

# Lamotrigin kullanan epileptik ratların yeni doğan yavrularının karaciğerlerinde oksidatif hasarın incelenmesi

## *Evaluation of Hepatic Oxidative Damage in the Offspring of Pregnant Rats Administered Lamotrigine*

Özden Kamışlı<sup>1</sup>, Handan Soysal<sup>2</sup>, Zümrüt Doğan<sup>3</sup>, Nihat Ekinci<sup>4</sup>, Yusuf Türköz<sup>5</sup>

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Nöroloji AD, Malatya

<sup>2</sup> Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Adıyaman

<sup>3</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Anatomi AD, Malatya

<sup>4</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Anatomi AD, Malatya

<sup>5</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Biyokimya AD, Malatya

### ÖZET

Bu çalışmada amacımız epilepsi tedavisinde sıkça kullanılan antiepileptik ilaçlardan lamotrijinin yalnız veya folik asit ile birlikte gebelikte kullanımının yeni doğan yavruların karaciğerlerinde oksidatif stres parametreleri üzerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışmamız 170-250 gr ağırlığında 10 adet erişkin dişi Wistar-albino türü rat ve bunlardan doğan 20 yavru rat ile yapıldı. Ratlar; Gebe ratlar kontrol grubu, deneysel epilepsi grubu, lamotrijin grubu, lamotrijin+deneysel epilepsi grubu ve lamotrijin epilepsi+folik asit olarak beş gruba ayrıldı. Gebeliğin 13. Gününde gebe ratlara deneysel penisilin akut epilepsi modeli oluşturuldu. Lamotrijin grubuna gebeliğin ilk gününden itibaren her gün intraperitoneal enjeksiyon ile 25mg/gün dozunda lamotrijin verildi. Lamotrijin+folik asit grubuna her gün intraperitoneal enjeksiyon ile 25mg/gün dozunda lamotrijin ve 400µg/kg folik asit verildi. Daha sonra gebe ratların doğum yapmaları beklendi. Doğumdan hemen sonra yeni doğan ratların karaciğerlerinde glutatyon, malondialdehit, glutatyon peroksidaz ve superoksit dismutaz seviyeleri spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Lamotrijin ve lamotrijin+epilepsi gruplarına ait biyokimyasal değerler incelendiğinde, karaciğer malondialdehit anlamlı bir şekilde yükseldiği, glutatyon peroksidaz enzim aktivasyonlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmış olduğu görüldü. Folik asit ile birlikte lamotrijin verilen grupta, karaciğer doku örneklerine ait malondialdehit düzeylerinin anlamlı azaldığı, glutatyon ve glutatyon peroksidaz düzeyinin arttığı tespit edildi.

Gebe ratlar üzerinde gerçekleştirmiş olduğumuz bu çalışmada, lamotrijin kullanımının yeni doğan yavruların karaciğerlerinde erken dönemde bir oksidatif hasar meydana getirebileceği ancak meydana gelen oksidatif doku hasarının folik asit kullanıldığında engellendiği biyokimyasal olarak ortaya kondu

**Anahtar kelimeler:** Lamotrijin, epilepsi, gebelik, karaciğer, oksidatif stres

### ABSTRACT

The present study was performed to evaluate the effects of lamotrigine, which is a widely used antiepileptic drug for epilepsy treatment, on oxidative stress parameters in the liver of neonates.

Ten adult Wistar-albino rats and twenty newborn of these rats were used in this study. Adult rats weighing 170–250 g were divided into five groups: the pregnant control group, experimental epilepsy group, lamotrigine group, lamotrigine + experimental epilepsy group and lamotrigine + epilepsy + folic acid group. An experimental penicillin acute epilepsy model was created in pregnant rats on day 13 of pregnancy. The lamotrigine group was administered lamotrigine at 25 mg/day by intraperitoneal injection starting from the first day of pregnancy. The lamotrigine + folic acid group was administered 400 microgram/kg folic acid and 25 mg/day lamotrigine by intraperitoneal injection. We then waited for the rats to give birth. Immediately after birth, the glutathione, malondialdehyde, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in the newborn rat liver were measured by spectrophotometry.

The lamotrigine and lamotrigine + epilepsy groups showed significantly elevated liver malondialdehyde levels, while glutathione peroxidase enzyme activation was significantly decreased compared to the control group. In the group administered folic acid together with lamotrigine, the liver tissue sample for malondialdehyde levels showed a significant decrease, while glutathione and glutathione peroxidase levels increased.

This study on pregnant rats demonstrated that lamotrigine use can lead to hepatic oxidative damage in newborn rats, and this oxidative tissue damage was prevented by folic acid use.

**Keywords:** Lamotrigine, epilepsy, pregnancy, liver, oxidative stress

## GİRİŞ

Epilepsi, gençlerde sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir (1). Epilepsi tedavisinde amaç antiepileptik ilaçlarla nöbetleri kontrol altına almaktır. Antiepileptik ilaç seçiminde her hasta için zarar riski en az olan ve en etkin ilaç seçilmeye çalışılır. İlaç seçiminde kronik toksik yan etkiler ve gebe kadınlarda ilaca bağlı ortaya çıkabilecek teratojenik yan etkiler oldukça önemlidir. Epilepsi hastası kadınlar tüm gebelerin yaklaşık %0,5 ini oluşturur (1,2). Epilepsili gebe kadınların çoğu normal bir gebelik geçirirler ve nöbet sıklıklarında bir değişiklik olmaz ve %90'nın üzerinde sağlıklı bebek sahibi olurlar (3). Ancak epilepsili gebe kadınlarda hem epilepsiye bağlı hem de kullandıkları ilaçlara bağlı gebelik komplikasyonlarında artış ve kötü fetal sonuçlar da söz konusu olabilir (4).

Uzun süreli antiepileptik kullanımının oksidatif strese artışa neden olduğu bilinmektedir (5). Bu konuda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Klasik antiepileptik ilaçlardan valproik asitin lipid peroksidasyonunda artış yaptığı gözlenmiştir (6). Diğer taraftan fenitoinin oksidatif stresi azalttığını söyleyen çalışmalar vardır (7,8).

Lamotrijin (LTG) 1991'den beri kullanılan antiepileptik ilaçtır ve özellikle gebe kadınlarda güvenle kullanılabilir bir antiepileptik olarak tercih edilmektedir (9,10). LTG'nin oksidatif stres üzerinde anlamlı değişiklik yapmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (11-13). LTG'ye bağlı hepatotoksisite az sayıda olguda bildirilmiştir (14). Ancak hepatotoksisiteye yol açan mekanizma net olarak bilinmemektedir. Olası hipotezler arasında; özellikle politerapi alan hastalarda doğrudan toksik etki ve oksidatif stresten bahsedilmektedir (5,14). Literatüre bakıldığında sadece bir olgu sunumunda gebelikte LTG kullanan annenin bebeğinde gama glutamil transferaz seviyesi doğduğunda yüksek bulunmuş ancak sonraki dönemde bu değer normale inmiştir (15).

Biz bu çalışmamızda LTG kullanan epilepsili gebe ratların yenidoğanlarında LTG'nin oksidatif stres üzerine etkisini glutatyon (GSH), malondialdehid (MDA), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve superoksit dismutaz seviyelerine bakarak değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İnönü Üniversitesi, deney hayvanları üretim ve araştırma merkezinde yetiştirilen, daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış 170-250 gr ağırlığında 10 adet erişkin dişi Wistar-albino türü rat ile yapıldı. Çalışma protokolleri için İnönü Üniversitesi hayvan etik kurulundan onay alındı. Dişi

ratlar erkek ratlarla 4'e bir oranında çiftleştirildi. Ertesi gün vajinal smear testinde, sperm pozitif saptananlar 0,5 günlük gebe olarak kabul edildi. Ratlar; Gebe ratlar kontrol grubu, deneysel epilepsi grubu, lamotrijin grubu, lamotrijin+deneysel epilepsi grubu ve lamotrijin epilepsi+folik asit olarak beş gruba ayrıldı.

Kontrol grubuna gebeliğin ilk gününden itibaren her gün intraperitoneal enjeksiyon ile 0.3 ml. serum fizyolojik yapıldı.

Deneysel epilepsi grubuna gebeliğin ilk gününden itibaren her gün intraperitoneal enjeksiyon ile 0.3 ml. serum fizyolojik yapıldı. Gebeliğin 13.gününde deneysel epilepsi modeli ile akut epileptik nöbet oluşturuldu.

Lamotrijin grubuna gebeliğin ilk gününden itibaren her gün intraperitoneal enjeksiyon ile 25mg/gün dozunda lamotrijin (lamictal, Glaxo SmithKline) verildi. Lamotrijin toz hale getirildikten sonra serum fizyolojik ile çözünürlüğü sağlanıp intraperitoneal enjeksiyon şeklinde uygulandı.

Lamotrijin + deneysel epilepsi grubuna gebeliğin ilk gününden itibaren her gün intraperitoneal enjeksiyon ile 25mg/gün dozunda lamotrijine (lamictal, Glaxo SmithKline) verildi. Gebeliğin 13. gününde deneysel epilepsi modeli ile akut epileptik nöbet oluşturuldu.

Lamotrijin + deneysel epilepsi + folik asit grubuna gebeliğin ilk gününden itibaren her gün intraperitoneal enjeksiyon ile 25mg/gün dozunda lamotrijine (lamictal, Glaxo SmithKline) ve 400µg/kg dozunda folik asit verildi.

### *Deneysel penisilin akut epilepsi modeli:*

Gebeliğin 13. Gününde gebe sıçanlar işlem öncesi ketamin anestezisi altında sterotaksi cihazına yerleştirildi. Vücut sıcaklığı bir battaniye ile 36,5-37 °C arasında tutuldu. EEG kayıtları tıraş edilmiş kafa derisinden yüzeysel olarak yapıldı. EEG çekimi 2 kanal, 200 Hz örnekleme frekansı olan Grass Telefactor EEG Review and Analysis sürüm 2,10 model dijital video EEG sistemi kullanılarak kaydedildi. Yazılım olarak Twin 2.0 programı kullanıldı. Enjeksiyondan sonraki 3-5 dk. İçinde ratların EEG kaydı alındı. EEG' de diken dalga deşarjlarının gözlenmesi ile epileptik nöbet oluşturulduğuna karar verildi.

Paxinos ve Watsonun sterotaksik atlas yardımı (16) ile bregma 0 noktası kabul edilerek vertical 3.8 mm, anterior-posterior 2.2 mm, lateral-medial 1.4 mm. koordinatlarına karşılık gelen afferent ve efferent bağlantıları yoğun olan intrahipokampal CA3 bölgesine 400 IU penicilin-G verilerek, gebe sıçanların akut

jeneralize epileptik nöbet geçirmeleri sağlandı (Resim1). Kontrol grubuna aynı işlemler serum fizyolojik verilerek yapıldı. Kontrol grubuna hiçbir cerrahi işlem yapılmadı. Daha sonra ayrı kafeslere alınan gebe sıçanların doğum yapmaları beklendi. Doğum sonrası her bir grup için beş toplamda yirmi yavru rat çalışmaya alındı.

#### *Biyokimyasal analiz*

Biyokimyasal analizlerde kullanılacak olan dokular numaralandırılarak derin dondurucuda ( $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) biyokimyasal testlerin yapılacağı güne kadar muhafaza edildi.

#### *Malondialdehit ve GSH ölçümü:*

Tiyobarbitürik asit ile  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de reaksiyona giren MDA, pembe renkli bir görünüm oluşturur. Spektrofotometrede eksitasyon 535 ve 520 nm dalga boylarında ölçüldü (Uchiyama and Mihara yöntemi)(17). Sonuçlar nmol/g ıslak doku olarak raporlandı. GSH konsantrasyonu da spektrofotometrik olarak Ellman yöntemiyle (18) ölçüldü ve yine sonuçlar nmol/g ıslak doku olarak raporlandı.

#### *SOD aktivitesi ölçümü:*

Ksantin-ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitroblue tetrazoliumun indirgenmesi esasına dayanır. Oluşan süperoksit radikalleri NBT'yi indirgeyerek renkli formazanı oluşturur. Bu kompleks 560 nm'demaksimum absorbans vermesi ile değerlendirildi.

#### *Glutatyon peroksidaz aktivitesi ölçümü:*

Ortamda bulunan GSH-Px enziminin kataliziyle Hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )'in  $\text{H}_2\text{O}$  ve singlet oksijene çevrilmesi ve bunun da redükte GSH'ı okside GSH'a çevirmesinin hızı prensibine dayanmaktadır. GSSG'nin oluşum hızı deney ortamındaki NADPH'nin NADP'ye çevrilmesi ile optik dansitede meydana gelen azalmanın 340 nm'de takibiyle hesaplandı (19).

#### **İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analizler SPSS programı (Windows version 16.0) kullanılarak yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi kullanıldı.

Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile yapıldı.  $P < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

### **BULGULAR**

Ratlar; Gebe ratlar kontrol grubu, deneysel epilepsi grubu, lamotrijin grubu, lamotrijin+deneysel epilepsi grubu ve lamotrijin epilepsi+folik asit olarak beş gruba ayrıldı. Ayrı kafeslere alınan gebe ratların doğum

yapmaları beklendi. Her grup için 5 yeni doğan sıçanın karaciğer değerleri çalışıldı. Lamotrijinin oksidatif stres üzerine etkisi MDA, GSH, GSH-Px ve SOD seviyeleri ölçülerek değerlendirildi.

MDA: LTG grubunda ve LTG+deneysel epilepsi grubunda MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Deneysel epilepsi grubu ve LTG+deneysel epilepsi+folik asit grupları MDA seviyeleri kontrol grubuyla anlamlı farklılık göstermedi. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında deneysel epilepsi+LTG grubunda MDA seviyesi deneysel epilepsi grubundan anlamlı yüksek bulundu. LTG grubunda MDA seviyeleri LTG+DE+folik asit grubundan anlamlı yüksek bulundu. LTG+epilepsi grubunda MDA seviyesi hem LTG grubundan hem de folik asit kullanan gruptan anlamlı olarak yüksek saptandı.

GSH: GSH düzeylerine baktığımızda sadece LTG+Deneysel epilepsi+folik asit kullanan grubun diğer tüm gruplardan ve kontrol grubundan istatistiksel anlamlı yükseklik gösterdiğini gözledik.

GSH-Px: GSH-Px değerleri kontrol grubunda LTG grubu ve deneysel epilepsi grubundan anlamlı yüksek bulundu. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında; deneysel epilepsi, LTG grubu ve LTG+deneysel epilepsi gruplarının GSH-Px düzeyleri folik asit grubundan anlamlı düşük olduğu görüldü.

SOD: Çalışmamızda LTG+ deneysel epilepsi grubunda SOD düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu saptandı. Gruplar arası karşılaştırmada LTG+deneysel epilepsi grubunda SOD düzeyi tüm gruplardan anlamlı yükseklik gösterdi. Folik asit grubu diğer gruplarla istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi. Grupların ortalama MDA, GSH, GSH-Px ve SOD değerleri Tablo 1 de verilmiştir.



Resim 1: Stereotaksi cihazı altında rat

**Tablo 1:** Her grup için oksidatif stres parametreleri aşağıda verilmiştir

Gruplar	MDA nmol/g	GSH nmol/g	GSH-Pxu/mg protein	SOD mu/g protein
Kontrol	172,01±86	766,16±3,42	19,63±8,78	3,51±1,57
Pen-Epilepsi	164,87±82,43	398,80±1,99	24,83±12,41	5,09±2,54
Lamotrijin	241,40±1,20	544,35±2,72	7,44±3,72	14,01±7,01
Pen+Epilepsi+LTG	379,53±1,89	862,54±4,31	8,37±4,18	19,95±9,97
Pen+Epilepsi+LTG+Folik asit	151,04±75,52	2607,01±1,3	34,20±17,1	31,24±15,62

### TARTIŞMA

Epilepsi hastası gebe kadınlarda hem epilepsiye bağlı hem de kullandıkları antiepileptik ilaçlara bağlı gebelik komplikasyonlarında artış gözlenebilir (4). Gebelikte antiepileptik kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Birçok çalışmada gebelik döneminde antiepileptik ilaç kullanan epilepsili kadınların fetüslerinde fetal malformasyon riskinde artış olduğu gösterilmiştir (20). Gebelikte LTG kullanımı ile major fetal malformasyon riskinde artış görülmemiştir. Ancak özellikle 200mg'ın üzerinde bu risk artışından bahsedilmektedir. Bu nedenle fetüs için güvenliliği henüz kesinleşmemekle birlikte major teratojen olmadığı düşünülmektedir (9).

Klasik antiepileptik ilaçlar hepatotoksisite gibi birçok yan etkiye sahiptir. Hepatotoksisite genellikle idyosenkratik olarak ortaya çıkar ve nadiren fatal seyreder. İlaça bağlı karaciğer hasarında; TNF $\alpha$  ile aktive olan apoptoz, mitokondrial fonksiyonun inhibisyonu ve neoantijen formasyonu gibi birçok mekanizma rol oynamaktadır (21). İlaça bağlı karaciğer hasarı gelişmesinde çeşitli risk faktörleri vardır. Bunlar; yaş, cinsiyet, sitokrom p450 gibi ilaç metabolizmasında görevli enzim sistemlerinde genetik polimorfizmleri ve genetik-edinsel mitokondrial anormalliklerdir (21,22).

İlaça bağlı karaciğer hasarında altta yatan mekanizma immun aracılı olabileceği gibi doğrudan toksik etki sonucu ile de gelişebilir (20, 23). İlaça bağlı karaciğer hasarı patogenezinde oksidatif stres önemli olmakla birlikte moleküler mekanizmaları halen tanımlanamamıştır (24). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada idyosenkratik karaciğer hasarı gelişiminde (en azından sürecin bir kısmında) oksidatif stresin yer aldığını göstermiştir (25).

Epileptogenez ve uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımı oksidatif strese yol açan reaktif oksijen radikallerinde artışa ve dolayısıyla nöronal hasara neden olur (26,27). Serbest radikaller aerobik hücresel

metabolizmanın normal ürünleridir. Ancak serbest radikal düzeyi artış gösterdiğinde lipid peroksidasyonunda artış meydana gelir ve hücre fonksiyonları bozulur (28). Ayçiçek ve ark.'ları yaptığı bir çalışmada karbamazepin ve fenobarbital monoterapisi alan epileptik çocuklarda serum oksidan/antioksidan oranlarında bozulma saptamışlardır (29). Santos ve ark.'ları da karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital kullanan hastalarda oksidatif strese sekonder toksisite geliştiğini ve mitokondrial disfonksiyonun rolünden bahsetmişlerdir (30).

Agarwal ve ark. larının yeni kuşak antiepileptiklerden LTG, okskarbazepin ve topiramatin beyinde oksidatif stress üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada LTG ve okskarbazepinin oksidatif stresi artırmadığı ancak topiramatin oksidatif stress parametrelerinden MDA'yı arttırdığı saptanmıştır (13). Biz çalışmamızda LTG kullanan ratların yeni doğan yavrularında erken dönemde MDA düzeylerinde artış saptadık, folik asit kullanan grupta ise bu artışın olmadığını gördük.

Sonuç olarak vaka sayımız az olmakla birlikte yapmış olduğumuz bu çalışma lamotriginin gebelikte kullanımı ile karaciğerde lipid peroksidasyonu üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği görüldü. Yine gebelikte folik asit kullanımının bu hasarı anlamlı azalttığı tespit edildi. Lamotrigin kullanan gebe kadınlarda gebelik süresince alınan folik asitin karaciğerde meydana gelebilecek hasarı azaltabileceği düşünüldü. Bunlar sadece yeni doğan dönem sonuçları idi. Geç dönemde bu değerlerin kendiliğinden normale dönüp dönmediği bilinmemektedir. Bu da çalışmayı sınırlandıran bir diğer konudur. Bu konuda daha kapsamlı ve çok sayıda vakaların alındığı, uzun dönem verileri de olan daha kapsamlı çalışmaların bu konuya ışık tutacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Yerby MS. Pregnancy and epilepsy. *Epilepsia*. 1991; 32: 51-9.
2. Dansky LV, Andermann E, Andermann F. Marriage and fertility in epileptic patients. *Epilepsia* 1980; 21(3): 261-71.
3. Crawford P. Epilepsy and pregnancy. *Seizure*. 2002; 11: 212-9.
4. Katz JM, Pacia SV, Devinsky O. Current Management of Epilepsy and Pregnancy: Fetal Outcome, Congenital Malformations, and Developmental Delay. *Epilepsy Behav.* 2001; 2(2): 119-23.
5. Maertens P, Dyken P, Graf W, Pippenger C, Chronister R, Shah A. Free radicals, anticonvulsants and the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Am J Med Genet*. 1995; 7: 225-8.
6. Martinez BC, Pita CE, Sanchez GY, Rodriguez LCM, Agil A. Lipid peroxidation in adult epileptic patients treated with valproic acid. *Rev Neurol*. 2004; 38: 101-6.
7. Stanton PK, Moskal JR. Diphenylhydantoin protects against hypoxia induced impairment of hippocampal synaptic transmission. *Brain Res*. 1991; 546: 351-4
8. Arora T, Mehta AK, Sharma KK, Mediratta PK. Effect of carbamazepine and lamotrigine on cognitive function and oxidative stress in brain during chemical epileptogenesis in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010; 106(5): 372-7.
9. Shor S, Koren G, Nulman I. Teratogenicity of lamotrigine. *Can Fam Physician*. 2007; 53(6): 1007-9.
10. Ornoy A. Neuroteratogens in man: an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2006; 22(2): 214-26.
11. Bakare A, Shao L, Cui J, Young LT, Wang JF. Mood stabilizing drugs lamotrigine and olanzapine increase expression and activity of glutathione S-transferase in primary cultured rat cerebral cortical cells. *Neurosci Lett*. 2009; 455(1): 70-3.
12. Eren I, Naziroğlu M, Demirdaş A. Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain. *Neurochem Res*. 2007; 32(7): 1188-95.
13. Agarwal NB, Agarwal NK, Mediratta PK, Sharma KK. Effect of lamotrigine, oxcarbazepine and topiramate on cognitive functions and oxidative stress in PTZ-kindled mice. *Seizure*. 2011; 20(3): 257-62
14. Fayad M, Choueiri R, Mikati M. Potential hepatotoxicity of lamotrigine. *Pediatr Neurol*. 2000; 22: 49-52.
15. Dubnov-Raz G, Shapiro R, Merlob P. Maternal lamotrigine treatment and elevated neonatal gamma-glutamyl transpeptidase. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 220–222.
16. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego, CA, Academic Press, 1982, Plate 25.
17. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem*. 1978; 86: 271–8.
18. Ellman GL. Tissue sulphhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*. 1959; 82: 70–7.
19. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*. 1967; 70: 158–63.
20. Spielberg SP, Gordon GB, Blake DA, Mellits ED, Bross, DS. Anticonvulsant toxicity in vitro: possible role of arene oxides. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1981; 217: 386–89.
21. Hussaini, SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2007; 6: 673–84.
22. Boelsterli UA, Lim PL. Mitochondrial abnormalities—a link to idiosyncratic drug hepatotoxicity? *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2007; 220: 92–107.
23. Neuman MG, Malkiewicz IM, Shear NH. A novel lymphocyte toxicity assay to assess drug hypersensitivity syndromes. *Clinical Biochemistry*. 2000; 33: 517–24.
24. Nitti M, Pronzato MA, Marinari UM, Domenicotti C. PKC signaling in oxidative hepatic damage. *Molecular Aspects of Medicine*. 2008; 29: 36–42.
25. Chang TKH, Abbott FS. Oxidative stress as a mechanism of valproic acid associated hepatotoxicity. *Drug Metabolism Reviews*. 2006; 38: 627–39.
26. Duncan JS, Thompson PJ. The cognitive consequences of epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54: 421–2.
27. Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidative stress and anti-oxidants in epilepsy. *Clin Chim Acta*. 2001; 303: 19–24.
28. Gupta YK, Kumar MHV, Srivastava AK. Effect of *Centella asiatica* on pentylenetetrazole-induced kindling, cognition and oxidative stress in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 74: 579–85.
29. Aycicek A, Iscan A. The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children. *European Neurology*. 2007; 57: 65–9.
30. Santos NA, Medina WS, Martins NM, Rodrigues MA, Curti C, Santos AC. Involvement of oxidative stress in the hepatotoxicity induced by aromatic antiepileptic drugs. *Toxicol In Vitro*. 2008; 22(8): 1820-4.

**Not:** Bu çalışma 2012 Ulusal Epilepsi Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi:**

Yard. Doç. Dr. Özden Kamışlı  
İnönü Üniversitesi Tıp Fak, Nöroloji AD, Malatya  
Tel: 0422 3410660-4905 Faks: 0422 3410728  
E-posta: ozden.kamisli@inonu.edu.tr