

بررسی اثرات داروهای ضد تشنج بر متابولیسم استخوان

دکتر محمود رضا اشرفی*؛ فوق تخصص اعصاب کودکان، دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر فهیمه خوشحال دهدار؛ دستیار کودکان، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علی ربانی؛ فوق تخصص غدد کودکان، استادگروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر نرگس سلاجقه؛ دکترای علوم آزمایشگاهی

دکتر عبدالمجید محمدیان نسب؛ دستیار کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اهواز

دکتر صدیقه شمس؛ استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمد تقی حقی آشتیانی؛ دانشیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر آریا ستوده؛ فوق تخصص غدد کودکان، استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

هدف: با توجه به گزارش‌های متعدد مبنی بر اثر سوء داروهای ضد تشنج بر متابولیسم استخوان، مطالعه حاضر به منظور بررسی این اختلال در کودکان و نوجوانان طراحی شد.

روش مطالعه: کودکان و نوجوانان ۴ تا ۱۵ ساله مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان که حداقل ۶ ماه تحت درمان با داروهای ضد تشنج قرار گرفته بودند با گروه شاهد در همین رده سنی از نظر متابولیسم استخوان مورد بررسی قرار گرفتند. جهت بررسی متابولیسم استخوان اندازه‌گیری کلسیم، فسفر، آلکالن فسفاتاز و هورمون پاراتیروئید بر روی سرم بیماران و گروه شاهد انجام شد.

یافته‌ها: در یک دوره ۲۰ ماهه ۱۱۹ بیمار و ۱۱۹ شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. سطح سرمی کلسیم در ۹۶/۶٪ و فسفر در ۹۳/۳٪ بیماران در محدوده طبیعی قرار داشت. میزان آلکالن فسفاتاز در ۷۶/۵٪ بیماران طبیعی و در ۲۳/۵٪ بالاتر از حد طبیعی بود. مقدار پاراتورمون در ۷۷/۳٪ بیماران طبیعی و در ۱۸/۵٪ موارد بیشتر از حد طبیعی بود. افزایش آلکالن فسفاتاز و پاراتورمون بطور معنی‌داری بیش از گروه کنترل بود ($P=0/00$). بیشترین افزایش آلکالن فسفاتاز و پاراتورمون در مصرف کنندگان کاربامازپین و کمترین افزایش در مصرف کنندگان والپرات سدیم دیده شد.

نتیجه‌گیری: اندازه‌گیری دوره‌ای کلسیم، فسفر، آلکالن فسفاتاز و به‌خصوص پاراتورمون در مصرف طولانی مدت داروهای ضد تشنج از جمله والپرات سدیم جهت بررسی متابولیسم استخوان پیشنهاد می‌گردد.

*مسئول مقاله، آدرس:

تهران، خیابان دکتر قریب، مرکز طبی کودکان، بخش اعصاب کودکان

E-mail:
mr_ashrafi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۴/۶

تاریخ بازنگری: ۸۴/۶/۱

تاریخ پذیرش: ۸۴/۹/۹

واژه‌های کلیدی: داروی ضد تشنج، متابولیسم استخوان، آلکالن فسفاتاز، هورمون پاراتیروئید

مقدمه

تسریع در تبدیل ویتامین D فعال به متابولیت‌های غیرفعال با تحریک آنزیم‌های میکروزومال کبدی از مکانیسم‌های عمده در بروز اختلال در متابولیسم استخوان حاصل مصرف داروهای ضد تشنج است [۸]. بیش از ۵۰ میلیون نفر مبتلا به بیماری صرع (اپی‌لپسی) در سرتاسر دنیا وجود دارد، که حدود ۳۰٪ آنها کودک هستند. علیرغم مصرف داروهای ضد تشنج بیشتر از ۳۰٪ این بیماران از ادامه تشنج‌ها و یا عوارض جانبی داروها رنج می‌برند. بیماری صرع به تشنجهای مکرر و بدون عامل بر انگیزاننده بعثت دپلاریزاسیون غیر طبیعی نورون‌ها اطلاق می‌شود. مطالعات کمی در مورد اثرات سدیم والپرات و

استخوان با دریافت ۱۰٪ از برون ده قلب یکی از فعال‌ترین اعضای بدن از نظر متابولیسم می‌باشد. دوران کودکی و نوجوانی اوج مراحل کانی شدن استخوان است. متابولیسم فعال و رشد سریع استخوان در دوران کودکی و نوجوانی این بافت را در معرض مسائل پاتولوژیک از جمله شکستگی، استئومالاسی و راشیتیس قرار می‌دهد [۱، ۲].

اثرات زیان‌آور داروهای ضد تشنج در متابولیسم ویتامین D، کلسیم، فسفر، و بروز ریکتز بیوشیمیایی و رادیولوژیک اثبات شده است [۳، ۴، ۵، ۶، ۷]. مهار جذب روده‌ای کلسیم و

انجام مطالعه به تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده پزشکی رسید. اطلاعات بدست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۱ و آزمون آماری مجذور کای تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

در یک دوره ۲۰ ماهه ۱۱۹ کودک ۴ تا ۱۵ ساله مبتلا به اپی‌لپسی مورد مطالعه قرار گرفتند. شصت و هشت بیمار (۵۷/۲٪) پسر و ۵۱ نفر (۴۲/۸٪) دختر بودند. هفتاد و هشت کودک (۶۵/۵٪) در صدک قدی زیر ۵۰٪ و ۴۱ نفر (۳۴/۵٪) در صدک قدی بالای ۵۰٪ قرار داشتند. همچنین ۸۲ نفر (۶۸/۹٪) صدک وزنی زیر ۵۰٪ و ۳۷ نفر (۳۱/۱٪) صدک وزنی بالای ۵۰٪ داشتند. هیچ‌یک از بیماران از نظر قد و وزن زیر صدک ۱۰٪ نبودند. داروی ضد تشنج مصرفی در ۶۸ بیمار کاربامازپین، ۵۲ بیمار سدیم والپرات، ۱۸ بیمار فنوباربیتال و ۸ بیمار پریمیدون بود. هیچ‌کدام از بیماران در این دوره زمانی تحت درمان با فنی‌توئین نبودند. جهت تعدادی از بیماران بیش از یک دارو بطور همزمان استفاده شد. بیماران مورد مطالعه از لحاظ طول مدت درمان با داروهای ضد تشنج به سه دسته تقسیم شدند. ۳۹ نفر (۳۲/۸٪) در گروه ۶ تا ۱۲ ماه، ۳۴ نفر (۲۸/۶٪) در گروه ۱۲ تا ۲۴ ماه و ۴۶ نفر (۳۸/۶٪) در گروه بیش از ۲۴ ماه قرار گرفتند. فراوانی اختلالات کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز و پاراتومون در جدول ۱ مقایسه شده است. همانگونه که نشان داده شده هیپوکلسمی در گروه شاهد شیوع بیشتری داشته است. میانگین پارامترهای مختلف مورد بررسی در جدول ۲ نشان داده شده است. میانگین کلسیم، آلکالین فسفاتاز و

کاربامازپین در متابولیسم استخوان وجود دارد [۳، ۷، ۸]. در این مطالعه اثرات داروهای ضد تشنج بر متابولیسم استخوان کودکانی که به مدت حداقل ۶ ماه از این داروها استفاده می‌نمایند، از راه اندازه‌گیری سطح سرمی کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز و هورمون پاراتیروئید با افراد هم جنس و هم سن به عنوان گروه شاهد مقایسه شده است.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه آینده‌نگر از بین مراجعین به درمانگاه اعصاب بیمارستان مرکز طبی کودکان تعداد ۱۱۹ بیمار مبتلا به صرع بین سنین ۴ الی ۱۵ سال جهت بررسی اثر داروهای ضد تشنج بر متابولیسم استخوان مورد بررسی قرار گرفتند. جهت بیماران پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات زمینه‌ای، نوع تشنج، یافته‌های الکتروانسفالوگرافی و داروهای ضد تشنج مصرفی تکمیل گردید. جهت بررسی متابولیسم استخوان اندازه‌گیری کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز، هورمون پاراتیروئید، آلومین، گلوبولین و سطح سرمی دارو بررسی شد. مدت مصرف داروهای ضد تشنج در بیماران مورد مطالعه حداقل ۶ ماه با یکی از داروهای رایج ضد تشنج شامل والپرات سدیم، کاربامازپین، فنوباربیتال و پریمیدون بود. بیماران دچار تشنج که معلولیت حرکتی و یا سابقه مصرف ویتامین‌های خوراکی و یا تزریقی داشتند از مطالعه خارج شدند. تعداد ۱۱۹ کودک و نوجوان سالم بدون سابقه مصرف داروی ضد تشنج در محدوده سنی بیماران به عنوان گروه شاهد انتخاب گردیدند. والدین کودکان نسبت به اهداف انجام این مطالعه توجیه شده و رضایت آنان برای شرکت در این مطالعه اخذ شد.

جدول ۱- شیوع اختلالات پارامترهای مورد بررسی در گروه بیمار و شاهد

پارامتر	فراوانی		گروه بیمار			گروه شاهد		
	طبیعی	کاهش	افزایش	کاهش	طبیعی	کاهش	افزایش	
کلسیم سرم (میلیگرم درصد)	۱۱۵ (۹۶/۶٪)	۴ (۳/۴٪)	-	۱۰۵ (۸۸/۲٪)	۱۴ (۱۱/۸٪)	-	-	
فسفر سرم (میلیگرم درصد)	۱۱۱ (۹۳/۳٪)	۲ (۱/۷٪)	۶ (۵٪)	۱۱۶ (۹۷/۵٪)	۱ (۰/۸٪)	۲ (۱/۷٪)	-	
آلکالین فسفاتاز (واحد بین المللی در میلی لیتر)	۹۱ (۷۶/۵٪)	-	۲۸ (۲۳/۵٪)	۱۱۶ (۹۷/۵٪)	-	۳ (۲/۵٪)	-	
هورمون پاراتیروئید (میکرو گرم در صد)	۹۲ (۷۷/۳٪)	۵ (۴/۲٪)	۲۲ (۱۸/۵٪)	۸۸ (۷۳/۹٪)	۱۷ (۱۴/۳٪)	۱۴ (۱۱/۸٪)	-	

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار پارامترهای اندازه گیری شده در گروه بیمار و شاهد

P .value	گروه شاهد	گروه بیمار	میانگین (± انحراف معیار)
			پارامتر
۰/۰۰	۹/۰۷ (۰/۴۹±)	۹/۴ (۰/۶۳ ±)	کلسیم سرم (میلیگرم درصد)
۰/۹	۴/۵ (۰/۷۳±)	۴/۵۶ (۰/۷ ±)	فسفر سرم (میلیگرم درصد)
۰/۰۰	۵۵۰/۶ (۱۴۹/۷±)	۶۷۴/۴ (۲۹۶/۴±)	آلکالین فسفاتاز (واحد بین المللی در میلی لیتر)
۰/۰۰	۲۴/۸ (۲۰±)	۳۸/۹ (۲۵±)	هورمون پاراتیروئید (میکرو گرم در صد)

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار پارامترهای اندازه گیری شده در بیماران تحت درمان با داروهای ضد تشنج مختلف

نام دارو	کلسیم سرم (میلیگرم درصد)	فسفر سرم (میلیگرم درصد)	آلکالین فسفاتاز (واحد بین المللی در میلی لیتر)	هورمون پاراتیروئید (میکرو گرم در صد)
کاربامازپین	۹/۴ (۰/۵۹±)	۴/۵۳ (۰/۷±)	۷۶۶/۶ (۳۷۷/۷±)	۵۲/۷ (۵۴/۱±)
سدیم والپروات	۹/۵۸ (۰/۵۷±)	۴/۵۱ (۰/۶۸±)	۵۳۰/۷ (۲۰۵/۹±)	۳۱/۰۷ (۲۹/۷±)
پریمیدون	۱۰/۰۵ (۰/۹۲±)	۴/۸۵ (۰/۶۴±)	۵۷۷ (۳۸۰/۴±)	۳۴/۶ (۳۵/۹±)
فنوباربیتال	۹/۳ (۰/۴۸±)	۴/۸۶ (۰/۳۸±)	۷۰۹ (۳۰۲/۹±)	۴۵/۷ (۴۵/۳±)

بحث

بعد از اثبات بروز ریکتز در کودکان تحت درمان با داروهای ضد تشنج تحقیقات زیادی در مورد چگونگی بروز آن انجام شده است. افزایش فرم غیر فعال ویتامین D به علت القاء آزیپهای میکروزومال کبدی سیتوکروم P450 (کاربامازپین، فنی توئین، فنوباربیتال و پریمیدون)، کاهش جذب روده‌ای کلسیم (فنی توئین و فنوباربیتال)، افزایش سرعت متابولیسم (turn over) استخوان (فنی توئین، فنوباربیتال، والپورات سدیم و کاربامازپین)، ممانعت از تاثیر نرمال پاراترومون بر متابولیسم استخوان (والپرات سدیم)، تداخل با متابولیسم طبیعی ویتامین K (فنی توئین، فنوباربیتال، پریمیدون و کاربامازپین)، ممانعت از فعالیت استئوکلسین (فنی توئین) و افزایش دفع ادراری کلسیم و فسفر از طریق اختلال متابولیسم توبولهای کلیوی از مکانیزمهای مطرح در بروز ریکتز ناشی از مصرف داروهای ضد تشنج در کودکان است ۵، ۶، ۹، ۱۰، ۱۲، ۱۳. در مطالعات مختلف کاهش در سطح سرمی کلسیم و ۲۵ هیدروکسی کوله کلسیفرول، افزایش آلکالین فسفاتاز و پاراترومون به‌عنوان نشانه‌های این اختلالات ذکر شده است ۵، ۶. سطح سرمی طبیعی کلسیم و فسفر در حین مصرف داروهای ضد تشنج در تعدادی از مطالعات قبلی گزارش شده

پاراترومون به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود (P=۰/۰۰). سطح سرمی آلبومین و گلوبولین در تمام بیماران در محدوده طبیعی قرار داشت. میانگین سطح سرمی پارامترهای اندازه‌گیری شده بر حسب نوع داروی ضد تشنج مصرف شده در جدول ۳ آمده است. سطح سرمی داروی ضد تشنج تجویز شده در ۱۰۸ بیمار (۹۰/۷٪) در سطح درمانی، ۱۰ بیمار (۸/۵٪) پائین‌تر و یک مورد (۰/۸٪) بالاتر از حد طبیعی بود. ۳۸/۶٪ بیماران بیش از ۲ سال از داروی ضد تشنج استفاده کردند، که در این گروه ۱۰ مورد افزایش آلکالین فسفاتاز، ۱۲ مورد افزایش پاراترومون و ۱ مورد کاهش فسفر ملاحظه شد. ۲۸/۶٪ بیماران بین ۱ الی ۲ سال از داروی ضد تشنج استفاده نمودند که ۸ مورد افزایش آلکالین فسفاتاز و ۵ مورد افزایش پاراترومون گزارش شد. ۳۲/۸٪ بیماران بین ۶ الی ۱۲ ماه از داروی ضد تشنج استفاده کردند که ۱۰ مورد افزایش آلکالین فسفاتاز، ۵ مورد افزایش پاراترومون و یک مورد کاهش سطح سرمی فسفر مشاهده شد. همان‌گونه که در جدول ۴ دیده می‌شود هرچه مدت زمان مصرف داروهای ضد تشنج بیشتر گردد، افزایش آلکالین فسفاتاز و پاراترومون مشهودتر است. البته این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵).

جدول ۴ - میانگین و انحراف معیار پارامترهای اندازه گیری شده برحسب مدت مصرف داروهای ضد تشنج

مدت مصرف دارو	کلسیم سرم (میلیگرم درصد)	فسفر سرم (میلیگرم درصد)	آلکالین فسفاتاز (واحد بین المللی در میلی لیتر)	هورمون پاراتیروئید (میکرو گرم در صد)
۶ تا ۱۲ ماه	۹/۴ (۰/۶±)	۴/۶ (۰/۸±)	۶۱۶/۸ (۳۶۹/۴±)	۳۹/۷ (۳۵/۴±)
۱۲ تا ۲۴ ماه	۹/۶ (۰/۴±)	۴/۶ (۰/۵±)	۶۴۱/۵ (۲۱۹/۷±)	۴۱/۸۵ (۴۸/۶±)
بیشتر از ۲۴ ماه	۹/۳ (۰/۷±)	۴/۵ (۰/۷±)	۶۵۶/۷ (۵۲۸/۰±)	۴۵/۷۸ (۴۳/۳±)

مدت این داروها با افزایش پاراتورمون و افزایش آلکالین فسفاتاز و کاهش فسفر همراه است. در مطالعات قبلی بیماران مورد مطالعه با دو داروی فوق کمتر از ۳۰ بیمار بوده است در حالی که در این مطالعه ۶۸ بیمار تحت درمان با کاربامازپین و ۵۲ بیمار تحت درمان با سدیم والپورات بودند. همانطوری که در جدول ۳ ملاحظه می شود، بیشترین افزایش آلکالین فسفاتاز و پاراتورمون در مصرف کنندگان کاربامازپین و کمترین افزایش آلکالین فسفاتاز و پاراتورمون در مصرف کنندگان والپورات سدیم دیده شد. به عبارت دیگر کمترین تأثیر بر متابولیسم استخوان در بین داروهای ضد تشنج مورد مطالعه در والپورات سدیم دیده شد.

همان گونه که در جدول ۴ نشان داده شده هرچه مدت زمان مصرف داروهای ضد تشنج بیشتر گردد، افزایش آلکالین فسفاتاز و پاراتورمون مشهودتر است. البته این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود.

محدودیت ها

با توجه به اینکه امکان اندازه گیری ۲۵ هیدروکسی کوله-کلسیفرول در طول مطالعه فراهم نشد این آزمایش مورد بررسی قرار نگرفت.

نتیجه گیری

نتایج بررسی تعداد قابل توجهی بیمار و مقایسه آن با گروه شاهد نشانگر اثرات سوء داروهای ضد تشنج بر متابولیسم استخوان است. از بین پارامترهای بررسی شده بیشترین اختلال در آلکالین فسفاتاز (۲۳/۵٪ افزایش) و پس از آن در پاراتورمون (۱۸/۵٪ افزایش) دیده شد. اندازه گیری پاراتورمون و در صورت امکان ۲۵ هیدروکسی کوله کلسیفرول به خصوص در مصرف طولانی مدت داروهای ضد تشنج از پیشنهادهای این مطالعه می باشد.

است و البته مطالعات دیگری نیز وجود دارند، که این یافته را تأیید نمی کنند [۱۱، ۹، ۷، ۳]. در این مطالعه میزان کلسیم در ۹۶/۶٪ بیماران در محدوده طبیعی بود. میزان فسفر نیز در ۹۳/۳٪ بیماران مورد مطالعه طبیعی بود و تفاوت معنی داری نسبت به گروه کنترل نداشت (جدول ۱). بالاتر بودن میانگین سری کلسیم در گروه بیمار در مقایسه با شاهد می تواند به علت بالاتر بودن میزان هورمون پاراتیروئید در گروه بیمار باشد.

در مورد ارتباط آلکالین فسفاتاز با مصرف داروهای ضد تشنج مطالعات متعددی وجود دارد از جمله، افزایش سطح آلکالین فسفاتاز به میزان ۱۰ الی ۱۰۰٪ در مصرف فنی توئین، فنوباریتال و کاربامازپین [۴، ۶، ۹، ۱۱، ۱۴] افزایش سطح سرمی آلکالین فسفاتاز در مصرف کنندگان کاربامازپین و ارتباط آن با مدت و میزان مصرف دارو [۷، ۱۴] و ارتباط بین سطح سرمی داروی ضد تشنج و میزان آلکالین فسفاتاز [۹]. افزایش آلکالین فسفاتاز در ۲۳/۵٪ بیماران مورد مطالعه با تفاوت معنی داری نسبت به گروه شاهد دیده شد. با توجه به اینکه تحرک بیماران در بروز عوارض داروها در متابولیسم استخوان موثر است [۱۲] لذا در این مطالعه بیماران دچار تشنج همراه با معلولیت های حرکتی مورد بررسی قرار نگرفتند. سطح سرمی آلبومین و گلوبولین جهت بررسی وضع تغذیه ای بیماران و حذف اثر کمبود آلبومین در ایجاد هیپوکالسمی کاذب اندازه گیری شد. که در هیچیک از بیماران و افراد گروه شاهد سطح سرمی آلبومین و گلوبولین در محدوده غیر طبیعی نبود.

با توجه به اهمیت پاراتورمون در بررسی متابولیسم استخوان و کمبود مطالعات انجام شده در مورد این هورمون [۱۵] پاراتورمون اندازه گیری شد و افزایش پاراتورمون در ۱۸/۵٪ بیماران مشاهده شد که اختلاف معنی داری با گروه شاهد داشت. از ویژگی های این مطالعه تعداد قابل توجه بیماران تحت درمان با داروهای ضد تشنج سدیم والپورات و کاربامازپین است، که این مطالعه نشان داد مصرف طولانی

Study of Antiepileptic Drugs effects on bone metabolism

MR Ashrafi* MD; Associate professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences
F Khoshhal Dehdar MD; Resident in Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences
A Rabani MD; professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences
N Salajegheh; D Lab Sci
A Mohammadian Nasab MD; Resident in Pediatrics, Jondi Shapoor University of Medical Sciences
S Shams PhD; Assistant Professor of Pathology, Tehran University of Medical Sciences
MT Haghi Ashtiani MD; Associate Professor of Pathology, Tehran University of Medical Sciences
A Sotodeh MD; Assistant Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

Abstract

Background: There are numerous reports about the adverse effects of antiepileptic drugs (AED) on bone metabolism. This study was designed to evaluate these effects in children and adolescents.

Methods: We compared bone metabolism in children and adolescences 4-15 years old who were treated for 6 month with AED compare with a control group at the same age. Bone metabolism was evaluated by measurement of serum calcium, phosphorus, alkaline phosphates (ALP) and parathormone (PTH) in both group.

Findings: 119 patients and 119 controls were studied during a 20 months period. Normal serum calcium and phosphorus levels were observed in 96.6% and 93.3% of cases respectively. Serum alkaline phosphatase was normal in 76.5% of patients while raised levels were observed in the remaining 23.5%. PTH was normal in 77.3% of patients and increased in 18.5 % of cases. Serum ALP and PTH level were significantly higher than control group (P=0.00). Highest ALP and PTH levels were seen in carbamazepine consumers while patients on sodium valproate showed the least rise.

Conclusions: Periodic measurements of calcium, phosphorus, ALP, and specially PTH is recommended for the evaluation of bone metabolism in long-term treatment with AED, including sodium valproate.

Key Words: Antiepileptic drugs, Bone metabolism, Alkaline phosphates, PTH

*Correspondence author,
Address: Children's Medical
Center, Dr Gharib St, Tehran,
IR Iran.
E-mail:
mr_ashrafi@yahoo.com

Received: 25/6/05
Revised: 23/8/05
Accepted: 30/11/05

REFERENCES

1. Raj D sheth. Bone health in pediatric epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2004; 5:530-35.
2. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. *Am J Med*. 1997; (103) 2A :3- 85.
3. Akin R, Okutan V, Sarici U, et al. Evaluation of bone mineral density in children Receiving Antiepileptic Durgs. *Pediatr Neurol*. 1998; 19: 129-13.
4. Crosely Cj, Chee C, Berman PH. Rickets associated with long-term anticonvulsant therapy in a pediatric out patient population. *Pediatr*. 1975; 56: 52-7.
5. Hunt PA, Wu- Chen ML, Handal NJ, et al. Bone disease induced by anticonvulsant therapy and treatment with calcitriol. *Am J Dis child*. 1986;140: 715- 8.
6. Keck E, Gollnick B, Reinhardt D, et al. Calcium metabolism and vitamin D Metabolite levels in children receiving anticonvulsant drugs. *Eur J Pediatr*. 1982; 139: 52-5.

7. O, Hare JA, Duggan B, O'Driscoll D, et al. Biochemical evidence for osteomalacia with carbamazepine therapy. *Acta Neurol Scand.* 1980;62: 282-6.
8. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, et al. Effect of Carbamazepine and Valproate on bone mineral density. *J Pediatr.* 1995; 127: 256-62.
9. Wasnich RD, Ross PD, Davis JW, et al. A comparison of single and multi- site BMC measurements for assessment of spine fracture probability. *J Nucl Med.* 1989; 30: 1166-71.
10. Deda G, Kunadk B, Yilmaz S, et al. Antiknovulsan ilac alan cocularda serum alkalen fosfataz duzeyleri, 25- OH Vitamin D, duzeyleri ve rickets. *Anatolian J Pediatr.* 1993; 2: 10-3.
11. Tolman KG, Jubiz W, Sannella JJ, et al. Osteomalacia associated with anticonvulsant drug therapy in mentally retarded children. *Pediatr.* 1975; 56: 45-50.
12. Ali II, Schuh L, Gregory L, et al. Anti epileptic Drugs and reduced bone mineral density. *Epilepsy & Behavior.* 2004;5:269-300.
13. Fitzpatrick LA, Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy & Behavior.* 2004;5(suppl2):3-15.
14. Voudris K, Moustaki M, Zeis PM, et al. Alkaline phosphatase and its isoenzyme activity for the evaluation of bone metabolism in children receiving anticonvulsant monotherapy. *Seizure.* 2002;11(6):377-80.
15. Filardi S, Guerrerio CA, Magna LA, et al. Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58(3): 616-20.

Archive of SID