

Anti-Nöbet İlaçlar ve Karaciğer Enzimleri: Klinik önemi ve Etkileşimleri 8

Berna Alkan¹

Özet

Anti-nöbet ilaçlar (ANİ'ler), epilepsi tedavisinin temelini oluşturmakla birlikte, yaygın olarak karaciğerde metabolize edilmeleri nedeniyle klinik açıdan önemli ilaç etkileşimlerine ve hepatotoksisiteye yatkındırlar. Bu bölümde, ANİ'lerin karaciğer enzim sistemleri üzerindeki etkilerini, özellikle sitokrom P450 (CYP) ve üridin difosfat glukuroniltransferaz (UGT) yollarını kapsamlı biçimde ele almakta; enzim indüksiyonu ve inhibisyonunun klinik sonuçlarını tartışmaktadır. Karaciğer, ANİ'lerin biyotransformasyonunda merkezi rol oynar. Fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital gibi birinci kuşak ilaçlar güçlü enzim indükleyicileridir; hem kendi metabolizmalarını hem de birlikte kullanılan ilaçların yıkımını hızlandırarak plazma düzeylerinde azalmaya neden olurlar. Buna karşın, valproik asit CYP2C9 ve UGT enzimlerini inhibe ederek plazma düzeylerinde artış ve toksisite riski oluşturur. Yeni nesil ilaçlar olan levetirasetam, lakozamid ve pregabalin ise minimal karaciğer metabolizmasına uğrar ve ilaç-ilac etkileşimi açısından daha güvenli seçenekler sunar. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT) ve bilirubin düzeylerindeki artışlar ilaç ilişkili karaciğer hasarının biyokimyasal göstergeleridir. Bu nedenle ANİ tedavisi gören hastalarda karaciğer fonksiyonlarının düzenli izlenmesi, tedavi güvenliği açısından kritik önem taşır. Tedavi planlamasında hastanın karaciğer fonksiyonu, yaşı, cinsiyeti ve eşlik eden ilaç kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak, ANİ'lerin farmakokinetik özelliklerinin ve karaciğer enzimleriyle etkileşimlerinin anlaşılması, etkili ve güvenli nöbet kontrolü için temeldir. Yeni nesil ilaçların tercih edilmesi ve düzenli biyokimyasal takip, hepatotoksisite riskini azaltarak epilepsi tedavisinde klinik başarıyı artırmaktadır.

1 Öğr. Gör., Dr., Başkent Üniversitesi Nöroloji Anabilimdalı, e-mail: bernaalkan77@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2894-804X

1.Giriş

Epilepsi hastalığı tüm dünyada ve ülkemizde sık görülen toplumun yaklaşık olarak %1'ini etkileyen kronik bir hastalıktır. Anti-nöbet ilaçlar (ANİ), epilepsi tedavisinin temel taşıını oluşturan farmakolojik ajanlardır. Epileptik nöbetlerin oluşumunu, yayılmasını ve şiddetini baskılar veya önler. Genellikle uzun süreli kullanılan bu ilaçların çoğu karaciğerde metabolize edilir.

Karaciğer, ilaç metabolizmasının merkezi olduğundan ANİlerin birçoğu hepatik enzimlerle etkileşime girer ve bu etkileşimler ilaç düzeylerini, tedavi etkinliğini ve toksisite riskini belirler. Bazı ANİler doğrudan karaciğere zarar vererek veya doz-bağımlı ilaç kaynaklı karaciğer hasarına yol açabilir. Bu nedenle ANİ kullanan hastalarda karaciğer enzimlerinin yorumlanması, tedavi planlamasında kritik bir rol oynar (Yüksel,2001;Aslan Kara ve Bozdemir,2021).

Bu bölümde anti-nöbet ilaçların karaciğer enzimleri üzerindeki etkileri, enzim indüksiyonu ve inhibisyonu yoluyla farmakokinetik değişiklikleri, hepatotoksisite riski, klinik açıdan kritik öneme sahip ilaç-ilaç etkileşimleri ve klinik izlem gereklilikleri tartışılacaktır.

2.Karaciğer Enzimlerinin İlaç Metabolizmasındaki Rolü

Karaciğer, ilaç biyotransformasyonunun merkezinde yer almaktadır. İlaç metabolizmasında rol oynayan enzimler hücrenin endoplazmik retikulumunda bulunur ve mikrozomal enzimler olarak tanımlanırlar. Özellikle sitozolik P450 enzim sistemi anahtar rol oynar. Bu enzimler, ilaçların aktif ya da inaktif metabolitlere dönüşümünü sağlar (Yüksel,2001;Diaz, Sancho ve Serratos,2008).

İki tip ilaç metabolize eden enzim grubu vardır.

1. Faz I enzimleri: Öncelikli olarak oksidasyon, redüksiyon, hidroksilasyon ve demetilasyon işlemlerini yaparlar. Bu işlemlerle yabancı maddeler metabolizma yolunda faz II'ye de hazırlanmış olurlar.

2. Faz II enzimleri: Glukronat veya sulfat ile konjugasyon ve asetilasyon işlemlerini yaparlar (Yüksel,2001;Diaz, Sancho ve Serratos,2008).

Faz I metabolizması büyük ölçüde yaklaşık 100 izoenzimden oluşan sitokrom P450 sistemi ile gerçekleşir. P450 enzim sistemi birincil olarak karaciğerde bulunan "heme"içeren proteinlerdir ve üç tanesi ilaçların metabolizmasından sorumludur. Bunlar P450 1 (CYP 1), P450 2 (CYP 2), P450 3 (CYP 3) dir. Bu izoenzimler arasında CYP 2C9, 2C19 ve 3A4

anti-nöbet ilaçların oksidasyonunda en çok rol oynayanlardır. Bir enzim birden fazla ilacı metabolize edebileceği gibi, bir ilaç birden fazla enzimle de metabolize olabilir. İlaçların biyotransformasyonu metabolizmadan sorumlu enzimlerinin indüksiyonu ve inhibisyonu ile değişir. İndüksiyon sonucu ilacın metabolizması artarken kan düzeyi düşer. İnhibisyon sonucu ise bunun tersine metabolizma azalır ve ilaç kan düzeyi yükselir. Yanı sıra alınan gıdalarla da inhibisyon ve indüksiyon olabileceği unutulmamalıdır (Yüksel,2001;Diaz, Sancho ve Serratos,2008).

FazII metabolizmasında rol alan üridin difosfat glukuronil transferaz (UGT) yoluyla glukuronik asit konjugasyonu da bazı anti-nöbet ilaçların metabolizmasında bir diğer kritik öneme sahip yoldur (Diaz, Sancho ve Serratos,2008; Zaccara ve Perucca, 2014).

Genel olarak CYP veya UGT sistemleri tarafından metabolize edilen herhangi bir ilaç, diğer ilaçların enzim indüksiyonu veya inhibisyonundan etkilenebilir. Kısmi hepatik klirensi olan ilaçlar yalnızca hepatik metabolizması olan ilaçların aksine neredeyse hiç etkilenmez (Diaz, Sancho ve Serratos,2008; Zaccara ve Perucca, 2014).

3. Anti-Nöbet İlaçlar ve Metabolizması

Epilepsi tedavisinde kullanılan anti-nöbet ilaçlara (ANİ) tarihsel olarak baktığımızda 3 jenerasyonda inceleyebiliriz.

1.jenerasyon ilaçlar 1857-1958 yılları arasında kullanılmaya başlanmış olan ilaçlardır. Bunların arasında fenobarbital (PB) ve barbitürattan türetilmiş ilaçlar ile fenitoin (PHT), pirimidon, etosüksimid, asetazolamid isimli ilaçlar yer almaktadır.

2. Jenerasyon ilaçlar 1950-1975 yılları arasında kullanılmaya başlanmış olan ilaçlardır. Bunların arasında diazepam, karbamazepin, valproat, klonazepam yer almaktadır.

3. Jenerasyon ilaçlar ise 1990 lı yıllardan itibaren kullanıma geçmiştir. Bunların arasında ise lamotrigin, okskarbazepin, levetirasetam, zonisamid, gabapentin, topiramet, pregabalin, lakozamid yer almaktadır (Aslan Kara ve Bozdemir, 2021).

Faz I oksidasyon reaksiyonlarında görev alan sitokrom P450 (CYP450) enzim ailesi ANİ'lerin metabolizmasında kilit rol oynar. İndüksiyon veya inhibisyon yoluyla bu enzimlerin aktivitesini değiştiren ilaçlar ilaç etkileşimi ve advers olayların kaynağını oluşturur (Yüksel, 2001; Díaz, Sancho ve Serratos,2008; Brodie vd., 2012).

Faz I reaksiyonunda rol alan CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 ve CYP2C19 özellikle fenitoin, karbamazepin ve valproat metabolizmasında öne çıkar. Faz II reaksiyonunda glukorinidasyon ile lamotrigin ve valproat metabolize edilir (Yüksel, 2001; Díaz, Sancho ve Serratos,2008).

1.ve 2. jenerasyon ANİ'ler güçlü enzim düzenleyicileri olup hepatotoksisite riski taşıırken yeni nesil 3. kuşak ANİ'ler daha yüksek güvenlik profiline sahiptir (Yüksel, 2001; Díaz, Sancho ve Serratos,2008).

3.1 Enzim İndüksiyonu

Enzim indüksiyonu enzim sentezinin stimülasyonundan dolayı izlenir. İndüksiyon etkilenen ilacın plazma konsantrasyonunu azaltarak terapötik etkinlikte azalmaya neden olur (Zaccara ve Perucca, 2014; Brodie vd., 2012). Eğer etkilenen ilaç aktif bir metabolite sahip ise indüksiyon ile metabolit konsantrasyonda bir artma ile sonuçlanır ve potansiyel olarak ilacın terapötik etkinliğinde bir artma hatta toksisite görülebilir (Zaccara ve Perucca, 2014; Brodie vd., 2012).

Aktif veya toksik metabolitlere dönüşen bazı ilaçlar için enzim indüksiyonu, aktif metabolit konsantrasyonunun artmasına ve dolayısıyla klinik etkilerin artmasına yol açabilir (Zaccara ve Perucca, 2014; Brodie vd. ,2012; Marvanova,2016).

Enzim indüksiyonunun neden olduğu ANİ'lerin etkileşimleri, hangi izoenzimlerin ilacı metabolize ettiğini ve ANİ'lerin bu enzimler üzerindeki etkilerini bilerek tahmin edilebilir (Zaccara ve Perucca, 2014; Brodie vd. ,2012; Marvanova,2016).

3.1.1 Enzim İndükleyici Anti-Nöbet İlaçlar

Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve primidon birçok sitokrom P450 (CYP) enziminin yanı sıra üridin glukuronil transferazların (UGT) ve epoksit hidrolazların aktivitesini uyardıkları için geniş spektrumlu enzim indükleyicilerdir. Hem kendi metabolizmalarını hem de diğer ilaçların yıkımını hızlandırırlar (Zaccara ve Perucca, 2014; Brodie vd. ,2012; Perucca,2006).

Karbamazepin CYP3A4 dahil çeşitli P450 izoenzimlerini indükleyerek hem kendi metabolizmasını-otoindüksiyon- hem de eş zamanlı ilaçların metabolizmasını etkiler. Ve karaciğer enzimlerinde genellikle hafif-orta düzeyde yükselmelere neden olur. Fenitoin de güçlü enzim indüksiyonu ile transaminazlarda yükselmeye neden olur. Fenobarbitalin uzun süreli kullanımında alkalin fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) artışları izlenir (Zaccara ve Perucca, 2014; Brodie vd. ,2012; Perucca,2006).

3.2 Enzim İnhibisyonu

Enzim inhibisyonu enzim sentezinin inhibisyonundan dolayı izlenir. İnhibisyon etkilenen ilacın plazma konsantrasyonunda artma ile sonuçlanır ve bu da terapötik etkinlikte ve toksikasyon bulgularında artma ile sonuçlanır. Bununla birlikte eğer aktif metabolitin oluşumundan sorumlu yollar inhibe edilirse metabolitin plazma konsantrasyonu azalır. Eğer inhibe edilen yollar ilacın total klirensinin küçük bir bölümünü içerirse plazma konsantrasyonu üzerine etkileşimin etkisi minimal olur (Brodie vd. ,2012; Marvanova,2016; Patsalos ve Perucca,2003).

Enzim indüksiyonu gibi, enzim inhibisyonu da hangi izoenzimlerin ilacı metabolize ettiği ve diğer ilaçların bu enzimler üzerindeki etkileri bilinerek tahmin edilebilir (Brodie vd. ,2012; Marvanova,2016; Patsalos ve Perucca,2003).

3.2.1 Enzim İnhibisyonu Yapan Anti-Nöbet İlaçlar

Yaygın olarak kullanılan anti-nöbet ilaçlar arasında yer alan valproik asit UGT enzimlerinin yanı sıra CYP2C9 ve zayıf bir şekilde CYP2C19 ve CYP3A4 ün aktivitesini inhibe ettiği için geniş spektrumlu bir enzim inhibitörü olarak kabul edilir (Brodie vd. ,2012; Marvanova,2016; Zhou, Xue, Yu, Li ve Wang,2007).

Daha az yaygın kullanılan anti-nöbet ilaçlardan felbamat CYP2C19 u inhibe ederek eş zamanlı uygulanan birçok anti -nöbet ilaçların konsantrasyonlarında klinik açıdan kritik öneme sahip artışlara yol açar. Bir başka antinöbet ilaç olan topiramat da yüksek dozlarda hafif CYP2C19 inhibisyonu yapabilir (Brodie vd. ,2012; Marvanova,2016; Zhou, Xue, Yu, Li ve Wang,2007).

Tablo-1 de başlıca anti-nöbet ilaçların metabolizma özellikleri özetlenmiştir.

İlaç	Metabolizma Yolu	Enzim İndüksiyonu	Enzim inhibisyonu
Fenitoin	CYP2C9, CYP2C19	+	-
Karbamazepin	CYP3A4	+	-
Fenobarbital	CYP2C9, glukozidaz	+	-
Valproik Asit	CYP2C9, B-glukorinidasyon	-	+
Lamotrijin	UGT1A4	+	-
Klobazam	CYP2C19, CYP3A4	-	-
Lacosamide	belirlenmemiş	-	-
Levetirasetam	amidase	-	-
Topiramat	belirlenmemiş	+	+
Zonisamid	CYP3A4	-	-

Tablo-1: Anti-nöbet ilaçların metabolizma özellikleri

3.3 Yeni Nesil Anti-Nöbet İlaçlar

Levetirasetam, Lacosamid, Gabapentin, Pregabalin gibi yeni nesil anti-nöbet ilaçlar karaciğer metabolizmasına uğramadan renal atılım ile temizlenirler. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlandıkları için diğer ilaçlarla da düşük oranda etkileşirler (Cawello, 2015; Patsalos, 2000; Ben-Menachem, 2004; Anderson, 2004).

Lamotrigin glukuronidasyon ile karaciğerde metabolize olur ve %80-90 'ı idrarla atılır. Mikrozomal enzim indüksiyonu veya otoindüksiyon yapmaz (Rambeck ve Wolf,1993; Anderson, 2004). Okskarbazepin ise karbamazepine göre daha az indükleyicidir (Patsalos, 2000; Schmidt ve Elger, 2004; Anderson, 2004).

Yeni nesil anti-nöbet ilaçların karaciğer güvenlik profilleri genel olarak iyidir. Fakat nadiren transaminaz yüksekliğine ve toksisiteye neden oldukları da bildirilmiştir (Lens, Crespo, Carrión, Miquel ve Navasa, 2010; Moeller, Wei, Jewell ve Carver, 2008).

4.İlaç-İlaç Etkileşimleri ve Klinik Önemi

Anti-nöbet ilaçların hem kendi aralarında etkileşimleri hem de diğer kullanılan ilaçlarla etkileşimleri çoğunlukla karaciğer enzim indüksiyonu veya inhibisyonuna bağlıdır. Bu durum tedavi etkinliğini ve toksisite riskini ciddi bir şekilde etkiler. Bu nedenlerden dolayı ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. Örneğin; enzim indüksiyonu yapan karbamazepin ile birlikte oral kontraseptif kullanımı steroid metabolizması üzerinde etkili olarak kontraseptiflerin etkinliğini düşürebilir. Yine enzim indüksiyonu yapan fenitoin ile birlikte oral antikoagülanların kullanımı antikoagülan etkinlikte azalmaya neden olur. Enzim inhibisyonu yapan valproik asit ile lamotrigin birlikte kullanımı lamotrigin metabolizmasını inhibe ederek plazma düzeylerinde ciddi artışlara neden olması muhtemeldir (Diaz, Sancho ve Serratos,2008; Brodie vd. ,2012; Perucca,2006; Patsalos, Perucca,2003; Anderson, 2004).

Tüm bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda kişiselleştirilmiş tedavi yöntemleri dikkat çekmektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç seçimleri özenli bir şekilde planlanmalıdır. Yeni nesil-3. Jenerasyon-anti-nöbet ilaçlar bu grup hastalarda daha güvenli olarak tercih edilebilir.

Anti-nöbet ilaçların kullanımı sırasında karaciğer enzimlerinin düzeylerinin yakın takibi tedavi güvenliği ve etkinliği açısından kritik öneme

sahiptir. Tedavi planlaması hastanın yaşı, cinsiyeti, eşlik eden ilaç kullanımı ve komorbiditeleri dikkate alınarak yapılmalıdır.

5.Karaciğer Enzimleri

Alanin Aminotransferaz (ALT); başta karaciğer olmak üzere vücudun çeşitli dokularında bulunan bir enzimdir. Karaciğerde protein metabolizmasında görev alır ve parankim hücre hasarının en belirgin biyokimyasal göstergesidir. Aspartat aminotransferaz (AST); karaciğer, kalp ve kas dokularında bulunan bir enzim olup ALT kadar karaciğer spesifik değildir. Alkalen Fosfataz (ALP); fosfat gruplarını organik moleküllerden ayıran bir enzimdir. Bu enzim karaciğer, kemikler, böbrekler ve bağırsaklarda yüksek miktarda bulunur. Alkalen fosfataz değerlerinin yüksekliği karaciğer hastalığı, kemik hastalıkları, safra kanalı tıkanıklığı veya bazı kanser türleri gibi durumları işaret edebilir. Gama Glutamil Transferaz (GGT); özellikle karaciğer fonksiyonu ve safra yollarının durumunu göstererek kullanılan ilaçların karaciğer üzerindeki etkisini yansıtır. Bilirubin ise kırmızı kan hücrelerinin parçalanması sonucu oluşan, karaciğer tarafından işlenen ve safra yoluyla vücuttan atılan maddedir. Kandaki bilirubin seviyeleri, karaciğer ve safra yolları hakkında önemli ipuçları verir. Bilirubin yüksekliği genellikle sarılık ile kendini gösterir ve karaciğer hastalıkları, safra yolu tıkanıklıkları veya kırmızı kan hücrelerinin hızla yıkıldığı durumlarda ortaya çıkabilir.

6.Klinik İzlem

Uygun anti-nöbet ilaç tedavisi başlanan hastaların başlangıç değerlendirmesinde öncelikli olarak ALT, AST, ALP, GGT ve bilirubin düzeylerinin bilinmesi kritik öneme sahiptir. Rutin klinik takiplerde aralıklı olarak bu değerlere bakılması, semptomatik bulgular yönünden dikkatli olunması önerilir. ALT ve AST değerlerinin 3-5 kat artışı, bilirubin yüksekliğinin saptanması ilaç ilişkili karaciğer hasarının bir göstergesi olabileceği unutulmamalıdır (Meseguer, Elizalde, Borobia ve Ramírez, 2021; Schmid vd., 2013; Chalasian vd., 2022).

7.Sonuç

Anti-nöbet ilaçların karaciğer enzimleri üzerindeki etkileri, klinik tedavi sürecinde hem etkinlik hem de güvenlik açısından büyük önem taşımaktadır. Klasik ANİ'ler güçlü enzim indükleyici veya inhibitör özellikleri nedeniyle ilaç-ilac etkileşimlerine ve hepatotoksisiteye yol açabilirken, yeni nesil ANİ'ler daha daha nötr özellikleri sayesinde güvenli profiller sunmaktadır. Düzenli karaciğer fonksiyon testleri ve kişiselleştirilmiş ilaç seçimi, tedavi başarısını artırmakta ve yan etki riskini azaltmaktadır.

Referanslar:

- Anderson, G.D. (2004). Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10 Suppl 4):S3-8. doi: 10.1212/wnl.63.10_suppl_4.s3. PMID: 15557548.
- Aslan Kara, K. ve Bozdemir, H. (2021). Anti-Nöbet İlaçlar-Etkinlik, Yan Etki ve İlaç-İlaç Etkileşimleri. *Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi*. Türk Nöroloji Derneği Yayınları-1. Kasım 2021;syf:57-69
- Ben-Menachem E.(2004). Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 6:13-8. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.455003.x. PMID: 15315511.
- Brodie M. J., Mintzer S., Pack A.M., Gidal B.E., Vecht C.J. ve Schmidt D.(2013). Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):11-27. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03671.x. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23016553.
- Cawello, W. (2015). Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. *Clinical pharmacokinetics*, 54(9), 901-914.
- Chalasani N., Bonkovsky H.L., Stine J.G., Gu J., Barnhart H., Jacobsen E.,... Hoofnagle J.H.(2022). Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Study Investigators. Clinical characteristics of antiepileptic-induced liver injury in patients from the DILIN prospective study. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):832-840. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.013. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34953957; PMCID: PMC8944173.
- Díaz R.A., Sancho J. ve Serratosa J.(2008). Antiepileptic drug interactions. *Neurologist*. 2008 Nov;14(6 Suppl 1): S55-65. doi: 10.1097/01.nrl.0000340792.61037.40. PMID: 19225371.
- Lens, S., Crespo, G., Carrión, J. A., Miquel, R. ve Navasa, M. (2010). Severe acute hepatitis in the DRESS syndrome: report of two cases. *Annals of hepatology*, 9(2), 198-201.
- Marvanova M.(2016). Pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs (AEDs). *Ment Health Clin*. 2016 Mar 8;6(1):8-20. doi: 10.9740/mhc.2015.01.008. PMID: 29955442; PMCID: PMC6009244.
- Meseguer E.S., Elizalde M.U., Borobia A.M. ve Ramírez E.(2021). Valproic Acid-Induced Liver Injury: A Case-Control Study from a Prospective Pharmacovigilance Program in a Tertiary Hospital. *J Clin Med*. 2021 Mar 10;10(6):1153. doi: 10.3390/jcm10061153. PMID: 33801850; PMCID: PMC7999396.
- Moeller, K. E., Wei, L., Jewell, A. D. ve Carver, L. A. (2008). Acute hepatotoxicity associated with lamotrigine. *American Journal of Psychiatry*, 165(4), 539-540.

- Patsalos P. N. (2000). Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 2000 Feb;85(2):77-85. doi: 10.1016/s0163-7258(99)00052-2. PMID: 10722121.
- Patsalos P. N. ve Perucca E.(2003). Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2003 Jun;2(6):347-56. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00409-5. PMID: 12849151.
- Perucca E.(2006). Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Mar;61(3):246-55. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x. PMID: 16487217; PMCID: PMC1885026.
- Rambeck B. ve Wolf P. (1993). Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993 Dec;25(6):433-43. doi: 10.2165/00003088-199325060-00003. PMID: 8119045.
- Schmidt D. ve Elger C. E.(2004). What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav.* 2004 Oct;5(5):627-35. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.07.004. PMID: 15380112.
- Schmid M.M., Freudenmann R.W., Keller F, Connemann B.J., Hiemke C., Gahr M.,... Schönfeldt-Lecuona C.(2013). Non-fatal and fatal liver failure associated with valproic acid. *Pharmacopsychiatry.* 2013 Mar;46(2):63-8. doi: 10.1055/s-0032-1323671. Epub 2012 Aug 22. PMID: 22915484.
- Sunwoo, J. S., Byun, J. I. ve Lee, S. K. (2015). A case of lacosamide-induced hepatotoxicity. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 53(6), 471-473.
- Yüksel, N. (2001). Sitokrom P450 Enzim sistemi ve ilaç etkileşimleri. *Klinik Psikiyatri*, 1, 5-16.
- Zaccara G. ve Perucca E.(2014). Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord.* 2014 Dec;16(4):409-31. doi: 10.1684/epd.2014.0714. PMID: 25515681.
- Zhou S.F, Xue C.C., Yu X.Q., Li C. ve Wang G.(2007). Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2007 Dec;29(6):687-710. doi: 10.1097/FTD.0b013e-31815c16f5. PMID: 18043468.