

تاثیر داروهای ضد تشنج بر وضعیت ویتامین D کودکان صرعی

دکتر سیامک شیوا^{۱*}، فوق تخصص غدد کودکان؛ دکتر محمد برزگر^۱، فوق تخصص اعصاب کودکان

۱. گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۸/۱۵؛ بازنگری: ۸۶/۲/۶؛ پذیرش: ۸۶/۴/۳۱

خلاصه

هدف: از آنجایی که صرع و اختلالات تشنجی و به تبع آن مصرف داروهای ضد تشنج در گروه سنی کودکان بیشتر از بزرگسالان می‌باشد، این مطالعه به منظور بررسی وضعیت ویتامین D و کلسیم در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج و ارزیابی تأثیر این داروها بر متابولیسم ویتامین D و کلسیم در این گروه سنی انجام گرفت.

روش مطالعه: با روش نمونه‌گیری آسان از میان مراجعین به کلینیک اعصاب کودکان در فاصله زمانی تیر ماه ۸۴ تا خرداد ماه ۸۵ تعداد ۶۰ کودک و نوجوان صرعی تحت درمان که شرایط ورود به مطالعه را داشتند انتخاب شدند. سی کودک و نوجوان سالم که از نظر سنی و جنسی با گروه بیماران متناسب بودند بعنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. سطوح سرمی 25OHD_3 ، کلسیم و آلکالین فسفاتاز دو گروه با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: تفاوت قابل توجهی بین دو گروه از نظر سطوح سرمی 25OHD_3 ($P<0/001$)، کلسیم ($P<0/001$) و آلکالین فسفاتاز ($P<0/001$) مشاهده شد. در ۱۰٪ بیماران سطح سرمی 25OHD_3 کمتر از حداقل مقدار طبیعی بود. بین طول مدت مصرف دارو و سطح سرمی 25OHD_3 یک رابطه معکوس مشاهده شد ($r=0/345$ ، $P=0/011$).

نتیجه‌گیری: درمان با داروهای ضد تشنج در کودکان و نوجوانان باعث کاهش سطح سرمی 25OHD_3 و کلسیم شده، متابولیسم استخوان را افزایش می‌دهد. هر چه مدت مصرف دارو طولانی‌تر شود، میزان این کاهش بیشتر خواهد بود.

واژه‌های کلیدی: داروی ضد تشنج؛ تشنج؛ ویتامین D؛ صرع؛ کودکان

مقدمه

از آنجایی که شیوع اختلالات تشنجی و صرع در رده سنی کودکان بیشتر از بزرگسالان می‌باشد، داروهای ضد تشنج نیز در این گروه سنی بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها به ویژه فنی‌توئین، فنوباریتال و کاربامازپین محرک‌های قوی برای آنزیم‌های میکروزومال کبدی بوده و از این طریق ممکن است روی متابولیسم بسیاری از مواد آگزوژن و اندوژن (از جمله ویتامین D) تأثیر گذار باشند.

در مطالعه‌ای در بیماران عقب مانده ذهنی سطح سرمی کلسیم و 25OHD_3 در مصرف کنندگان کاربامازپین نسبت به گروه بدون درمان به‌طور قابل توجهی پایین و سطح سرمی آلکالین فسفاتاز به‌طور چشمگیری بالا بود که با مصرف مکمل

ویتامین D در کودکان دریافت کننده کاربامازپین تفاوت‌ها از بین رفت.^[۱] همچنین سطح سرمی کلسیم و ویتامین D در بیماران مونث دریافت کننده فنوباریتال و فنی‌توئین پایین‌تر بوده است. که با مصرف دوزهای بیشتر از دوزهای فیزیولوژیک ویتامین D این کمبود برطرف می‌شود.^[۲] collins و همکارانش نیز نشان دادند که بیماران تحت درمان با داروهای ضد تشنج روزانه به ۴۰۰-۴۰۰ واحد ویتامین D نیاز دارند.^[۳]

بیشتر مطالعات انجام شده در این زمینه بر روی بزرگسالان بوده که به بررسی وضعیت کلسیم و ویتامین D و نیز نرمی استخوان در این بیماران پرداخته‌اند. این بررسی‌ها اغلب نتایج مشابهی داشته‌اند و بیانگر پایین بودن کلسیم و ویتامین D و نیز افزایش میزان نرمی استخوان در این گروه بیماران بوده‌اند.^[۴-۹]

متغیرهای کیفی با تست مجذور کای و متغیرهای کمی با T-test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. جهت بررسی رابطه بین طول مدت مصرف دارو با سطح سرمی 25OHD₃ از تست آماری همبستگی استفاده شد. همه آنالیزها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۲ صورت گرفت. متغیرهای کیفی بصورت درصد و متغیرهای کمی بصورت متوسط (انحراف معیار) بیان شدند. در این مطالعه $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

گروه بیماران شامل ۶۰ کودک و نوجوان، ۳۸ پسر (۶۳/۳٪) و ۲۲ دختر (۳۶/۷٪) بودند محدوده سنی آنان یک سال تا ۱۵ سال و میانگین سنی ۷/۵ (انحراف معیار ۳/۷) سال بود. گروه کنترل شامل ۳۰ کودک و نوجوان، ۱۵ پسر (۵۰٪) و ۱۵ دختر (۵۰٪) بودند که میانگین سنی آنها ۶/۶ (انحراف معیار ۳/۹) سال بود (محدوده یک سال تا ۱۶ سال). تفاوت معنی داری بین گروه بیماران با گروه کنترل از نظر سنی و جنسی وجود نداشت. (به ترتیب $P = 0.03$ و $P = 0.02$).

تعداد ۲۷ بیمار منوترپی و ۳۳ بیمار پلی ترپی دریافت می کردند. میانگین مدت مصرف دارو در گروه منوترپی ۳/۴ (۲/۸) سال و در گروه پلی ترپی ۲/۰ (۱/۱) سال بود ($P = 0.03$). جدول یک تعداد و درصد بیماران با در نظر گرفتن نوع دارو یا داروهای

جدول ۱- فراوانی بیماران با توجه به نوع دارو(های) دریافتی

تعداد بیماران(٪)	دارو(های) دریافتی
۱۴ (۲۳/۳)	فنوباریتال
۶ (۱۰)	کاربامازپین
۱ (۱/۷)	فنی توئین
۶ (۱۰)	والپرات سدیم
۴ (۶/۷)	فنوباریتال + کاربامازپین
۶ (۱۰)	کاربامازپین + والپرات سدیم
۸ (۱۳/۳)	فنوباریتال + والپرات سدیم
۴ (۶/۷)	فنوباریتال + کاربامازپین + والپرات سدیم
۲ (۳/۳)	فنوباریتال + فنی توئین + والپرات سدیم
۳ (۵)	فنوباریتال + کاربامازپین + فنی توئین
۴ (۶/۷)	فنوباریتال + فنی توئین
۲ (۳/۳)	فنی توئین + والپرات سدیم
۶۰ (۱۰۰)	جمع

مطالعات معدودی نیز این نتایج را تایید نکرده‌اند. به طور مثال در مطالعه Fogelman و همکارانش در افراد بزرگسال صرعی که بطور متوسط ۱۵ سال سابقه دریافت داروی ضد صرع را داشتند اگرچه معدودی تغییرات بیوشیمیایی مشاهده شد ولی هیچ موردی از نرمی استخوان وجود نداشت.^{۱۰،۱۱}

در شرایط جغرافیائی استان آذربایجان شرقی در شمال غرب کشور و با وضعیت تغذیای موجود، با وجود این که مکمل ویتامین D در دو سال اول زندگی به همه کودکان داده می شود هنوز هم ریکتز و هیپوکلسمی و عوارض آنها یکی از مشکلات بهداشتی و درمانی می باشد. با توجه به مصرف بالای داروهای ضد صرع در کودکان آگاهی از نوع تاثیر این داروها بر محور ویتامین D و کلسیم و دانستن کم و کیف این تاثیرات کمک خواهد کرد تا بتوانیم با اقدامات لازم از بروز بیشتر ریکتز و هیپوکلسمی در این کودکان پیشگیری نمائیم. بدین لحاظ این مطالعه جهت بررسی وضعیت ویتامین D و کلسیم در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج و ارزیابی تأثیر این داروها بر متابولیسم ویتامین D و کلسیم در این کودکان انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مورد- شاهد در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج از تیر ماه سال ۸۴ تا خرداد ماه سال ۸۵ انجام شد. با روش نمونه گیری آسان تعداد ۶۰ کودک صرعی تحت درمان با داروهای ضد تشنج از میان مراجعین به کلینیک فوق تخصصی اعصاب کودکان که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند انتخاب شدند. به طور همزمان تعداد ۳۰ کودک سالم که از نظر سنی و جنسی با گروه بیماران متناسب بودند و هیچ دارویی دریافت نمی کردند به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ۱- مصرف حداقل یک داروی ضد تشنج در ۶ ماه اخیر، ۲- نداشتن بیماری زمینه‌ای که بر متابولیسم ویتامین دی و کلسیم تأثیر گذار باشد، ۳- عدم مصرف دارو یا داروهایی که بر متابولیسم کلسیم و ویتامین D تأثیر دارند، ۴- عدم دریافت ترکیبات ویتامینی خوراکی یا تزریقی حاوی ویتامین D در ۶ ماه اخیر.

پس از ویزیت اولیه، تکمیل پرسشنامه و اخذ رضایت شفاهی کودکان و والدین آنها، نمونه گیری خون وریدی جهت بررسی- های آزمایشگاهی به عمل آمد. اندازه گیری کلسیم تام و آلکالن فسفاتاز با دستگاه اتوآنالیزر و اندازه گیری 25OHD₃ با روش کمیلومینسانس با استفاده از کیت ساخت شرکت Liaison آمریکا انجام گرفت. محدوده طبیعی سطح سرمی 25OHD₃ ۹/۵ تا ۵۲ نانوگرم در میلی لیتر در نظر گرفته شد. بیمارانی که دچار کمبود ویتامین D بودند با ویتامین D تزریقی درمان شدند. در پایان مطالعه داده‌های بدست آمده جمع بندی شده

جدول ۲- مقایسه میانگین (و انحراف معیار) پارامترهای مورد مطالعه بین گروه بیماران و گروه کنترل و همچنین گروه‌های درمانی (مونوتراپی و پلی تراپی) و گروه‌های جنسی (دختر و پسر) بیماران

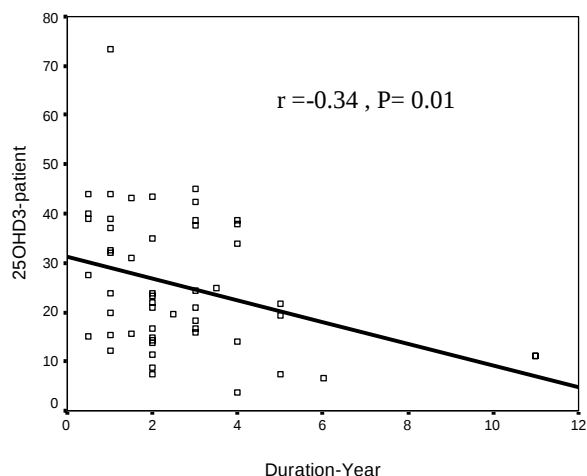
پارامترها	میانگین و انحراف معیار 25OHD ₃ (ng/ml)	میانگین و انحراف معیار کلسیم (mg/dl)	میانگین و انحراف معیار آلکالین فسفاتاز (IU/L)
گروه‌های مورد مطالعه			
گروه بیمار	۲۴/۸ (۱۳/۳)	۹/۴ (۰/۵)	۸۲۲ (۲۹۷)
گروه کنترل	۴۹/۲ (۱۹/۲)	۱۰/۰ (۰/۶)	۵۷۵ (۱۸۲)
P value	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
گروه‌های درمانی			
گروه مونوتراپی	۲۵/۳ (۱۰/۹)	۹/۴ (۰/۴۸)	۷۹۰ (۲۱۸)
گروه پلی تراپی	۲۴/۴ (۱۵/۲)	۹/۵ (۰/۵۳)	۸۴۹ (۳۵۰)
P value	۰/۸	۰/۳	۰/۴
گروه جنسی (بیماران)			
پسران	۲۵/۱ (۱۱/۰)	۹/۴۷ (۰/۵۲)	۸۵۳ (۲۷۴)
دختران	۲۴/۳ (۱۶/۸)	۹/۴۳ (۰/۵۰)	۷۷۰ (۳۳۳)
P value	۰/۸	۰/۸	۰/۳

بین مقادیر این پارامترها در گروه مونوتراپی با پلی تراپی و همچنین پسران با دختران اختلاف معنی دار مشاهده نشد. همچنین همبستگی معکوسی بین سطح سرمی 25OHD₃ و مدت مصرف دارو مشاهده شد که از نظر آماری نیز معنی‌دار بود ($r=-0.34$, $P=0.01$) (نمودار یک).

بیمارانی که فقط والپروات دریافت می‌کردند در مقایسه با بیمارانی که فقط کاربامازپین یا فنوباریتال می‌گرفتند از نظر 25OHD₃، کلسیم و آلکالین فسفاتاز تفاوت معنی داری نداشتند (برای همه موارد $P>0.05$).

دریافتی در زمان انجام مطالعه را نشان می‌دهد. کمترین مدت دریافت دارو ۶ ماه و بیشترین آنها ۱۱ سال با میانگین ۲/۶ (انحراف معیار ۲/۱) سال بود.

جدول ۲ مقادیر حداقل، حداکثر و میانگین سطح سرمی کلسیم، آلکالین فسفاتاز، 25OHD₃ و نتایج مقایسه آماری آنها را بین گروه بیماران با گروه کنترل، گروه مونوتراپی با پلی تراپی و دختران با پسران در گروه بیماران نشان می‌دهد. همانگونه که در جدول نشان داده شده است فقط اختلاف بین مقادیر پارامترهای مورد مطالعه در گروه بیماران با گروه کنترل معنی دار بود ولی



نمودار ۱- رابطه سطح سرمی 25OHD₃ با طول مدت مصرف دارو

بحث

وضعیت طبیعی ویتامین D، کلسیم و متابولیسم استخوان در کودکان و نوجوانانی که همواره در حال رشد هستند از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد. عوامل متعددی می‌توانند در کمبود ویتامین D و در نتیجه اختلال در متابولیسم کلسیم و استخوان نقش داشته باشند که تیره بودن پوست، تماس ناکافی با نور خورشید و عدم دریافت ویتامین D تکمیلی از آن جمله هستند.^[۱۱] در مطالعات متعددی اثرات داروهای ضد تشنج بر روی مواد مختلف اگزوژن و اندوژن بررسی شده‌اند. شیوا و همکارانش نشان دادند که مصرف این داروها در کودکان بر تست‌های عملکرد تیروئید موثر بوده و سطح تیروکسین سرم را در این کودکان کاهش می‌دهند.^[۱۲] اشرفی و همکارانش نیز نشان دادند که در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج سطح سرمی آلکالین فسفاتاز و پاراتورمون در مقایسه با گروه کنترل بالاتر می‌باشد.^[۱۳] Mintzer و همکارانش نیز نشان دادند که مصرف کاربامازپین و اکس کاربازپین باعث کاهش سطح سرمی 25OHD₃ در این بیماران می‌شود.^[۱۴] مطالعه ما نیز نشان داد مصرف داروهای ضد تشنج در کودکان و نوجوانان باعث کاهش سطح سرمی 25OHD₃ می‌شود و هر چه طول مدت مصرف دارو طولانی‌تر شود سطح سرمی 25OHD₃ بیشتر کاهش می‌یابد در حالی که جنسیت بیماران تاثیری بر شدت این کاهش ندارد.

اگرچه محتمل‌ترین مکانیسم برای کاهش سطح سرمی 25OHD₃ در این بیماران القاء سیستم آنزیمی P450 گزارش شده است^[۱۵، ۱۶] با این حال این مکانیسم یافته‌های توصیف شده در بیمارانی که داروهای دیگری از قبیل سدیم والپروات (مهار کننده سیستم آنزیمی P450) دریافت می‌کنند را توجیه نمی‌کند. بررسی ما نیز نشان داد که اثرات والپروات سدیم به همان اندازه اثرات کاربامازپین و فنوباریتال می‌باشد. بعلاوه همه مطالعات انجام شده، کاهش ویتامین D را ثابت نکرده‌اند و شواهد بالا بودن متابولیسم استخوان بدون رابطه با کمبود ویتامین D نیز در این بیماران یافت شده است.^[۱۵، ۱۷، ۱۸] بنابراین این به نظر می‌رسد مکانیسم‌های دیگری غیر از القاء سیستم آنزیمی P450 نیز دخیل باشند.

در مطالعه حاضر بین 25OHD₃، کلسیم و آلکالین فسفاتاز بیماران تحت منوتراپی با بیماران پلی تراپی تفاوت معنی داری پیدا نشد. در حالی که در مطالعات دیگر نشان داده شده که پلی تراپی در مقایسه با منوتراپی اختلالات بیشتری را در متابولیسم استخوان ایجاد می‌کند.^[۱۹، ۲۰، ۲۱] این عدم وجود اختلاف در مطالعه ما احتمالاً به این دلیل می‌باشد که میانگین مدت مصرف دارو در گروه منوتراپی به طور معنی داری بیش از گروه پلی

تراپی بود. به عبارت دیگر احتمالاً در گروه منوتراپی طولانی بودن مدت درمان باعث افت بیشتر 25OHD₃ و در نتیجه چشمگیر نبودن اختلاف آن با گروه پلی تراپی شده است. چرا که این مطالعه نشان داد هر چه طول مدت مصرف دارو بیشتر باشد سطح سرمی 25OHD₃ بیشتر کاهش می‌یابد.

در مطالعه ما میزان کلسیم بیماران بطور قابل توجهی کمتر از گروه کنترل بود. با توجه به اینکه هیپوکلسمی از علل متابولیک شایع تشنج در کودکان می‌باشد چنانچه در کودکان صرعی این مسئله مورد توجه قرار نگیرد ممکن است هیپوکلسمی ناشی از مصرف داروهای ضد صرع کنترل تشنج این بیماران را دچار مشکل نماید. اگرچه به قیمت بالا رفتن متابولیسم استخوان تا حدودی این هیپوکلسمی جبران شده و میانگین کلسیم بیماران علیرغم پایین بودن نسبت به گروه کنترل همچنان در محدوده طبیعی باقی مانده است. بیشتر به نظر می‌رسد که پایین بودن کلسیم این بیماران ناشی از کاهش ویتامین D باشد، اما مکانیسم‌های دیگری نیز مطرح شده‌اند که اثرات مهاری این داروها بر روی جذب روده‌ای کلسیم^[۲۲] و پاسخ سلولی به پاراتورمون^[۲۳] از آن جمله می‌باشند.

بالا بودن آلکالین فسفاتاز بیماران در مقایسه با گروه کنترل در مطالعه حاضر نشان دهنده افزایش فعالیت استخوان سازی در این بیماران می‌باشد. آلکالین فسفاتاز شایع‌ترین مارکری است که در مطالعات برای بررسی استخوان سازی استفاده شده و هم در کودکان و هم در بزرگسالانی که تحت درمان با داروهای ضد تشنج بودند میزان آن بالا بوده است.^[۱۵، ۲۴، ۲۵]

نتیجه گیری

به منظور کنترل مطلوب کودکان صرعی و پیشگیری از ریکتز و اختلال رشد و عوارض ناشی از هیپوکلسمی در این کودکان پیشنهاد می‌شود این کودکان هر ۳ تا ۶ ماه از نظر سطح سرمی 25OHD₃، کلسیم و آلکالین فسفاتاز مورد ارزیابی و در صورت نیاز تحت درمان مناسب قرار گیرند. همچنین در شرایط آب و هوایی، تغذیه‌ای و فرهنگی اجتماعی استان آذربایجان شرقی که یک منطقه کوهستانی بوده و تماس کافی با نور آفتاب در طول سال محدود می‌باشد، کودکان و نوجوانانی که دارو یا داروهای ضد تشنج دریافت می‌کنند با گذشت زمان دچار کاهش ویتامین D، افت کلسیم سرم و همچنین افزایش فعالیت استخوان سازی می‌شوند که لازم است از طرف پزشکان معالج این بیماران مورد توجه قرار گیرند.

Antiepileptic Drugs Effect on Vitamin D Status of Epileptic Children

S Shiva*¹, MD; M Barzegar¹, MD

1. Department of Pediatrics, Tabriz University of Medical Sciences, IR Iran

Received: 04/11/06; Revised: 25/04/07; Accepted: 20/07/07

Abstract

Objective: As epilepsy and seizure disorders are common in children, antiepileptic drugs are used more commonly in this age group than in adults. This study was carried out in order to determine the vitamin D and calcium status of children receiving antiepileptic drugs and evaluation of effects of these drugs on vitamin D and calcium metabolism.

Material & Methods: Sixty epileptic children and adolescents visiting Children's Neurology Clinic who were taking antiepileptic drugs and had inclusion criteria were selected as simple sampling from July 2005 to June 2006. Thirty age and sex matched normal children and adolescents were considered as control group. Serum levels of 25OHD₃, calcium and alkaline phosphatase is compared between groups.

Findings: Serum levels of 25OHD₃ ($P<0.001$), calcium ($P<0.001$) and alkaline phosphatase ($P<0.001$) were significantly different between groups. Ten percent of patients had serum 25OHD₃ level below lower normal limit. There was a reverse correlation between duration of drug therapy and serum level of 25OHD₃ ($r = -0.345$, $P=0.011$).

Conclusion: Antiepileptic drug treatment in children results in reducing serum 25OHD₃ and calcium levels and increases bone turnover. With longer duration of treatment serum 25OHD₃ level decreases more.

Key Words: Antiepileptic drug; Vitamin D; Epilepsy; Seizure; Children

REFERENCES

1. Rajantie J, Lamberg-Allardt C, Wilska M. Dose carbamazepine treatment lead to a need of extra vitamin D in some mentally retarded children. *Acta Paediatr Scand*. 1984;73(3):325-8.
2. Davie MW, Emberson CE, Lawson DE, et al. Low plasma 25-hydroxy vitamin D and serum calcium levels in institutionalized epileptic subjects: associated risk factors, consequences and response to treatment with vitamin D. *Q J Med*. 1983;52(205):79-91.
3. Collins N, Maher J, Cole M, et al. A prospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-Hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiepileptic drug induced osteomalacia. *Q J Med*. 1991;78(286):113-22.
4. Tjellesen L, Christiansen C. Serum vitamin D metabolism in epileptic patients treated with 2 different anti-convulsants. *Acta Neurol Scand*. 1982;66(3):335-41.
5. Christiansen C, Rodbro P, Nielsen CT. Iatrogenic osteomalacia in epileptic children. A controlled therapeutic trial. *Acta Paediatr Scand*. 1975;64(2):219-24.
6. Pedrera JD, Canal ML, Carvajal J, et al. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy. *Euro J Clin Invest*. 2000;30(10):895-9.

* Correspondence Author;

Address: Children's Hospital, Sheshgelan Ave, Tabriz, IR Iran

E-mail: shivasiamak@yahoo.com

7. Nilsson OS, Lindholm TS, Ekmstedt E, et al. Fracture incidence and bone disease in epileptics receiving long-term anticonvulsant drug treatment. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1986;105(3):146-9.
8. Roodbro P, Christiansen C, Lund M. Subject symptoms in epileptic patients on anticonvulsant drugs. A controlled therapeutic trial on the effect of vitamin D. *Acta Neurol Scand.* 1975;52(2):87-93.
9. Christiansen C, Rodbro P, Sjo. Biochemical status in epileptic patients during treatment with vitamin D. A controlled therapeutic trial. *Acta Neurol Scand.* 1975;52(2):82-6.
10. Fogelman I, Gary JM, Gardne MD, et al. Do anticonvulsant drugs commonly induce osteomalacia? *Scott Med J.* 1982;27(2):136-42.
11. Delucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: A call for re-examining the role of dietary calcium intake in north American infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3539-45.
۱۲. شیوا س، اشرفی م ر، مصطفوی ف، و همکاران. اثر داروهای ضد تشنج بر تستهای عملکرد تیروئید. *مجله بیماریهای کودکان ایران.* ۱۳۸۲؛ ۱۳(۲): ۱۰۱-۱۰۶.
۱۳. اشرفی م ر، خوشحال دهمدار ف، ربانی ع، و همکاران. بررسی اثرات داروهای ضد تشنج بر متابولیسم استخوان. *مجله بیماریهای کودکان ایران.* ۱۳۸۴؛ ۱۵(۴): ۳۴۷-۳۵۲.
14. Mintzer S, Boppana P, Toguri J, et al. Vitamin D and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epileptia.* 2006;47(3):510-5.
15. Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, et al. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on anti-epileptic drugs. *J Bone Miner Res.* 1994;9(5):631-7.
16. Pack AM, Morrell MJ. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms, and therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2001;15(8):633-42.
17. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, et al. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58(6):1003-9.
18. Verrotti A, Greco R, Latini G, et al. Increased bone turnover in epileptic patients treated with carbamazepine. *Ann Neurol.* 2000;47(3):385-8.
19. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, et al. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurol.* 2002;58(9):1348-53.
20. Bouillon R, Reynaert J, Claes JH, et al. The effect of anticonvulsant therapy on serum levels of 25-hydroxyvitamin D, calcium, and parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975; 41(6): 1130-5.
21. Gough H, Bissessar A, Goggin T, et al. Factors associated with the biochemical changes in vitamin D and calcium metabolism in institutionalized patients with epilepsy. *Ir J Med Sci.* 1986; 155(6): 181-9.
22. Koch HV, Kratz D, von Herrath D. Influence of diphenylhydantoin and phenobarbital on intestinal calcium transport in the rat. *Epilepsia.* 1972;13(6):829-41.
23. Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR, et al. Serum 25-hydroxy calciferol levels and bone mass in children on chronic anti-epileptic therapy. *N Engl J Med.* 1975;292(16):550-4.
24. Gough h, Goggin T, Bissessar A, et al. A comparative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs, UV exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in outpatients with epilepsy. *Q J Med.* 1986;59(230):569-77.
25. O'Hare JA, Duggan B, O'Driscoll D, et al. Biochemical evidence for osteomalacia with carbamazepine therapy. *Acta Neurol Scand.* 1980;62(5):282-6.
26. Bogliun G, Beghi E, Crespi V, et al. Anticonvulsant drugs and bone metabolism. *Acta Neurol Scand.* 1986;74(4):284-8.