

# Karbamazepin ve Okskarbazepin Tedavisi ile İlişkili Hiponatremi

## Carbamazepine- and Oxcarbazepine-Induced Hyponatremia

Fatma Polat, Halil Güllüoğlu, Nilgün Araç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

### Özet

**Amaç:** Karbamazepin (CBZ) ve okskarbazepin (OXC) kullanan hastalarda hiponatremi oranını ve risk faktörlerini tespit etmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, 52 OXC ve 142 CBZ kullanan epilepsi hastasının verileri retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Hiponatremi gelişim oranı ( $Na \leq 134$  mEq/l) (OXC %11.5, CBZ %5.6) ve şiddetli hiponatremi oranı ( $Na \leq 128$  mEq/l) (OXC %3.8, CBZ %1.4) OXC kullanımında daha yüksek oranda bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). CBZ-OXC kullanımına bağlı hiponatremi gelişen çoğu hasta asemptomatiktir.

**Sonuç:** OXC'nin neden olduğu hiponatremi ve şiddetli hiponatremi oranının CBZ'den daha fazla görüldüğü, buna rağmen vakaların çoğunun asemptomatik olduğu ve tedavi gerektirmediği kanaatine varılmıştır. Daha önceki yayınlarda belirtilen risk faktörleri hiponatremili hasta sayısının az olmasından dolayı çalışmamızda anlamlı istatistiksel değerlere ulaşamamasına rağmen, bu faktörlerin varlığında serum Na seviyesinin izlenmesi önerilmiştir.

Anahtar sözcükler: Hiponatremi; karbamazepin; okskarbazepin; yan etki.

### Summary

**Objectives:** We aimed to determine the hyponatremia rate and risk factors related to carbamazepine (CBZ) and oxcarbazepine (OXC) treatment.

**Methods:** We examined sodium (Na) concentrations in 52 OXC- and 142 CBZ- treated patients with epilepsy using a retrospective study.

**Results:** The frequency of hyponatremia ( $Na \leq 134$  mEq/L) was 11.5% among OXC-treated patients and 5.6% among CBZ-treated patients. Hyponatremia ( $Na \leq 128$  mEq/L) was severe in 3.8% of OXC-treated patients and 1.4% of CBZ-treated patients. Most patients with CBZ/OXC-induced hyponatremia were asymptomatic.

**Conclusion:** It was determined that the frequencies of hyponatremia and severe hyponatremia were higher in the OXC group than in the CBZ group. Most of the patients were asymptomatic and did not need treatment. Although risk factors in previous studies did not reach significant statistical value because of the low number of patients with hyponatremia, it is suggested to follow serum Na values when risk factors are present.

Key words: Hyponatremia; carbamazepine; oxcarbazepine; adverse effects.

## Giriş

Okskarbazepin (OXC), karbamazepinin (CBZ) 10 keto analogudur ve yeni kuşak antiepileptiklerdendir.<sup>[1,2]</sup> Farklı metabolizması nedeniyle CBZ'den daha iyi farmakokinetik ve daha güvenli profile sahiptir. Fakat yapılan birçok çalışmada OXC alan hastalarda CBZ alanlardan daha fazla hiponatremi riski olduğu öne sürülmüştür.<sup>[3]</sup>

Hiponatremi serum sodyum (Na) seviyesinin 135 mEq/l'nin altında olmasıdır.<sup>[3]</sup> Bazı çalışmalarda 130 mEq/l<sup>[4]</sup> ya da 128 mEq/l'nin altı<sup>[5]</sup> olarak da tanımlanmaktadır.

Hiponatremi genellikle asemptomatik bir elektrolit bozukluğudur. Ancak gözden kaçırıldığında ya da uygun tedavi edilmediğinde ciddi komplikasyonlara neden olabilir.

Bu çalışmada, CBZ ve OXC kullanımı ile hiponatremi arasındaki ilişki, mevcut veriler kullanılarak araştırılmıştır. Aynı zamanda yaş, doz, cinsiyet, diğer antiepileptik ilaç kullanımı gibi hiponatreminin risk faktörleri tanımlanmaya çalışılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 1992-2009 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Epilepsi polikliniğine başvuran CBZ ve OXC kullanan hastaların verileri retrospektif olarak taranmıştır. Hastalar yaş, cinsiyet, tedavi başlangıcındaki Na değeri, doz, ilaç kullanım süresi, serum CBZ seviyesi, diğer ilaç kullanımı ve dökümente edilmiş en az bir serum Na seviyesine göre araştırılmıştır. İstatistik analizinde t-test, Fisher's kesin testi, Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.

## Bulgular

CBZ ile tedavi edilen hasta sayısı 141, OXC ile tedavi edilen hasta sayısı 52 olarak tespit edildi (Tablo 1). CBZ kullanan hastalarda hiponatremik hastaların yaş ortalaması 37 iken (normallerde 43), OXC kullananlarda 50 (normallerde 37) olarak tespit edildi. CBZ kullanımı ile %5.6, OXC kullanımı ile %11.5 oranında ( $p < 0.001$ ) hiponatremi gelişimi görüldü (Tablo 1). Hastaların yaş ve cinsiyet ile hiponatremi gelişimi arasında anlamlı istatistiksel ilişki kurulamadı.

CBZ ve OXC kullanan hastaların tedavi başlangıcındaki Na değeri ile hiponatremi gelişimi açısından anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı.

**Tablo 1.** CBZ-OXC kullanan hasta sayısı ve hiponatremi gelişim oranı

	Hasta sayısı
<b>CBZ kullanım</b>	141 (K=63, E=78)
JTKK	100 (%71)
KPN	30 (%21)
BPN	11 (%8)
Hiponatremi gelişimi	8 (K=3, E=5) %5.6
NA= 128-135	6
NA= 128 ↓	2
Asemptomatik	6
<b>OXC kullanım</b>	52 (K=28, E=24)
JTKK	35 (%67)
KPN	14 (%27)
BPN	3 (%6)
Hiponatremi gelişimi	6 (K=4, E=2) %11.5
NA= 128-125	4
NA= 128 ↓	2
Asemptomatik	5

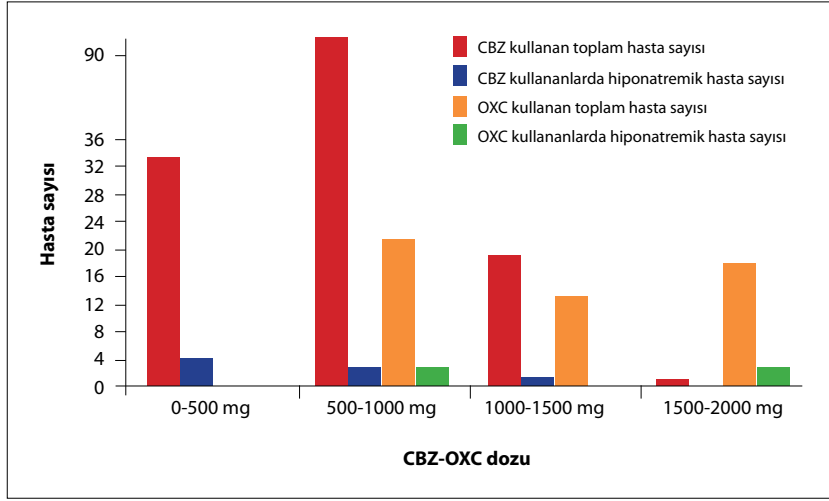
JTKK: Jeneralize tonik klonik konvülsiyon; KPN: Kompleks parsiyel nöbet; BPN: Basit parsiyel nöbet; K: Kadın; E: Erkek.

CBZ ve OXC kullanan hastaların tedavi dozu ile hiponatremi gelişimi açısından anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı (Şekil 1).

CBZ ve OXC kullanan hastaların ilaç kullanım süresi ile hiponatremi gelişimi açısından anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı (Şekil 2). Serum CBZ seviyesi ile hiponatremi gelişimi açısından anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı. Fakat artan serum CBZ seviyesi ile hiponatremi gelişimi arasında anlamlı oransal artış gözlemlendi.

CBZ ve OXC kullanan hastalarda ek ilaç kullanımı ile hiponatremi gelişimi açısından anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı (Şekil 3).

CBZ kullanan hiponatremi gelişen 2 hastada, OXC kullanan 1 hastada doz azaltılması yapılmak zorunda kalındı. Bir hasta hipertonic sıvı infüzyonu ile tedavi edildi. CBZ kullanan 6, OXC kullanan 4 hastada hiponatremi tedavi edilmeden düzeldi. CBZ kullanan 2, OXC kullanan 5 hastada hiponatremi süresi 1 aydan kısa, CBZ kullanan 2 hastada 1-6 ay arasında, OXC kullanan 1 hastada 6 ay-1 yıl arasında sürmüştür. CBZ kullanan 4 hastanın takibi elde edilememiştir.

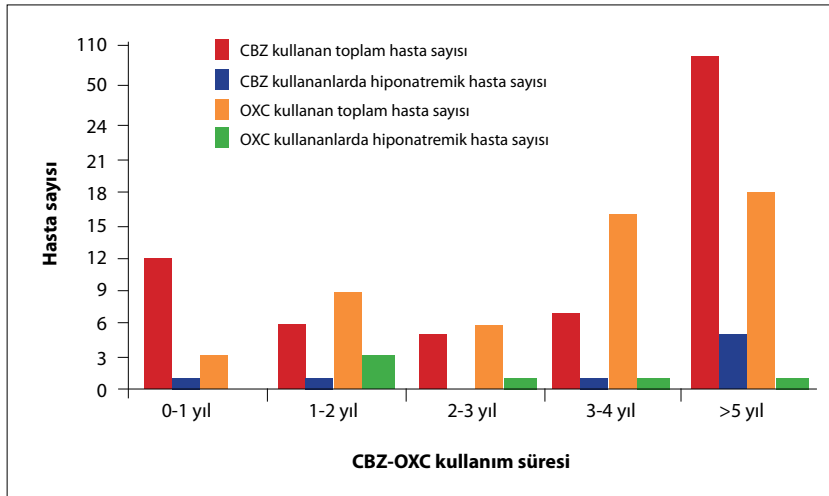


Şekil 1. CBZ-OXC dozu ile hiponatremi arasındaki ilişki.

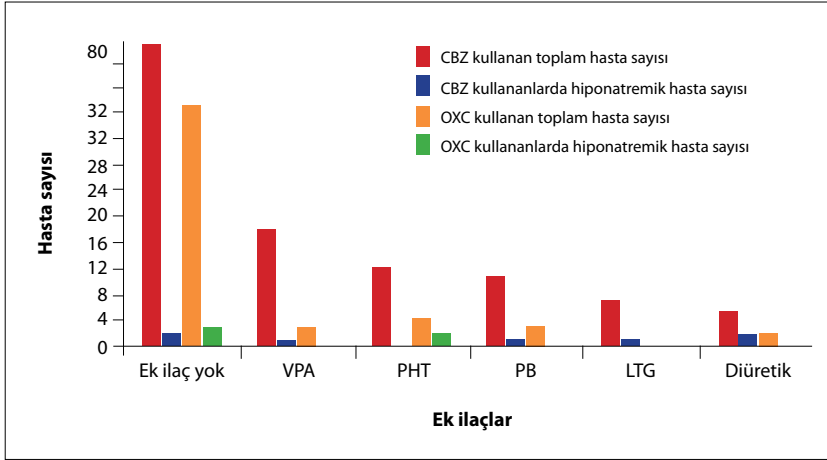
## Tartışma

OXC, CBZ'nin metabolitlerinin neden olduğu yan etkilerden kaçınmak için, CBZ'nin yapısal değişimi ile meydana getirilmiş olmasına rağmen, bu iki ilaç arasında önemli farklılıklar vardır. OXC'nin temel etki mekanizması Na kanallarını bloke etmesidir. CBZ'den farklı olarak değişik tipte kalsiyum (Ca) kanallarını da etkiler. OXC'nin sitokrom P-450 enzimleri ile metabolizması çok azdır. Bu oral kontraseptiflerle etkileşimini engellememesine rağmen, OXC'nin valproat gibi diğer antiepileptiklerle kombinasyonunun, CBZ'ye göre neden daha efektif olduğunu açıklayabilir.<sup>[6]</sup>

Hiponatremi serum Na seviyesinin 135 mEq/l'nin altında olmasıdır.<sup>[3]</sup> Bazı çalışmalarda 130 mEq/l<sup>[4]</sup> ya da 128 mEq/l'in<sup>[5]</sup> altı olarak da tanımlanmaktadır. Çeşitli klinik durumlar hiponatremiye neden olur; sıvı kayıpları (kusma, diyare, diüretikler), ödem (konjestif kalp yetmezliği, asitli siroz), renal hastalıklar, uygunsuz ADH sekresyonu, psikojenik polidipsi bunlardan bazılarıdır. Hiponatremi kazanılmış bir elektrolit bozukluğudur. İnsidansı %0.97 ve prevalansı %2.48 olarak bildirilmiştir.<sup>[4]</sup> Hiponatreminin klinik önemi çok az olmasına rağmen, özellikle şiddetli elektrolit bozukluğunun düzeltilmesi gecikirse ya da hızlı düzeltilirse, kalıcı beyin hasarı gibi ciddi komplikasyonlara da neden olabilir.<sup>[5,7]</sup> Klinik semptomlar serum Na seviyesi 125 mEq/l'nin



Şekil 2. CBZ-OXC kullanım süresi ile hiponatremi arasındaki ilişki.



**Şekil 3.** Ek ilaç kullanımı ile hiponatremi arasındaki ilişki.

VPA: Valproik asit; PHT: Fenitoin; PB: Fenobarbütal; LTG: Lamotrigin.

üzerinde olduğunda genellikle ortaya çıkmaz. Diğer bir taraftan asemptomatik hiponatremi serum Na seviyesi 120 mEq/l'nin altında olduğunda bile rapor edilmiştir.<sup>[8]</sup>

CBZ'nin antidiüretik etkisi ilk kez 1966'da nörohipofizyal diabetes insipidus olan bir hastada yararlı etkisi ortaya çıkarıldığında rapor edilmiştir.<sup>[9,10]</sup> CBZ'nin antidiüretik etkisi için dört mekanizma önerilmiştir.

- 1- Nörohipofizden ADH salınımının artması,<sup>[11,12]</sup>
- 2- CBZ'nin böbrek reseptör hücrelerinin sensitivitesini ADH'ya karşı arttırması,
- 3- CBZ'nin distal tubül hücre reseptörlerini direkt etkilemesi,<sup>[13]</sup> 2.3. mekanizma nörohipofizyal diabetes insipidus hastalarında ADH seviyesinde artışın tespit edilmemesi nedeniyle önerilmiştir.<sup>[14]</sup>
- 4- Serum vazopressinaz aktivitesinin inhibisyonu ile vazopressin yarılanma ömrünün uzamasıdır. CBZ ve OXC arasındaki yakın yapısal benzerlik, elektrolit dengesi üzerindeki etkilerinin de benzer olabileceğini düşündürmektedir.

Arginin vazopressin (AVP) böbrek tubül hücrelerinde siklik adenosin monofosfat (cAMP) aracılığıyla su absorpsiyonunu artırır, serum osmolalitesini azaltır.<sup>[12,14]</sup> Atriyal antriüretik peptit (ANP) ve beyin natriüretik peptit (BNP) yanında renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi tarafından da regüle edilir, vücudun su-elektrolit dengesini kontrol eder. Anjiyotensin II, serum sodyum seviyesinin düşmesi durumunda, aldosteron üretimini, aldosteron da Na emilimini artırarak serum Na seviyesini yükseltir.<sup>[15]</sup> ANP ve BNP'nin

primer etkisi natriürez ve diürezi artırmaktır. ANP aynı zamanda renin sekresyonunu da inhibe eder.<sup>[16,17]</sup> Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin kompanse edilebilir cevabı bazı hastalarda serum Na seviyesinin düşmesini engeller. Serum aldosteron seviyesinin düşmesine neden olan anjiyotensin *converting* enzim (ACE) inhibitörleri gibi ajanlarla birlikte yapılan tedavi, OXC alan hastalarda hiponatremi riskini artırır.<sup>[18]</sup>

Bir çok çalışmada OXC kullanan hastalarda hiponatremi ve şiddetli hiponatremi oranı, CBZ kullananlardan daha fazla bulunmuştur (%29.9-%13.6) (%12.4-%2.8).<sup>[1,19,20]</sup> Yaptığımız çalışmada daha önce yapılmış çalışmalara benzer olarak hiponatremi gelişim oranı (OXC %11.5, CBZ %5.6) ve şiddetli hiponatremi oranı (serum Na seviyesi <128) (OXC %3.8, CBZ %1.4) OXC kullanımında daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu bulgular OXC kullanımında hiponatremi gelişme olasılığının CBZ'ne göre daha fazla olduğunu göstermektedir.

CBZ ve OXC kullanan yaşlı hastalarda hiponatremi daha sık görülmektedir.<sup>[8,19,21]</sup> Çalışmamızda CBZ kullanan hiponatremi grubunda yaş ortalaması 37-38 iken, OXC kullanan hiponatremi grubunda yaş ortalaması 50 olarak bulundu. CBZ kullanan grubun yaş ortalamasının düşük olması ve hiponatremik hasta sayısının az olmasından dolayı, beklenen yaşla birlikte hiponatremi gelişim sıklığında artma çalışmamızda görülmemiştir. Diğer çalışmalara benzer olarak cinsiyet ile hiponatremi gelişimi arasında anlamlı istatistiksel ilişki kurulamadı.<sup>[19]</sup>

Yapılan çalışmalarda tedavi başlangıcında hiponatremi mevcut ise, ileride persistan hiponatremi için yüksek risk olduğu (%64.7), başlangıçta normal Na seviyeleri varsa ileride hiponatremi gelişimi için düşük risk (%7) olduğundan bahsedilmektedir.<sup>[19]</sup> Çalışmamızda hiponatremik hasta sayısının az olmasından dolayı OXC ve CBZ kullanan hastalarda hiponatremi ile tedavi başlangıcındaki Na değeri arasında anlamlı istatistiksel ilişki kurulamadı.

Bazı yayınlarda CBZ ve OXC dozu ile hiponatremi gelişimi arasında doz bağımlı bir ilişkiden bahsedilmektedir.<sup>[3,21-24]</sup> Çalışmamızda böyle bir ilişki bulunamadı.

Yapılan çalışmalar CBZ ve OXC tedavisi sırasında ek anti epileptik ilaç kullanımının hiponatremi riskini artırdığını göstermiştir.<sup>[25,26]</sup> Özellikle CBZ ve OXC ile levetirasetam, valproik asit, barbitürat ve diüretik kullanımının şiddetli hiponatremiye neden olabileceğinden bahsedilmiştir.<sup>[8,19,27]</sup> Yaptığımız çalışmada CBZ ve OXC tedavisi altındaki hastalarda ek ilaç kullanımı ile hiponatremi gelişimi arasında anlamlı istatistiksel bağlantı kurulamadı.

Serum CBZ seviyesi ile hiponatremi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>[22,26]</sup> Çalışmamızda serum CBZ seviyesi ile hiponatremi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamamasına rağmen, artan serum CBZ seviyesi ile hiponatremi gelişimi arasında anlamlı oransal artış gözlemlendi.

Hiponatremi genellikle tedavinin ilk 3 ayında gelişmeye eğilimlidir.<sup>[28]</sup> Çalışmamızda hiponatremili hastaların çoğunun 5 yıldan daha uzun bir süredir tedavi aldıkları görüldü.

Kronik hiponatremili hastaların yaklaşık yarısı, serum Na seviyesi 125 mEq/l altına düşse bile asemptomatiktir. Semptomlar 110 mEq/l ya da daha aşağısına düştüğünde genellikle ortaya çıkar. Semptomlar görmede bulanıklık, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, nöbetlerde kötüleşme şeklinde ortaya çıkabilir<sup>[28]</sup> ve serebral ödemin şiddeti ile paraleldir. Çocuklar daha büyük beyin/kafatası oranına sahip olduklarından dolayı semptomatik hiponatremi riski daha fazladır.<sup>[28]</sup> Hiponatremili hastaların tamamına yakınında hafif ya da hiçbir klinik semptom görülmediği ve özel bir tedavi gerekmediğini bildiren yayınlarda vardır.<sup>[8,29]</sup>

Akut semptomatik hiponatremi, klinik semptomlar hafif olsa bile, patolojik sürecin hızlanmasına hatta *irreversible* olmasına neden olabileceğinden dolayı tedavi edilmeli-

dir. Tedavi, tetikleyici faktörlerin çıkarılması (diüretik, NSA-İ ilaçlar), su kısıtlaması, doz azaltılması ve gerekirse kesilmesini içerir.<sup>[28]</sup>

Akut semptomatik hiponatremi tedavisinde hipertonic sıvılar kullanılır. Beyin ödeminde hızla azalmaya neden olur. Tedavide serum Na seviyesini 120-125 mEq/l'nin üzerinde tutmak hedeflenir. Agresif tedavi kuadrupleji, psödobulber palsy, nöbet, koma hatta ölüme neden olabileceğinden dolayı aynı zamanda tehlikelidir. Serum Na seviyesi 0.5 mEq/l/h hızında düzeltilmelidir.<sup>[28]</sup>

Çalışmamızda CBZ ve OXC kullanan hiponatremik hastaların tamamına yakını asemptomatikti ve özel bir tedavi gerektirmedi. CBZ kullanan 2 hastada, OXC kullanan 1 hastada doz azaltılmasına gidilirken, sadece OXC kullanan bir hastada hipertonic sıvı infüzyonu yapılmasına gerek oldu.

Sonuç olarak, OXC'nin neden olduğu hiponatremi ve şiddetli hiponatremi oranının CBZ'den daha fazla görüldüğü, buna rağmen vakaların çoğunun asemptomatik olduğu ve tedavi gerektirmediği, semptomatik olduğunda ise dikkatlice tedavi edilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır. Daha önceki yayınlarda belirtilen risk faktörleri hiponatremili hasta sayısının az olmasından dolayı çalışmamızda anlamlı istatistiksel değerlere ulaşamamasına rağmen, bu faktörlerin varlığında serum Na seviyesinin izlenmesi önerilmiştir.

## Kaynaklar

1. Friis ML, Kristensen O, Boas J, Dalby M, Deth SH, Gram L, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993;87(3):224-7.
2. Schmidt D, Arroyo S, Baulac M, Dam M, Dulac O, Friis ML, et al. Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand* 2001;104(3):167-70.
3. Nielsen OA, Johannessen AC, Bardrum B. Oxcarbazepine-induced hyponatremia, a cross-sectional study. *Epilepsy Res* 1988;2(4):269-71.
4. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985;102(2):164-8.
5. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992;304(6836):1218-22.

6. Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav* 2004;5(5):627-35.
7. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A study of 64 cases. *Ann Intern Med* 1987;107(5):656-64.
8. Kalff R, Houtkooper MA, Meyer JW, Goedhart DM, Augusteijn R, Meinardi H. Carbamazepine and serum sodium levels. *Epilepsia* 1984;25(3):390-7.
9. Braunhofer J, Zicha L. Does Tegretol offer new possibilities of therapy in several neurologic and endocrine diseases? A clinical electroencephalographic and thin-layer chromatographic study. *Med Welt* 1966;(36):1875-80. [Abstract]
10. Radian N. Chlorpropamide and carbamazepine in the treatment of diabetes insipidus. *Rev Roum Med* 1975;13:197-200.
11. Frahm H, Smejkal E, Kratzenstein R. Demonstration of serum ADH activities in hypophysectomy patients with polyuria and polydipsia and subjects with diabetes insipidus under the influence of an antidiuretically active psychotropic antiepilepticum (5-carbamyl-5-H-dibenzo-(b,f)azepin=Tegretal). *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1969;75:777-9. [Abstract]
12. Kimura T, Matsui K, Sato T, Yoshinaga K. Mechanism of carbamazepine (Tegretol)-induced antidiuresis: evidence for release of antidiuretic hormone and impaired excretion of a water load. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38(3):356-62.
13. Bonnici F. Investigation of the antidiuretic properties of clofibrate and carbamazepine in diabetes insipidus. *S Afr Med J* 1973;47:664
14. Meinders AE, Cejka V, Robertson GL. The antidiuretic action of carbamazepine in man. *Clin Sci Mol Med* 1974;47(4):289-99.
15. Agarwal MK. Perspectives in receptor-mediated mineralocorticoid hormone action. *Pharmacol Rev* 1994;46(1):67-87.
16. Needleman P, Blaine EH, Greenwald JE, Michener ML, Saper CB, Stockmann PT, et al. The biochemical pharmacology of atrial peptides. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989;29:23-54.
17. Anand-Srivastava MB, Trachte GJ. Atrial natriuretic factor receptors and signal transduction mechanisms. *Pharmacol Rev* 1993;45(4):455-97.
18. Isojärvi JI, Huuskonen UE, Pakarinen AJ, Vuolteenaho O, Myllylä VV. The regulation of serum sodium after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia* 2001;42(6):741-5.
19. Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005;65(12):1976-8.
20. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994;35(1):181-8.
21. O'Hare J, O'Driscoll D, Duggan B, Callaghan N. Hyponatraemia and carbamazepine intoxication. *Ir J Med Sci* 1980;149(1):10-4.
22. Lahr MB. Hyponatremia during carbamazepine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37(6):693-6.
23. Kelly BD, Hillery J. Hyponatremia during carbamazepine therapy in patients with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2001;45(Pt 2):152-6.
24. Pendlebury SC, Moses DK, Eadie MJ. Hyponatraemia during oxcarbazepine therapy. *Hum Toxicol* 1989;8(5):337-44.
25. Kuz GM, Manssourian A. Carbamazepine-induced hyponatremia: assessment of risk factors. *Ann Pharmacother* 2005;39:1943-6.
26. Gandelman MS. Review of carbamazepine-induced hyponatremia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18(2):211-33.
27. Gumbrevicius G, Sveikata A. A case of severe hyponatremia in a patient suffering from epilepsy and using oxcarbazepine. *Medicina (Kaunas)* 2006;42(8):649-52. [Abstract]
28. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernández-Moreno M, López-Chozas JM, Fernández-Bolaños R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia* 2006;47(12):1990-8.
29. Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ, D'Souza J. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol* 2002;51(5):613-20.