

ARAŞTIRMA

Antiepileptik ilaç kullanımı ve oksidatif stres

Aysel Kıyıcı¹, Doğan Yücel²¹ Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı, Konya² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Ankara

Amaç: Serbest radikaller ve lipid peroksidlerinin pek çok fizyolojik olayda ve çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol aldıkları gösterilmiştir. Antiepileptik ilaçların oksidatif stres oluşturucu etkileri şimdiye kadar ya tek bir ilaç ya da iki farklı ilaç üzerinde incelenmiştir. Biz çalışmamızda üç farklı antiepileptik ilacı bu etkileri oluşturma potansiyelleri yönünden karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem: Karbamazepin kullanan 16; valproik asit kullanan 17; fenitoin kullanan 17 hasta ve 20 sağlıklı bireyde oksidatif stres göstergelerinden serumda total tiyol grupları (-SH), bakır ve çinko düzeyleri ile eritrosit malondialdehit (MDA) konsantrasyonu ölçülmüştür.

Bulgular: Serum total -SH düzeyi karbamazepin kullanan grupta diğer iki ilaç grubundan yüksek bulundu ($p<0.05$). Serum bakır düzeyi, fenitoin grubunda hem kontrolden hem de diğer iki ilaç grubundan yüksek bulundu ($p<0.05$). Çinko düzeyi, gruplarda karşılaştırıldığında valproik asit grubunda bu parametrenin diğer üç gruptan (karbamazepin, fenitoin ve kontrol gruplarından) anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.006$, $p=0.003$).

Sonuç: Antiepileptik ilaçlar oksidatif stres göstergelerinde bozulmaya yol açmaktadır. Bu etkiler fenitoin kullanımında daha fazla ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antiepileptik ilaç, oksidatif stres, idiyosenkratik yan etki

Antiepileptic drug use and oxidative stress

Objective: It has been shown that free radicals and lipid peroxides involve in many physiological processes and in pathogenesis of a variety of diseases. The effects of antiepileptic drugs on generation of oxidative stress are investigated on either one or two antiepileptic drugs up to now. We compared three different antiepileptic drugs for their potencies on making these effects.

Methods: We measured serum total thiol (-SH), copper and zinc levels and erythrocyte malondialdehyde (MDA) levels in three patient groups under antiepileptic drug therapy (carbamazepine: 6 male, 10 female; valproate: 7 male, 10 female; phenytoin: 10 male, 7 female) and 20 healthy individuals.

Results: Serum total -SH levels were higher in the carbamazepine group than the other two drug groups ($p<0.05$). Serum copper concentrations were found to be the highest in phenytoin group ($p<0.05$). Zinc concentrations in sera of the patients were higher in valproate group than phenytoin and carbamazepine groups ($p<0.05$). When we compared all of the groups for erythrocyte MDA levels, we observed that they are higher in phenytoin group than the others in each comparison ($p=0.001$, $p=0.006$, $p=0.003$).

Conclusion: We can say that antiepileptic drugs make disturbance in the oxidative stress markers. And these effects are exaggerated in phenytoin therapy.

Key words: Antiepileptic drug, oxidative stress, idiosyncratic side effect

Yazışma Adresi:

Dr. Aysel Kıyıcı
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Biyokimya Laboratuvarı, Konya
Tel: 0 332 2236477
e-mail: ayselkiyici@gmail.com

Genel olarak, biyolojik sistemlerde oksidatif strese aracılık eden reaktif türler, radikaller olarak kabul edilir. Bunlar, bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron bulduran ve biyomoleküllere yüksek reaktivite gösteren moleküllerdir (1,2). Pek çok hücrel enzim katalitik etkisi ve tek elektron transferi ile gerçekleşen elektron transport olayı sırasında serbest radikal ara ürünleri açığa çıkar. Moleküler oksijenin aerobik organizmalar için gerekliliği ve elektron kabul etmedeki yeteneği nedeniyle oksijen merkezli serbest radikaller sıklıkla hücrel serbest radikal reaksiyonlarının mediatörleridir (3). Prooksidan ve antioksidan dengedeki bozulma olarak da tanımlanan oksidatif stres, reaktif oksijen türevlerinin proteinler, lipidler, karbohidratlar ve DNA gibi biyolojik yapılar üzerinde meydana getirdiği hasardır. Bu durum, ya reaktif oksijen türevlerinin (süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali) artmış üretimine ya da bu reaktif türlerle karşı savunmada azalmaya bağlı olarak ortaya çıkar (1,2).

Antioksidanlar, hedef moleküldeki oksidatif hasarı engelleyen veya geciktiren hatta oluşan hasarı tamir eden maddelerdir. Endojen ya da ekzojen kaynaklı antioksidanlar bir oksidatif olayın değişik basamaklarında etkili olabilirler. Endojen antioksidanların en önemlisi süperoksit dismutazdır (SOD) ve süperoksit radikalini H₂O₂ ve O₂' ye dönüştürür (4, 5). Bu enzimin tanımlanan üç izoformundan baskın olan form Cu,Zn- SOD' dur. Bakır ve çinko enzimin aktivitesi için esansiyel olan elementlerdir dolayısıyla antioksidan sisteme önemli katkıda bulunurlar (4,6).

Antiepileptik ilaçlara bağlı hayatı tehdit edici yan etkilerin çoğu idiyosenkrattik veya bir immunolojik yanıt ya da serbest radikal kaynaklı bir olaydır. Bu yan etkilerin oluşumundaki temel mekanizmalar kesin değildir ancak bu konuda her geçen gün yeni raporlar sunulmaktadır (7,8). Yapılan pek çok çalışma göstermiştir ki, antiepileptik ilaç alanlarda serbest radikal üretimi direkt ya da indirekt olarak (ilaç metabolizması sırasında) artar. Örneğin; valproik asit, mitokondriyi bozarak endojen süperoksit salınımı üzerinden oksidatif stresi artırır ya da glukuronid esterleri ve stabil olmayan koenzim-A' dan elektrofil üretimini sağlayarak bunu gerçekleştirir (9). Ayrıca valproata bağlı idiyosenkratik ilaç reaksiyonlarında eritrosit glutatyon peroksidaz aktivitesinin, plazma selenyum ve çinko konsantrasyonlarının azaldığı; buna karşın eritrosit katalaz, SOD veya glutatyon-S- transferaz aktivitesinin ve plazma bakır konsantrasyonlarının değişmediği gösterilmiştir (10). Bir başka çalışmada da fenobarbital verilen farelerin karaciğer hücre çekirdeklerinde 8-OH-deoksiguanozin oluşumu saptanmış ve bundan OH radikali ve sitokrom p450 enzimi sorumlu tutulmuştur (11).

Yine farelere fenobarbital veya lamotrijin verilmesiyle farelerin beyin dokularında lipid peroksit düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (12).

Karbamazepin ve fenobarbitalin de epileptik çocuklar-

da eritrositlerin ozmotik frajilitesini ve lipid peroksit düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (13).

Biz de çalışmamızda üç farklı antiepileptik ilaç kullanan grupta oksidatif stres göstergelerinden serumda total tiyol grupları (-SH), bakır (Cu), çinko (Zn) ve eritrositte malondialdehit (MDA) düzeylerini ölçerek, bunların sağlıklı bireylerden ve birbirinden farklı olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde yapılmıştır. Hasta gruplarımız nöroloji polikliniğinde takipte olan epilepsi hastalarından seçilmiştir. Kontrol grubu ise sağlıklı kişilerden hastaların yaş ve cinsiyet dağılımına uygun olarak seçilmiştir. Kontrol grubu 10 kadın (yaşları 27,70±9,61) ve 10 erkekten (yaşları 36,60±11,30); hasta gruplarından karbamazepin kullananlar 10 kadın (yaşları 30,3±12,41) ve 6 erkek (yaşları 20,5±7,60); valproik asit kullananlar 10 kadın (yaşları 21,8±5,95) ve 7 erkek (yaşları 29,85±8,37); fenitoin kullananlar 7 kadın (yaşları 36,00±9,38) ve 10 erkekten (yaşları 33,70±13,32) oluşuyordu. Hastaların ilaç kullanma süreleri karbamazepin, valproik asit ve fenitoin kullanan gruplarda sırasıyla şu şekildeydi: 23,19±21,18 ay, 28,18±23,23 ay ve 54,1±74,8 ay.

Analizler için kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası jelli ve EDTA' lı Vacutainer tüplere alınmıştır. Serum örnekleri ve MDA çalışması için tam kan örneklerinden hazırlanan eritrosit paketleri çalışmaya kadar bir ay süreyle -20 C' de saklanmıştır. Serumda bakır ve çinko ölçümleri spektrofotometrik yöntemle Advia 1650 otoanalizöründe yapılmıştır. Serumda total -SH ölçümü için Sedlak ve Lindsay' in tanımladığı yöntem kullanılmıştır (14). Eritrosit MDA ölçümü ise Ohkawa ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntemle yapılmıştır (15). Drabkin yöntemiyle hasta tam kan örneklerinin hemoglobin (Hb) değerleri ölçülüp MDA değerleri Hb değerlerine oranlanarak verilmiştir (16).

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada gruplar arası istatistiksel değerlendirmeler için hasta ve kontrol gruplarından önce tanımlayıcı istatistikler alındı. Gruplarda yaş, serum bakır, çinko ve total -SH düzeyleri normal dağılım göstermekteydi. Bu parametreler için gruplar arası farklılık belirlenmesinde tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Farklılık bulunduğu çoklu karşılaştırma Duncan testi ile yapıldı. Diğer parametreler olan ilaç kullanım süresi ve eritrosit MDA düzeyleri normal dağılım göstermediği için parametrik test uygulamaya uygun olmadığından; bunlarda gruplar arası farklılık Kruskal Wallis varyans analizi ile karşılaştırıldı. Farklılık önemli bulunduğu ikişerli karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi kullanılarak Mann Whitney U testi ile yapıldı. P<0.05 olasılık düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu amaçla Microsoft Excel (Microsoft Corporation) ve

Tablo 1. Gruplara ait parametreler

Parametre	Karbamazepin	Valproik asit	Fenitoin	Kontrol
Yaş (yıl)	26,63±11,65	25,12±7,94	34,7±11,6 p<0.05¹	32,2±11,2
Son ilaç süresi (ay)	23,19±21,18	28,18±23,23	54,1±74,8 p>0.05²	-
İlaç düzeyi (µg/dL)	3,11±2,58	75,20±27,91	7,54±6,29	-
Bakır (µmol/L)	12,81±3,05	13,16±2,72	15,4±2,27 p<0.05³	12,7±2,35
Çinko (µmol/L)	12,01±2,26	13,55±2,72 p<0.05⁴	11,7±1,27	12,5±1,45
Serum total-SH (µmol/L)	392,58±118,93 p<0.05⁵	288,6±90,09	259±111	384±126
Eritrosit MDA (µmol/g Hb)	1,62±0,47	1,71±0,81	2,57±0,8 p<0.05⁶	1,78±0,34

Tablo 1. ¹ Grupların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında fenitoin grubunun yaş ortalamaları diğer üç gruptan da anlamlı olarak yüksek bulundu.

² Hasta gruplarında ilaç kullanım süresi açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı.

³ Bakır düzeyi fenitoin kullanan grupta diğer üç gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu.

⁴ Çinko düzeyi valproik asit kullanan grupta diğer iki ilaç grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu, ancak kontrol grubuyla aralarında anlamlı bir fark gözlenmedi.

⁵ Serum total -SH düzeyleri karbamazepin kullanan grupta diğer iki ilaç grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu, ancak kontrol grubundan farklı değildi.

⁶ Eritrosit MDA düzeyi fenitoin kullanan grupta diğer üç gruptan da anlamlı olarak yüksek bulundu.

SPSS (versiyon 10,0) programları kullanıldı.

Bulgular

Hastalar, önce kullandıkları antiepileptik ilaca göre gruplandırıldı. 1. grup karbamazepin, 2. grup valproik asit, 3. grup fenitoin kullanıyordu. 4. grup kontrol grubuydu.

Gruplara göre bireysel özellikler ve ölçülen parametrelerin istatistiksel değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Serum bakır düzeyi fenitoin kullanan grupta diğer üç gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Şekil 1).

Çinko düzeyleri ise valproik asit alan grupta fenitoin ve karbamazepin alan gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Ancak kontrol grubu ile aralarında fark bulunamadı ($p>0.05$) (Şekil 2).

Serum total -SH düzeyleri 1. grupta, 2. ve 3. gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Ancak kontrol grubu ile aralarında belirgin bir fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 3).

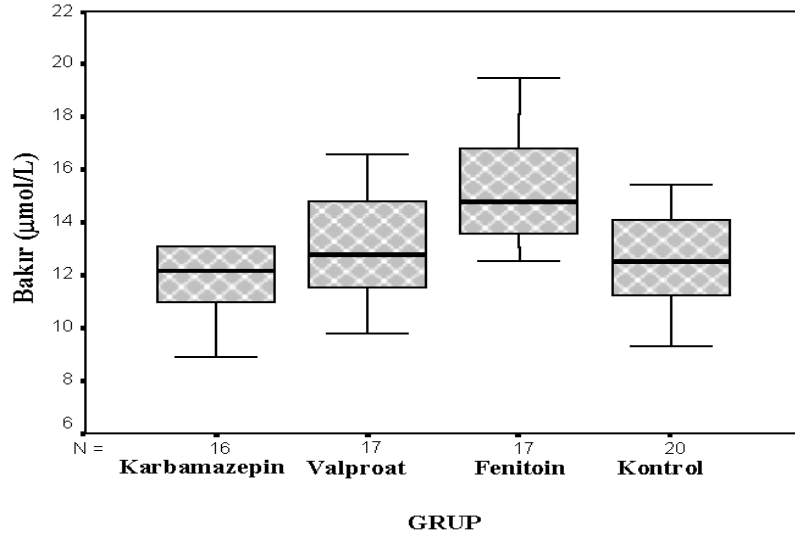
Eritrosit MDA düzeyleri gruplarda karşılaştırıldığında fenitoin grubunda bu parametrenin diğer üç gruptan da anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0.001, 0.006, 0.003$) (Şekil 4).

İlaç kullanma sürelerinin eritrosit MDA, serum total -SH, bakır ve çinko düzeyleri üzerine etkileri her üç ilaç grubunda da incelendi. Ancak ilaç kullanma süresi ile bu parametrelerin hiçbirisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

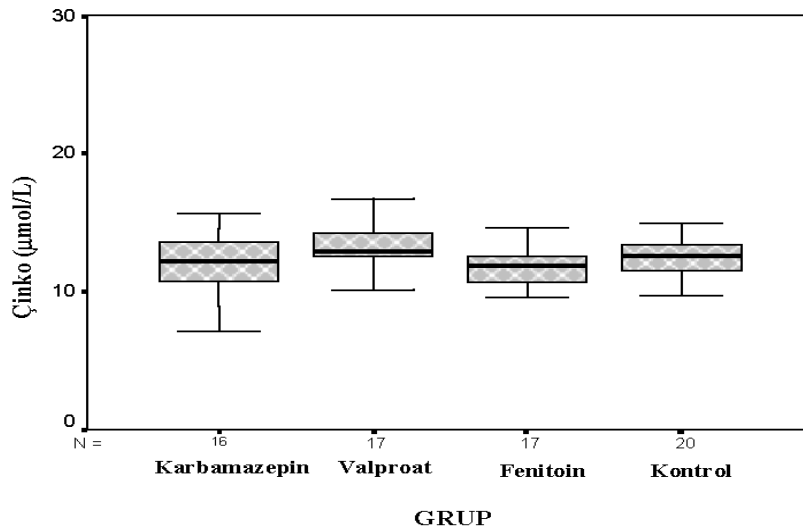
Tartışma

Serbest radikaller ve peroksidlerin pek çok fizyolojik olayda (prostaglandin ve tromboksan sentezi gibi) ve çeşitli hastalıkların (ateroskleroz, inflamatuvar hastalıklar, kanser, diyabet, nörodejeneratif olaylar ve yaşlanma gibi) patogenezinde rol aldıkları artık ortaya konmuştur. Antiepileptik ilaçların oksidatif stres yapıcı etkileri bugüne kadar ya tek bir ilaç ya da iki farklı ilaç üzerinde incelenmiştir. Biz çalışmamızda üç farklı ilaç grubunu bu etkileri oluşturma potansiyelleri yönünden karşılaştırdık. Hem oksidan hem de antioksidan birden çok parametre çalışarak bulgularımızın birbiriyle uyumunu inceledik.

Süperoksit dismutaz (SOD) enziminin yapısal birimleri olan bakır ve çinkoya ait serum düzeylerini incelediğimizde bakır düzeyinin fenitoin grubunda hem kontrolden hem de diğer iki ilaç grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. Liu ve arkadaşları (17)'nin yaptığı bir çalışmada 20 fenitoin monoterapisi alan epilepsi hastası, 12 tedavi almayan epilepsi hastası ve 20 sağlıklı kadında serum MDA, serum bakır, çinko, CuZn-SOD ve redükte glutasyon düzeyleri oksidatif stres göstergesi olarak ölçülmüş, fenitoin monoterapisi alanlarda serum MDA düzeyi, CuZn-SOD aktivitesi ve serum bakır düzeylerinin belirgin olarak arttığı, glutasyon düzeylerinin ise belirgin olarak azaldığı bulunmuştur. Bakır yönünden sonuçlarımız literatürle uyumludur. Çinko düzeyleri için de biraz daha farklı olarak valproik asit grubunda diğer iki ilaç grubundan yüksek sonuçlar elde ettik. Ancak kontrol grubuyla valproik asit grubu arasında belirgin bir fark gözleyemedik. Aynı



Şekil 1: Grupların serum bakır konsantrasyonları

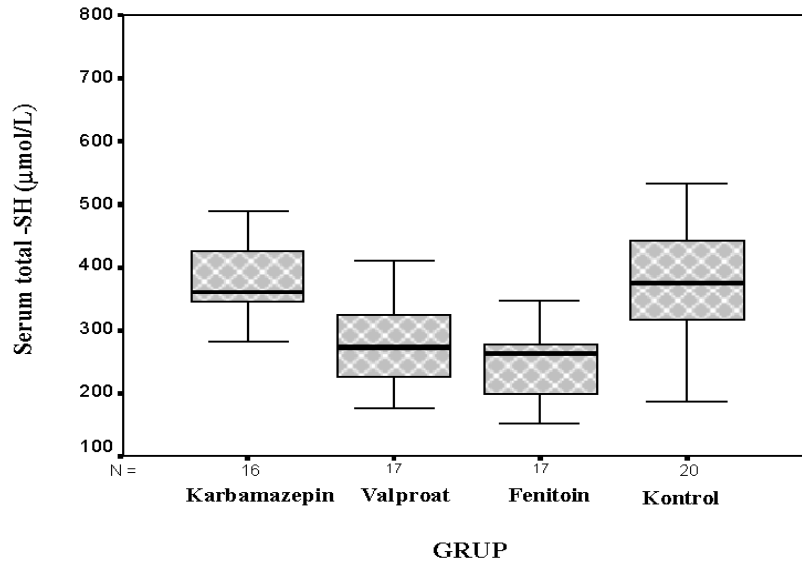


Şekil 2: Grupların serum çinko konsantrasyonları

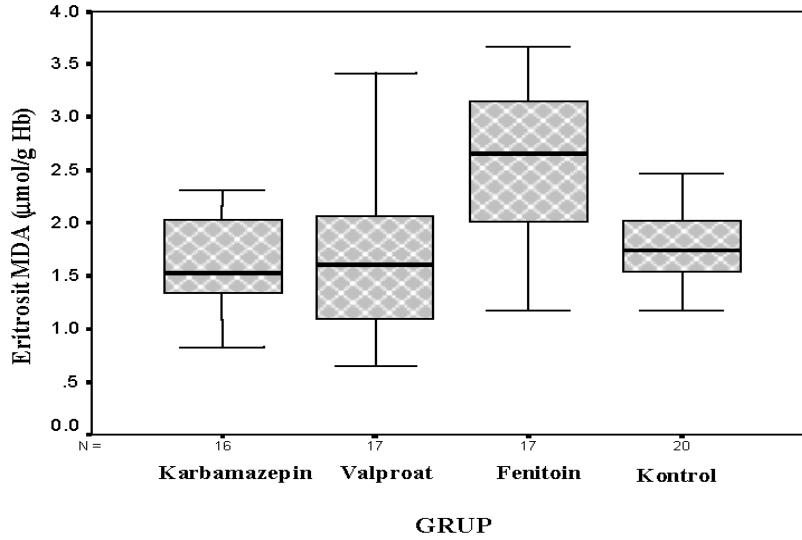
araştırmacılar da çinko düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptayamamışlar. Valproat ya da karbamazepin tedavisi alan epilepsili çocuklarda yapılan bir çalışmada (18) ise plazma bakır, çinko, selenyum, magnezyum konsantrasyonlarının kontrolden farklı olmadığı, glutatyon peroksidaz aktivitesinin ise valproat grubunda kontrolden yüksek olduğu gösterilmiştir.

Eritrosit MDA düzeylerine baktığımızda ise beklediğimiz gibi fenitoin alan grupta diğer gruplardan ve kontrolden anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. Raza ve arkadaşları (19)'nın yaptığı bir çalışmada farelere 7,14 ve 21 gün valproik asit verilmiş ve hepatotoksinite ve renal tübüler bozukluk açısından değerlendirilmiştir. İlaç sıvı içerisinde ve konsantrasyonu giderek artacak şekilde verilmiş olup valproik asitle beslenen bu farelerde belirgin karaciğer ve böbrek hasarı gözlenmiştir. Lipid peroksidasyonu göstergesi olarak dokularda MDA konsantrasyonu ölçülmüş ve doku hasarı ile ilişkili olarak yüksek MDA düzeyleri saptanmıştır. Winn ve arkadaşları (20) nın fare over

hücre kültürlerinde yaptıkları bir çalışmada fenitoin uygulanmasıyla DNA' da oksidatif hasar meydana geldiği 8-OH deoksi guanozin ölçümüyle gösterilmiştir. Michoulas ve arkadaşlarının (21) valproik asit, karbamazepin ve klobazam kullanan çocuklarda oksidatif stres düzeylerine yönelik çalışmalarında oksidatif stres göstergelerinden idrarda 15-F2t-izoprostan düzeyleri bakılmış ve valproik asit kullanan grupta diğer iki ilaç ve kontrol gruplarından anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayçiçek ve arkadaşlarının (22) valproik asit, karbamazepin ve fenobarbital kullanan ve hiç ilaç kullanmayan epileptik çocuklarda yaptıkları bir çalışmada ise total peroksit düzeylerinin karbamazepin kullanan grupta, lipid hidroperoksit düzeylerinin ise fenobarbital kullanan grupta anlamlı olarak diğer gruplardan yüksek olduğu bulunmuş ve valproik asidin oksidan/antioksidan dengesinde en az bozulmaya yol açan antiepileptik ilaç olduğu düşünülmüştür. Antiepileptik ilaç kullanımına bağlı doku MDA düzeylerindeki artışla ilgili bulgularımız literatürle uyum-



Şekil 3: Grupların serum total -SH konsantrasyonları



Şekil 4: Grupların eritrosit MDA konsantrasyonları

ludur.

Lipid peroksidasyonundaki artışın antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarında epilepsiden de kaynaklanabileceği sorusu akla gelebilir. Bu konuda yapılmış bir çalışmada (23) plazma MDA konsantrasyonları 31 sağlıklı çocuk, 15 epileptik sendromu ya da nörolojik bozukluğu olan ve 31 pontoserebellar yapısal bozukluğu olan çocuk hastada bakılmış, sağlıklı çocuklarla epileptik ya da nörolojik bozukluğu olan çocukların plazma MDA değerleri birbirine yakın bulunmuştur.

Bu konuda sağlıklı kontrol, tedavi olmayan epilepsi hastası ve fenitoin ya da karbamazepin tedavisi alan epilepsi hastalarından oluşan 115 denek üzerinde yapılan diğer bir çalışmada (24) tedavi olmayan epilepsi hastaları ile kontrol grubu arasında serum MDA düzeyleri ve CuZn-SOD aktivitesi yönünden anlamlı bir

fark gözlenmemiştir. Fenitoin alan grupta serum MDA düzeyleri ve CuZn-SOD aktivitesi artmış olarak bulunurken; karbamazepin kullanan grupta hafif bir CuZn-SOD aktivitesi artışı dışında diğer parametrelerde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Araştırmacılar bunu karbamazepinin oksidatif dengeyi daha az bozan bir ilaç olduğu şeklinde yorumlamaktadır.

Serumda antioksidan olarak etki gösteren yapılardan biri de tiyollerdir. Serum total tiyol düzeylerinin karbamazepin kullanan grupta diğer iki ilaç grubundan da yüksek olduğunu gördük, ama kontrol grubuyla karbamazepin grubu arasında bir fark yoktu. Literatürde ise Musavi ve arkadaşları (25) antiepileptik ilaca bağlı serbest ve total tiyol düzeylerini dokuda artmış olarak bulmuşlardır.

İlaç kullanma süreleri açısından gruplar arası fark yoktu. Buradan yola çıkarak ilaç kullanma süreleri ile

değişik parametreler arasında her üç ilaç grubunda korelasyon olup olmadığına baktık. Eritrosit MDA, serum total tiyol, serum bakır ve çinko düzeyleri ile ilaç kullanma süreleri arasında bir korelasyon olmadığını gördük. Raza ve arkadaşları (17)'nin ortaya koyduğu zaman bağımlı ilişkiyi biz çalışmamızda gözleyemedik.

Antiepileptik ilaç kullanımıyla oksidan ya da antioksidan parametrelerden bir kaçında bozulma meydana gelmektedir. Bizim bulgularımız ve literatürdeki diğer araştırma sonuçları göz önüne alındığında karbamazepinin daha çok endojen antioksidanların düzeyinde artmaya; fenitoinin ise daha fazla lipid peroksidasyonu ürünü oluşturmaya ve buna cevap olarak serbest oksijen radikallerinin etkilerini azaltmakla görevli süperoksit dismutaz gibi endojen antioksidan enzimlerin ve bunların esansiyel kofaktörlerinin serum düzeylerinde artmaya neden olarak oksidan antioksidan dengesini bozdukları söylenebilir. Sonuç olarak, oksidatif stresin birden fazla parametrede bozulmaya yol açtığını ve fenitoinin oksidatif dengesi daha fazla bozan bir antiepileptik ilaç olduğunu söyleyebiliriz. Bu nedenle antiepileptik ilaç seçiminde diğer faktörlerin yanında oksidan/antioksidan denge üzerine olan etkilerinin de göz önünde bulundurulmasının yararlı olacağı sonucuna varıldı.

Kaynaklar

- McCord JM. The evolution of free Radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108:652-659.
- Albertini R, Abuja PM. Methods of monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clin Chim Acta* 2001; 306: 1-17.
- Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47 (5). 412-426.
- Halliwell B. Mechanisms involved in the generation of free radicals. *Pathol Biol* 1996; 44 : 6-13.
- Bolan BJ, Ulvik RJ. Improvement of a direct spectrophotometric assay for routine determination of superoxide dismutase activity. *Clin Chem* 1991; 37: 1993-1999.
- Brunori M, Rotilio G. Biochemistry of oxygen radical species. *Methods Enzymol* 1984; 105: 22-35.
- Guemouri L, Artur Y, Hebeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. *Clin Chem* 1991; 37: 1932-1937.
- Bast A, Haenen GRMM, Doelman CJA. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 3C): 3C2S - 3C13S.
- Arroyo S, Morena A. Life threatening adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2001; 47: 155-74.
- Glaucoer TA. Idiosyncratic reactions: New methods of identifying high risk patients. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 8): S16-S29.
- Kinoshita A, Wanibuchi H, Imaoka S, Ogawa M, Masuda C, Morimura K, Funae Y, Fukushima S. Formation of 8-OH- deoxyguanosine and cell cycle arrest in the rat liver via generation of oxidative stress by phenobarbital association with expression profiles of p21 (WAF1/cip1), cyclin D1 and Ogg 1. *Carcinogenesis* 2002; 23:341-9.
- Bashkitova VG, Vitskova GI, Narkevich VB, Nikola VD, Vonin AF, Roevski KS. The effect of anti-convulsants on the NO content and level of lipid peroxidation in the brain of rats in model seizure states. *Eksp Klin Farmakol* 1999; 62: 11-4.
- Yalçın AD, Onaran I, Yalçın AS. Effects of antiepileptic drugs on erythrocyte osmotic fragility and lipid peroxidation. *Epilepsy Res* 1994; 19: 249-52.
- Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein bound and nonprotein sulphhydryl groups in tissue with Ellmann's reagent. *Anal Biochem* 1968; 25:192-205.
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95:351-8.
- Fairbanks VV, Klee G, Biochemical Aspects of Hematology, Burtis CA, Ashwood ER (ed), Tietz textbook of clinical chemistry, 2nd ed, WB Saunders, Philadelphia, 1974-2067,1994.
- Liu CS, Wu HM, Kao SH, Wei YH. Phenytoin mediated oxidative stress in serum of female epileptics: A possible pathogenesis in the fetal hydantoin syndrome. *Human Exp Toxicol* 1997; 16: 177-181.
- Kurekci AE, Alpay F, Tanindi S, Gokcay E, Ozcan O, Akin R, Isimer A, Sayal A. Plasma trace element, plasma glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1995; 36: 600-4
- Raza M, Al-Bekairi AM, Agel AM, Qureshi S. Biochemical basis of sodium valproate hepatotoxicity and renal tubular disorder: Time dependence of peroxidative injury. *Pharmacol Res* 1997; 35(2): 153-7.
- Winn LM, Kim PM, Nickoloff JA. Oxidative stress induced homologous recombination as a novel mechanism for phenytoin-initiated toxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306(2): 523-7.
- Michoulas A, Tong V, Teng XW, Chang TK, Abbott FS, Ferrel K. Oxidative stress in children receiving valproic acid. *J Pediatr* 2006; 149 (5).
- Aycicek A, Iscan A. The effect of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children. *Eur Neurol* 2007; 57(2): 65-9.
- Ramaekers VT, Bosman B, Jansen GA, Wanders RJA. Increased plasma malondialdehyde associated with cerebellar structural defects. *Arch Dis Child* 1997; 77(3): 231-4.
- Liu CS, Wu HM, Kao SH, Wei YH. Serum trace elements, glutathione, copper/zinc superoxide dismutase and lipid peroxidation in epileptic patients with phenytoin or carbamazepin monotherapy. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 62-4.
- Musavi S, Kakar P. Pro and antioxidant responses to repeated administration of diazepam in rat brain. *Mol Cell Biochem* 2000; 206: 97-103.