

The prevalence of elevated liver enzymes level(ALT/AST) in epileptic children treated with valproic acid(VPA)

Dr. Mazen Ghalia*
Dr. Souad Sakkour**
Nermeen Alaneed ***

(Received 15 / 7 / 2024. Accepted 22 / 8 / 2024)

□ ABSTRACT □

Background: Epilepsy is considered the most common neurological disorder affecting children. Valproic acid is the most commonly prescribed antiepileptic drug, and although it is a safe drug, it may cause some side effects, such as elevated transaminase levels.

Objective: The research aims to study the prevalence of elevated liver enzymes (ALT, AST) in epileptic children treated with valproic acid.

Materials and Methods: An observational descriptive study (cross-sectional) was conducted for the period one year (May 2023–May 2024) at Tishreen University Hospital in Lattakia-Syria. The study included 240 children. ALT, AST were performed on a peripheral venous blood sample. The study included two groups of patients: group I patients with normal AST values, whereas group II patients with high AST values.

Results: The results showed that 1.3% of the study population had elevated AST values, while ALT values were normal in all children. No statistically significant difference was observed with regard to age group, gender, and drug dose and the incidence of clinical side effects between the two research groups ($P_v > 0.05$), while the duration of treatment was longer in the second group, $P_v = 0.0001$.

Conclusion: Valproic acid can be used as a liver-safe treatment in the management of epilepsy.

Keywords: Serum transaminase, Valproic acid, Epilepsy.



Copyright :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Associate Professor, Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria. mznghalia@yahoo.fr

** Assistant Professor, Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria. sasouad00@gmail.com

*** Postgraduate Student (Master), Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria. nermeen.alaneed@tishreen.edu.sy

انتشار ارتفاع مستوى خمائر الكبد (AST،ALT) عند أطفال الصرع المعالجين بدواء حمض الفالبرويك (VPA)

د. مازن غالية*

د. سعاد صقور**

نيرمين العنيد***

(تاريخ الإيداع 15 / 7 / 2024. قبل للنشر في 22 / 8 / 2024)

□ ملخص □

المقدمة: يُعتبر الصرع أحد الاضطرابات العصبية الشائعة التي تصيب الأطفال. يُعتبر حمض الفالبرويك الدواء المضاد للصرع الأكثر شيوعاً، وعلى الرغم من أنه دواء آمن، إلا أنه قد يسبب بعض الآثار الجانبية، مثل ارتفاع مستويات ترانس أميناز المصل.

الهدف: يهدف البحث إلى دراسة نسبة انتشار ارتفاع خمائر الكبد (AST،ALT) عند أطفال الصرع المعالجين بدواء حمض الفالبرويك.

طرق الدراسة: دراسة وصفية رصدية (مقطعية عرضانية) خلال الفترة الزمنية الممتدة من (شهر أيار 2023 - أيار 2024) في مستشفى تشرين الجامعي باللاذقية - سوريا .

شملت الدراسة 240 طفلاً. تم إجراء AST،ALT على عينة دم وريدية محيطية. تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين: المجموعة الأولى تتضمن مرضى مع قيم AST طبيعية، المجموعة الثانية وتتضمن مرضى مع قيم AST مرتفعة.

النتائج: أظهرت النتائج أن 1.3% من مجتمع الدراسة كان لديهم قيم AST مرتفعة، بينما كانت قيم ALT طبيعية عند جميع الأطفال. لم يلاحظ وجود فرق هام إحصائياً فيما يتعلق بالشريحة العمرية والجنس وجرعة الدواء وحدوث الآثار الجانبية السريرية بين مجموعتي البحث ($Pv > 0.05$) بينما كانت مدة العلاج أطول في المجموعة الثانية حيث $Pv=0.0001$

الخلاصة: يمكن استخدام حمض الفالبرويك كعلاج أحادي آمن كبدياً في تدبير مرضى الصرع.

الكلمات المفتاحية: ترانس أميناز المصل، حمض الفالبرويك، الصرع.



حقوق النشر: مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* أستاذ مساعد، قسم الأطفال، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية سورية.

** مدرسة، قسم الأطفال، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية سورية.

*** طالبة دراسات عليا، قسم الأطفال، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

مقدمة:

يُعتبر الصرعُ أحدَ الاضطراباتِ العصبية الرئيسية التي تصيبُ حوالي 50 مليون شخصاً حول العالم، يُشكّلُ الأطفالُ نسبةً ثلثي هذه الحالات. يُعالجُ الصرعُ عن طريق العديد من الأدوية المضادة للاختلاج. يُعتبرُ حمض الفالبرويك واحداً من أكثر الأدوية المضادة للصرع الموصوفة على نطاقٍ واسعٍ عند الأطفال، وعلى الرغم من أنه دواءٌ آمنٌ، إلا أنّ استخدامه لا يخلو من الآثار الجانبية، مثل الغثيان والإقياء والقهم والصداع وتساقط الشعر والسمية الكبدية (قد تكون مميتة بحال كانت شديدة) و اضطرابات الرؤية وزيادة الوزن و النعاس والهيلاج واعتلال الدماغ بفرط الأمونيا وفقر الدم اللاتنسجي والتهاب البنكرياس وارتفاع خمائر الكبد (خمائر ترانس أميناز)، وبناءً على الملاحظة السريرية في هذا المجال وجدنا أنه من الضروري إجراء دراسةٍ تتناول انتشار ارتفاع خمائر ترانس أميناز الكبد عند الأطفال المعالجين بحمض الفالبرويك كعلاجٍ وحيدٍ نظراً للمبالغة الشديدة من قبل الأطباء الممارسين في إجراء معاييرٍ دوريةٍ لهذه المشعرات المخبرية، حيث أنه لا توجد دراسات سابقة تناولت هذا الموضوع.

أهمية البحث و أهدافه:

يُعتبرُ حمض الفالبرويك واحداً من أكثر الأدوية المضادة للصرع الموصوفة على نطاقٍ واسعٍ عند الأطفال، ولكنه منهم بإحداث أذية كبدية وهذا ما يجعل أغلب الأطباء يطلبون معايرة الخمائر الكبدية بتواترٍ عالٍ، وانطلاقاً من ممارستنا السريرية لاحظنا ندرة ارتفاع هذه الخمائر. سندرس في هذا البحث نسبة انتشار ارتفاع الخمائر الكبدية (AST،ALT) عند أطفال الصرع المعالجين بVPA لتحديد أهمية المعايرة المخبرية الدورية لهذه الخمائر.

أهداف البحث :

دراسة نسبة انتشار ارتفاع خمائر الكبد (AST،ALT) عند الأطفال المعالجين بVPA، ودراسة العلاقة بين هذا الارتفاع وكل من (الشريحة العمرية، الجنس، جرعة الدواء، مدة العلاج به)، ودراسة انتشار الآثار الجانبية السريرية للدواء.

عينة البحث:

شملت عينة البحث 240 طفلاً من الأطفال المراجعين العيادة العصبية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية (أيار 2023-أيار 2024) والمحققين معايير الاشتغال في البحث (الموضوعين على VPA كعلاجٍ وحيدٍ)

تم استبعاد المرضى مع أمراض كبدية حادة أو مزمنة (استقلابية، خباثات....) أو الذين يتناولون أدوية تؤثر على (AST،ALT).

طرائق البحث ومواده: تم :

- إجراء AST،ALT على عينة دم مأخوذة من وريد محيطي.
- قياس وزن الطفل.
- أخذ قصة مفصلة عن حدوث الآثار الجانبية السريرية.

الدراسة الإحصائية :

تصميم الدراسة :

Observational Descriptive Study(Cross- Sectional)

1- إحصاء وصفي Description Statistical

متغيرات كمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت
متغيرات نوعية qualitative بالتكرارات والنسب المئوية .

2- إحصاء استدلالي Inferential Statistical

اختبار chi-square لدراسة العلاقات بين المتغيرات النوعية .
اختبار Independent T student لمقارنة فروق المتوسطات بين المجموعتين المستقلتين .
اعتبرت النتائج هامة إحصائياً مع $P\text{-value} < 5\%$.
اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

النتائج والمناقشة

النتائج:

شملت عينة البحث 240 طفلاً من الأطفال المراجعين العيادة العصبية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية الموضوعين على VPA كعلاج وحيد خلال الفترة الزمنية للدراسة والمحققين معايير الاشتغال في البحث تراوحت أعمار الأطفال بين 2-12 سنة بمتوسط 6.45 ± 2.3 ، بلغ متوسط مدة العلاج بالدواء 0.64 ± 0.4 تم تقسيم عينة البحث تبعاً لارتفاع قيم AST إلى مجموعتين :
مجموعة A : شملت 237 طفلاً لديهم قيم AST طبيعية بنسبة 98.7%
مجموعة B : شملت 3 أطفال لديهم قيم AST مرتفعة بنسبة 1.3%

جدول (1) توزع عينة البحث حسب الجنس :

الجنس	العدد	النسبة
ذكور	135	56.3%
إناث	105	43.7%
المجموع	240	100%

نلاحظ أن 56.3% من عينة البحث كانت من الذكور و 43.7% إناث مع $\text{Sex Ratio (M:F)} = 1.3:1$

جدول (2) توزع العينة حسب الفئات العمرية :

الفئة العمرية(سنة)	العدد	النسبة
≥ 2 العمر > 6	81	33.7%
6-10	132	55%
10<	27	11.3%
المجموع	240	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 33.7% من عينة البحث المدروسة كانت ضمن الفئة العمرية 2-6 سنة، 55% في الفئة العمرية 6-10 سنة و11.3% في الفئة الأكثر من 10 سنة .

جدول (3) توزيع عينة البحث حسب قيم AST :

قيم AST	العدد	النسبة
طبيعي	237	98.7%
مرتفع	3	1.3%
المجموع	240	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 1.3% من عينة البحث المدروسة كانت لديهم قيم AST مرتفعة، بينما قيم ALT جميعها كانت طبيعية .

جدول (4) العلاقة ما بين ارتفاع قيم AST والجنس:

الجنس	عينة البحث		P-value
	طبيعي	مرتفع	
الذكور	133(56.1%)	2(66.7%)	0.7
الإناث	104(43.9%)	1(33.3%)	

تمت دراسة العلاقة ما بين ارتفاع قيم AST والجنس تبين عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية مع $p\text{-value}=0.7$

جدول (5) العلاقة ما بين ارتفاع قيم AST والعمر:

العمر	عينة البحث		P-value
	طبيعي	مرتفع	
≥ 2 العمر > 6	81(34.2%)	0(0%)	0.06
6 – 10	129(54.4%)	3(100%)	
>10	27(11.4%)	0(0%)	

تمت دراسة العلاقة ما بين ارتفاع قيم AST والعمر تبين عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية مع $p\text{-value}=0.06$ كما وأن حالات ارتفاع الـ AST جميعها كانت ضمن الفئة العمرية 6-10 سنة

جدول (6) العلاقة ما بين ارتفاع قيم AST والقيم المتوسطة لمدة العلاج :

مدة العلاج	طبيعي	مرتفع	P-value
Mean \pm SD	0.61 \pm 0.2	3.66 \pm 0.5	0.0001
Min – Max	0.6 – 1.50	3 – 4	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين القيم المتوسطة لمدة العلاج بحمض الفالبرويك وارتفاع AST مع $p\text{-value}=0.0001$ حيث كانت المدة أطول في المجموعة مع قيم AST مرتفعة.

جدول (7) العلاقة ما بين ارتفاع قيم AST والقيم المتوسطة لجرعة العلاج:

جرعة العلاج	طبيعي	مرتفع	P-value
Mean \pm SD	28.21 \pm 3.5	29.33 \pm 1.1	0.5
Min – Max	14 – 40	28 – 30	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين ارتفاع قيم AST والقيمة المتوسطة لجرعة العلاج بحمض الفالبرويك مع $p\text{-value}=0.5$.

جدول (8) العلاقة ما بين ارتفاع قيم AST والآثار الجانبية السريرية:

الآثار الجانبية السريرية	عينة البحث		P-value
	طبيعي	مرتفع	
غثيان	16(6.8%)	0(0%)	0.6
زيادة وزن	49(20.7%)	0(0%)	0.3
نقص شهية	21(8.9%)	0(0%)	0.5
اضطرابات السلوك	64(27%)	0(0%)	0.2
نقص وزن	31(13.1%)	0(0%)	0.5

نلاحظ عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية مع $p\text{-value}>0.05$ كما وأن جميع الآثار الجانبية الحاصلة كانت في المجموعة التي قيم AST فيها طبيعية

المناقشة:

شملت الدراسة الحالية 240 طفلاً ممن حققوا معايير الاشتغال في البحث خلال الفترة الممتدة من شهر أيار 2023- أيار 2024.

أجري تقييم مخبري لكافة الاطفال المشمولين في الدراسة وعليه قسمت عينة البحث إلى مجموعتين:

المجموعة A (أطفال لديهم AST طبيعية والذين بلغت نسبتهم 98.7%)

المجموعة B (أطفال لديهم قيم AST مرتفعة والذين بلغت نسبتهم 1.3% من عينة البحث).

تراوحت أعمار الأطفال في عينة البحث بين 2-12 سنة وبلغ المتوسط 6.45 ± 2.3 سنة، بلغ متوسط مدة العلاج 0.64 ± 0.4 ، وتوزعت عينة الدراسة حسب الجنس بين الذكور (56.3%) والإناث (43.7%)، وتوزعت عينة البحث حسب الفئات العمرية إلى 33.7% بعمر 2-6 سنة و55% بعمر 6-10 سنة و11.3% بعمر < 10 سنة، ولم يلاحظ أي فروق هامة إحصائية بالنسبة للمتغيرات السابقة (الجنس والفئات العمرية) بين مجموعتي البحث.

تمت دراسة العلاقة بين ارتفاع قيم AST ومتوسط مدة العلاج، حيث أنها كانت أطول في المجموعة الثانية (3.66 ± 0.5) مقابل (0.61 ± 0.2) في المجموعة الأولى مع وجود فرق هام إحصائياً بين المجموعتين $Pv=0.0001$ تمت دراسة العلاقة بين ارتفاع قيم AST ومتوسط جرعة العلاج، حيث أنها كانت أكبر في المجموعة الثانية (29.33 ± 1.1) مقابل (28.21 ± 3.5) في المجموعة الأولى دون وجود فرق هام إحصائياً بين المجموعتين $Pv=0.5$

تمت دراسة العلاقة ما بين ارتفاع قيم AST وحدوث الآثار الجانبية السريرية للدواء، حيث تبين عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين مع $p\text{-value}>0.05$ كما وأن جميع الآثار الجانبية الحاصلة كانت في المجموعة التي قيم AST فيها طبيعية، وقد بلغت النسب المئوية لكل من: اضطرابات السلوك، زيادة الوزن، نقص الوزن، نقص الشهية، الغثيان 27%، 20.7%، 13.1%، 8.9%، 6.8% على الترتيب.

مقارنة مع الدراسات العالمية :

- في دراسة Gamit وزملائه التي أجريت في الهند عام 2013 على مرضى صرع موضوعين على العلاج الأحادي بالفالبروات (المدة غير معروفة) حيث تم إجراء معايرة حالية ثم معايرة بعد 3 أشهر لخمائر الكبد (AST,ALT)، تبين وجود ارتفاع هام إحصائياً بقيم AST,ALT ونسبة 67%، 96% على الترتيب، ولكن هذا الارتفاع غير هام سريرياً (Gamit et al,2013)
- في دراسة Javad وزملائه التي أجريت في إيران عام 2015 على أطفال صرع موضوعين على علاج أحادي حيث تم إجراء معايرة خمائر AST,ALT ببداية العلاج ثم بعد 3 و 6 أشهر من العلاج، تبين وجود ارتفاع خفيف (غير سريري) وغير هام إحصائياً بقيم الخمائر، دون وجود اختلاف هام إحصائياً في قيم الخمائر بين الجنسين (Javad et al,2015)
- في دراسة Aduragbenro وزملائه التي أجريت في نيجيريا عام 2020 على 153 طفلاً حيث تم تقسيمهم إلى ثلاث مجموعات: 51 طفلاً معالجاً بالفالبروات لمدة 6 أشهر على الأقل، 51 طفلاً معالجاً بمضادات الصرع الأخرى لمدة 6 أشهر على الأقل، 51 طفلاً شواهد، حيث تمت معايرة خمائر الكبد لديهم إذ تبين وجود علاقة هامة إحصائياً بين ارتفاع قيم ALT وكل من مدة العلاج بالفالبروات وجرعته مع ملاحظة أن ارتفاع قيم ALT غير هام سريرياً (Aduragbenro et al,2020)

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات :

أظهرت الدراسة الحالية لمجموعة من أطفال الصرع المعالجين ب VPA ما يلي:
كانت قيم ALT طبيعية لدى جميع المرضى بينما كانت قيم AST مرتفعة لدى 1.3% منهم، لوحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين ارتفاع قيم AST ومدة العلاج، و لم يُلاحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين ارتفاع AST وكل من المتغيرات التالية: الجنس، العمر، وجرعة العلاج و حدوث الآثار الجانبية السريرية. حدثت جميع الآثار الجانبية السريرية عند المرضى مع قيم AST طبيعية وشكلت اضطرابات السلوك وزيادة الوزن الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً.

التوصيات:

أهمية التقييم السريري المنتظم وتنقيف المرضى وعائلاتهم حول الآثار الجانبية السريرية للدواء.
يوصى بإجراء دراسات مستقبلية نستطيع من خلالها دراسة تأثير المعالجة التشاركية مع مضادات الصرع الأخرى في ارتفاع قيم الخمائر الكبدية.

Reference

1. Ngugi KA, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a metaanalytic approach. *Epilepsia*. 2010;51(5):883-890.
2. Silva MF, Aires CC, Luis PB, Ruiter JP, IJlst L, Duran M, Wanders RJ, Tavares de Almeida I. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: A review. *Journal of inherited metabolic disease*. 2008 Apr;31:205-216.
3. Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE, Verrotti A, Calabresi P, Costa C. Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences. *Current neuropharmacology*. 2019 Oct 1;17(10):926-946.
4. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS drugs*. 2002 Oct;16:669-694.
5. Gobbi G, Janiri L. Sodium-and magnesium-valproate in vivo modulate glutamatergic and GABAergic synapses in the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology*. 2006 Apr;185:255-262.
6. Lheureux PE, Penaloza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity—what is the evidence?. *Critical Care*. 2005 Oct;9:431–440.
7. Jeavons PM. Non-dose-related side effects of valproate. *Epilepsia*. 1984 Jan 1;25:S50-S55.
8. Koenig SA, Buesing D, Longin E, Oehring R, Häussermann P, Kluger G, Lindmayer F, Hanusch R, Degen I, Kuhn H, Samii K. Valproic acid-induced hepatopathy: nine new fatalities in Germany from 1994 to 2003. *Epilepsia*. 2006 Dec;47(12):2027-2031.
9. Argikar UA, Rimmel RP. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10. *Drug Metabolism and Disposition*. 2009 Jan 1;37(1):229-236.
10. Luís PB, Ruiter JP, Ofman R, IJlst L, Moedas M, Diogo L, Garcia P, de Almeida IT, Duran M, Wanders RJ, Silva MF. Valproic acid utilizes the isoleucine breakdown pathway for its complete β -oxidation. *Biochemical pharmacology*. 2011 Dec 1;82(11):1740-1746.
11. Luís PB, Ruiter JP, Ofman R, IJlst L, Moedas M, Diogo L, Garcia P, de Almeida IT, Duran M, Wanders RJ, Silva MF. Valproic acid utilizes the isoleucine breakdown pathway for its complete β -oxidation. *Biochemical pharmacology*. 2011 Dec 1;82(11):1740-1746.
12. Kiang TK, Ho PC, Anari MR, Tong V, Abbott FS, Chang TK. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9* 1/* 1 genotype. *Toxicological Sciences*. 2006 Dec 1;94(2):261-271.
13. Bai X, Hong W, Cai P, Chen Y, Xu C, Cao D, Yu W, Zhao Z, Huang M, Jin J. Valproate induced hepatic steatosis by enhanced fatty acid uptake and triglyceride synthesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2017 Jun 1;324:12-25.
14. Li Q, Song W, Jin H. Carnitine deficiency in Chinese children with epilepsy on valproate monotherapy. *Indian Pediatrics*. 2018 Mar;55:222-224.
15. Celik IK, Tasdemir HA, Ince H, Celik H, Sungur M. Evaluation of serum free carnitine/acylcarnitine levels and left ventricular systolic functions in children with idiopathic epilepsy receiving valproic acid. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2018 Jul 1;170:106-112.

16. Tong V, Teng XW, Chang TK, Abbott FS. Valproic acid I: time course of lipid peroxidation biomarkers, liver toxicity, and valproic acid metabolite levels in rats. *Toxicological Sciences*. 2005 Aug 1;86(2):427-435.
17. Pourahmad J, Eskandari MR, Kaghazi A, Shaki F, Shahraki J, Fard JK. A new approach on valproic acid induced hepatotoxicity: involvement of lysosomal membrane leakiness and cellular proteolysis. *Toxicology in vitro*. 2012 Jun 1;26(4):545-551.
18. Bjorge SM, Baillie TA. Inhibition of medium-chain fatty acid β -oxidation in vitro by valproic acid and its unsaturated metabolite, 2-n-propyl-4-pentenoic acid. *Biochemical and biophysical research communications*. 1985 Oct 15;132(1):245-252.
19. Rani TS, Chandravadana Y, Pradesh A, Thaakur S, No H, Padmavathi S. Influence of *Spirulina fusiformis* on the sodium valproate induced hepatotoxicity and oxidative stress. *Pharmacology online*. 2008;2:265-281.
20. Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences. *Epilepsia*. 2002 Mar;43:53-59.
21. Gadze ZP, editor. *Epilepsy in Children: Clinical and Social Aspects*. BoD—Books on Demand; 2011 Sep 15.
22. Stirnadel-Farrant HA, Galwey N, Bains C, Yancey C, Hunt CM. Children's liver chemistries vary with age and gender and require customized pediatric reference ranges. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2015 Oct 1;73(1):349-355.
23. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*. 2006 Feb 16;354(7):731-739.
24. Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *International journal of medical sciences*. 2014;11(9):925.
25. Čepelak I, Grubišić TŽ, Mandušić A, Rekić B, Leniček J. Valproate and carbamazepine comedication changes hepatic enzyme activities in sera of epileptic children. *Clinica chimica acta*. 1998 Aug 28;276(2):121-127.
26. Gamit D, Sharma H, Chaudary N, Modi N, Gamit K. Liver enzymes activity during sodium valproate therapy in patients of epilepsy. *International Journal of Research Medicine*. 2013;2(2):30-33.
27. Akhondian J, Kiani MA, Jafari SA, Beiraghi Toosi M, Mirzaei Najm Abad M, Ahanchian H, Kianifar H. Evaluation of liver enzymes rising in patients treated with sodium valproate (VPA). *International Journal of Pediatrics*. 2015 Jun 1;3(3.2):685-689.
28. Adedapo ADA, Demaki WE, Lagunju I. Non-Dose-Dependent Changes in Liver Enzyme Levels of Children With Epilepsy on Treatment With Sodium Valproate. *Dose-Response*. 2020;18(2).
29. Mahgoub A, Abdoun M, Azam S, Babiker R. Effect of Carbamazepine and Sodium Valproate on Liver Enzymes of Epileptic Children. *Dr. Sulaiman Al Habib Medical Journal*. 2020 Sep;2(3):123-127.

