نژادی و محیطی افراد مورد مطالعه باشد. در جمعیت هایی که کمبود ویتامین D شایع تر است (مانند ایران)، احتمالاً به دلیل کمبود سوبسترا، تاثیر داروهای القاء کننده آنزیمی بیشتر بوده و در نهایت، احتمال بروز درجات شدیدتر کمبود ویتامین D وجود دارد.

در مطالعه ما حدود بیست درصد بیماران مصرف کننده والپورات دچار هیپوپاراتیروئیدیسم بودند. مطالعات محدودی به تاثیر داروی والپورات بر پاراتورمون سرم پرداخته اند. در مطالعه بولوک و همکاران (۲۱) که در مورد ۵۰ بیمار مصرف کننده والپورات انجام شد، پاراتورمون سرم نسبت به گروه شاهد افزایش داشت و دانسیته استخوانی در گروه بیماران نسبت به گروه شاهد کاهش داشت.

پاتوفیزیولوژی افزایش پاراتورمون در مصرف والپورات به روشنی معلوم نیست. با توجه به این که داروی مذکور تاثیر القاء کننده بر آنزیم های کبدی ندارد و با توجه به یافته های مطالعه فعلی به نظر نمی رسد افزایش پاراتورمون سرم ثانویه

به کاهش سطح ویتامین D سرم باشد. کاهش کلسیم یونیزه سرم علیرغم ویتامین D طبیعی سرم از فرضیات مطرح شده جهت توجیه علت هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه در مصرف این داروهاست. در مطالعه وینشتاین و همکاران (۲۲) که در مورد ۱۰۹ بیمار تحت درمان با داروهای ضد تشنج انجام شد کاهش کلسیم یونیزه، افزایش پاراتورمون و کاهش دانسیته استخوانی گزارش شد. در مطالعه مذکور، میزان ویتامین D سرم در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی دار نداشت. در مطالعه ما کلسیم یونیزه سرم اندازه گیری نشد و بنابراین بررسی دقیق این فرضیه امکان پذیر نشد.

فرضیه های مختلفی در مورد تاثیرات داروهای ضد تشنج بر استخوان و پارامترهای استخوانی وجود دارد. مصرف داروهای القاء کننده آنزیمی با القاء آنزیم های سیتوکرومی ۴۵۰ می تواند باعث افزایش کاتابولیسم ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و یا مهار مستقیم جذب روده ای کلسیم (در مورد فنی توئین) شود (۴،۹). به علاوه، داروهای ضد تشنج می توانند به طور مستقیم بر روی سلول های استئوبلاست تاثیر گذاشته باعث مهار پاسخ آن ها به پاراتورمون شوند (۹،۲۳).

بنا بر گزارش های موردی، کاهش ویتامین D و کلسیم سرم می تواند باعث افزایش دفعات تشنج علیرغم سطح سرمی درمانی داروهای ضد تشنج شود (۱۰). به علاوه، در مطالعات مورد شاهدی نقش کمبود ویتامین مستقل از هیپوکلسمی در افزایش تعداد حملات تشنج در بیماران مبتلا به صرع گزارش شده است (۲۴). بنابراین بررسی وضعیت ویتامین D و مینرال های سرم در بیماران تحت درمان با داروهای ضد تشنج ( و مخصوصاً داروهای القاء کننده آنزیمی) و درمان با مکمل های ویتامین و کلسیم ضروری می باشد.

در مطالعات مختلف کاهش دانسیته استخوانی در مصرف داروی والپورات سدیم گزارش شده است (۲۵،۲۶) که

پاتوفیزیولوژی آن هنوز نامشخص است. یافته‌های مطالعه فعلی و مطالعه وینشتاین (۲۲) که نشانگر افزایش پاراتورمون در مصرف این دارو می‌باشد می‌تواند توجیه کننده علت کاهش دانسیته باشد.

مطالعه ما واجد محدودیت هایی بود. در مطالعه ما دانسیته استخوانی اندازه گیری نشده بود در حالی که لازم است جهت بررسی آثار منفی تغییرات کلسیم، ویتامین D و پاراتورمون تغییرات دانسیته استخوانی بیماران در طی زمان بررسی شود.

انجام مطالعات بیش تر جهت بررسی عوارض استخوانی کاهش ویتامین D و کلسیم سرم در مصرف القاء کننده های آنزیمی، تاثیر تغییرات مینرال های سرم بر کنترل حملات صرع و علت افزایش هورمون پاراتیروئید در مصرف داروی والپورات و تاثیر بر دانسیته استخوانی ضروری به نظر می رسد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه بیماران شرکت کننده در این طرح تقدیر و تشکر می شود.

## References

- Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int*. 2007; 18(2):129-142.
- Maryam S, Parviz B. Depression in children and adolescents with epilepsy: a 15 year research review of prevalence, and demographic and seizure related correlates. *Iran J Pediatr*. 2013; 23(1):1-7.
- Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Davidian H, Mohammadi M, Norouzian M. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure*. 2006; 15(7):476-482.
- Hahn T. Steroid and drug-induced osteopenia. In: M.J. Favus, Editor, *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* (2nd ed.). Raven Press, New York (1993), 250-258.
- Hahn T, Birge S, Scharp C, Avioli L. Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 1972; 51 (4): 741-748.
- Matheson RT, Herbst JJ, Jubiz W, Freston Jw, Tolman KG. Absorption and biotransformation of cholecalciferol in drug-induced osteomalacia. *J Clin Pharmacol*. 1976; 16 (8-9): 426-432.
- Misra A, Aggarwal A, Singh O, Sharma S. *Pediatr Neurol*. Effect of carbamazepine therapy on vitamin D and parathormone in epileptic children. 2010; 43(5): 320-324.
- Mosekilde L, Melsen F. Dynamic differences in trabecular bone remodeling between patients after jejunoileal bypass for obesity and epileptic patients receiving anticonvulsant therapy. *Metab Bone Dis Relat Res*. 1980; 2, 77-82.
- Pack AM, Morrell MJ. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2001; 15 (8): 633-642.
- Ali FE, Al-Bustan MA, Al-Busairi WA, Al-Mulla FA. Loss of seizure control due to anticonvulsant-induced hypocalcemia. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(6):1002-1005.
- Sheth RD. Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. *Neurology*. 2004; 63 (10 Suppl 4): S24-29.
- Kim SH, Lee JW, Choi KG, Chung HW, Lee HW. A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Behav*. 2007; 10 (2): 291-295.
- 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. *Child Neurol*. 2006; 21 (3): 205-209.
- Kulak CA, Borba VZ, Bilezikian JP, Silvado CE, Paola Ld, Boguszewski CL. Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62 (4): 940-948.
- Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Javadi E, Sedaghat M, Pajouhi M, et al. Vitamin D deficiency and causative

- factors in the population of Tehran. BMC Public Health. 2004 ; 4:38.
16. Erbayat Altay E, Serdaroğlu A, Tümer L, Gücüyener K, Hasanoğlu A. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13 (7): 933-939.
  17. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, Ohshima Y, Hiraoka M, Shigematsu Y, et al. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term anti-epileptic drug therapy. *Pediatr Int.* 2002; 44 (4): 247-253.
  18. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995; 332 (12): 767-773.
  19. Brämswig S, Zittermann A, Berthold HK. Carbamazepine does not alter biochemical parameters of bone turnover in healthy male adults. *Calcif Tissue Int.* 2003; 73 :356-360.
  20. Lamberg-Allardt C, Wilska M, Saraste KL, Grönlund T. Vitamin D status of ambulatory and nonambulatory mentally retarded children with and without carbamazepine treatment. *Ann Nutr Metab.* 1990; 34 (4): 216-220.
  21. Boluk A, Guzelipek M, Savli H, Temel I, Ozişik HI, Kaygusuz A. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. *Pharmacol Res.* 2004; 50 (1): 93-97.
  22. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58 (6):1003-1009.
  23. Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med.* 2004; 71 Suppl 2: S42-48.
  24. Christiansen C, Rodbro P, Sjo O. "Anticonvulsant action" of vitamin D in epileptic patients? A controlled pilot study. *Br Med J.* 1974; 2 (5913): 258-259.
  25. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr.* 1995; 127 (2): 256-262.
  26. Ecevit C, Aydoğan A, Kavakli T, Altinöz S. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr Neurol.* 2004; 31 (4): 279-282.