

## 항경련제가 혈청 구리와 아연 농도에 미치는 영향

충남대학교 의과대학 소아과학교실

정희정 · 윤혜원 · 이건수

### The Effect of Anticonvulsants on Serum Copper and Zinc Concentrations

Hee Jeong Jeong, M.D., Hye Won Youn, M.D. and Keon Su Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

**Purpose :** Anticonvulsants have a number of side effects and some of them may be attributed to a disturbance of serum trace metal homeostasis. Although they are minor building components in tissues, they play important functional roles in the peripheral and central nervous system. We measured serum copper and zinc levels in epileptic children who were treated with anticonvulsants to know the effects of anticonvulsants on serum copper and zinc levels.

**Methods :** Serum copper and zinc levels were determined in 64 epileptic patients receiving anticonvulsant therapy in Chungnam National University Hospital, and in 20 normal controls. Sixty-four epileptic patients were divided into three groups: 16 patients who were treated with valproic acid monotherapy; 26 patients who were treated with valproic acid in addition to other anticonvulsants; and 22 patients who were treated with anticonvulsants except for valproic acid.

**Results :** All patients receiving anticonvulsants had significantly lower serum copper levels ( $80.21 \pm 19.42 \mu\text{g/dL}$ ) in comparison to the normal controls ( $102.12 \pm 32.8 \mu\text{g/dL}$ ). Serum zinc levels in patients receiving anticonvulsants ( $79.78 \pm 21.88 \mu\text{g/dL}$ ) were not statistically different from those of controls ( $85.26 \pm 29.81 \mu\text{g/dL}$ ). There were no significant difference of serum copper and zinc levels among the three groups.

**Conclusion :** In this study, we clearly showed that anticonvulsants decreased serum copper levels. Although we did not observe any clinical findings related to copper deficiency, we should pay attention to potent copper deficiency in patients with anticonvulsant treatment. (*Korean J Pediatr* 2005; 48:406-410)

**Key Words :** Serum zinc, Serum copper, Epilepsy, Anticonvulsant

### 서 론

미량 원소는 신체내에 매우 낮은 농도로 존재하며 체중의 0.01%를 구성한다<sup>1)</sup>. 이들은 조직의 작은 구성 성분이지만 말초와 중추 신경계에서 중요한 역할을 한다. 아연은 핵산 대사에 중요한 역할을 하며 정상 신경원의 발달에 필수적인 요소이다. 심한 아연 결핍은 태아와 신생아기의 동물에게서 중추 신경계 성숙의 장애를 일으킨다<sup>2)</sup>. 대부분의 아연은 구조적인 안정성을

위해 사용하는 metalloprotein에 강하게 결합되어 있으며 흔히 아연 함유 신경원(Zn-containing neuron)이라고 부르는 글루타민 신경원(glutamnergic neurons)의 시냅스 전 말단부(presynaptic terminal)에 있는 분비성 과립에 집중되어 있다<sup>3)</sup>.

포유류의 뇌에서 해마나 경련을 일으키기 쉬운 변연계 같은 특정 영역에 아연이 높은 농도로 포함되어 있다<sup>4)</sup>. 구리는 sodium-potassium ATPase activity의 억제제로 경련을 유발할 수 있으며<sup>5)</sup>, 이런 미량 원소들은 신경원 흥분(neuronal excitability)에 중요한 역할을 한다.

한편 항경련제는 여러 부작용을 갖고 있으며 그 중 일부는 혈중 미량 원소들의 항상성 장애이다<sup>6)</sup>. 동물 실험에서도 항경련제의 장기 복용이 혈청구리나 혹은 다른 조직에서 구리나 아연의 농도를 변화시켰다는 보고들이 있다<sup>7-10)</sup>. 실제 환자들에서도 항경련제가 혈청 구리나 아연의 대사에 미치는 영향에 대한 연구는

본 논문의 요지는 2003년 제53차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표함.

접수: 2004년 9월 22일, 승인: 2004년 12월 13일

책임저자: 이건수, 충남대학교병원 소아과

Correspondence: Keon Su Lee, M.D.

Tel: 042)220-7248 Fax: 042)255-3158

E-mail: ksulee@cnu.ac.kr

많이 되어 왔으나 그 결과가 잘 정립되어 있지 않고 기전에 대한 설명도 미미하다. 이러한 연구들은 여러 항경련제 중에서 특히 valproic acid(VPA)에 대하여 많이 연구되어 온 것을 문헌 고찰을 통해 알 수가 있으나 그 결과가 다양하다. VPA로 치료 중인 환아에서 혈청 내 아연 농도는 감소된다고 보고되기도 하였으며<sup>11)</sup>, 변화 없다고 보고되기도 하였다<sup>6, 12-14)</sup>. 또한 혈청 내 구리 농도 역시 VPA 투여 후 정상 대조군에 비하여 증가된다고 하기도 하고<sup>15)</sup>, 반대로 감소되거나<sup>6, 16)</sup> 변화 없다는 보고가 있다<sup>13, 17, 18)</sup>. 또한 다른 항경련제를 사용한 환자들보다 VPA 단독 치료를 받은 환자에서 혈청 구리 농도가 유의하게 감소되고, 따라서 VPA만이 구리 농도에 영향을 준다는 연구 결과도 있다<sup>6)</sup>.

저자들은 본 연구를 통해 VPA 및 기타 다른 항경련제를 복용하고 있는 환아군과 정상 대조군의 혈청 구리와 아연 농도를 비교하여 항경련제가 혈청 구리와 아연 농도에 영향을 주는지 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1997년 1월부터 2003년 12월까지 충남대학교병원 소아과에서 간질 진단하에 외래 추적 관찰을 받으며 6개월 이상 항경련제를 복용한 환아 64명을 대상으로 하였고, 2003년 3월부터 12월까지 상기도 감염으로 입원한 환아 20명을 대조군으로 하였다.

항경련제를 복용한 64명의 환아는 의무 기록을 중심으로 성별, 나이, 항경련제 종류 및 복용 기간에 대하여 조사하였고, 이들을 항경련제 종류에 따라 세 군으로 분류하였다. VPA 단일 복용군 16명, VPA와 기타 다른 항경련제의 복합 복용군 26명, VPA를 제외한 항경련제(carbamazepine, oxcarbamazepine, topamax, tegretol, rivotril, lamotrigine, sabril, ethosuximide) 복용군은 22명이었다. 대조군은 급성 인두염, 후두염, 편도선염 등 상기도 감염으로 입원한 환아 20명을 대상으로 하였고, 간질의 기왕력이 있거나 대사성 질환의 증상이 있는 환아는 대조군에서 제외하였다. 항경련제 복용군과 대조군의 연령 및 성별 분포는 의미있는 차이를 보이지 않았다.

### 2. 방법

대상군의 정맥혈을 채취 후 원심분리를 통해 혈청을 분리하여 유도 플라즈마 방출 분광법을 통해 혈청 내 구리와 아연의 농도를 측정하였다. 기기는 독일의 SPCTRO사에서 제조된 유도 쌍

플라즈마 방출 분석기(Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometer)를 사용하였고, 시약은 Nitric acid (HNO<sub>3</sub>), Water(D.I.W)와 미국의 SIGMA사에서 제조된 Cu standard solution, Zn standard solution을 사용하였다.

### 3. 통계 분석

통계적 검정은 SPSS 11.5 프로그램을 이용하였고, 결과는 Student's t-test와 one-way ANOVA를 통해 분석하였다. 모든 통계치는 평균±표준편차로 표시하였으며 P값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환아의 특성

본 연구의 대상이 된 환아는 모두 84명이었다. 항경련제 복용군은 64명으로 남아 29명, 여아 35명이었고, 대조군은 20명으로 남아 12명, 여아 8명이었다. 이들의 평균 연령은 항경련제 복용군의 경우 10.3±4.1세였고, 대조군의 경우는 9.9±4.3세로 유의한 차이는 없었다(P>0.05). 항경련제 복용군 중 VPA 단일 복용군은 16명, VPA를 포함한 복합 복용군은 26명, VPA 외의 항경련제 복합 복용군은 22명이었고, 평균 치료 기간은 3.87±2.57년이었다(Table 1).

### 2. 대상 환아의 혈청 구리와 아연 농도

항경련제 복용군의 혈청 구리 농도는 VPA 단일 복용군에서 81.56±20.92 µg/dL, VPA를 포함한 복합 복용군에서 80.89±19.31 µg/dL, VPA 외의 항경련제 복합 복용군에서 82.14±25.74 µg/dL이었고, 대조군의 혈청 구리 농도는 102.13±32.80 µg/dL이었다(Table 2). 세 군 모두 대조군의 혈청 구리 농도와 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(P<0.05). 세 군 사이에 혈청 구리 농도의 유의한 차이를 보이지는 않았다(P>0.05). 혈청 아연 농도는 항경련제를 복용한 세 군 모두 대조군의 혈청 아연 농도보다 낮았으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(P>0.05). 항경련제 복용군 사이에 혈청 아연 농도의 차이는 없었다(P>0.05)(Table 2).

### 3. 항경련제 치료 기간과 혈청 구리 및 아연 농도

항경련제 복용 기간에 따라 환자군을 6개월에서 1년 미만, 1년에서 3년 미만, 3년에서 5년 미만, 5년 이상으로 분류하고 혈

**Table 1.** Basic Characteristics of the Treatment Groups and Control Group

	Control	VPA monotherapy	VPA with other AEDs	AEDs without VPA
Number(M:F)	16(8:8)	26(12:14)	22(10:12)	20(12:8)
Age(year)	9.9±4.3	10±5.2	10.7±3.4	10.3±4.2
Duration of therapy(year)		3.06±1.47	4.28±2.71	3.97±2.91

VPA : Valproic acid, AEDs : Antiepileptic drugs

**Table 2.** Serum Concentration of Copper and Zinc

	Control	VPA monotherapy	VPA with other AEDs	AEDs without VPA
Serum Cu( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	102.13 $\pm$ 32.80	81.56 $\pm$ 20.92*	80.89 $\pm$ 19.31*	82.14 $\pm$ 25.74*
Serum Zn( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	85.26 $\pm$ 29.81	79.50 $\pm$ 21.61	79.83 $\pm$ 23.49	83.57 $\pm$ 28.85

Values are mean $\pm$ SD

VPA : Valproic acid, AEDs : Antiepileptic drugs

\* $P < 0.05$

**Table 3.** Serum Concentration of Copper and Zinc according to Duration of Therapy

Duration of therapy	Serum Cu( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	Serum Zn( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )
6-12 mo	89.73 $\pm$ 16.85*	105.2 $\pm$ 6.19 <sup>†</sup>
1-2 yr	85.98 $\pm$ 21.61*	82.53 $\pm$ 31.94 <sup>†</sup>
3-4 yr	79.09 $\pm$ 25.94*	78.66 $\pm$ 21.40 <sup>†</sup>
$\geq 5$ yr	80.49 $\pm$ 17.56*	78.33 $\pm$ 21.80 <sup>†</sup>

Values are mean $\pm$ SD

\* $P < 0.05$

청 구리와 아연 농도를 비교하였을 때 기간에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다( $P > 0.05$ )(Table 3).

## 고 찰

구리는 신체내에서 아연, 철 다음으로 많은 미량 원소로, 모든 기관에 필수적이며 세포내 산소 이용, DNA, RNA 재생산, 세포막 구조 유지, free radical의 형성 등에 작용한다. 성인의 신체는 80-150 mg의 구리를 갖고 있으며, 간이나 뇌, 신장, 심장 등에 많이 분포되어 있다. 구리는 소장에서 흡수되어 알부민과 아미노산에 결합되어 간으로 이동한 뒤 metallothionein-like cuproprotein으로서 간에 저장되고, 간에서 95%는 ceruloplasmin과, 나머지 5%는 알부민과 결합되어 분비된다. 적혈구에서는 구리의 대부분(60-80%)이 superoxide dismutase 효소에 결합되어 있으며, 적혈구내의 전체 구리 함량은 평균 98  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 으로 구리 섭취 결핍이나, 혈청 또는 간내의 구리양 증가에도 불구하고 비교적 일정하게 유지된다<sup>19)</sup>. 구리는 필수적인 미량 원소로서 ceruloplasmin, cytochrome-c-oxidase, superoxide dismutase, dopamine- $\beta$ -hydroxylase, lysyl oxidase, tyrosinase 등의 metalloenzyme에 중요하게 관련되며, 철 대사에도 관여한다. 최근 연구로는 구리가 세포내에서 정상적인 신호 전달 체계에 관여함이 밝혀졌다<sup>20)</sup>. 구리 결핍의 증상으로는 빈혈, 골다공증, 피부와 모발의 탈색, 신경학적 장애 등이 올 수 있다.

아연은 신체에서 두 번째로 많은 미량 원소로서 DNA 합성, 정상 성장, 뇌발달, 세포막 안정성, 뼈 형성, 상처 재생 등의 여러 세포 과정에 필요한 효소들의 조인자로서 중요한 역할을 한다. 신체 내 아연의 총량은 1.4-2.3 g으로 근육과 뼈가 63%와 28%로 많은 양을 갖고 있으며, 전체 아연의 99%가 세포내에 있고 나머지가 혈장이나 세포외액에 있다. 혈장내 아연의 70%

는 알부민과 결합되어 있고 나머지는  $\alpha_2$ -macroglobulin과 결합되어 있다. 아연은 200개 이상의 생화학적으로 중요한 효소(alcohol dehydrogenase, carbonic anhydrase, carboxypeptidase 등)의 조인자이며, 면역 체계의 기능에도 중요하다. 소아에서 아연 결핍의 경우 성장 장애, 식욕 부진, 빈혈, 지연된 성 발달 등의 증상을 가져올 수 있다<sup>21)</sup>.

1982년 Hurd 등<sup>22)</sup>은 VPA로 치료받은 환자 중 진전을 보이며 혈청 구리 농도가 낮은(58 and 63  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , control 101 $\pm$ 26  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) 두 환자를 보고하였으나 이외에 다른 예는 보고되지 않았다. Fichsel 등<sup>16)</sup>은 VPA만 복용 중인 간질 환자군에서 혈청내 구리 농도(105 $\pm$ 26  $\mu\text{g}/\text{dL}$ )가 대조군(156.5 $\pm$ 12  $\mu\text{g}/\text{dL}$ )에 비해 의미있게 감소하였고, 또한 항경련제 치료 중단 후 약 1년 이상 지난 후 혈청 구리 농도를 측정하였을 때 대조군과 의미있는 차이를 보이지 않음을 보고하였다. 그러므로 그들은 간질 자체가 아니라 항경련제 치료가 혈청 구리 농도 감소의 중요한 원인이라는 결론을 내렸다. 1992년에 Kaji 등<sup>6)</sup>도 VPA로 치료받는 간질 환자군에서 혈청내 구리 농도가 의미있게 감소함을 보고하였다.

한편 VPA가 혈청 구리 농도를 변화시키지 않았다는 보고들도 있다. 1984년에 Hurd 등<sup>13)</sup>은 VPA 단독 요법을 받은 환자들에서 혈청 구리 농도가 감소되어 있으나 대조군과 유의한 차이가 없었다고 하였고, 국내에서는 Kwon 등<sup>18)</sup>이 VPA 치료가 간질 환자의 혈청 구리 농도를 변화시키지 않는다고 보고하였다.

Kuzuya 등<sup>15)</sup>의 연구는 혈청 구리 농도가 VPA 장기 복용에 의하여 증가하기는 하지만 다른 항경련제도 같은 영향이 있다는 견해를 보여 준다.

이상과 같이 실제 환자들에서 항경련제가 혈청 구리와 아연 대사에 미치는 영향에 대한 연구는 많이 되어왔으나 결과가 잘 정립되어 있지 않고 기전에 대한 설명도 미미한 형편이다.

VPA가 아연 결핍을 유도할 수 있다는 내용이 동물 실험을 통해 연구되었으나<sup>23)</sup>, 인간에게서는 아직 임상적 자료가 부족하다. 항경련제에 의한 아연의 세포내 분포 변화의 가능성에도 불구하고, 몇몇 연구에서 항경련제를 복용하는 환자의 혈청 아연 농도의 변화는 없었다<sup>6, 13, 14)</sup>. 국내에서도 Lee 등<sup>14)</sup>이 VPA로 치료 중인 간질 환자의 혈청 아연 농도를 대조군과 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않는다고 보고하였다. Lerman-Sagie 등<sup>24)</sup>은 VPA로 치료 중인 간질 환자의 적혈구 아연 농도는 감소하나 혈청 아연 농도는 정상 범위에 속한다는 보고

를 하였다. 다른 한편으로 Lewis-Jones 등<sup>11)</sup>은 VPA와 carbamazepine, phenobarbitone으로 치료받은 두 환자에서 아연 결핍을 보고하기도 하였다.

본 연구에서는 VPA 및 기타 항경련제를 복용한 간질 환자의 혈청 구리 농도가 정상 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소하였다( $P < 0.05$ ). 그 기전은 명확하지 않으나 위장관계를 통한 구리 흡수의 장애나 간에서 ceruloplasmin 합성 억제, 또는 구리 배설의 증가 등을 가능성으로 생각해 볼 수 있겠다.

동물 실험에서 보고된 결과와는 달리 본 연구에서 항경련제를 복용한 간질 환자의 혈청 아연 농도가 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았는데, 이는 아마도 혈청 아연 농도가 신체 내 전체 아연 농도의 1% 미만을 차지하며<sup>25)</sup>, 신체 내 아연 상태를 정확히 반영하지 못하기 때문이라고 생각할 수 있다. 그러나 Lerman-Sagie 등<sup>24)</sup>은 VPA로 치료받은 간질 환자에게서 잠재성의 아연 결핍은 올 수 있다고 보고하였다.

본 연구의 대상자들 중 구리 결핍의 증상을 보인 환아는 없었으나, 항경련제 치료를 받는 간질 환아들은 혈청 구리 결핍의 가능성이 있음을 유의하여야 하겠다. 특히 구리 보충 치료를 받고 있는 Menkes' disease의 경우 항경련제 치료가 구리 보충 치료의 효과를 감소시킬 가능성이 있음을 주지하여야 하겠다. 그러나 저자들의 연구는 구리의 혈중 단백질과의 결합 및 조직 분포를 고려하지 않은 결과로 향후 혈중 ceruloplasmin과 신체 각 조직 내의 구리 농도를 고려한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

**목적 :** 항경련제는 여러 가지 부작용을 갖고 있으며, 그 중 일부는 혈청 내 미량 원소의 항상성 장애이다. 미량 원소는 신체 내에 낮은 농도로 존재하며, 조직의 작은 부분을 구성하지만 중추와 말초 신경계에서 중요한 역할을 한다. 저자들은 6개월 이상 항경련제를 복용하고 있는 간질 환자의 혈청 구리와 아연 농도를 측정하여 항경련제가 신체 내 미량 원소의 항상성에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

**방법 :** 1997년 1월부터 2003년 12월까지 충남대학교병원 소아과에서 간질 진단 하에 항경련제를 복용 중인 환자 64명(남: 29, 여: 35)과 정상 대조군 20명(남: 12, 여: 8)을 대상으로 하였고 정맥혈을 채취하여 혈청 구리와 아연의 농도를 측정하였다. 항경련제를 복용하고 있는 간질 환자 군을 VPA 단일 복용군, VPA를 포함하는 복합 복용군, VPA 외의 항경련제 복용군의 세 군으로 나누어 비교하였다.

**결과 :** 혈청 구리 농도는 VPA 단일 복용군에서  $81.56 \pm 20.92 \mu\text{g/dL}$ , VPA를 포함하는 복합 복용군에서  $80.89 \pm 19.31 \mu\text{g/dL}$ , VPA 외의 항경련제 복합 복용군에서  $82.14 \pm 25.74 \mu\text{g/dL}$ 로서 세 군 모두 대조군의 혈청 구리 농도  $102.13 \pm 32.80 \mu\text{g/dL}$ 에 비하여 유의하게 낮은 양상을 보였다( $P < 0.05$ ). 혈청 아연 농도는 항경련제 종류에 따라 분류한 상기 세 군에서 대조군보다 낮았

으나, 유의한 차이는 없었다( $P > 0.05$ ). 혈청 구리와 아연 농도는 항경련제의 종류 및 복용 기간에 의한 차이를 보이지 않았다( $P > 0.05$ ).

**결론 :** 항경련제 복용 환아군에서 정상 대조군보다 혈청 구리의 농도는 유의하게 낮았고, 혈청 아연의 농도는 정상 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 항경련제로 치료받는 간질 환자의 경우 혈청 구리 농도가 낮아질 수 있다.

## References

- 1) Laker M. On determining trace element levels in man: the uses of blood and hair. *The Lancet* 1982;31:260-2.
- 2) Wallwork JC. Zinc and central nervous system. *Progr Food Nutr Sci* 1987;11:203-47.
- 3) Ilhan A. Serum and hair trace element levels in patients with epilepsy and healthy subjects: dose of the antiepileptic therapy affect the element concentrations of hair. *Eur J Neurol* 1999;6:705-9.
- 4) Frederickson CJ. Neurobiology of zinc and zinc-containing neurons. *Int Rev Neurobiol* 1989;31:145-238.
- 5) Smith WG, Bone I. Copper, zinc and magnesium plasma levels in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:1072.
- 6) Kaji M, Ito M, Okuno T, Momoi T. Serum copper and zinc levels in epileptic children with valproate treatment. *Epilepsia* 1992;33:555-7.
- 7) Massie HR, Cdacicco JR, Aiello VR. Phenytoin induced serum copper and ceruloplasmin in C57BL/6J mice of different ages. *Age* 1980;3:33-7.
- 8) Dubick MA, Keon CL. Alterations in tissue trace element and ascorbic acid metabolism in phenytoin-fed rats and mice. *J Nutr* 1985;115:1481-7.
- 9) Palm R, Hanstrom L, Hallmans G, Winblad B. The effect of phenytoin on serum and organ concentrations of zinc and copper in cat. *Epilepsia* 1985;26:184-8.
- 10) Palm R, Hallmans G, Wahlstrom G. Effects of long-term phenytoin treatment on brain weight zinc and copper metabolism in rats. *Neurochem Pathol* 1986;5:87-106.
- 11) Lewis-Jones MS, Evans S, Culshaw MA. Cutaneous manifestations of zinc deficiency during treatment with anticonvulsants. *BMJ* 1985;290:603-4.
- 12) Ghose K, Taylor A. Hypercupremia induced by antiepileptic drugs. *Hum Toxicol* 1983;2:519-29.
- 13) Hurd RW, Van Rinsvelt HA, Wilder BJ, Karas B, Maenhaut W, De Ren L. Selenium, zinc and copper changes with valproic acid: possible relation to drug side effects. *Neurology* 1984;34:1393-5.
- 14) Lee GW, Kim DW. A study on serum zinc concentrations in epileptic children with valproic acid treatment. *J Korean Child Neurol Soc* 1996;4:158-63.
- 15) Kuzuya T, Hasegawa T, Shimizu K, Nabeshima T. Effect of anti-epileptic drugs on serum zinc and copper concentrations in epileptic patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993;31:61-5.
- 16) Fichsel N, Niewerth B, Schlehbusch H. Influence of antiepileptic drugs on copper on ceruloplasmin plasma concentra-

- tion in epileptic children and juveniles. In : Oxley J, Janz D, Meinardi H, editors. Antiepileptic therapy : chronic toxicity of antiepileptic drugs. New York : Raven Press, 1983:85-90.
- 17) Kaji M, Mikawa H. Induction of methallothionein in mouse liver by valproic acid. *Toxicology* 1991;69:143-9.
  - 18) Kwon OY, Kim DW, Choi NC, Lim BH. Effect of valproic acid and carbamazepine on serum copper concentration in epileptic children. *J Korean Child Neurol Soc* 1997;4:202-8.
  - 19) Burch RE, Hahn HK, Sullivan JF. Newer aspects of the roles of zinc, maganese and copper in human nutrition. *Clin Chem* 1975;21:501-20.
  - 20) Johnson WT. Copper and signal transduction : platelets as a model to determine the role of copper in stimulus response coupling. *Biofactors* 1999;10:53-9.
  - 21) Chan S, Gerson B, Subramaniam S. The role of copper, molybdenum, selenium and zinc in nutrition and health. *Clin Lab Med* 1998;18:673-85.
  - 22) Hurd RW, Wilder BJ, Van Rinsvelt HA, Karas BJ, Perry EA, Maenhaut W. Valproic acid induced alteration of zinc and selenium status. *Abstr Soc Neurosci* 1982;8:353.
  - 23) Daffron JC, Kasarkis EJ. Effect of valproic acid on zinc metabolism in the rat. *Toxicol Lett* 1984;23:321-5.
  - 24) Lerman-Sagie T, Statter M, Szabo G, Lerman P. Effect of valproic acid therapy on zinc metabolism in children with primary epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:80-6.
  - 25) Elena NH, John BH. Metabolic intermediates, inorganic ions and biochemical markers of bone metabolism. In : John BH, Frederick RD, editors. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 20th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2001:180-209.
-