

Epilepsili Hastalarda Karbamazepin ve Okskarbazepin Tedavisinin Serum Lipid Düzeylerine Etkisi

The Effect of Oxcarbazepine and Carbamazepine Treatments on Serum Lipid Levels in Patients with Epilepsy

Semiha KURT, Hatice KARAER, Yüksel KAPLAN*

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tokat

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Karbamazepinin serum lipid düzeylerine olumsuz etkilerini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Okskarbazepinin lipid düzeylerine etkisi üzerine yapılan az sayıda çalışma vardır ve elde edilen sonuçlar birbiriyle çelişkilidir. Bu çalışmada, epilepsi hastalarında okskarbazepin ve karbamazepin monoterapisinin, lipid düzeylerine olan etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2003- Aralık 2007 tarihleri arasında okskarbazepin ve karbamazepin monoterapileri alan tüm epilepsi hastaları taranmıştır. İlaç kullanımı sonrası lipid düzeylerine bakılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta verileri kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Karbamazepin kullanan 36 ve okskarbazepin kullanan 25 hastanın LDL değerleri kontrol grubundan (30 kişi) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekken; HDL değerleri anlamlı derecede düşüktü. Total kolesterol ve trigliserit değerleri bakımından hastalarla kontrol grubu arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı. Okskarbazepin ve karbamazepin kullanan hastaların, LDL ve HDL değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hem karbamazepin, hem de okskarbazepinin LDL ve HDL üzerine olumsuz etkileri vardır. Fakat iki ilaç arasında bu parametrelere etki açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Lipid profili ile ateroskleroz arasındaki yakın ilişkiden dolayı bu antiepileptik ilaçları kullanan hastalarda rutin olarak lipid düzeylerinin ölçümünün önemli olduğunu düşünüyoruz. (Nöropsikiyatri Arşivi 2008; 45: 32-5)

Anahtar kelimeler: Epilepsi, okskarbazepin, karbamazepin, serum lipidleri

ABSTRACT

Objective: The influence of carbamazepin (CBZ) serum lipid levels has been demonstrated in many studies. There are only a few studies on the influence of oxcarbazepine (OXC) on lipid profile. Furthermore these studies are conflicting. We aimed to compare the effect of OXC and CBZ monotherapy on serum lipid levels.

Method: In this retrospective study, all epileptic patients who were registered at our outpatient clinic between January 2003 - December 2007 and treated with oxcarbazepine and carbamazepine monotherapy were reviewed. The patients whose lipid levels were available are included. who had lipid levels were included. The patient data is compared with the control group.

Results: The serum levels of LDL were significantly higher in the patients treated with carbamazepine (36 patients) and oxcarbazepine (25 patients) compared to the control group (30 healthy individuals), whereas serum levels of HDL were significantly lower in comparison with the control group. Statistically significant differences were not determined between the levels of total cholesterol and triglyceride. Furthermore, serum LDL and HDL levels in the patients treated with oxcarbazepine and carbamazepine monotherapy were not statistically significantly different.

Conclusion: Both carbamazepine and oxcarbazepine have negative effects on the serum lipid levels compared to healthy subjects. However, significant difference was not determined between carbamazepine and oxcarbazepine in terms of the effect on lipid levels. We consider that it is important to carry out routine serum lipid level controls in the patients treated with these antiepileptic drugs because of the relationship between serum lipid profile and atherosclerosis. (Archives of Neuropsychiatry 2008; 45: 32-5)

Key words: Epilepsy, oxcarbazepine, carbamazepine, serum lipids

Giriş

Epilepsi, tekrarlayıcı, provoke olmayan nöbetlerle karakterize kronik nörolojik durum olarak tanımlanmaktadır. Daha önce-leri, parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetler için, yaygın olarak

sadece karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon ve valproat, primer jeneralize nöbetler için etosüksimid veya valproat kullanılmakta iken, 1990'lardan bu yana epilepsi için tedavi seçenekleri anlamlı şekilde artmış, daha iyi nöbet kontrolü sağladığı ve minimal yan etkileri olduğu söylenen yeni anti-epileptik-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Semiha Kurt, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tokat, Türkiye
E-posta: gsemihakurt@hotmail.com

Bu makalede 2006 yılına kadar taranan olguların verileri, 24. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur. Ayrıca eklenen yeni olgularla "18th Meeting of the European Neurological Society" de poster olarak sunulmak üzere kabul edilmiştir.

ler tanıtılmıştır. Bu anti-epileptik ilaçlar -okskarbazepin, felbamat, gabapentin, lamotrijin, topiramet, vigabatrin ve zonisamid-bazı refrakter epilepsilerde daha üstünlük göstermektedir (1).

Daha yeni anti-epileptik ilaçlarla kıyaslandığında klasik anti-epileptik ilaçlar genellikle daha iyi tanımlanmışlardır ve bir ölçüye kadar daha sınırlı etki spektrumuna sahiptirler. Yan etki profilleri ve potansiyel ilaç etkileşimleri de daha iyi anlaşılmıştır (1). Bu bağlamda anti-epileptik ilaçların, diğer potansiyel yan etkilerinin yanı sıra serum lipid düzeyleri üzerine olan etkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır.

Daha önceki çalışmalarda klasik bir anti-epileptik ajan olan karbamazepinin (CBZ) tedavisi ile serum total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliserid (TG) düzeylerinde yükselme, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde düşme olduğu saptanmıştır (3, 4). CBZ tedavisinin karaciğer p 450 enzimlerini indükleyerek hiperlipidemiye yol açacağı ve sonuç olarak bunun da ateroskleroza zemin hazırlayabileceği bildirilmektedir (5). Son 15 yıl içinde tanıtılmış olan yeni bir anti-epileptik ajan olan okskarbazepin (OXC), CBZ'nin 10-keto analogudur. Antiepileptik etki spektrumu CBZ ile aynı olmasına karşın yapı-sındaki bu küçük kimyasal değişiklik CBZ ile arasında özellikle farmakokinetik ve metabolizma alanında önemli farklılıklara yol açmaktadır (6). OXC'nin, CBZ'ye göre yan etkilerinin daha az olduğu ve karaciğer p450 enzim sistemini çok az etkilediği bildirilmektedir (7). Literatürde, OXC'nin lipid düzeylerine olan etkisini değerlendiren az sayıda ve birbirleriyle çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur.

Biz bu çalışmada, kliniğimizde izlemekte olduğumuz OXC veya CBZ monoterapilerini kullanmakta olan epilepsi hastalarında, bu anti-epileptik ilaçların serum lipid düzeylerine olan etkilerini karşılaştırmayı planladık.

Yöntem

Çalışmanın düzeni

Ocak 2003- Aralık 2007 tarihleri arasında gerek polikliniğimize ayaktan başvuran gerekse kliniğe yatırılarak izlenmiş olan hastalar arasında anamnez, klinik bulgular ve elektrofizyolojik incelemelerle kesin epilepsi tanısı konulmuş tüm hastalar retrospektif olarak incelendi.

Hastanemiz bünyesinde tüm polikliniklerde, yataklı servislerde, elektrofizyoloji, biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında, radyoloji bölümünü de kapsayacak şekilde ve hastaların bütün anabilim dallarında yapılmış olan poliklinik muayene, laboratuvar bilgileri, konsültasyonlar ve diğer tüm tetkiklerine ulaşma olanağı sağlayan bilgisayarlı veri sistemi (otomasyon sistemi) kullanılarak hastaların verilerine ulaşıldı. Otomasyon sisteminde hastaların ön tanı veya tanıları, sadece nöroloji polikliniğinde değil diğer bölümlerin tüm polikliniklerinde ICD-10 kodları kullanılarak her bir hastanın dosyasına ayrı ayrı kayıt edilmektedir. Sistem aynı hastaya ait birden fazla hastalığın da kodlanmasına uygun durumdadır.

Hasta verilerinin değerlendirilmesi

Epilepsi tanısı olan hastalar içinde CBZ ve OXC monoterapisi kullanan hastalar değerlendirilmeye alındı.

Hastaların çalışmaya dahil edilmesi veya çalışma dışı bırakılması ya öykü özellikleri ya da daha önce yapılan laboratuvar tetkikleri göz önüne alınarak yapıldı.

1. Öykü özellikleri göz önüne alınarak dışlanabilenler: Hem nöroloji hem diğer anabilim dallarının polikliniklerine ait dosya kayıtlarında özgeçmiş sorgulamalarında net olarak saptanmış ve bu nedenle medikal tedavi almakta olan diyabet, hipotiroidi, ailesel veya sekonder olarak sınıflanmış hiperlipidemi, kronik metabolik, endokrin veya inflamatuvar sistemik hastalıklar, malinite öyküsü saptanmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı

2. Laboratuvar tetkikleri göz önüne alınarak dışlanabilenler: Dosyalarında hiperlipidemi için risk faktörü olabilecek olası hastalıklarla ilgili herhangi net bir kayıta ulaşılamayan hastalarda; kan şekeri, böbrek, karaciğer, tiroid fonksiyon testleri, sedimentasyon, hemogramın yanı sıra lipid profilinde içeren geniş biyokimya tetkikleri yapılmış ve olası risk grubu hastalıkların elenebildiği hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Epilepsi tanısı kesin olsa bile dosya kayıtlarında yeterli laboratuvar verileri olmayan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3. Çalışmaya CBZ veya OXC tedavisi başlandıktan sonra hastanın herhangi bir zamanda yapılan kontrolünde TK, TG, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol değerlerinden en az üç parametreye ait verisi olan hastalar dahil edilmiştir. Anti-epileptik tedavinin başlangıç tarihiyle serum lipid profilinin bakıldığı tarih arasında uyumsuzluk olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Anti-epileptik tedavinin başlangıcından sonra hastanın en son kontrolünde bakılmış olan lipid profilinin değerleri dikkate alınmıştır.

Bu değerlendirmeler sonucunda CBZ veya OXC monoterapisi kullanan 61 hastanın verileri yeterli ve çalışma için uygun bulundu. Kontrol grubu, bu hastalarla benzer yaş grubunda, herhangi bir tıbbi yakınması olmadan hastaneye "sağlık taraması amaçlı" gelen kişiler arasından seçildi. İlk olarak 61 hastanın TK, TG, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri sağlıklı kontrollerle, daha sonrada CBZ ve OXC kullanan hastalar lipid düzeyleri yönünden hem kendi içinde hemde kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS 12.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket program ile analiz edildi. Cinsiyet yönünden gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. Verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Anova ve Kruskal Wallis (KW) varyans analizi uygulandı. Veriler normal dağılıma uymadığı zaman KW varyans analizi yapıldı. KW testinde, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar için gruplar ikişer ikişer Mann Whitney U testi (Benforini düzeltmeli) ile karşılaştırıldı. Veriler ortalama ve standart sapmalar (SS) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Hasta grubu 7-73 yaş arasında, yaş ortalaması 36.21±18.39 yıl olan, 35'i (%57.3) kadın, 26'sı (%42.6) erkek olmak üzere top-

lam 61 hastadan, kontrol grubu ise yaş ortalaması 38.24±16.22 yıl olan, 17'si (%56.7) kadın ve 13'ü (%43.3) erkek sağlıklı bireyden oluşuyordu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

61 hasta içinde 36 hasta CBZ, 25 hasta OXC tedavisi alıyordu. Hastalık süreleri 4 ay-40 yıl (ortalama 10.98±9.01), tedavi süreleri 3 ay-24 yıl (ortalama 3.46±5.39) arasında değişiyordu.

CBZ kullanan hastalarda LDL kolesterol 118.26±34.91 mg/dL, HDL-kolesterol 48.73±24.98 mg/dL, OXC kullananlarda LDL kolesterol 109.04±58.21 mg/dL, HDL-kolesterol 42.62±11.13 mg/dL idi. Buna karşılık kontrol grubunda ortalama LDL-kolesterol 60.28±32.49 mg/dL ve HDL-kolesterol değeri 91.13±37.67 mg/dL idi.

Hasta ve kontrollerin LDL ve HDL-kolesterol değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Fakat TK ve TG değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bulgular Tablo 1'de özetlendi.

İstatistiksel olarak anlamlı çıkan LDL ve HDL-kolesterol değerleri için gruplar kendi arasında ikişerli olarak karşılaştırıldı. CBZ kullanan hastaların ortalama LDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, ortalama HDL-kolesterol düzeyleri ise anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Benzer ilişki OXC kullanan hastalarda da vardı. OXC kullanan hastalarda ortalama LDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekken ortalama HDL-kolesterol düzeyleri anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$).

Buna karşılık, OXC kullanan hastaların LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol ortalama düzeyleri CBZ kullanan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bulgular tablo 2'de özetlendi.

Tartışma

Bu çalışmada, CBZ ve OXC monoterapisi almakta olan epileptik hastalarda ortalama LDL-kolesterol düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, HDL-kolesterol düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu fakat OXC ve CBZ kullanan hastalar arasında bu parametrelerin ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

Epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalar serum lipid ve lipoproteinlerinin aterogenezele ilişkili olduğunu göstermektedir (7). Diyetdeki önlemler ya da ilaçlarla serum lipidlerinin düşürülmesi aterosklerotik vasküler lezyonun gerilemesine neden olmaktadır (8). Gerek olgu-kontrol gerekse de prospektif gözlemsel çalışmalarda serum kolesterol ve LDL yüksekliğinin koroner arter hastalığı ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiştir (2). Hiperlipideminin iskemik serebrovasküler hastalıklar içinde, özellikle de aterosklerozun rol oynadığı inme subtipleri ve bununla ilişkili olarak karotid arter stenozu için bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (2). Literatürde, bu mortalite ve morbiditesi yüksek hastalıklarla hiperlipidemi arasındaki net olarak bilinen bu ilişkiye rağmen anti-epileptik ilaç kullanımının serum lipid düzeylerine olan etkileri ve bu etkilerin aterosklerotik sürece olan katkıları tartışmalıdır. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda anti-epileptik tedavi alan hastalarda, aterosklerozla ilişkili kalp hastalıklarından dolayı olan mortalitenin genel popülasyondan daha düşük olduğu bildirilmişken (9), bunun aksine epilepsili kişilerde kalp hastalıklarından ölümün hafifçe daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (10).

OXC'nin dirençli parsiyel epilepsilerde monoterapide etkili olduğunu gösteren 3 adet sınıf I düzeyinde çalışma vardır. Sınıf II düzeyinde bir çalışmada OXC, nöbet kontrolünde CBZ'den daha etkili bulunmuştur. OXC çocuklarda da dirençli parsiyel epilepsi tedavisinde kullanılabilir (11). Ayrıca, OXC birincil ve ikincil jeneralize nöbetlerde de CBZ kadar etkili, dozla ilişkili tedavi-

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun lipid profilleri

	N	Min.	Maks.	Ortalama (SS)	χ^2	p
TK (mg/dL)	CBZ	35	103	260	196.00 (36.45)	1.691 (72.56)
	OXC		23	32	279 175.36	
	Kontrol	30	92	261	184.30 (39.31)	
TG (mg/dL)	CBZ	32	48	478	145.05 (104.10)	0.929
	OXC	21	44	291	135.08 (80.31)	
	Kontrol	30	47	316	133.75 (77.37)	
LDL (mg/dL)	CBZ	31	37	182.8	118.26 (34.91)	14.98
	OXC	20	11	204.8	109.04 (58.21)	
	Kontrol	30	29.2	137	60.28 (32.49)	
HDL (mg/dL)	CBZ	32	28	142.2	48.73 (24.98)	17.17
	OXC	24	25	71	42.62 (11.13)	
	Kontrol	30	34	165.5	91.13 (37.67)	

Tablo 2. OXC ve CBZ kullanımı ile LDL ve HDL değerleri arasındaki ilişki

	U	p	U	p	U	p
LDL	46.00	0.0001	61.50	0.010	99.00	0.630
HDL	62.00	0.0001	35.00	0.0001	101.5	0.534

ye uyum açısından CBZ'den üstün bulunmuştur (12). Tedavi maliyeti açısından yapılan çalışmalarda OXC'nin CBZ'ye tercih edilebileceğini göstermektedir (13). OXC'nin en büyük avantajı CBZ'nin yan etkilerinden sorumlu olduğu düşünülen karbamazepin-10,11-epoksid metabolitine dönüşmemesidir (14). CBZ primer olarak sitokrom p450 enzimleri ile metabolize edilir. Kendisi de sitokrom p450 enzim induksiyonu yaptığından metabolize edilmesinde otoindüksiyona yol açmaktadır. Buna karşın OXC ile ilgili çalışmalar kendi metabolizmasını indüklediğini bildirmektedir.

CBZ'nin potansiyel yan etkilerinden biri karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemini indükleyerek hiperlipidemiye yol açabilmesidir (3-5). Yapı ve etkinlik olarak CBZ'ye benzeyen OXC'nin lipid fraksiyonları üzerine olan etkileri ile ilgili bilgiler değişkendir.

Isojarvi ve arkadaşları 12 erkek hastada yaptıkları çalışmada CBZ tedavisinin OXC ile değiştirildikten sonra CBZ tedavisi sırasında artan total kolesterol düzeylerinin ve karaciğer enzimlerinin düştüğünü bildirmiştir (15). Papacostas ise 16 yaşındaki hastasında hem CBZ, hem de OXC ile tedavi sonrası TK ve LDL-kolesterol düzeylerinde iki kata varan artış, TG ve HDL-kolesterol düzeylerinde ise bir değişiklik saptanmadığını bildirmiştir (16).

Ülkemizde Kurul ve Dirik tarafından yapılan prospektif çalışmada da OXC kullanan 20 çocuk hastada tedavi öncesinde, tedavinin 3. ayında ve 6. ayında serum lipid düzeyleri incelenmiştir. Serum TG ve TK düzeylerinin tedavi süresince anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (17). Benzer şekilde Franzoni ve arkadaşlarının çalışmasında da OXC kullanan hastalarda ortalama serum lipid düzeylerinde tedavinin 3. ayında artış olduğu bildirilmiştir (18). Verrotti ve arkadaşları, anti-epileptiklerin lipid düzeyleri üzerine etkilerinin geçici olduğunu bildirmiştir (19).

Bu çalışmamızda literatürdeki verilerle uyumlu olarak hem CBZ hem de OXC'nin serum lipid düzeyleri üzerine olumsuz etkileri olduğu saptandı. Fakat iki ilaç arasında lipid düzeyine etki açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

OXC epilepsi tedavisinde hem daha etkin hem de yan etkileri CBZ'den daha az olduğu için tercih edilmektedir. Literatürde, OXC ve CBZ'nin lipid profili üzerine etkileri açısından karşılaştırılmalı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları, OXC'nin pek çok yan etkilerinin CBZ'den daha az olduğu bilinsede lipid profili üzerine en az CBZ kadar olumsuz etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Epilepsi hastalarının tedavisinde amaç, nöbet sayısının azaltılması ve uygun maliyete ek olarak ilaç etkileşimleri ve yan etkilerinden kaçınmak, böylece mümkün olan en iyi yaşam kalitesini sağlamaktır (1). Hayatın erken dönemlerinde başlayabilme, anti-epileptik tedavilerin uzun süreli, bazen ömür boyu sürdürülme zorunluluğu olan bir hastalık olması nedeniyle epilepsi olan hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların potansiyel ciddi yan etkilerini göz önünde bulundurması zorunludur.

Literatürde, bu ilaçlara bağlı gelişen hiperlipideminin tedavisinde izlenecek yaklaşım hakkında yeterli veri de yoktur. Bu nedenle en azından tedavi süresince lipid düzeylerinin belli aralıklarla izlenmesi, hastaların ilaçların bu potansiyel yan etkilerinden de haberdar edilerek uygun diyet ve/veya anti-lipidemik tedavilerin gerekliliğinin göz önünde bulundurulması uygun olacaktır.

Yine de bu konuda daha net bir şeyler söyleyebilmek için uzunlamasına yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Bilen Ş, Ak F. Antiepileptik ilaç tedavisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2004; 2: 143-8.
2. Özeren A. Serebrovasküler hastalıklarda lipidlerin rolü ve statinlerin yeri. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2004; 1: 48-52.
3. Franzoni E, Govoni M, D'Addato S et al. Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides in children receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992; 33: 932-5.
4. Brämswig S, Sudhop T, Luers C et al. Lipoprotein (a) concentration increases during treatment with carbamazepine. *Epilepsia* 2003; 44: 457-60.
5. Eiris J, Novo-Rodriguez MI, Del Rio M et al. The effects on lipid and apolipoprotein serum levels of long-term carbamazepine, valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 2000; 41: 1-7.
6. Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav* 2004; 5: 627-35.
7. Berenson GS, Srinivasan SR, Nicklas TA et al. Cardiovascular risk factors in children and early prevention of heart disease. *Clin. Chem* 1988; 34: B115-22.
8. Vrablík M, Ceska R. New strategies in the treatment of dyslipidemia: do we know how? *Semin Vasc Med* 2004; 4: 305-10.
9. Muuronen A, Kaste M, Nikkila EA et al. Mortality from ischaemic heart disease among patients using anticonvulsive drugs; a case-control study. *Br Med J* 1985; 291: 1481-3.
10. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 699-704.
11. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261-73.
12. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-60.
13. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000-15.
14. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA* 2004; 291: 605-14.
15. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Rautio A et al. Liver enzyme induction and serum lipid levels after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994; 35: 1217-20.
16. Papacostas S. Oxcarbazepine versus carbamazepine treatment and induction of serum lipid abnormalities. *J Child Neurol* 2000; 15: 138-40.
17. Kurul S, Dirik E. Okskarbazepin tedavisi alan epileptik çocuklarda serum lipid düzeylerinin değerlendirilmesi. *Türk Nöroloji Dergisi* 2003; 9: 35-41.
18. Franzoni E, Marchiani V, Cecconi I et al. Preliminary report on effects of oxcarbazepine treatment on serum lipid levels in children. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1389-91.
19. Verrotti A, Basciani F, Domizio S et al. Serum lipids and lipoproteins in patients treated with antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 364-7.