

ANTİEPİLEPTİKLERİN LİPİD PROFİLİ VE LİPOPROTEİN (A) ÜZERİNE ETKİSİ *

EFFECTS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS ON LIPOPROTEIN (A) AND LIPID PROFILE

Recep AYGÜL, Nuri KOÇAK, Konca ALTINKAYNAK, Hızır ULVİ, Dilcan KOTAN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji (RA, NK, HU, DK) ve Biyokimya (KA) Anabilim Dalları, Erzurum

* 29 Eylül-3 Ekim 2004 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen 40. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur

Özet

- Amaç:** Antiepileptik ilaçlarla (AEİ) tedavinin serum lipid konsantrasyonlarını etkilediği bilinir. Bağımsız kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanmasına rağmen lipoprotein (a) [Lp(a)] üzerine bu ilaçların etkileri az bilinmektedir. Biz epileptik hastalarda Lp(a) konsantrasyonları ve lipid profiline AEİ'lerin etkisini araştırdık.
- Metod:** Kronik karbamazepin (CBZ), fenitoin (PHT) ve valproik asit (VPA) tedavisi gören 48 epileptik hasta ve yaş-cins olarak benzer 18 kontrol subjesinde serum lipidleri, apolipoprotein A and B ve Lp(a) seviyeleri ölçüldü.
- Sonuçlar:** Kontrollerle karşılaştırıldığında, karbamazepin ve fenitoinle tedavi edilen olgularda VLDL-kolesterol, apolipoprotein A, TG ve Lp(a) konsantrasyonları; valproik asitle tedavi edilenlerde apolipoprotein A ve Lp(a) anlamlı şekilde yüksekti. HDL-kolesterol tüm üç gruptaki hastalarda anlamlı olarak düşüktü. Serum lipid profilindeki değişiklikler ne ilaç serum konsantrasyonları ne de tedavi süresiyle korele idi.
- Yorum:** Bu bulgular uzun süreli antiepileptik tedavinin lipoprotein metabolizması değişiklikleriyle ilişkili olduğunu ve serum Lp(a) konsantrasyonlarını yükseltebileceğini desteklemektedir. Yükselmiş Lp(a) seviyeleri epileptik hastalarda ateroskleroz için bir risk faktörü olabilir.

Anahtar kelimeler: *Antiepileptik ilaç, Lipoprotein (a), Lipid profili, Ateroskleroz*

Summary

- Purpose:** Treatment with antiepileptic drugs is known to affect lipid concentrations in serum. However, little is known about the effects of anticonvulsant drugs (AEDs) on lipoprotein (a) [Lp(a)], although Lp(a) has been characterized as independent cardiovascular risk factor. We investigated the effect of antiepileptic drugs on Lp(a) concentration and lipid profile in epileptic patients.
- Methods:** Serum lipids, apolipoproteins A and B, and Lp(a) levels were measured in 48 epileptic patients receiving chronic treatment with carbamazepine, phenytoin or valproic acid and in 18 age- and sex-matched control subjects.
- Results:** When compared to controls, subjects treated with carbamazepine and phenytoin showed significantly higher values of VLDL-cholesterol, apolipoprotein A, TG and Lp(a) concentrations and subjects treated valproic acid showed significantly higher values of Lp(a) and apolipoprotein A levels. HDL-cholesterol was significantly lower in patients in all groups. Changes in serum lipids profile either did not correlate with drug plasma concentrations or the duration of the treatment.
- Conclusions:** These findings suggest that long-term antiepileptic treatment is associated with changes in the lipoprotein metabolism and could increase serum Lp(a) concentrations. Elevated Lp(a) levels might be a risk factor for arteriosclerosis in epileptic patients.

Key words: *Antiepileptic drugs, Lipoprotein (a), Lipid profile, Arteriosclerosis*

Tablo 1. Olguların Demografik Özellikleri

	CBZ	PHT	VPA	kontrol
olgu sayısı (kadın/erkek)	15 (8/7)	9 (0/9)	24 (12/12)	18 (8/10)
yaş (ort. \pm SD, yıl)	25 \pm 11.7	30.2 \pm 5.9	22.8 \pm 7.6	28.3 \pm 10
yaş aralığı (yıl)	13-51	21-41	10-38	15-45
ilaç dozu (ort. \pm SD, mg)	640 \pm 203	311 \pm 60	1058 \pm 289	-
ilaç dozu aralığı (mg)	200-1200	200-400	500-1500	-
ilaç kan düzeyi (ort. \pm SD, μ g /ml)	5.2 \pm 1.9	5.9 \pm 2.6	70.6 \pm 26.2	-
ilaç kan düzeyi aralığı (μ g /ml)	2.4-9.4	2.5-9	14-108	-
ilaç kullanma süresi (ort. \pm SD, yıl)	5.6 \pm 6.2	4.2 \pm 4.9	3.4 \pm 1.9	-
ilaç kullanma süresi aralığı (ay)	13-51	21-41	10-38	-

CBZ: Karbamazepin, PHT: Difenilhidantoin, VPA: Valproik asit, Ort. : ortalama, SD: Standart deviasyon

Giriş

Epidemiyolojik, klinik ve eksperimental araştırmalar serum lipidleri ve apolipoproteinlerin aterogenezle yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-C) ve apolipoprotein-A1 (Apo-A1) serum seviyesi yüksekliğinin düşük hastalık riskine, serum total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein (LDL-C) ve apolipoprotein-B (Apo-B) yüksekliğinin ise artmış aterosklerotik vasküler hastalık riskine sebep olabileceği bildirilmektedir (1-4). Lipoprotein (a) [Lp(a)] koroner ve serebrovasküler aterosklerozla ilişkili bulunmuştur. Lp(a)'nın plazminojene benzer yapısal ve metabolik özelliği bu partikülün hem aterojenik, hem de trombotik etkili olmasını sağlamaktadır (5). Antiepileptik ilaçların (AEİ) uzun süreli kullanılmasının plazma lipid ve lipoprotein profilinde değişikliklere sebep olduğu bildirilmektedir (6-16). Bununla birlikte, AEİ kullananlarda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olan lipoprotein(a) [Lp(a)] ile ilgili yeterli çalışma yoktur (7, 17-19). Bu çalışmada AEİ'lerin serum lipid profili ve Lp(a) konsantrasyonlarına etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Ağustos 2002-Nisan 2003 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine ardı sıra başvuran anamnez, klinik değerlendirme ve EEG incelemesi sonucu kesin epilepsi tanısı alan 48 epileptik olguda (ort. yaş 24.9 \pm 9.1 yıl, yaş aralığı:10-51 yıl, 28 erkek, 20 kadın) ve yaş ve cins olarak benzer 18 sağlıklı kontrol subjesinde gerçekleştirildi. Bütün epileptik olgular 6 ay ve üstünde bir süreden beri tek AEİ kullanmaktaydı. Ateroskleroz aile öyküsü olanlar, troid veya hepatik veya metabolik hastalığı olanlar ve plazma lipid metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar çalışmaya alınmadılar.

Kan numuneleri 12 saatlik gece açlığını takiben sabah 08:30-09:30 saatleri arasında alınıp serumları ayrılarak -80° C'de derin dondurucuda analiz zamanına kadar muhafaza edildi. Numunelerin tamamı aynı günde tek seansta çözülerek değerlendirildi. Serum total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-C), trigliserit (TG) seviyeleri Advia 1650 otoanalizör kullanılarak ölçüldü ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL-C), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL-C) düzeyleri hesap edildi. Apolipoprotein (Apo) A-1 ve B profili ve Lp(a) seviyeleri nefelometrik metotla Beckman Coulter Immage otoanalizörde ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Windows için bilgisayarlı istatistik paket programı SPSS 10.0.7 kullanılarak bütün gruplar ve kontrollerin sonuçları ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldılar, p < 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İlaç kan düzeyi ve kullanma süresiyle serum lipidleri arasında arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman's korelasyon katsayısı belirlendi.

Sonuçlar

Epileptik olgular kullandığı ilaca göre grup 1 karbamazepin (CBZ), grup 2 difenilhidantoin (PHT) ve grup 3 valproik asit (VPA) monoterapisi alanlar olarak 3 gruba ayrıldılar. Epileptik olgular ve kontrollerin demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. PHT kullanan 4 hastanın, CBZ kullanan 7 hastanın, VPA kullanan 6 hastanın ilaç kan düzeyleri normal tedavi edici düzeylerinin altında idi. Epileptik olgular ve kontrollerin lipid profili sonuçları Tablo 2'de gösterildi. Çalışmamızda CBZ ve PHT grubunda Apo A 1, VLDL-C ve TG kontrollere göre anlamlı yüksekti (p<0.05). HDL-C anlamlı düşüktü (p<0.001). TK ve LDL-C yüksek olmakla birlikte fark anlamlı düzeyde değildi.

Tablo 2. Epileptik Olgular ve Kontrollerin Lipid Profili

parametreler	CBZ	PHT	VPA	kontrol
total kolesterol (mg/dl)	190.3±34.4	204.4±43.9	166.5±39.4	184.7±64.8
trigliserit (mg/dl)	152.4±72.4***	208.9±105***	133.4±53.6	115.9±94.9
HDL- kolesterol (mg/dl)	24.1±3.2*	23.7±2.91*	22.5±3.19*	38.2±8.39
LDL- kolesterol (mg/dl)	135.5±35.0	139.7±31.1	119.9±29.6	123.1±44.6
VLDL- kolesterol (mg/dl)	30.5±14.5***	43.2±21.6***	26.9±10.9	23.3±18.9
apolipoprotein A-1 (mg/dl)	210.4±46.7**	199.6±41.0***	195.9±30.4**	165.2±23.9
apolipoprotein B (mg/dl)	106.0±27.3	119.7±33.3	96.8±28.0	112.4±60.3
Apo A1 / Apo B	2,12±0.73	1.80±0.71	2.22±0.90	2.17±1.62
lipoprotein (a) (mg/dl)	74.3±75.2**	64.0±61.4***	69.8±60.7*	21.7±16.6

*P<0.001; **P<0.01; ***P<0.05 (bütün karşılaştırmalar kontrollere göre yapılmıştır)

VPA grubunda Apo A kontrollere göre anlamlı yüksek (p<0.05), HDL-C ise anlamlı düşüktü (p<0.001). Yine TK ve LDL-C anlamlı olmamakla birlikte düşük bulundu. Çalışmamızda her üç grupta da Lp(a) kontrollere göre anlamlı yüksekti (p<0.05). CBZ grubunda ilaç kullanma süresi ile serum Lp(a) seviyesi arasında pozitif korelasyon belirlendi. Lp(a) seviyesi ile ilaç serum düzeyi ve ilaç dozu arasında korelasyon belirlenmedi.

Tartışma

Değişik çalışmalarda serum lipidleri ve apolipoproteinlerin aterogenezle yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. HDL-C ve Apo-A1 yüksekliği düşük vasküler hastalık riski ile birlikteken bunun aksine TK, LDL-C ve Apo-B yüksekliği artmış aterosklerotik vasküler hastalık riski ile birlikte. LDL-C ne denli yüksek, HDL-C ne denli düşükse vasküler hastalık riski o derece artmaktadır ve bu iki faktör birbirinden bağımsız hareket etmektedir. TG'lerin HDL-C ile ters yönde yakın bir ilişkisi bulunması, tek başına TG'e bağlı riski analiz ederken ikisini bir birinden ayırt etmede zorluğa neden olmuştur. Ancak, prospektif çalışmaların meta analizinde plazma TG düzeyinin HDL-C'den bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Temel olarak LDL-C ve VLDL-C yapısında Apo-B100 bulunur ve LDL-C için majör fizyolojik ligandır. HDL-C insanlarda esas olarak periferik dokulardan karaciğere kolesterol transportunda (reverse kolesterol transportu) rol oynar ve HDL-C'deki majör protein Apo-A1'dir. Apo-A1 periferik dokulardan unesterifiye kolesterol için majör akseptördür (1-4).

AEİ uzun süreli kullanılmasının plazma lipid ve lipoprotein profilinde değişikliklere sebep olduğu bildirilmektedir. PHT ve CBZ gibi mikrozomal enzim indükleyici ilaçlar serum lipid ve apoprotein konsantrasyonlarını etkilemektedir (8, 10, 12). Bu enzim indükleyiciler hepatik mikrozomal enzim

konsantrasyonları, Apo-A1 mRNA ile birlikte proteinler ve fosfolipidleri de arttırmaktadır. Serum lipid ve apoprotein seviyeleri, hepatik protein ve fosfolipid konsantrasyonlarına ve mikrozomal enzim aktivitelerine paraleldir. Serum LDL-C seviyeleri hepatik sitokrom P-450 konsantrasyonuyla ters bir şekilde orantılıdır (3).

Çalışmamızda CBZ ve PHT grubunda Apo A-1, VLDL-C ve TG kontrollere göre anlamlı yüksekti. HDL-C anlamlı düşüktü. TK ve LDL-C yüksek olmakla birlikte fark anlamlı düzeyde değildi. VPA grubunda Apo A-1 kontrollere göre anlamlı yüksek, HDL-C ise anlamlı düşüktü. Yine TK ve LDL-C anlamlı olmamakla birlikte düşük bulundu. CBZ ve PHT gibi enzim indükleyici ilaçların TK ve LDL-C düşürdüğü gösterilmiş olmakla birlikte, HDL-C ile ilgili değişiklikler birbiriyle tutarsızdır. Bramswig ve ark. (8) 21 sağlıklı normolipidemik erkeklerde ortalama 70 günlük CBZ tedavisi uyguladılar. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası farklı zamanlarda alınan kan numunelerinden serum lipid ve apoproteinlerini çalıştılar. TK, VLDL-C, LDL-C, ara dansiteli lipoprotein (IDL) ve TG'te anlamlı yükselme bildirmelerine rağmen, HDL-C'de değişiklik olmadığını rapor ettiler. Apo-B kapsayan lipoproteinlerin ortalama fraksiyonel yapım ve yıkım oranlarının istatistiksel olarak farklı olmadığını göstermişler ve CBZ'nin temel olarak Apo-B kapsayan lipoproteinleri arttırdığını, endojen kolesterol sentezi ve intestinal absorpsiyonu etkilemediğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda azalmış serbest tiroksin ve artmış IDL arasında korelasyon belirlemişler ve sonuçta lipoproteinlerin artışının ne Apo-B üretiminin artışıyla ne de katabolizmasının azalmasıyla ilişkili olduğunu, ancak azalmış tiroid hormonlarının indirekt etkisi sonucu IDL partiküllerinin dönüşüm kaskadındaki değişikliklere bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızdakine benzer şekilde Zeitlhofer ve ark. (9) 6 ay ve üstünde CBZ, PHT ve VPA tedavisi gören olgularda serum lipidlerinde değişiklikleri araştırdıkları çalışmalarında bütün gruplarda HDL-C'nin anlamlı

düşük, TC'ün anlamlı yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Luoma ve ark. (6) AEİ seviyeleri ve plazma HDL-C arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında plazma HDL-C seviyelerinin serum ilaç konsantrasyonuna (CBZ) orantılı olduğunu göstermişler ve yalnızca PHT ile tedavi edilen olgularda düşük plazma HDL-C seviyelerinin, düşük AEİ konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda PHT kullanan 4, CBZ'li 7, VPA'lı 6 olgunun ilaç kan düzeyleri normal tedavi edici düzeylerinin altında idi. Bundan dolayı HDL-C'nin tedavi gruplarında düşük bulunmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Fakat ilaç serum düzeyi ile serum lipidleri arasında korelasyon belirlenmedi. Franzoni ve ark. (16) CBZ ve PHT tedavisinde TK'ün yükseldiğini, fakat HDL-C ve TG'lerin etkilenmediğini; VPA tedavisindeki olguların serum lipidlerinin kontrollere benzer olduğunu bildirmekte ve bu sonuçların ilaçların farklı biyotransformasyon yollarıyla açıklanabileceğini ileri sürmektedirler. Yakın zamanda Nikolas ve ark. (15) bir çalışmada CBZ tedavisindeki epileptiklerde TK, HDL-C, LDL-C'de anlamlı, TG'de anlamsız bir yükselme olduğunu; VPA'da TK, LDL-C ve TG anlamlı düşme ve HDL-C'de değişiklik olmadığını; PHT'de LDL-C anlamlı yüksek bulunurken, TK, HDL-C ve TG'lerde anlamlı fark belirlenmediği bildirilmektedirler. Çalışmamızdaki benzer şekilde Reddy (11) VPA, CBZ ve PHT tedavilerinin Apo-A'yı anlamlı yükselttiğini, fakat Apo-B'ye etkisinin görülmediğini rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar, AEİ'ların uzun süreli kullanılmasının serum lipidlerinde değişikliğe sebep olduğunu ve aterosklerotik vasküler hastalık riskini artırabileceğini göstermektedir. Bundan dolayı vasküler hastalık için diğer risk faktörlerine sahip AEİ kullanan hastaların serum lipidlerinin monitarizasyonu faydalı olabilir.

Vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen Lp(a)'ya AEİ'ların etkisini belirlemeye yönelik çalışmalar sınırlıdır (7, 17-19). Çalışmamızda her üç grupta da Lp(a) kontrollere göre anlamlı yüksekti. Verrotti ve ark. (7) CBZ, fenobarbital ve VPA kullanan epileptik olgularda Lp(a)'da farklılık olmadığını rapor etmekle birlikte, Bramswig ve ark. (19) normolipidemik 20 sağlıklı gönüllüde prospektif olarak CBZ tedavisi sonrası Lp(a)'nın konsantrasyonlarının anlamlı yükseldiğini bildirdiler. Schwaninger ve ark. (17) yine enzim indükleyici AEİ'ların (CBZ, PHT) Lp(a) seviyesini anlamlı yükselttiğini ve B-mode USG'de karotid arter intima kalınlığının kontrollere göre anlamlı arttığını belirlemişler ve sonuçta yüksek Lp(a)'nın epileptiklerde ateroskleroz gelişimde bir risk faktörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Lp(a) koroner ve serebrovasküler aterosklerozla ilişkili bulunmuştur. Plazma konsantrasyonu %90 genetik olarak

belirlenmektedir. Lp(a)'nın plazminojene benzer yapısal ve metabolik özelliği bu partikülün hem aterojenik, hem de trombotik etkili olmasını sağlamaktadır. Lp(a) lipid kompozisyonu LDL-C'e benzer, temel farklılığı LDL-C'de bulunmayan bir apoprotein olan apo-A1'i içermesidir. Lp (a)'da her bir mol apo-B için buna disülfid bağlarıyla bağlanmış bir mol apo-A1 bulunmuştur. Görüldüğü gibi AEİ'ların serum Lp(a) seviyesi üzerine etkileriyle ilgili veriler tartışmalı ve henüz bir fikir birliği yoktur. Lp(a) üzerine AEİ'ların etkisini belirlemede daha geniş sayıda olgu içeren iyi planlanmış prospektif çalışmalar yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. Newman WP, Freedman DS, Voors AW. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *New Engl. J. Med.* 1986; 314: 138-144
2. Berenson GS, Srinivasan SR, Nicklas TA, Webber LS. Cardiovascular risk factors in children and early prevention of heart disease. *Clin Chem* 1988; 34: B114-B122
3. Luoma PV. Microsomal enzyme induction, lipoproteins and atherosclerosis. *Pharmacol Toxicol* 1988; 62:243-249
4. Grundy SM, Vega LG. Role of apolipoprotein levels in clinical practice. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1579-1582
5. Kark JD, Sandholzer C, Friedlander Y, et al. Plasma Lp(a), apolipoprotein(a) isoforms and acute myocardial infarction in men and women: a case-control study in the Jerusalem population. *Atherosclerosis* 1993; 98: 139-151
6. Luoma PV, Myllylä VV, Hokkanen E. Relationship between plasma high-density lipoprotein cholesterol and anticonvulsant levels in epileptics. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1982; 4: 1024-1027
7. Verrotti A, Basciani F, Domizio S, et al. Serum lipids and lipoproteins in patients treated with antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998;19: 364-367
8. Bramswig S, Kerksiek A, Sudhop T, Luers C, Von Bergmann K, Berthold HK. Carbamazepine increases atherogenic lipoproteins: mechanism of action in male adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H704-716
9. Zeithöfer J, Doppelbauer A, Tribl G, Leitha T, Deecke L. Changes of serum lipid patterns during long-term anticonvulsive treatment. *Clin Investig* 1993; 71: 574-578
10. McKenney JM, Petrizzi KS, Briggs GC, Wright JT Jr. The effect of low-dose phenytoin on high-density lipoprotein cholesterol. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 183-188
11. Reddy MN. Effect of anticonvulsant drugs on plasma total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoproteins A and B in children with epilepsy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985; 180: 359-363
12. Calandre EP, Sinues Porta B, Garcia de la Calzada D. The effect of chronic phenytoin treatment on serum lipid profile in adult epileptic patients. *Epilepsia* 1992; 33: 154-157
13. Calandre EP, Rodriguez-Lopez S, Blazquez A, Cano D. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. *Acta Neurol Scand* 1991; 83: 250-253
14. Eiris J, Novo-Rodriguez MI, Del Rio M, Meseguer P, Del Rio MC, Castro-Gago M. 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
15. Nikolaos T, Stylianos G, Chryssoula N, Irini P, Christos M, Dimitrios T, Konstantinos P, Antonis T. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit* 2004; 10: MT50-2
16. Franzoni E, Govoni M, D'Addato S, Gualandi S, Sangiorgi Z, Descovich GC, Salvioli GP. Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides in children receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992; 33: 932-935

17. Schwaninger M, Ringleb P, Annecke A, et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in medicated epileptic patients. *J Neurol* 2000; 247: 687-690
18. Tumer L, Serdaroglu A, Hasanoglu A, Biberoglu G, Aksoy E. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels as risk factors for atherosclerotic vascular disease in epileptic children taking anticonvulsants. *Acta Paediatr* 2002; 91: 923-926
19. Bramswig S, Sudhop T, Luers C, von Bergmann K, Berthold HK. Lipoprotein(a) concentration increases during treatment with carbamazepine. *Epilepsia* 2003; 44: 457-460

Yazışma adresi:
Yrd.Doç.Dr.Recep AYGÜL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum
Telefon: 0 442 2361212 / 1678
Belge geçer: 0 442 2361301
e-posta: raygul@atauni.edu.tr