

Epilepsi Hastalarında Karbamazepin veya Valproik Asit Kullanımının Kemik Metabolizmasına Etkisi

The Effect of Valproic Acid or Carbamazepine at Bone Metabolism in Epileptic Patients

Yılmaz ÇETİNKAYA,¹ Hayrünnisa SEZİKLİ,² Duygu EKMEKÇİ,¹ Zeynep BAŞTUĞ GÜL,¹ Kemal TUTKAVUL,¹ Hülya TİRELİ¹

¹Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul;

²Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, Kocaeli

Özet

Amaç: Bu çalışmada, uzun süre karbamazepin ve valproik asit kullanan epileptik hastalarda, tedavinin kemik metabolizması üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya en az bir yıl süreyle karbamazepin ya da valproik asit monoterapisi alan olgular ve sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastaların ve kontrollerin serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve osteokalsin düzeyleri ile idrarda deoksipiridin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Karbamazepin monoterapisi alan hasta grubunda kontrol grubuna oranla alkalen fosfataz düzeyi anlamlı olarak yükseldi. Valproik asit monoterapisi alan hasta grubunda ise kontrol grubuna oranla kalsiyum, fosfor ve osteokalsin düzeyleri anlamlı olarak yükseldi. Karbamazepin ve valproik asit monoterapisi alan hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında idrarda kemik yıkımı için spesifik bir markır olan deoksipiridin ile anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç: Kemik metabolizması bozukluğunun en önemli sonucu osteoporoz, osteomalazi ve kırıklardır. Kronik valproik asit kullanımı sonrası kemik metabolizmasının etkilenmesi ile kırık riskinde artış mevcuttur.

Anahtar sözcükler: Karbamazepin; kemik metabolizması; valproik asit.

Summary

Objectives: In this study, we evaluated the effects of the chronic use of carbamazepine and valproic acid on the bone metabolism in patients with epilepsy.

Methods: We measured serum levels of calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, osteocalcin, and urinary deoxypyridinoline in normal controls and in epilepsy patients taking carbamazepine or valproic acid as monotherapy for at least one year.

Results: Alkaline phosphatase levels were significantly higher in carbamazepine group when compared to controls. Calcium, phosphorous and osteocalcin levels were significantly elevated in the valproic acid group as compared with controls. Deoxypyridinoline is specific marker of bone resorption and osteoclastic activity which is excreted unmetabolized in urine. Deoxypyridinoline levels did not differ significantly among the patient versus control groups.

Conclusion: The most important results of the bone metabolism disorder are osteoporosis, osteomalacia and fractures. The risk of fractures may increase in epilepsy patients on valproic acid treatment, because the bone metabolism is inversely affected from the chronic use of this drug.

Key words: Carbamazepine; bone metabolism; valproic acid.



Giriş

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin ani, tekrarlayıcı, artmış hipereksitabilitesinden kaynaklanan, sıklıkla spontan olarak izlenen ve değişik etiyolojilere bağlı olarak ortaya çıkan kronik bir hastalıktır.^[1]

Epilepsi, çocukluk çağında görülen iyi gidişli epilepsiler dışında genellikle remisyona girmeyen kronik bir hastalıktır ve bu yüzden hastalar uzun süreli antiepileptik ilaç kullanmak zorundadırlar.

Günümüzde kullanılmakta ve geliştirilmekte olan antiepileptik ilaçların merkez sinir sistemi, kemik iliği, bağ dokusu, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, endokrin ve immün sistemler üzerine olan yan etkilerine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Ayrıca bu ilaçların kemik metabolizması üzerine yan etkileri de araştırılmış olup farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Antiepileptik ilaçların uzun yıllar etkin dozlarda ya da birlikte kullanımları önemli yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Birçok kronik yan etki yıllar boyunca tanınamamakta ve bazı olası toksisite durumlarında net bir yaklaşım ortaya konamamaktadır. Antiepileptik kullanımı sırasında akut dönemde ortaya çıkan yan etkiler daha çok hipersensitivite reaksiyonları ya da dozla ilişkiliyken, kronik yan etkiler birçok şekilde ortaya çıkabilmekte ve saptanması güç olabilmektedir.^[2]

Karbamazepin kullanımı sırasında görülen başlıca yan etkiler bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı, iştahsızlık, diyare ve bazen kabızlık gibi gastrointestinal belirtilerdir. Hastaların %5-10 kadarında asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği tespit edilmiştir. Bu ilacın kullanımı sırasında ağızda kuruma, midriyazis, yakın görmede bozulma, idrar retansiyonu gibi antikolinerjik yan etkiler de görülebilir. Dozla ilişkili olarak uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi, çift görme, görme bulanıklığı ve nistagmus görülebilir. Yaşlı hastalarda ise uzun süre karbamazepin kullanımı sonrası mental ve motor yavaşlama ortaya çıkabilir. Dozdan bağımsız olarak bu ilaç, özellikle çocuklarda psikiyatrik bozukluklar, tik, distoni ve epileptik nöbetlerde kötüleşmeye neden olabilir. Allerjik cilt lezyonları başlangıçta hastaların %5'inde görülür. Karbamazepine bağlı olan bazı cilt reaksiyonları ciddidir; eritroderma, ekfoliyatif dermatit, toksik pustuloderma, Stevens-Johnson reaksiyonu ve toksik epidermal nekroliz görülebilir. Bu ilacın lökopeni,

trombositopeni, agranülositoz ve aplastik anemi yapabildiği de bildirilmektedir. Uzun süre kullanılması uygunsuz vazopressin salgılanmasına ve buna bağlı su retansiyonuna ve dölüsyonel hiponatremiye neden olabilir. Karbamazepin nadiren hipertansiyon, sol ventrikül yetersizliği ve kardiyovasküler kollaps gibi kalp damar bozukluklarına yol açabilir.^[3]

Bir diğer majör antiepileptik olan valproik asit kullanımı sırasında gastrointestinal yan etki olarak dispepsi, bulantı, kusma görülebilir. Dozla ilişkili olarak geçici karaciğer enzim yükseklikleri dışında, valproik asitin dozdan bağımsız hepatotoksik etkileri vardır. Antiepileptikler arasında özellikle bu ilacın kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir.^[4] Dozla ilişkili olarak ilacın diğer yan etkileri arasında tremor, uyuşukluk, ataksi, hirsutizm saç dökülmesi ve saç renginin değişimi sayılabilir. Yirmi yaş altında tedaviye başlanan hastalarda daha sık olmak üzere polikistik over, hiperandrojenemi, menstrüel disfonksiyon bildirilmiştir.^[5] Hematolojik yan etkiler olarak dozla ilişkili trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu ve lökopeni sayılmakta, dismorfizm, nöral tüp defektleri ve multipl malformasyon gibi teratojenik etkilerde görülebilmektedir. Gebeliğin ilk dönemlerinde valproik asit kullanımının %1-2 oranında nöral tüp defektleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[6]

Kemik vücut için bir destek dokusudur; kraniyum, pelvis ve toraks içindeki yapıları korur; eklem ve kasın yapışma noktaları ile hareketi sağlar; kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum gibi esansiyel iyonlar için depo işlevi görür.^[7] Kemikğin dayanıklılığı birçok faktöre bağlı olup, kemik yoğunluğunun kütlesi, mikro ve makro-mimari yapısı, materyal özellikleri ve kemik döngüsünün hızı kemikğin kalitesini etkilemektedir. Kemiklerde en fazla bulunan mineral olması sebebiyle kalsiyum, kemikğin sağlamlığını belirleyen en önemli değişkendir. Bu sebeple kalsiyum alımında değişkenlik olması kemik yapısında bozulma meydana getirir. Parathormon, kalsitonin ve 1.25 dihidroksi vitamin D3 (1.25-[OH] 2 Vit D3) kalsiyum ve fosfor dengesini düzenleyen hormonlardır. Fosfat vücutta yapısal ve metabolik işlevler için gereklidir. %80-85'i iskelette, %10'u hücre içinde bulunur.^[8] Alkali fosfataz enziminin de mineralizasyon olaylarında önemli rolü vardır. Kemik yıkımından çok kemik yapımını yansıtır.^[9] Minerilizasyonda rolü olduğu düşünülen osteokalsin ise osteoblastlarca kemik formasyonu sırasında sentezlenen ve kemik matriksine yerleştirilen bir peptittir. Kemik yıkımının arttığı durumlarda osteokalsin artar, kemik yıkımının azaldığı durumlar ise azalır. Piridinolin ve deoksipiridinolin ekstrasellüler matriksteki

kollajeni stabilize eden indirgeyici olmayan çapraz bağlardır. Hem piridinolin hem de deoksipiridinolinin major deposu kemik bileşenidir. İdrarda deoksipiridinolin atılımı kemik rezorbsiyonunu yansıtmaktadır. Kemik kollajen degradasyonu için spesifik bir belirteçtir.

Kronik olarak difenilhidantoin, fenobarbital, pirimidon ve karbamazepin gibi antikonvulsanların tek tek veya kombine kullanımları doza bağımlı olarak kalsiyum ve vitamin D metabolizmasında değişiklikler oluşturur. Sitokrom P450 enzim aktivitesini indükleyen bu grup antikonvulsanlar 1.25 (OH) 2 vit D ve 25 (OH) D katabolizmasını hızlandırarak biyolojik olarak inaktif polar metabolitlere dönüşümü artırır. Sonuçta barsaktan kalsiyum emilimi azalır, serum fosfor düzeyi düşer ve sekonder hiperparatiroidi gelişir. Bu olgularda serum kalsiyum ve 25 (OH) D düzeyi düşük, serum ALP ve PTH ve idrar OH-prolini yüksektir.^[10]

Biz bu çalışmada, epileptik hastalarda uzun süre karbamazepin ve valproik asit kullanımının kemik metabolizması üzerine olan etkilerinin araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniği'nden takip edilmekte olup karbamazepin monoterapisi alan 29 (9 erkek 20 kadın, ortalama yaş: 29.05±10.7) olgu ve valproik asit monoterapisi alan 30 (11 erkek 19 kadın, ortalama yaş: 27.27±9.5) olgu alındı. Kontrol grubuna ise herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan 35 (13 erkek 22 kadın, ortalama yaş: 29.03±9.82) sağlıklı kişi alındı.

Karbamazepin grubunun ortalama ilaç kullanım süresi 60.63±88.94 ay, valproik asit grubunun 50.70±55.83 aydır, karbamazepin veya valproik asit kullanan olgularda, başka bir antiepileptik ilaç veya politerapi almayan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- 15-45 yaşları arasında olup, günlük aktivitelerini yapabiliyor olması.
- Normal diyetle beslenmesi.
- En az bir yıldır karbamazepin veya valproik asit kullanmakta olması.
- Kalsiyum metabolizmasını etkileyen başka ilaç almaması.
- Tiroid fonksiyon bozukluğunun olmaması.
- Karaciğer ve böbrek rahatsızlığının olmaması.
- Birden fazla antiepileptik ilaç kullanımının olmaması.
- Kadın hastaların premenapozal dönemde olmaları, menstrel sikluslarının düzenli olması ve oral kontraseptif ilaç kullanım öyküsünün olmaması.

Tüm gruplardan sabah açlıkta kan alınarak, serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, osteokalsin ve idrar alınarak deoksipiridinolin düzeylerine bakıldı.

Kontrol grubunda kemik ve mineral metabolizmasını etkileyen herhangi bir ilaç kullanım öyküsü yoktu. Kadınlar premenapozal dönemde ve düzenli bir sıklıkla sahiptiler. Hastalar ve kontrol grubundaki kişilerin hiçbiri vitamin D ve kalsiyum takviyesi almamakta olup aynı zamanda diyetel kalsiyum alımları arasında belirgin bir fark yoktu.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı.

Bulgular

Karbamazepin veya valproik asit monoterapisi alan hastalar ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Karbamazepin veya valproik asit monoterapisi alan olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldı. Valproik asit kullanan hastalarda kalsiyum, fosfor ve osteokalsin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tablo 1. Valproik asit ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Değişkenler	Valproik asit	Kontrol	p
Kalsiyum	9.53±0.41	9.28±0.26	0.004
Fosfor	3.93±0.53	3.68±0.60	0.025
Alkalin fosfat	63.13±20.61	63.93±18.71	0.818
Osteokalsin	13.20±6.95	7.15±3.96	0.000
Deoksipiridin	7.74±2.14	8.48±5.61	0.577

$p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 2. Karbamazepin ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Değişkenler	Karbamazepin	Kontrol	p
Kalsiyum	9.36±0.29	9.28±0.26	0.545
Fosfor	3.89±0.40	3.68±0.60	0.124
Alkalen fosfataz	81.42±31.25	63.93±18.71	0.035
Osteokalsin	11.56±13.18	7.15±3.96	0.208
Deoksipiridin	8.85±3.09	8.48±5.61	0.152

p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Valproik asit kullanan hastalarda alkalen fosfataz ve deoksipiridin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı farklılık yoktu (p>0.05) (Tablo 1).

Karbamazepin kullanan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; alkalen fosfataz düzeyleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu (p<0.05). Kalsiyum, fosfor, osteokalsin, deoksipiridin düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05) (Tablo 2).

Tartışma

Uzun süreli antikonvulsif ilaç kullanımının kalsiyum metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu üzerinde çok çeşitli etkilere sahip olduğu bildirilmektedir. Bu ilaçların etkisi ile gelişebilecek rahatsızlıklar osteopeni/osteoporoz, osteomalazi ve kemik kırıkları olarak belirtilmiştir ve uzun süreli antikonvulsif ilaç alan hastalarda osteomalazi sıklığı %10-30 olarak bildirilmiştir.^[10,11]

Kemik metabolizmasındaki değişiklikleri gösteren biyokimyasal parametrelerin araştırılması, antikonvulsif ilaçların kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine etki mekanizmalarının açıklanması yanı sıra, risk altındaki hastaların belirlenmesinde yardımcı olacaktır.^[10]

Antikonvulsif ilaçlar temel olarak hepatik mikst fonksiyonlu oksidaz enzim sistemini indükleyerek 1.25 (OH) 2 D'nin biyolojik olarak inaktif metabolitlere dönüşümünü artırır ve edinsel D vitamini eksikliğine yol açar. Buna bağlı hipokalsemi, alkalen fosfataz düzeyinde yükselme, parathormon seviyesinde artma meydana gelir.^[12-14] Hipokalseminin anti-epileptik ilaçlara bağlı olarak %3-30 arasında görülebileceği ve fosfat düzeyinin azaldığı belirtilmiştir.^[13] Alkalen fosfataz düzeyindeki artışın ise %40 oranında görülebileceği bildirilmiştir.^[15] Antikonvulsif ilaçların direkt olarak gastrointesti-

nal kalsiyum emilimini inhibe ettiği gösterilmiştir.^[16]

Yaptığımız çalışmada karbamazepin kullanan hastalarda serum kalsiyum düzeyinde farklılık olmadığını, alkalen fosfataz düzeyinin ise yüksek olduğunu gösterdik. Valproik asit kullanan hastalarda ise, kalsiyum düzeyinde artış olduğunu ve alkalen fosfataz düzeyinde farklılık olmadığını saptadık.

Antikonvulsif ilaçlardan özellikle fenobarbital, difenilhidantoin, primidon ve karbamazepin gibi karaciğerde enzim indüksiyonu yapan ilaçların vitamin D ve aktif metabolitlerin katabolizmasını artırdığı bilinmektedir.^[12,13,17] Nicholas ve ark.^[18] aktif epilepsisi olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada karaciğerde enzim indüksiyonu yapan antiepileptik ilaçların, enzim indüksiyonu yapmayanlara kıyasla daha yüksek kırık riskiyle ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir ve bu tür ilaç seçimi yaparken bu durumun göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmişlerdir.

Pack ve ark.,^[19] tek antiepileptik alan 93 premenopozal epileptik kadın hastada yaptıkları çalışmada fenitoin monoterapisi ile tedavi edilen grupta, karbamazepin, lamotrijin ve valproat tedavisi alan gruba oranla, belirgin femur başı kemik kaybı olduğunu göstermişlerdir.

Tjellesen ve ark.^[20,21] karbamazepin tedavisi alan 30 hasta da vitamin D düzeyini normal, serum kalsiyum konsantrasyonu azalmış ve alkalen fosfataz düzeyini yükselmiş olarak tespit etmişlerdir. Valproik asit, sitokrom P450 enzimini inhibe eder. Yapmış olduğumuz çalışmada ise karbamazepin grubunda kalsiyum seviyesi normaldi ve alkalen fosfataz düzeyi yüksekti, Tjellesen ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre kalsiyum düzeyi açısından farklılık gösteriyordu. Çalışmamızda da karbamazepin alan grupta alkalen fosfataz düzeyi yüksek bulunmakla birlikte, kalsiyum düzeyi Tjellesen ve ark.'nın çalışma sonuçlarından farklı şekilde, normal bulunmuştur.

Gough ve ark.^[22] valproik asit monoterapisi alan 22 erkek ve kadın hastada serum kalsiyum ve D vitamin düzeylerini normal olarak bulmuşlardır. Sato ve ark.^[11] valproik asit alan 49 erişkin hastanın serum kalsiyum ve vitamin D düzeylerinde düşüklük, kemik mineral yoğunluğunda azalma saptamışlardır. Verrotti ve ark.^[23] valproik asit monoterapisi alan idiopatik jeneralize epilepsi'li 20 erkek hastada yaptıkları bir çalışmada, tedavinin başlangıcından 12 ay sonra hem kemik oluşumunda hem de kemik yıkımında rol alan belirteçlerin belirgin olarak yükseldikleri ve böylece valproat monoterapisinin, epileptik post-pubertal erkeklerde kemik turnover'ında belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir.

Osteokalsin ise kemik yapımının spesifik bir indeksidir. Erbayat Altay ve ark.^[24] yaptığı bir çalışmada, uzun süreli karbamazepin kullanan hastalarda normal kemik yoğunluğu ölçümüne rağmen yüksek seviyelerde osteokalsin düzeyi saptandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda karbamazepin kullanan hastalarda osteokalsin düzeyi normal, valproik asit kullanan hastalarda ise bu değer yüksekti.

Biz çalışmamızda klasik antiepileptiklerden karbamazepin ve valproik asitin kemik metabolizması üzerine etkisini inceledik. Valproik asit kullanan hastalarda serum kalsiyum, fosfor ve osteokalsin düzeylerinde artış olduğunu belirledik. Karbamazepin kullanan hastalarda alkalen fosfataz yüksekliği dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını belirledik.

Saltık ve ark. karbamazepin ve valproik asit kullanmakta olan 4-15 yaşları arasındaki 36 epileptik hastada kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeylerinde kontrol grubuna göre farklılık olmadığını tespit etmişlerdir.^[16,25] Bizim çalışmamızda ise karbamazepin grubunda alkalen fosfataz, valproik asit grubunda ise kalsiyum, fosfor ve osteokalsin düzeyinde farklılıklar mevcuttu.

Kemik metabolizması bozukluğunun en önemli sonuçlarından biri kırıktır. Epilepsili hastaların yetersiz nöbet kontrolüne bağlı kırık riski yüksektir. Kırıklar özellikle omurga ve kalça kemiklerinde görülür. Antiepileptik ilaç kullanımına bağlı kemik metabolizmanın etkilenmesi ile kırık riskinde artış oluşur ve sıklıkla femur boynunda kırık görülür.^[13,16]

Sonuç olarak, bu çalışmada valproik asit kullanımının kemik metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir. Kemik yıkımını gösteren parametrelerin takip edilmesi ile osteoporoz, osteomalazi ve kemik kırıklarının önüne geçilebilir.

Kaynaklar

1. Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796-803.
2. Ochoa JG, Riche W. Antiepileptic drugs: an overview, *eMedicine Journal* 2004; Available at: URL: <http://www.emedicine.com/neuro/topic692.htm>.
3. Glauser TA, Graves NM. Phenytoin and fosphenytoin. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy principles and practice*. 3rd ed., Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2001. p. 853-69.
4. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2003;17(11):781-91.
5. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994;47(2):332-72.
6. Balfour AJ. Valproic acid: a review of its pharmacology and therapeutic potential in indications other than epilepsy. *CNS Drugs* 1994;2(2):144-73.
7. Steven B, Dirk V. Implications of bone microarchitecture. A closer at bone osteoporosis risk. *Prevention and Therapy* 2002;11-20.
8. Ünlu A. Kalsiyum metabolizması. *MEU Tıp Fakültesi Dergisi* 2001;21(4):498-504.
9. Hüsrev H. Osteoporoz tanı ve ayırıcı tanı. *Endokrinolojide Yönelimler* 1998;7(2):76-80.
10. Yürekli V, Akkuş S. Uzun süreli antiepileptik tedavisine bağlı osteomalazi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;12(2):34-7.
11. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001;57(3):445-9.
12. Kozanoğlu E, Sarpel T, Guzel R, Goncu K, Alparslan N. Uzun süreli antikonvulzan ilaç kullanımının kemik mineral dansitesi üzerine etkileri. *Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1996;2(21) 96-101.
13. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 2:S24-9.
14. 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):1003-9.
15. Ali II, Schuh L, Barkley GL, Gates JR. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density. *Epilepsy Behav* 2004;5(3):296-300.
16. Saltık S, İşguven P, Erguven M, Dursun F, Ozlu S. Evaluation of bone metabolism in children receiving carbamazepin and valproic acid. [Article in Turkish] *Epilepsi* 2005;11(2-3):77-82.
17. Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR. Serum 25-hydroxycalsiferol levels and bone mass in children on chronic anticonvulsant therapy. *N Eng J Med* 1975;292:550-4.

18. Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, Grieve AP, Gulliford MC. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: cohort study using the general practice research database. *Seizure* 2013;22(1):37-42.
19. Pack AM, Morrell MJ, Randall A, McMahon DJ, Shane E. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008;70(18):1586-93.
20. Tjellesen L, Nilas L, Christiansen C. Does carbamazepine cause disturbances in calcium metabolism in epileptic patients? *Acta Neurol Scand* 1983;68(1):13-9.
21. Tjellesen L, Gotfredsen A, Christiansen C. Effect of vitamin D2 and D3 on bone-mineral content in carbamazepine-treated epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1983;68(6):424-8.
22. Gough H, Goggin T, Bissessar A, Baker M, Crowley M, Callaghan N. A comparative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs, UV exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in out-patients with epilepsy. *Q J Med* 1986;59(230):569-77.
23. Verrotti A, Agostinelli S, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. A 12-month longitudinal study of calcium metabolism and bone turnover during valproate monotherapy. *Eur J Neurol* 2010;17(2):232-7.
24. 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):933-9.
25. Akin R, Okutan V, Sarici U, Altunbas A, Gökçay E. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998;19(2):129-31.