

T.C.  
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VALPROİK ASİT KULLANAN İDİOPATİK EPİLEPSİLİ  
ÇOCUKLARDA SERUM SERBEST/AÇILKARNİTİN DÜZEYLERİ VE  
SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ  
DR.İLKNUR KÜLHAŞ ÇELİK

SAMSUN- 2013

---



T.C.  
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VALPROİK ASİT KULLANAN İDİOPATİK EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA  
SERUM SERBEST/AÇILKARNİTİN DÜZEYLERİ VE SOL VENTRİKÜL  
SİSTOLİK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ  
DR.İLKNUR KÜLHAŞ ÇELİK

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. HAYDAR ALİ TAŞDEMİR

SAMSUN- 2013

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan, bilgi ve tecrübesiyle meslek yaşantıma önemli katkılarda bulunan değerli hocam ve tez yöneticim sayın Prof. Dr. Haydar Ali TAŞDEMİR'e eğitimime katkıda bulunan; bilgi, tecrübe ve insanlıklarıyla eğitim ve öğretimime ışık tutan Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR'e, tezim boyunca yardımlarını esirgemeyen bir doktor olarak kendisini örnek aldığım Dr.Hülya İNCE'ye, üzerimde büyük emekleri olan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları öğretim üyelerine, çıktığımız bu zorlu yolda beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım ve her an desteklerini gördüğüm tüm hekim arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, en zor anlarımda hep benimle olan, aramızda kilometreler olmasına rağmen soluklarını her an yanımda hissettiğim, hekim olmak uğruna yıllarca uzak kaldığım canım anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Tıp serüvenimde olduğu gibi, Pediatri ihtisasım boyunca da beni yalnız bırakmayan hayatımın her anını daha anlamlı kılan sevgili eşim Dr.Halil ÇELİK'e annelik zevkini bana tattıran ve en zor anlarımda bile bir gülümsemesiyle herşeyi unutturan dünyalar tatlısı kızım Ayşe'ye, teşekkür ederim.

Dr. İLKNUR KÜLHAŞ ÇELİK

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
İÇİNDEKİLER.....	İİ
TABLO LİSTESİ.....	İV
GRAFİK LİSTESİ.....	İV
ŞEKİL LİSTESİ.....	İV
KISALTMALAR LİSTESİ.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.1 Epilepsi tanımı ve tarihçesi.....	3
2.1.2 Epilepsinin sınıflaması.....	3
2.1.3 Parsiyel epilepsiler.....	7
2.1.4 Jenaralize epilepsiler.....	8
2.1.5 Epilepsinin görülme sıklığı.....	8
2.1.6 Epilepsinin fizyopatolojisi.....	8
2.1.7.Epilepsinin Tanısal Değerlendirmesi.....	10
2.1.8.Epilepsinin Ayırıcı Tanısı.....	10
2.1.9.Epilepsinin Prognozu.....	10
2.1.10. Epilepsinin Tedavisi.....	10
2.1.11. Antiepileptik İlaç Seçimi.....	11
2.2.Valproik Asit.....	12
2.2.1. Biyokimyasal Özellikleri.....	12
2.2.2. Farmakokinetik Özellikleri.....	13
2.2.3.Etki Mekanizması.....	13
2.2.4.Klinik kullanımı.....	14
2.2.5.Tedavi edici seviyeleri ve dozajı.....	14
2.2.6.Diğer antiepileptik ilaçlar ile etkileşimleri.....	15
2.2.7.Yan etkileri .....	15
2.2.8 Valproik asit karnitin ilişkisi.....	17
2.3.Karnitin.....	18
2.3.1.Karnitinin Tarihçesi.....	19

2.3.2.Karnitinin Sentezi ve Fizyolojisi.....	19
2.3.3.Karnitinin Fonksiyonları.....	20
2.3.4.Karnitinin Kalp Kası ve Enerji Dengesi Üzerine Etkisi.....	23
2.3.5 Karnitin Yetersizliği ve Nedenleri.....	24
2.3.5.1. Primer karnitin eksikliği nedenleri.....	24
2.3.5.1.1. Primer sistemik karnitin eksikliği.....	24
2.3.5.1.2. Primer myopatik karnitin eksikliği.....	25
2.3.5.1.3. Familial kardiyomyopati.....	25
2.3.5.1.4. Sekonder karnitin eksikliği.....	25
2.4.Dilate Kardiyomyopati.....	26
2.4.1. Dilate kardiyomyopati patofizyolojisi.....	27
2.4.2. Dilate kardiyomyopatide klinik ve fizik muayene.....	27
2.4.3.Dilate kardiyomyopatide telekerdiyografi ve elektrokardiyogram.....	28
2.4.4.Dilate kardiyomyopatide ekokardiyografi (EKO).....	28
2.4.5.Dilate kardiyomyopatide tedavi ve prognoz.....	28
2.5.Sol Ventrikül Fonksiyonlarının EKO ile İncelenmesi.....	28
2.5.1.Sistolik Fonksiyonların EKO ile değerlendirilmesi.....	28
2.5.2. Doppler Ekokardiyografik Değerlendirme.....	30
3.MATERYAL METOT.....	33
4.BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	43
6.SONUÇLAR.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50

## TABLolar LİSTESİ

**Tablo 1:** Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE,1989)

**Tablo 2:** Nöbetlerin uluslar arası sınıflandırılması (ILAE 2010)

**Tablo 3:** Elektroklinik sendromların ve diğer epilepsilerin uluslararası sınıflaması (ILAE 2010)

**Tablo 4:** Antiepileptik ilaçların gruplandırılması...

**Tablo 5:** L-Karnitinin Fizyolojik Rollerini

**Tablo 6:** Serum AST, ALT ve amonyak düzeyleri

**Tablo 7:** Serum serbest (CO) ve açilkarnitin (C2'den C18:1-OH'ye kadar) ( $\mu\text{mol/L}$ ) düzeyleri

**Tablo 8:** EKO ile bakılan sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve MPİ değerleri

## GRAFİK LİSTESİ

**Grafik 1:** C0 ve C2'nin tedavi öncesi ve tedavinin 6.ayındaki düzeyleri

**Grafik 2:** C3, C5;1, C5-OH ve C8;1'in tedavi öncesi ve tedavinin 6.ayındaki düzeyleri

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1:** Valproatın biyokimyasal yapısı

**Şekil 2:** VPA ile indüklenen karnitin eksikliği için şüpheli mekanizmalar

**Şekil 3:** Karnitinin moleküler yapısı (4-N-trimetilamonyum-3-hidroksibütirik asit)

**Şekil 4:** Asetil L-Karnitinin moleküler yapısı

**Şekil 5:** Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınması

**Şekil 6:** MPİ ölçümü

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>Ach</b>	Asetilkolin
<b>AEİ</b>	Antiepileptik İlaç
<b>ALT</b>	Alanin transaminaz
<b>AST</b>	Aspartat transaminaz
<b>ATP</b>	Adenozin Trifosfat
<b>COA</b>	Koenzim A
<b>CO</b>	Kalp debisi
<b>CPK</b>	Kreatinin fosfokinaz
<b>CPT</b>	Karnitin palmitoil transferaz
<b>EEG</b>	Elektroensefalografi
<b>EF</b>	Ejeksiyon fraksiyonu
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	Ekokardiyografi
<b>FS</b>	Fraksiyonel kısalma
<b>GABA</b>	Gamaaminobütirik asid
<b>ILAE</b>	International League Against Epilepsy
<b>IVCT</b>	İzovolumik kontraksiyon zamanı
<b>IVRT</b>	İzovolumik relaksasyon zamanı
<b>KH</b>	Kalp hızı
<b>LVDSG</b>	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Genişliği
<b>LVDSH</b>	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Hacmi
<b>LVSSG</b>	Sol Ventrikül Sistol Sonu Genişliği
<b>LVSSH</b>	Sol Ventrikül Sistol Sonu Hacmi
<b>LV</b>	Sol Ventrikül
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MPI</b>	Miyokardiyal Performans İndeksi
<b>RV</b>	Sağ Ventrikül
<b>SAM</b>	S-adenozilmetiyonin
<b>SV</b>	Atım hacmi
<b>VCF</b>	Çembersel liflerin kısalması
<b>VPA</b>	Valproik Asit



# İDİOPATİK EPİLEPSİ TANISIYLA VALPROİK ASİT KULLANAN ÇOCUKLARDA SERUM SERBEST/AÇILKARNİTİN DÜZEYLERİ VE SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma ile; valproik asit (VPA) kullanan idiopatik epilepsili çocuk hastalarda, VPA'in serum serbest/açilkarnitin düzeyleri ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerine etkileri araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Valproik asit tedavisini en az altı ay süreyle kullanan, 3-17 yaş arasında 40 hasta (23 kız, 17 erkek) incelenmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan tedavi başlangıcında ve altıncı ayın sonunda olmak üzere iki numune alınmış, serum serbest ve açilkarnitin (C2'den C18:1-OH' ye kadar) düzeyleri tandem mass spektrometri yöntemi ile çalışılmıştır. Kardiyak fonksiyonlar (ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, kardiyak output, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, sol atriyum çapı, aort çapı ve myokardial performans indexi) eş zamanlı olarak ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Valproik asit tedavisinin başlangıcında ve altıncı ayında bakılan serum serbest ve açilkarnitin düzeyleri karşılaştırıldığında; ortalama C0 ve C5:1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Diğer yandan ortalama C2, C3, C5-OH, C8:1 ve C4-DC düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ). Bakılan diğer serum açilkarnitin (C4, C5, C6, C8, C10:1, C10, C5DC, C12, C6DC, Metilglutarilcarnitin, C14:2, C14:1, C14, C8DC, C16:1, C16, C10DC, C18:2, C18:1, C18, C18:1OH) düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Eş zamanlı olarak değerlendirilen ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları hakkında bilgi veren ekokardiyografik ölçümlerde fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma ile VPA tedavisinin serbest karnitin düzeyinde düşüklük ve bazı açilkarnitin alt gruplarında değişiklik yaptığı, ancak bunların sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını etkilemediğini saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** valproik asit, idiyopatik epilepsi, açilkarnitin, sol ventrikül sistolik fonksiyonları

# THE EVALUATION OF SERUM FREE / ACYLCARNITINE LEVELS AND LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTIONS IN CHILDREN USING VALPROIC ACID DUE TO IDIOPATHIC EPILEPSY

## ABSTRACT

**Objective:** The effects of valproic acid (VPA) on serum free/acylcarnitine levels were investigated in the children using VPA due to idiopathic epilepsy in this study.

**Materials and Methods:** 40 patients ( 23 female, 17 male), 3-17 aged and took valproic acid therapy at least six months were examined. Two samples were received at the beginning and end of sixth month of treatment; serum free and acylcarnitine (from C2 to C18:1-OH) levels was studied by tandem mass spectrometry method. Cardiac functions (ejection fraction, shortening fraction, cardiac output, left ventricular systolic and diastolic diameters, left atrial diameter, aortic diameter and myocardial performance index) were simultaneously assessed by echocardiography.

**Results:** When serum free and acylcarnitine at the beginning and end of sixth month of treatment were compared; it was statistically determined that the average C0 and C5:1 levels were significantly lower ( $p < 0.05$ ). On the other hand, the average C', C3, C5-OH, C8:1 and C4-DC levels statistically significantly higher ( $p < 0.05$ ). there were no changes in the other serum acylcarnitine (C4, C5, C6, C8, C10:1, C10, C5DC, C12, C6DC, Metilglutarilcarnitine, C14:2, C14:1, C14, C8DC, C16:1, C16, C10DC, C18:2, C18:1, C18, C18:1OH) levels ( $p > 0.05$ ).

There were no differences in the echocardiographic measurements simultaneously evaluated and provided informations about left ventricular systolic functions ( $p > 0.05$ ).

**Discussion:** In this study, the VPA therapy caused to low levels of free carnitine and did some changes in some of acylcarnitine sub-groups; but it did not affect left ventricular systolic functions were determined.

**Keywords:** valproic acid, idiopathic epilepsy, acylcarnitine, left ventricular systolic function

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nöronların anormal elektriksel deşarjları sonucunda bilinç değişikliği, motor hareketler, duyu bozukluğu ve otomatizm ile beraber ortaya çıkan klinik tabloya epileptik nöbet, aralarında en az 24 saat olmak üzere, en az iki provokasyonsuz nöbetin olması durumuna ise epilepsi denir (1-2).

Epilepsi oldukça sık görülen bir hastalıktır ve olguların yarısından fazlası çocukluk çağında başlamaktadır. Çeşitli çalışmalarda görülme sıklığı % 0. 5-0. 8 arasında bulunmuştur (1,2).

Çocukluk çağının kronik hastalıklarından epilepsi, uzun süreli, bazen yaşam boyu tedaviyi gerektirebilmektedir. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların metabolizması, emilimi, proteine bağlanması ve yarılanma ömürleri yaşla farklılıklar gösterebilir (3). Epileptik nöbetlere ve spesifik epileptik sendromlara göre uygun dozlarda kullanılan antiepileptik ilaçlar nöbetlerin önlenmesinde önemlidir. Tedavi süresi epileptik nöbetin tipine ve etiyolojik nedene göre üç-beş yıl bazen de ömür boyu sürebilmektedir (4).

Valproik asit parsiyel ve generalize nöbetlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (5). Valproik asitin tetiklediği karaciğer yetmezliği, Reye benzeri karaciğer yetmezliği ve valproik asitin tetiklediği hiperamonyemik ensefalopati nadiren tanımlanmış olsa da valproik asit sıklıkla iyi tolere edilebilen bir ilaçtır (6).

Bir takım klinik çalışmalar, valproik asitin tek başına veya diğer antiepileptiklerle beraber kullanıldığında kan karnitin düzeyini düşürdüğünü göstermiştir (7-9). Valproik asitin tetiklediği karnitin eksikliği ile ilgili çeşitli mekanizmalar ortaya konmuştur. Bunlar:

1. Yağ asidi zincirinde VPA ile karnitin birleşmesi sonucu valproilkarnitin oluşur ve böbreklerden atılır, böylece vucuttaki karnitin deposu azalır.
2. VPA metabolitleri indirek olarak butirobetain enzim kofaktörü alfa-ketoglutaratı azaltarak karnitin biyosentezini azaltır.
3. VPA serbest karnitin ve açilkarnitin tubuler reabsorbsiyonunu azaltır.
4. Valproil-CoA ve valproil karnitin oluşum dizisi CoA'nın kullanılabilirliğini azaltarak transport düzeyinde karnitin uptake'ni inhibe eder.
5. Serbest CoA'nın mitokondride azalması ATP üretimini ve yağ asitlerinin beta oksidasyonunu bozar. ATP'nin azalması ATP bağımlı membran karnitin transportunu negatif etkiler (12).

Yağ asidlerinin mitokondri içinde oksidasyonu enerji üretiminde önemli bir kaynaktır. Normal kalp kası toplam enerji gereksiniminin %60'ını yağ asidi oksidasyonundan sağlamaktadır (13). L-karnitin ("β-hydroxy-γ-trimethylaminobutiric acid") uzun zincirli yağ asidlerinin β oksidasyonu için mitokondriye transportunda esansiyel bir bileşiktir (14).

Karnitinin bu önemli işlevi nedeni ile eksikliğinin kardiyomiyopatiye yol açabildiği bildirilmiş olup (15), miyokardın normal enerji metabolizması ve kontraksiyon fonksiyonunun devamı için karnitinin mutlak gerekli olduğu düşünölmektedir (16). Valproik asit tedavisinin karnitin eksikliği ve bazı toksik etkiler oluşturduğu bilinmesine rağmen karnitin eksikliği oluşturarak miyokard fonksiyonlarını nasıl etkilediği veya etkilemediği bilinmemektedir. Literatürde valproik asit tedavisi alan epileptik çocuklarda sol ventriköl sistolik fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmaya rastlayamadık.

Çalışmamızın amacı: 2012 yılı boyunca Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Faköltesi Çocuk Nöroloji BD’da Epilepsi tanısı alarak valproik asit tedavisi başlanan hastalarda tanı anında ve ilaç başlandıktan 6 ay sonra serbest/açilkarnitin düzeylerini ve sol ventriköl sistolik fonksiyonlarını (ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, sol ventriköl sistol ve diyastol sonu çapları, miyokardial performans indexi) tespit ederek valproik asidin serum karnitin düzeyleri ve sol ventriköl sistolik fonksiyonları üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. EPİLEPSİ**

#### **2.1.1 Epilepsinin Tarihçesi ve Tanımı**

Epilepsi, insanlığın tarihi kadar eskidir. Yunanca epilepsia ‘atak’ sözcüğünden gelir. Epilepsi, günümüzde bile halen dünyanın birçok yörelerinde sihirler, dinsel ayinler ve bilim dışı yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Hipokrates, 25 asır önce bu hastalığın organik bir nedeni olduğuna işaret etmiştir. Lolock 1857’de epilepsinin tedavisinde potasyum bromürü kullanmıştır. Aynı yıllarda Esquiral, epileptik hastaların akıl hastanelerine konulmalarına karşı çıkmıştır. Epilepsinin ilk bilimsel tanımını 1874’te Jackson yapmıştır. Epilepsiyi ‘beynin özellikle gri cevherinin akut lokal deşarjları’ olarak tanımlamıştır. Ancak epilepsinin sınıflandırılması, tanı ve tedavisi bilimsel olarak 20. yüzyılda yapılabilmektedir.

Konvülziyon, belirli bir zaman aralığında ani ortaya çıkan istemsiz kas kasılmaları ile giden ataktır (1).

Epileptik nöbet, nöronların anormal elektriksel deşarjları sonucunda bilinç değişikliği, motor hareketler, duyu bozukluğu ve otomatizm ile beraber ortaya çıkan klinik tablodur (1).

Epilepsi, aralarında en az 24 saat olmak üzere, provokasyonsuz en az iki epileptik nöbetin olması durumudur (1-2).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy (ILAE) epilepsiyi en son olarak; nöbetleri nedeniyle nörobiyolojik, algısal, psikolojik ve sosyal aksaklıklarla neden olan, oluşması için kalıtsal bir yatkınlık gereken epilepsi nöbetleriyle devam eden, beyindeki bir bozukluk, rahatsızlık olarak tanımlamıştır. Ayrıca bu tanım epilepsinin ortaya çıkması için en az bir epilepsi nöbeti gerektiğini belirtmektedir (20). Ancak bu son tanım tartışmalıdır.

Epilepsi oldukça sık görülen bir hastalıktır ve olguların yarısından fazlası çocukluk çağında başlamaktadır. Çeşitli çalışmalarda görülme sıklığı % 0. 5- 0. 8 arasında bulunmuştur (1,2).

#### **2.1.2.Epilepsinin Sınıflaması**

Epilepsilerin sınıflaması epileptik hastaların tanı ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır. Epileptik olayların görüş birliği ile yapılacak bir sınıflandırılmasının gerekliliği çok eskiden beri bilinmektedir. Epileptik nöbetlerin ilk sınıflandırması Gastaut öncülüğünde ILAE tarafından 1969 yılında ortaya konmuştur. Bu sınıflandırmada konvülziyonlar fokal ve jeneralize olarak ayrılmış, epileptik konvülziyon ile epileptik sendrom arasındaki fark belirtilmemiştir. ILAE sınıflandırması 1981 yılında yeniden

düzenlenmiştir. Bu sınıflamada epilepsiler klinik ve elektroensefalografik olarak sınıflandırılmıştır. 1981 yılından sonra bu sınıflamanın yetersiz kalacağı düşünülerek 1989 yılında ‘Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflaması’ adı ile yeni sınıflandırma yayınlanmıştır (Tablo 1). Bu sınıflandırmada nöbet tipi, iktal ve interiktal EEG bulguları, anatomik lokalizasyon, yaş ve etiyolojik faktörler göz önüne alınmıştır. Bu sınıflama epilepsi nöbetlerini ayırt etme ve onları organize etmede temel oluşturmuştur. Ancak teknolojideki ve tıptaki gelişmeler sınıflamaların sürekli yenilenmesini gerekli kılmıştır ve ILAE komisyonları 1997’den bu yana bilimsel çabalarla 2001, 2006, 2010’daki raporlarına da yansıtıkları gibi, tıp literatürüne uluslararası anlamda geçerli olacak, terim ve terminolojiler kazandırmaya çalışmışlardır (18- 21). En son 2010 yılında ILAE tarafından epileptik nöbetler ve epilepsi ve elektroklinik sendromların yeni sınıflaması yayınlanmıştır (Tablo2, Tablo3) Ancak, raporda öne sürülenler önceki ILAE raporlarındaki tercüme ve düzeltmelerden oluşmaktadır, yeni terimler eskilerinden daha iyi olmadığı gibi son gelişmeleri de içermemektedir. Bu nedenle de yeni ILAE raporu bazı epilepsi uzmanları tarafından eleştirilmiştir ve çok kabul görmemiştir (20).

**Tablo 1: Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989) (19)**

- |   |
|---|
| <p>A. Lokalizasyona bağlı ( fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç)<ul style="list-style-type: none"><li>*Sanctrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi</li><li>*Oksipital paroksizmlı çocukluk çağı epilepsisi</li><li>*Primer okuma epilepsisi</li></ul></li><li>2. Semptomatik<ul style="list-style-type: none"><li>*Temporal lob epilepsisi</li><li>* Frontal lob epilepsisi</li><li>*Parietal lob epilepsisi</li><li>*Oksipital lob epilepsisi</li><li>*Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası</li><li>*Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar</li></ul></li><li>3. Kriptojenik epilepsiler</li></ol> <p>B. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır)<ul style="list-style-type: none"><li>*Çocukluk çağı selim myoklonik epilepsisi</li><li>* Benign ailesel yenidoğan konvülziyonları</li><li>*Çocukluk çağı absans/juvenil absans epilepsis</li><li>*Juvenil myoklonik epilepsi</li><li>*Uyanıklıkta jeneralize tonik klonik nöbetler</li><li>*Benign yenidoğan konvülziyonları</li><li>*Diğer idiyopatik jeneralize epilepsiler</li></ul></li><li>2.Kriptojenik ve semptomatik epilepsiler<ul style="list-style-type: none"><li>*West sendromu (İnfanıl spazm)</li></ul></li></ol> |
|---|



<ul style="list-style-type: none"> <li>*Lennox-Gastaut sendromu</li> <li>*Myoklinik astatik nöbetlerle karakterize epilepsi</li> <li>*Myoklinik absanslı epilepsiler</li> </ul>
<p>3.Semptomatik epilepsiler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.Nonspesifik etyoloji <ul style="list-style-type: none"> <li>*Erken myoklonik ensefalopati</li> <li>*Supresyon burstlu erken infantil epileptik ensefalopati</li> <li>*Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler</li> </ul> </li> <li>2 .Spesifik sendromlar</li> </ul>
<p>C.Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.Hem jeneralize hem fokal olan nöbetler <ul style="list-style-type: none"> <li>*Bebeklik ciddi myoklonik epilepsisi</li> <li>*Uyku yavaş dalgası esnasında sürekli diken dalga gösteren epilepsi</li> <li>*Akkiz epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)</li> <li>*Diğer sınıflandırılmayan epilepsiler</li> </ul> </li> <li>2. Fokal veya jeneralize görünüşün belirgin olmadığı durumlar</li> </ul>
<p>D.Özel duruma bağlı epilepsiler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Febril konvülsiyonlar</li> <li>*İzole nöbetler ve status epileptikus</li> <li>*Akut toksik ve metabolik nedene bağlı nöbetler</li> </ul>

**Tablo 2: Nöbetlerin uluslararası sınıflaması (ILAE 2010) (22)**

<p>A.Jeneralize Nöbetler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.Tonik-klonik (herhangi bir kombinasyonda)</li> <li>2. Absans <ul style="list-style-type: none"> <li>* Tipik</li> <li>* Atipik</li> <li>* Spesifik özellikli absanslar <ul style="list-style-type: none"> <li>Myoklonik absans</li> <li>Göz kapağı myoklonisi</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>3. Myoklonik <ul style="list-style-type: none"> <li>* Myoklonik</li> <li>*Myoklonik atonik</li> <li>*Myoklonik tonik</li> </ul> </li> <li>4. Klonik</li> <li>5. Tonik</li> <li>6. Atonik</li> </ul> <p>B. Fokal Nöbetler</p> <p>C. Bilinmeyen Nöbetler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.Epileptik spazmlar</li> </ul>
---

**Tablo 3: Elektroklinik sendromların ve diğer epilepsilerin uluslararası sınıflaması (ILAE 2010) (22)**

<p>A.Başlama yaşına göre düzenlenmiş elektroklinik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.Neonatal dönem</li> </ul>
--

\*Benign famiyal neonatal epilepsi (BFNE)

\*Erken myoklonik ensefalopati (EME)

\*Ohtahara sendromu

## 2.İnfant dönemi

\*Fokal nöbetlerle giden infant döneminin epilepsisi

\* West sendromu

\*İnfant döneminde myoklonik epilepsi (MEİ)

\*Benign infantil epilepsi

\*Benign famiyal infantil epilepsi

\*Dravet sendromu

\*Nonprogressif bozukluklardaki myoklinik ensefalopati

## 3.Çocukluk dönemi

\*Febril nöbetler plus (FN+) (infant döneminde de başlayabilir)

\*Panayiotopoulos sendromu

\*Myoklonik atonik ( daha önce astatik) nöbetlerle olan epilepsi

\*Sentrotemporal dikenli benign epilepsisi (BECTS)

\*Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi (ADNFLE)

\*Çocukluk çağının geç başlangıçlı oksipital epilepsisi (Gastaut tipi)

\*Myoklonik absanslı epilepsi

\*Lennox- Gastaut sendromu

\* Uyku yavaş dalgası esnasında sürekli diken dalga gösteren epileptik ensefalopati (CSWS)

\*Landau-Kleffner sendromu (LKS)

\*Çocukluk çağının absans epilepsisi (CAE)

## 4.Adolesan-Adult dönemi

\*Juvenil absans epilepsi (JAE)

\*Juvenil myoklonik epilepsi (JME)

\*Yalnızca jeneralize tonik-klonik nöbetli epilepsi

\*Progressif myoklonik epilepsi (PME)

\*İşitsel özellikli otozomal dominant epilepsi (ADEAF)

\*Diğer famiyal temporal lob epilepsileri

## 5.Yaşla ilişkisi olmayanlar

\*Çeşitli odaklı famiyal fokal epilepsi (çocuklukta erişkinliğe kadar)

\*Refleks epilepsiler

B.Özellikli gruplar

1. Hipokampal sklerozlu mezial temporal lob epilepsisi (MTLE with HS)
- 2.Rasmussen sendromu
- 3.Hipotalamik hamartomlu gelastic nöbetler
- 4.Hemikonvülziyon-Hemipleji-Epilepsi
- 5.Bu diagnostik kategorilerin hiçbirine girmeyen epilepsiler

C.Organik – Metabolik nedenlerle oluşmuş epilepsiler

- 1.Kortikal gelişim anomalileri (hemimegalensefali, heterotipi, vb.)
- 2.Nörokutanöz sendromlar (tubero skleroz kompleksi, Sturge Weber, vb)
- 3.Tümör
- 4.Enfeksiyon
- 5.Travma

D.Angioma

- 1.Perinatal hasarlar
- 2.İnme, vb

E.Bilinmeyen nedenlere bağlı epilepsiler

F.Kendi başına epilepsinin bir formu gibi geleneksel yöntemlerle tanımlanamayan epileptik nöbetli rahatsızlıklar

- 1.Benign neonatal nöbetler (BNS)
- 2.Febril nöbetler (FS)

### 2.1.3.Parsiyel Epilepsiler

Parsiyel nöbetler, beynin bir bölgesindeki nöronların deşarjı sonucu ortaya çıkan, klinik ve EEG bulgusu bu anatomik lokalizasyon ile ilişkili olan nöbetlerdir. Lokalizasyona bağlı epilepsilerin semptomatik grubunda epileptojenik lezyon bir serebral hemisferin bir bölgesinden kaynaklanırken, idiyopatik grupta her iki hemisferin benzer bölgeleri tutulmuş olabilir.

Parsiyel nöbetler, şuur kaybı olmadığı zaman basit, şuur kaybı olduğu zaman kompleks olarak tanımlanmaktadır. Basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler dönüşebilmekte

ve bunların her ikisi de sekonder jeneralize nöbete dönüşebilmektedir. Basit ve kompleks parsiyel nöbetlerin kaynaklandığı anatomik bölgeye göre klinik ve EEG bulguları değişkenlik göstermektedir (1- 17).

#### **2.1.4. Jeneralize Epilepsiler**

Jeneralize epilepsiler klinik belirtileri ile her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilendiği ve EEG bulgularının eş zamanlı bilateral olduğu nöbetlerdir. İdiyopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İdiyopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlıktan başka bir etyolojik neden bulunamazken, semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkar ve EEG bulguları daha düzensiz ve klinik belirtileri de daha atipiktir. Nöbetler çoğu zaman spontan olarak, bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olabilmektedir (1- 17).

#### **2.1.5.Epilesinin Görülme Sıklığı**

Epilepsi sık görülür, çeşitli çalışmalarda genel populasyonda görülme sıklığı % 0. 5- 20 arasında değişmektedir. Türkiye’de 0- 16 yaş grubunda, 2004 yılında yapılan bir tarama çalışmasında epilepsi prevalansı % 0. 8 olarak bulunmuştur (23). Bu tarama çalışmasında saptanan hastaların %26. 6’ sının antiepileptik ilaç kullandığı saptanmıştır (23).

İmmatür beyin nöbete çok duyarlı iken yaşla birlikte beyin maturasyonunun tamamlanması nöbete olan duyarlılığı azaltmaktadır (24). Yaşamın ilk beş yılında epilepsi görülme sıklığı kızlarda yüksek olmakla birlikte tüm yıllar ele alındığında erkeklerde epilepsi görülme oranı daha yüksektir (25). Ortalama olarak epilepsilerin %30’u 0- 5 yaşlarında, %34’ü erken okul çağında, %13’ü ergenlikte ve %23’ü 20 yaşından sonra başlar (25).

#### **2.1.6.Epilepsinin Fiziopatolojisi**

Epileptogenezden sorumlu hücrel mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Tüm epilepsi nöbetlerinde aynı mekanizmadan söz edilmemekle birlikte hepsinde artmış nöronal uyarılabilirlik ve senkronite gibi ortak özellikler mevcuttur. Epileptojenik odak adını verdiğimiz beyin bölgelerindeki hücreler tam açıklanamayan nedenlerle artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliği gösterirler ve etraflarındaki normal hücreleri de bu duruma ortak ederler (26). Bazı epileptik sendromlarda genetik faktörlerin rolü gösterilmiştir. Örneğin, gen mutasyonları anormal iyonik kanal fonksiyonlarına yol açabilmekte ve anormal ağ bağlantılarını fazladan etkileyebilmektedir (26). Fakat monogenetik kalıtım şekilleri tanımlananlar (otozomal X’e bağlı, mitokondrial) hariç tutulursa, genetik analizler, fenotipik

ve genotipik heterojenitenin işe karışması nedeniyle, epileptik sendromların kalıtım özelliklerini açıklamakta çoğu kez yetersiz kalmaktadır (27). Birçok epileptik durum için kompleks veya poligenik kalıtım söz konusudur. Tek gen epilepsilerinin çoğu, nöronal iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (28). İyon kanallarındaki mutasyonlar eksitatör ve inhibitör nörotransmisyonun etkinliğinin değişmesine yol açmakta; bunun sonucunda eksitatör nörotransmisyonun artmasına ya da inhibitör fonksiyonun kaybına neden olmaktadır. İyon kanallarının dışında GABAerjik sisteme ait genetik bozukluklar da tespit edilmiştir. Gamaaminobütirik asid (GABA) beyindeki nöronal eksitabilitenin ana inhibitörüdür bu etkisini GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir (29). GABA'nın GABA<sub>A</sub> reseptörüne bağlanması, kanalın açılmasına yol açarak klor iyonunun hücre içine girmesine izin vermektedir. Bu da nöronal elektriksel aktivitenin hızlı bir şekilde inhibisyonunu sağlamaktadır (30). GABA'nın GABA<sub>B</sub> reseptörüne bağlanması ise potasyum akımını arttırmakta, kalsiyum iyon girişini azaltmakta ve diğer nörotransmitterlerin presinaptik salınımını inhibe etmektedir (31). GABA<sub>A</sub> iletimindeki azalmanın in vitro ortamda memeli neokorteksinde epileptiform aktiviteye neden olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, epilepsi gelişimi esnasında GABA<sub>A</sub> reseptörlerinin aşırı eksprese olduğu bulunmuştur. GABA<sub>B</sub> reseptörlerinin ise epilepsi ve nöbetlerdeki rolü net değildir. Bu reseptörler primer jeneralize epilepsiler ile ilişkilendirilmiştir ancak fokal epilepsilerdeki rolleri tartışmalıdır (32).

Sekonder epilepsi sendromlarında glutamaterjik sistem önemli bir yer tutmaktadır. Birçok epilepsi çeşidinin aşırı glutamaterjik sinaptik iletim bozukluğundan kaynaklanabileceği öngörülmektedir (33). Glutamat, beyindeki en önemli eksitatör nörotransmitterdir (34). Glutamatın veya iyonotropik glutamat reseptör agonistlerinin, beyin kesitlerinde ve hayvanlarda konvulsif ve nonkonvulsif nöbetlere neden olduğu bildirilmektedir. Üstelik epilepsili hastalardaki gibi epileptik havyan modellerinde de glutamat ve aspartatın düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (33).

Temporal lob yapıları, özellikle hipokampus, amigdala ve piriform korteks, nöbet oluşturan veya epileptogenezisi tetikleyen beyin hasarına en duyarlı olan beyin yapılarıdır (35). Hipokampus medial septal alandan yoğun kolinerjik innervasyon almaktadır. Hipokampal dilimlerde de muskarinik asetilkolin (Ach) reseptörlerinin aktivasyonunun senkronize nöronal boşalım paterni oluşturduğu gösterilmiştir. Nikotinik Ach reseptör aktivasyonunun, hem eksitatör hem de inhibitör modülatörleri etkileyebileceği öne sürülmektedir. Nörokimyasal deliller presinaptik Ach reseptörlerinin aktivasyonunun Ach, GABA ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımını arttıracak olduğunu göstermektedir (36).

### **2.1.7.Epilepside Tanı**

İyi alınmış bir nöbet hikayesi ve nörolojik muayene epilepsi tanısı için en önemli basamaktır. Tanımlanan nöbetin epileptik bir olay olup olmadığı, nöbet tipi ve mümkün ise epileptik bir sendroma uyup uymadığı ve varsa altta yatan bir nedenin varlığı tanımlanmaya çalışılmalıdır. İnvazif olmayan, kolay uygulanabilir ve nispeten ucuz bir inceleme yöntemi olan elektroensefalografi (EEG) ile uyanıklık veya uyku, hiperventilasyon ve fotik uyarı ile elde edilen traseler yardımıyla epileptik aktivitenin olup olmadığı, fokal veya jeneralizasyon gösterip göstermediği veya bir epileptik fenomen ile ilişkili olup olmadığı tanımlanabilir (37, 38, 39). Gerektiğinde kısa veya uzun süreli video EEG veya invazif EEG monitorizasyonu ile ayrıntılı inceleme yapılabilir (40, 41). Bilgisayarlı beyin tomografisi veya beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapısal veya organik serebral bir lezyonun varlığı araştırılır. Hikaye, nörolojik muayene veya görüntüleme yöntemleri enfeksiyöz, toksik, metabolik veya dejeneratif bir hastalığın varlığını düşündürüyorsa tanıya yönelik ayrıntılı incelemeler yapılabilir (38).

### **2.1.8.Epilepsinin Ayırıcı Tanısı**

Nöbet yakınması ile başvuran olguların yaklaşık %20'sini epileptik olmayan durumlar oluşturmaktadır. Uyku miyoklonileri, apne, miyoklonus, jitterines, hiperekspleksia, uyku bozukluklar, senkop, migren, tik bozukluğu, katılma nöbetleri, paroksizmal vertigo ve paroksizmal distonik bozukluklar bunlardan bazılarıdır (38).

### **2.1.9.Epilepsinin Prognozu**

Genel olarak çocukluk çağı epilepsilerinin %70'inde tam nöbet kontrolü görülürken, %20-30 oranında direnç gelişimi olmaktadır. Bununla birlikte epilepsinin tipi, altta yatan nedenlerin varlığı, nöbetin tekrarlama sıklığı, başlangıç yaşı, nöbetlerin görülmesinden AEİ başlanmasına kadar geçen süre ve nörolojik defisitinin olup olması gibi faktörlerin varlığı prognozu etkilemektedir (38, 42, 43, 18).

### **2.1.10. Epilepsinin Tedavisi**

Epilepsi tanısı kesin olarak konduktan sonra uygun antiepileptik hemen başlanmalıdır. Antiepileptik tedavi ile amaç, nöbet sıklığını ve şiddetini olabildiğince azaltmak, mümkünse tam nöbet kontrolü sağlamak, tekrarlayan nöbetlerin oluşturacağı zararları önlemek, hastanın

günlük aktivitelerini yapabilmesini ve sosyal hayatına dönebilmesini sağlamak olmalıdır (18, 42, 43).

Tedaviye başlandıktan sonra iki-dört yıl epileptik nöbet geçirmeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması gerekmektedir. Böyle bir yaklaşımla %70 oranında başarı sağlanmaktadır. Epilepsi tedavisinde başarıyı etkileyen olumlu faktörler; generalize konvulziyon olması, nöbetlerin başlama yaşının 10- 12 yaştan önce olması, nörolojik muayenenin normal olması ve EEG'deki diken deşarjların düzelmesidir. Bu faktörlerin her birinin katkısı farklı olup, bu olumlu faktörlerden hiçbirini taşımayan hastalarda tedavi başarısı %20-30'a kadar düşmektedir.(1, 43-45)

Epilepsinin tedavisindeki amaç nöbetlerin tam olarak kontrol altına alınabilmesidir. Tedavi süresince ilacın toksik etkisinin oluşmamasına dikkat edilmelidir. Tedavi başlamadan önce hastanın yaşı, nöbetin başlama yaşı, nöbetin sıklığı, cinsi, şiddeti ayrıntılı olarak öğrenilmelidir ve kaydedilmelidir (46).

### **2.1.11. Antiepileptik İlaç Seçimi**

Epilepsi tedavisinde son yüzyıl içerisinde fenobarbital, fenitoin, diazepam, primidon, etosüksimid, karbamazepin ve valproat gibi AEİ'ler kullanılmaktayken, son onbeş yıl içerisinde yeni AEİ olarak tanımlanan vigabatrin, gabapentin, lamotrijin, felbamat, zonisamid, levatirasetam, topiramet, okskarbazepin ve tiagabin isimli ilaçlar kullanıma girmiştir (42, 47, 48- 51). Ancak yeni AEİ'ler genellikle ilave olarak kullanılmaktadır (52, 53). Buna karşılık çocukluk döneminde fenobarbital, fenitoin, karbamazepin ve valproat halen majör AİE olma özelliğini sürdürmekte ve çocukluk çağı epilepsi tedavisinde bu ilaçlardan biri ilk seçenek olarak tercih edilmektedir (18, 37, 42, 51).

Antiepileptik tedavide amaç nöbet oluşumunu önlemek olmalıdır. Ancak kullandığımız AEİ'ler sodyum ve kalsiyum akımlarının inhibisyonu ile tekrarlayıcı ateşlemeyi önleme, Gama amino bütirik asit (GABA) aracılıklı inhibisyonu güçlendirme, karbonik anhidraz inhibisyonu, glutamat ve N-metil D-aspartat (NMDA) yolu ile olan sinaptik aktivasyonun azaltılması yoluyla nöbet tekrarlarını önleyerek etkili olmaktadır (42, 43, 47, 48, 54 ).

Epilepsi tedavisinde başarıyla kullanılmakta olan bu antiepileptik ilaçlar faydalı etkilerinin yanısıra birçok toksik etkiye de neden olmaktadır. Epilepsinin erken yaşta başlaması, çoğu hastada hayat boyu tedaviye gerek olması, birden fazla ilaç kullanımı, epileptik çocuklarda büyüyen dokuların (beyin, kemik vb.) ilaca maruz kalması, kötü beslenme, araya giren hastalıklar bu toksisiteyi arttırmaktadır (55).

Tablo 4: Antiepileptik İlaçların Gruplandırılması

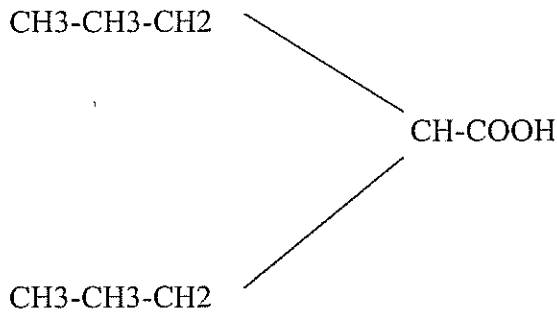
<b>Majör İlaçlar</b>	Fenobarbital, difenilhidantoin, karbamazepin, valproat.
<b>Minör İlaçlar</b>	Diazepam, klonazepam, lorazepam, klobazam, etosüksimit sultam
<b>Yeni Antiepileptikler</b>	Vigabatrin, okskarbazepin, gabpentin, lamotrijin, felbamat, zonisamid.
<b>Diğer İlaçlar</b>	ACTH, asetozolamid, B6 vitamini, flunarizin gammaglobulin

## 2.2.Valproik Asit

Nöbet tedavisi için yapılan çalışmalarda çözücü olarak kullanılırken nöbeti önleyici etkisi olduğu fark edilmiştir. İlk kez 1964 yılında, Carras ve ark. tarafından kullanılmıştır. Fransa'da 1969 yılında satılmaya başlanmış olmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde 1978 yılında patent almıştır. En geniş etki alanına sahip antiepileptik ilaç grubunu oluşturmaktadır (42, 56).

### 2.2.1. Biyokimyasal Özellikleri

Kimyasal yapısı sodyum dipropilasetat'tır. Yapı bakımından MSS'nin ana inhibitör nöromediyatörü olan GABA'ya benzemektedir. Antiepileptik aktivitesi bilinenen bir dizi yağ veya karboksilik asitten biridir. Bu etki karbon zincir uzunluğu 5 ile 8 arası atom arası olanlarda en yüksektir. Dallanma veya doymamışlık ilacın aktivitesini önemli ölçüde değiştirmezken, lipofilitesini etkileyip etki süresini uzatabilmektedir (56, 57).



Şekil1. Valproatın biyokimyasal yapısı



### 2.2.2. Farmakokinetik Özellikleri

Ağız yoluyla alınan ilaç mide barsak kanalından otuz dakika ile iki saat arasında emilmektedir. Yemekten sonra alınması emilimini yavaşlatmakta, fakat etkisini azaltmamaktadır. Tamamına yakın düzeyde emilmektedir. Emilimi mide pH'sı ile ters orantılıdır. Plazma proteinlerine %90-95 oranında bağlanmaktadır. Sadece %3'ü değişmeden atılan ilacın kalanı karaciğerde aktif metabolitlere dönüştürülmektedir. Valproat %95 oranında karaciğerde P- 450 enzim sistem ile metabolize edilmektedir, ancak P- 450 enzim sentezini indüklememektedir. Glukuronillenmiş metabolitler idrarla atılmaktadır. Valproat uygun dozlarda verildiğinde plazma yarılanma ömrü 7- 10 saattir (57).

### 2.2.3.Etki Mekanizması

Valproatın antiepileptik aktivitesinin ortaya çıkış süresi, ilacın plazma veya doku seviyeleri ile pek ilişkili bulunmamıştır. Valproatın etki mekanizmaları incelendiğinde dikkat genellikle GABA üzerinde yoğunlaşmaktadır. Valproat uygulamasından sonra beyinde GABA seviyelerinin arttığı gösterilmiş ise de bunun hangi mekanizma ile olduğu açıklık kazanmamıştır. Antiepileptik etkinin GABA'nın beyinde artmadan olduğu gözlemlendiğinden, bu mekanizmada hala şüpheler mevcuttur (57).

Valproatın GABA sentezinden sorumlu bir enzim olan glutamik asit dekarboksilazı (GAD) arttırdığı ileri sürülmektedir (56, 57, 59). Yeni tanımlanan GABA taşıyıcısı GAT-1'in inhibitör etkisinin valproatın antiepileptik etkisine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (56, 57, 59). Çok yüksek dozlarda valproat, beyinde GABA'yı parçalayan GABA transaminazı (GABA-T) inhibe ederek GABA yıkımını inhibe eder. Ayrıca GABA'nın süksinik semialdehit dönüşümünü bloke eder. GABA'nın nöronal ve glial geri alımını inhibe ederek sinaptik aralıkta GABA düzeyini artırır. Sadece yüksek dozda meydana gelen bu etki GABA'nın postsinaptik reseptörlere bağlanmasını artırır. Gama hidroksi bütirat gibi epileptojenik GABA metabolitlerini inhibe eder (57). GABA haricindeki mekanizmalarla glisin, aspartat, bazı biyolojik aminler ve siklik nükleotidleri de etkilemesi antiepileptik etkisine katkıda bulunur. Valproat, kemirgenlerin beyninde aspartat konsantrasyonunun azalmasına yol açar, ancak bu etkinin antiepileptik etkiye katkısı bilinmemektedir (57).

Yüksek konsantrasyonlarda valproatın hücre zarı potasyum iletimini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük valproat konsantrasyonları hücre zarı potansiyellerini hiperpolarize olmaya meyilli kılmaktadır. Bu bulgular valproatın hücre zarındaki potasyum kanalları üzerine doğrudan etkisi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca voltaj bağımlı sodyum kanallarını da bloke etmektedir. Valproatın geniş etki spektrumu tek bir moleküler mekanizma ile

açıklanmamaktadır (56). Eser element metabolizmasının epilepsi patofizyolojisi ve tedavisindeki rolü olduğu bilgisinden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada, serum VPA seviyeleri ile çinko seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada VPA'nın plazma glutatyon peroksidaz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu eser element ve enziminde VPA'nın etki mekanizmasında rolü olabileceği öne sürülmektedir (60).

#### **2.2.4.Klinik kullanımı**

Valproat absans nöbetlerine karşı etkilidir. Her ne kadar absans nöbetleri tek başına olduğunda seçilecek ilk ilaç etosüksimit ise de, beraberinde jeneralize tonik klonik atak geçiriyorsa valproat tercih edilmektedir. Komplike olmayan absans nöbetlerinde etosüksimidin tercih edilmesinin nedeni valproatın idiyosenkrazik hepatotoksisitesidir. Valproatın myoklonik nöbetlerin bir kısmını kontrol etmedeki etkisi eşsizdir. Myoklonik epilepsilerde VPA tedavi ile %75 vakada nöbetlerden tamamen kurtulma sağlamaktadır. Fenobarbitale yardımcı olarak jeneralize tonik klonik epilepsi tedavisinde yararlı olabilir. Jeneralize tonik klonik nöbetlerde, özellikle primer jeneralize olanlarda etkilidir. Bu iki tür epilepsinin bir arada bulunduğu olgularda tek ilaç olarak kullanılabilir (57, 59, 61, 62).

Bebeklerin hipsaritmili epileptik spazmında ACTH ve hidrokortizonun etkinliğini arttırmaktadır. Yine bebeklerde febril nöbetleri önlemektedir, bu endikasyonda diazepam ve fenobarbitalin alternatifidir. Nöroleptik ilaçlarla yapılan kronik antipsikotik tedavi sırasında ortaya çıkan tardif diskineziyi düzeltebilmektedir. Postherpetik nevraljide trisiklik antidepressanlar ağrıyı kontrol altına alamamışsa onların yerine denenebilir. Atonik atakları olan birkaç hastada etkili olmuştur ve bazıları ilacın parsiyel nöbetlerde de etkili olduğunu ileri sürmektedir. Valproat ayrıca bipolar bozukluk ve migren profilaksisinde de faydalı bulunmuştur (56, 57).

#### **2.2.5.Tedavi edici seviyeleri ve dozajı**

Oral dozu başlangıçta 10- 15 mg/kg/gün olup, günlük doz ikiye bölünerek verilmektedir. Çoğu hasta için 25- 30 mg/kg/gün dozu uygun olmasına rağmen 60 mg/kg/gün hatta daha yüksek doza ihtiyaç duyan hastalar da mevcuttur. Tedavi edici düzey 50- 100 µg/ml arasındadır. Başlangıçta yüksek doz verilirse belirgin sedasyon, somnolans hatta koma oluşabilir. Bu nedenle başlangıçta düşük doz verilir ve bu doz giderek artırılır. İlacın sedasyon yapıcı etkisine bir haftada tolerans geliştiğinden dozun giderek yükseltilmesi halinde söz konusu yan etkiler genellikle önemli bir sorun oluşturmazlar (57).

### **2.2.6.Diğer antiepileptik ilaçlar ile etkileşimleri**

Valproat, fenitoin ile karmaşık bir şekilde etkileşmektedir. Bu ilaç başlangıçta birkaç gün içinde serbest fenitoin serum konsantrasyonunu arttırabilmektedir. Birkaç hafta içinde total fenitoin serum konsantrasyonunda genellikle düşme olur ve 1- 4 ay içinde fenitoin düzeyi normale döner. Fenobarbital alan hastalarda valproat ilave edilirse fenobarbitalin serum düzeyini %25- 68 oranında arttırarak, belirgin sedasyon ve daha ciddi MSS depresyon belirtilerine neden olabilir. Valproat fenobarbitalin parahidroksilasyonunu inhibe ederek bu etkileşmeye neden olmaktadır. Valproat diazepamı plazma proteinleri üzerindeki bağlanma yerlerinden uzaklaştırarak sedatif etkisini özellikle tedavinin başlangıç döneminde arttırabilir. Lamotrijinin metabolizmasını inhibe eder ve plazma düzeyini arttırır. Karbamazepin, fenitoin ve primidon ise valproatın serum konsantrasyonunu düşürmektedir (57).

### **2.2.7.Yan etkileri**

VPA'nın en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma ve hazımsızlık gibi kendini sınırlayan gastrointestinal yakınmalardır. Bulantı ve kusmanın VPA'ın mideye doğrudan olan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu etkiler dozun azaltılması ilacın tok karına alınması ve enterik kaplı şekilde kullanılması ile giderilmektedir. Yan etkilerin en aza indirilmesi için ilaç düşük dozda başlanıp yavaş arttırılmalıdır (57).

Sedasyon tek başına valproat alan kişilerde nadir olmasına rağmen, fenobarbital eklendiğinde belirgin hale gelebilmektedir. Bunun yanı sıra doz ilişkili tremor, uyuşukluk, ataksi, nistagmus, dizartri görülebilir. Tremorlar statik veya selim esansiyel tremor şeklindedir ve doz azaltılması ile kaybolmaktadır (63). Trombosit agregasyonunu inhibe etmesine bağlı olarak kanama zamanı uzayabilir. Fibrinojen düzeyini düşürür. Kemik iliği supresyonu yapabilir. Seyrek olarak geçici saç dökülmesi yapabilir (57).

Valproat ile ilişkili en önemli yan etki hepatotoksitesidir. VPA tedavisi alan hastaların %15-30'unda karaciğer fonksiyon testlerinde geçici artış görülebilmektedir (64). Hepatotoksite iki farklı şekilde görülebilmektedir. Daha sık görülen geçici, doza bağlı, karaciğer enzimlerinde asemptomatik artış ile giden tip ve diğeri ise nadir görülen, ağır seyirli, ilaç dozuna bağlı olmayan semptomatik hepatit ile giden tipidir. Birinci tip, genellikle tedavinin ilk üç ayında ve hastaların önemli bir kısmında görülmektedir. Aspartat transaminaz (AST) ve Alanin transaminaz (ALT) değerleri, dozun azaltılması ile ve hatta doz azaltılmadan tedaviye devam edilmesi rağmen kendiliğinden zaman içinde düşmektedir. İkinci tip çok nadirde olsa ölümcül seyredebilmektedir ve bu yan etki aşırı duyarlılık şeklindedir. Bu risk iki yaşın

altındaki hastalarda ve çeşitli ilaçları kullanmakta olanlarda oldukça yüksektir. Karaciğerde CoA'ya bağlanarak yağ asitlerinin beta oksidasyonunu inhibe etmekte, buna bağlı olarak ketoasidoza yol açabilmektedir. Ayrıca karaciğerde üre sentezini inhibe ederek yatkınlığı olan kişilerde amonyak düzeyinde artma (hiperamonyemi) ve buna bağlı olarak ensefalopatiye yol açabilmektedir. En korkulan yan etkisi karaciğere yağlanma ile giden Reye sendromuna benzer klinik tablodur. Mitokondriyal enzim eksikliği olan hastalar için bu risk çok fazladır. Bu nedenle iki yaş altında özellikle metabolik hastalık kuşkusu duyulan çocuklarda kullanılmamalıdır (42). Buna benzer bir sonuç ABD'de ülke çapına VPA'ya bağlı karaciğer hasarlanmasını incelemeye yönelik olarak yapılan retrospektif bir çalışmada da elde edilmiştir. VPA kullanmakta olan 700 binden fazla hastanın dahil edildiği bu çalışma sonuçlarına göre; hepatotoksisite nadir bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak kabul edilmektedir. Hastalar iki yaş altındaysa, birden fazla antiepileptik ilaç kullanılıyorsa, gelişimsel olarak geri ise veya metabolik hastalıkları varsa hepatotoksiteye daha eğilimli oldukları tespit edilmiştir (65, 66). Aynı çalışmaya göre ikinci yüksek riskli grup 3-10 yaş arasında olup birden fazla ilaç kullanan çocuklardır. Pankreatit VPA'nın nadir görülen ancak önemli bir yan etkisidir (57).

Teratojenik olduğundan gebelerde verilmesinden kaçınılmalıdır. Sodyum valproat alan gebe kadınlarda spontane düşük ve canlı doğan bebeklerinde dismorfik bulgular, spina bifida, belirgin immatürite ve diğer malformasyonlar bildirilmektedir (57).

Son yıllarda kullanım alanının gelişmesi nedeniyle VPA zehirlenmesi olgularında artış bildirilmektedir. ABD' de son beş yılda içerisinde zehirlenme merkezlerine VPA zehirlenmesi ile başvuran hasta sayısında 4 kat artış olduğu görülmektedir. VPA zehirlenmesinde görülen bulgular; koma, nöbetler, solunum depresyonu, metabolik asidoz, hiperamonyemi, methemoglobinemi, hipernatremi, hipotansiyon, trombositopeni ve lökopenidir. Spiller ve arkadaşlarının (67) yaptıkları çok merkezli bir çalışmada bir yıl içerisinde hastanelere VPA zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastalar prospektif olarak değerlendirilmiştir. Kan ilaç düzeyi 100 µ/ml'nin üzerinde olan 186 hastanın verileri incelendiğinde, kan ilaç düzeyi 450 µ/ml'nin üzerinde olan hastalarda daha ciddi klinik bulguların gözlendiği ve hastanede kalış süresinin uzadığı, serum ilaç seviyesi 850 µ/ml'nin üzerinde olanlarda ise koma, solunum baskılanması, metabolik asidoz ve aspirasyon görüldüğü bildirilmektedir ( 67).

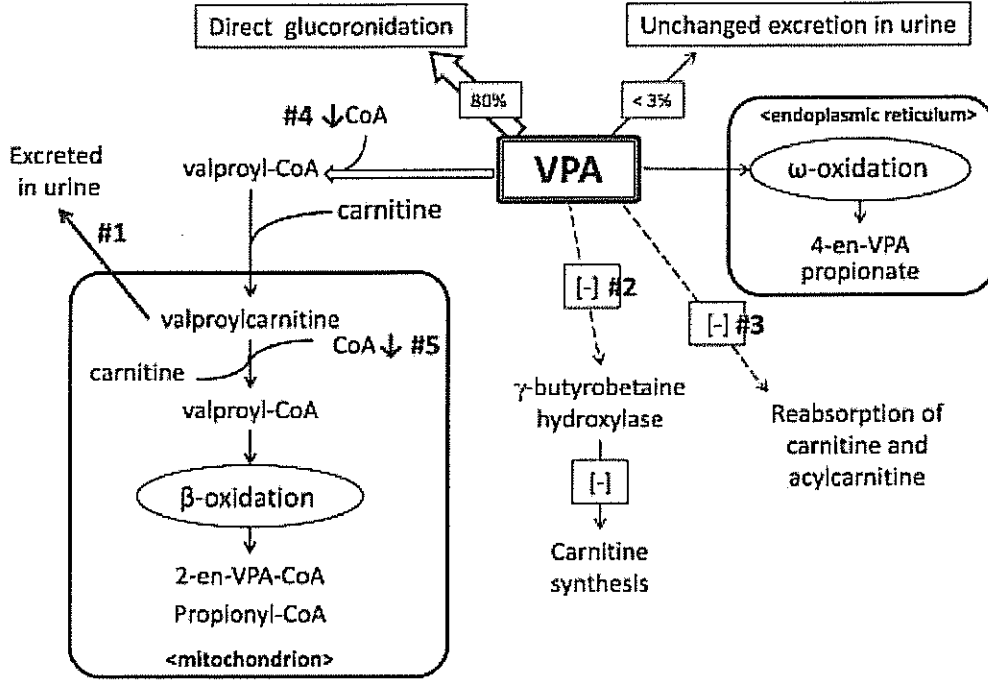
### 2.2.8 Valproik asit karnitin ilişkisi

Bir takım klinik çalışmalar valproik asitin tek başına veya diğer antiepileptiklerle beraber kullanıldığında kan serbest karnitin düzeyini düşürdüğünü göstermiştir (7- 9, 68). Epilepsi için uzun süreli valproik asit kullanan hastalarda kan karnitin düzeyindeki düşüklük daha fazla görülmektedir ve bu düşüklük valproik asiti diğer antiepileptiklerle kombine olarak kullananlarda, valproik asiti monoterapi olarak kullananlara göre daha fazladır (7, 11, 69). Altta yatan mekanizma kesin olarak bilinmemektedir. Ancak diğer antiepileptiklerin VPA metabolizmasının arttırarak endojen karnitin yapımını azalttığı, renal karnitin kaybını ve valproik asit metabolitlerini arttırdığı bilinmektedir (68, 70).

VPA sıklıkla karaciğerde glukronik asit konjugasyon, mitokondriyal  $\beta$  ve sitozolik omega oksidasyon yoluyla metabolize olur ve birçok metaboliti oluşur. Beta oksidasyonun ürünü 2-propil- 2- pentenoik asit (2-en-VPA) ile omega oksidasyonun ürünü 2- propil- 4-pentenoik asit (4-en-VPA) VPA toksisitesinde suçlanmaktadır.

VPA'nın indüklediği karnitin eksikliği ile çeşitli mekanizmalar Şekil 2'de gösterilmiştir. Bunlar:

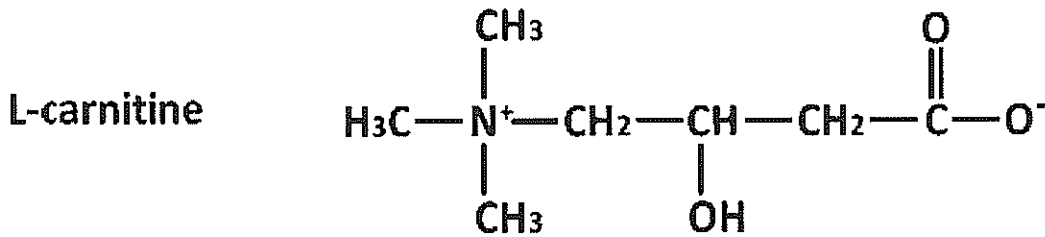
1. Yağ asidi zincirinde VPA ile karnitin birleşmesi sonucu valproilkarnitin oluşur ve böbreklerden atılır, böylece vucuttaki karnitin deposu azalır.
2. VPA metabolitleri indirek olarak butirobetain enzim kofaktörü alfa-ketoglutaratı azaltarak karnitin biyosentezini azaltır.
3. VPA serbest karnitin ve açilkarnitin tubuler reabsorbsiyonunu azaltır.
4. Valproil-CoA ve valproil karnitin oluşum dizisi CoA'nın kullanılabilirliğini azaltarak transport düzeyinde karnitin uptake'ni inhibe eder.
5. Serbest CoA'nın mitokondride azalması ATP üretimini ve yağ asitlerinin beta oksidasyonunu bozar. ATP'nin azalması ATP bağımlı membran karnitin transportunu negatif etkiler (12).



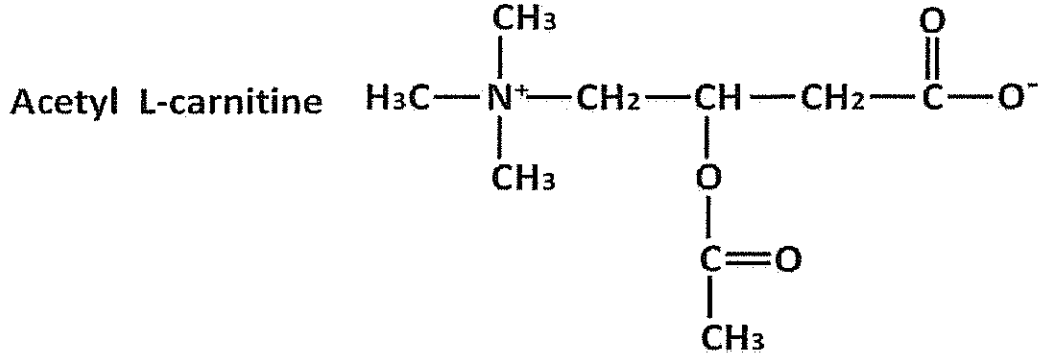
Şekil 2: VPA ile indüklenen karnitin eksikliği için şüpheli mekanizmalar

### 2.3.KARNİTİN

Karnitin hücrenin enerji üretimi için beta oksidasyona gidebilmek üzere uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine geçişinde görev alan, asetillenmiş koenzim A (CoA) miktarını düzenleyen ve diğer hücresel metabolik olaylarda yer alan, antioksidan özelliği kanıtlanmış vitamin benzeri bir bileşiktir. Plazma veya dokularda serbest formda ya da yağ asitlerine bağlı olarak yani ester formunda (açıl L-karnitin, propiyonil L-karnitin, Palmitoil L-karnitin) bulunur (71).Vücutta L-karnitin, esterleri ile birlikte total L-karnitin havuzunu oluşturur (72).



Şekil 3: Karnitinin moleküler yapısı (4-N-trimetilamonyum-3-hidroksibütirik asit)



Şekil 4: Asetil L-Karnitinin moleküler yapısı

### 2.3.1.Karnitinin Tarihçesi

L-Karnitin kas dokusunun bir bileşeni olarak 1905'te tanımlanmıştır (73, 74). İsmi et içerisinde yüksek konsantrasyonda bulunmasından almaktadır. Kimyasal yapısı 20 yıl sonra ortaya konulabilmiştir. Su bilimciler arasında popüler olan balık yemi olarak kurtçuklar yetiştirilirken, kurtçuk larvalarında bir yıl sonra vitamin Bt adını alacak olan esansiyel bir nutrisyonel faktör tespit edildi (75). Sonra, bu bilinmeyen bileşen (Vitamin Bt) L-karnitin olarak tanımlandı. L-karnitin bulunmayan ortamlarda yetiştirilen kurtçukların hücrelerinde aşırı miktarlarda yağ biriktiği ve açlıktan öldükleri görüldü. Bu durum, L-karnitinin yağların oksidasyonunda rol oynadığını düşündürdü. Bununla birlikte, memelilerde L-karnitinin fonksiyonu uzun yıllar boyunca bir sır olarak kaldı. 1955'de Fritz kas ekstrelerine L-karnitin eklenmesinin palmitatın oksidasyonunu tetiklediğini keşfetti. Bu gözlem L-karnitinin mitokondrial taşıyıcı fonksiyonunun ve serbest yağasitlerinin yanmasındaki önemli rolünün keşfine yol açtı (76). Klinik uygulamalar açısından bu keşiflerin ortaya çıkmasından sonra fazla zaman geçmeden 1973'te insanlarda L-karnitin metabolizması ve transport defektine bağlı konjenital hastalıkların ilk vakaları tanımlandı (77).

### 2.3.2.Karnitinin Sentezi ve Fizyolojisi

Karnitin sentezinde iki esansiyel aminoasit görev alır; lizin ve metiyonin. Sentez, L-lizin aminoasidinin S-adenozilmetiyonin (SAM) ile metilasyonu ile başlar. Magnezyum, C vitamini, demir, B3 ve B6 vitaminleri, alfa ketoglutarat ve SAM sentezi için gerekli olan diğer

kofaktörler (metiyonin, folik asit, B12 vitamini, betain) endojen karnitin sentezinde görev almaktadır (78). İnsanda iskelet kası, kalp, karaciğer, böbrek ve beyinde karnitinin bir öncülü olan gamma-bütirobetain sentezlenir. Ancak, sadece karaciğer, böbrek ve beyinde bu madde karnitine dönüştürülebilir. Bu reaksiyon gamma-bütirobetain hidroksilaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. Bu enzimin aktivitesi fetus ve yenidoğanlarda çok düşüktür (79). İnsanlarda karnitinin %75'i diyetten sağlanır, geri kalan %25'i ise endojen olarak sentezlenir (14). Karnitin kaynakları çoğunlukla et, süt gibi hayvansal ürünler olmakla birlikte pişirmeye ve hazırlamaya bağlı diyetteki karnitin içeriği değişebilir (78, 79).

Açilkarnitinler, L-karnitinin yağlarla oluşturduğu açil esterleridir. Açilkarnitin ailesi, 2 karbonlu (C2) asetilkarnitinden-18 karbonlu alifatik, doymuş ve doymamış yağ asit gruplarından oluşmaktadır. Bunun yanında hidroksi yağ asitleri ve dikarboksilik asit açilkarnitinleri de saptanabilmektedir (80).

Dışardan alınan ve endojen olarak sentezlenen karnitin L izoformundadır (79). L-karnitin aktif transport ve pasif difüzyon yolları ile barsaklardan emilir. Maksimum kan konsantrasyonuna oral alımdan üç buçuk saat sonra ulaşılır ve 15 saatlik bir yarı ömrü vardır (78). Plazmada ve dokularda serbest ya da yağ asitlerine bağlı açil karnitin türevi olarak bulunabilir (14). Kalp, iskelet kası, karaciğer, böbrekler ve epididimiste spesifik transport sistemleri bulunan karnitin, bu dokular içinde yoğunlaşır. Kan yoluyla taşınan karnitin ağırlıklı olarak kalp ve iskelet kasında depolanır. Karnitinin vücuttan atılımı esasen böbrekler yolu ile olur (78). Glomerüler filtrasyondan sonra karnitinin proksimal tübüllerde bulunan spesifik bir transport sistemi tarafından etkin şekilde (filtre edilen karnitinin %90'ı) reabsorpsiyonu yapılır. Böbrek karnitin transportunun sodyum bağımlı olduğu ve açil karnitin gibi karnitin türevleri ile engellenebildiği gösterilmiştir (81, 82).

### **2.3.3.Karnitinin Fonksiyonları**

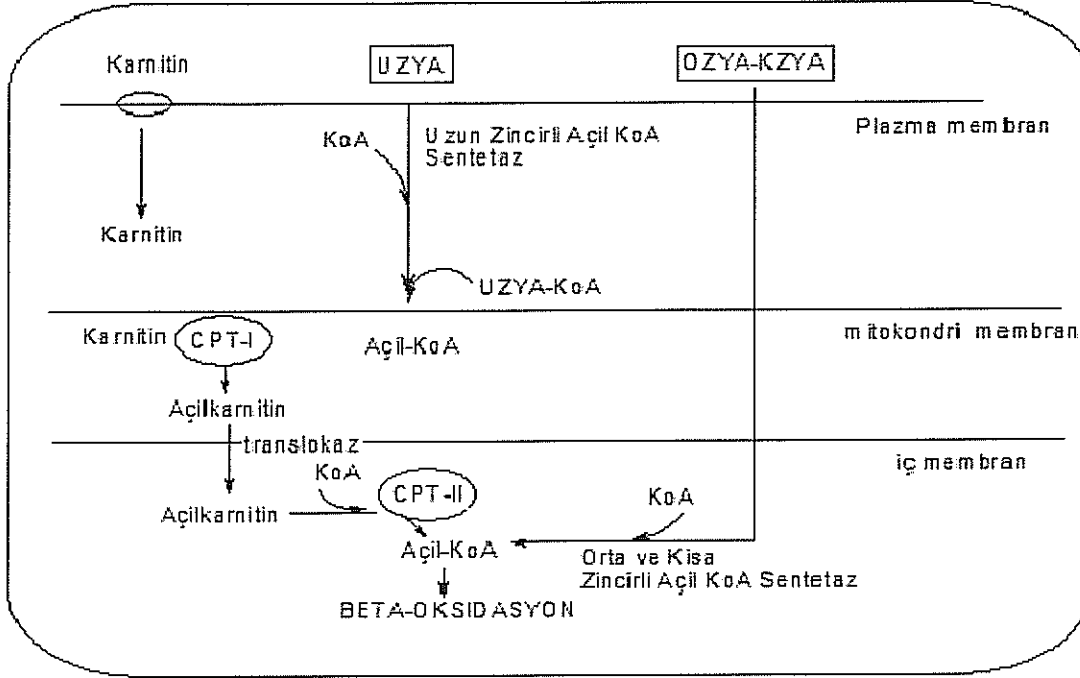
L-Karnitinin fizyolojik rolleri tabloda özetlenmiştir.



1. Yağ asidi Açıl CoA'yı beta oksidasyon için mitokondri membranından geçirmek
2. Pirüvat ve dalı zincirli ketoasitlerin oksidasyonunu kolaylaştırmak ve birikimlerini önleyerek hücreleri Açıl CoA'ların membran destabilize edici etkisinden korumak
3. Yağ asidi metabolizması ve ketogenezisin düzenlenmesi
4. Dalı zincirli aminoasit oksidasyonuna yardım
5. Peroksizomal beta oksidasyon ile ortaya çıkan açıl köklerini yeniden oksidasyon için peroksizomdan mitokondriye taşımak
6. Aerobik glikolizin aktivasyonu
7. Solunum zincir fonksiyonlarının uyarılması
8. Membran stabilizasyonu
9. Sentez için asetil grup vericisi (asetil kolin sentezi gibi)
10. Antioksidan etki

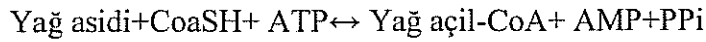
**Tablo 5 L-Karnitinin Fizyolojik Rollerini (72)**

Kanla sitozole geçen serbest yağ asitleri mitokondrial membranları direk olarak geçemezler. Geçiş üç aşamalı enzimatik reaksiyonla gerçekleşir Şekil 6. (83).



Şekil 5: Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınması

Mitokondri dış membranında uzun zincirli yağ asitlerinden açil CoA sentetaz enzimi aracılığıyla açil CoA olur.



Yağ asitlerine uzunluklarına göre, farklı lokalizasyonlarda bulunan farklı Açil CoA sentetaz enzimleri etki eder. Uzun zincirli yağ asitlerini aktifleyen açil-CoA sentetazlar mikrozomlar ve mitokondri membranlarında, orta ve kısa zincirli yağ asitlerini aktifleyenler ise mitokondri matriksinde bulunurlar. İç membranda yerleşik karnitin palmitoil transferaz I (CPT I) yardımıyla açil CoA daki açil grubu karnitine aktarılır ve açil karnitin oluşur. Açil karnitin, karnitin-açil karnitin translokaz enzimiyle mitokondri iç membranı boyunca matrikse doğru yer değiştirir. Burada karnitin palmitoil transferaz II (CPTII) enziminin katalizlediği bir reaksiyonla açil karnitindeki açil grubu açil CoA'ya aktarılır. Açil CoA  $\beta$  oksidasyona uğrar. Açığa çıkan serbest karnitin, açil karnitin/karnitin transport sistemiyle yeniden sitozole taşınır (84).

Karaciğerde üç farklı karnitin açiltransferaz aktivitesi tespit edilmiştir. Bunlar kısa zincirli açil-CoA lar için karnitin açil transferaz (CAT), orta zincirli açil-CoA'lar için karnitin oktanoil transferaz (COT) ve uzun zincirli açil-CoA'lar için de karnitin palmitoil transferazdır (CPT). Bunlardan sadece CPT genellikle mitokondriyaldir ve yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunun ilk reaksiyonunu katalizler. Yağ açil karnitin esterleri, açil karnitin/karnitin

transport sistemiyle iç mitokondrial membranı geçerek matrikse ulaşırlar. Yağ açıl- CoA üniteleri, mitokondriye girdikten sonra,  $\beta$  oksidasyon yoluyla, asetil CoA ünitelerine okside olurlar (84). Yağ asitlerinin karnitinle mitokondriye taşınmaları,  $\beta$  oksidasyon hızının düzenlenmesinde hız sınırlayıcı basamak olarak kabul edilir.

CPT I yağ asidi sentezinde ilk ara ürün olan malonil-CoA tarafından inhibe edilir. Malonil-CoA yağ asidi metabolizmasında koordinatör gibi çalışır. Bununla birlikte CPT 1, malonil-CoA, karnitin ve açıl CoA düzeyleriyle insülin, glukagon ve östrojen gibi hormonların kontrolü altındadır (85). Karnitin mitokondri içinde açılCoA/CoA oranını sabit tutarak tampon görevi yapar. Açıl CoA esterlerinin mitokondri membranında birikmesi, hücrede toksik ve bazı enzimler üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. Karnitin, açıl CoA esterlerini karnitin esterleri yaparak onları vücuttan uzaklaştırır ve toksik etkilerinin önüne geçer (85–87).

Karnitin, dallı zincirli aminoasitlerin (lösin, izolösin, valin) oksidasyonunu stimüle eder (14).

Karnitin, peroksizomal yağ asidi oksidasyonunda rolü vardır. Peroksizomlardaki B oksidasyonla çok uzun zincirli yağ asitlerinin (22 karbondan daha uzun) zincir uzunlukları kısaltılır. Karnitin zincir uzunlukları kısaltılmış bu yağ asitlerini mitokondrial B oksidasyon için peroksizomlardan matrikse taşır (14, 83).

Karnitin, membran stabilizatörüdür. Bu işlevini uzun zincirli açıl CoA ları mitokondri membranından uzaklaştırmak yoluyla yapar (14).

Karnitin, karbonhidrat metabolizmasında önemli rol oynar. Piruvat dehidrogenazı stimüle ederek piruvatın oksidasyonunu kolaylaştırır. Karnitin ikinci bir antioksidan gibi davranarak önceden oksidatif hasar görmüş membran fosfolipidleri içindeki yağ asitlerinin yer değiştirmesini sağlayarak membran fosfolipidlerini tamir eder (14).

Asetilkarnitin vasıtasıyla karnitin; bazı bileşiklerin biyosentezi için asetil gruplarının temininde rol oynar. Bu özellik nörotransmitter olan asetilkolinin yapımı için önemlidir. Asetilkolinin ortaya koyduğu kolinomimetik aktivite normal beyin gelişimini sağlar (14).

Karnitin, eksikliğinde karaciğerde keton sentezi azalır. Keton cisimcikleri metabolik enzimleri ayakta tutan glukoz ve laktatın oksidasyonunu önleyerek biyosentetik fonksiyonlar için kullanılmalarını sağlar.

#### **2.3.4.Karnitin Kalp Kası ve Enerji Dengesi Üzerine Etkisi**

Karnitin ( $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -trimethylaminobutyric acid)  $\beta$ -oksidasyona uğramak için mitokondrial membrandan geçen uzun zincirli yağ asitlerinin transportunda gerekli bir

kofaktördür. Bu işlem spesifik enzimler (carnitine palmitoyltransferase; CPT-I and CPT-II) yardımıyla ve mitokondrial membrandaki mekik sistemiyle (carnitine acylcarnitine translocase) yapılır. Uzun zincirli yağ asitleri mitokondri membranını acyl coenzyme A synthase ile aktive edilen karnitin esterleri olarak geçerler. Bir kez CPT-I ile karnitin esterlerine aktive edilen ve karnitine transesterlenen uzun zincirli açilkarnitin esterleri carnitine acylcarnitine translocase mekiğiyle mitokondriye girerler. Uzun zincirli açilkarnitin esterleri CPT-II ile uzun zincirli açil karnitin ve serbest CoA'ya transesterlenirler. Bu noktada yağ açilkarnitin oksidasyona girerken serbest CoA da piruvat oksidasyonu β-oksidasyon gibi CoA gerekli diğer reaksiyonlara katılır (14). Bir taşıyıcı olarak karnitin bu metabolik yakıtların oksidasyonu için gereklidir. Kalp adenozin trifosfat (ATP) üretimi için özellikle yağ asidi oksidasyonuna gereksinim duyduğundan, (88) kalbin metabolik ve kontraktıl ihtiyaçları karnitine bağlıdır. Lipid depo miyopatisi, kas güçsüzlüğü ve sol ventrikül disfonksiyonu karnitin eksikliği sendromlarının ortak sonuçlarıdır (89). Yağ asit metabolizmasındaki bu kritik rolüne ek olarak, karnitin sitozolde asetil gruplarına bağlanarak ve aktararak mitokondriyal asetil CoA/CoA oranını düzenler (90-91). Bu asetil CoA'nın intramitokondriyal seviyesini azaltır ve glikoz metabolizmasının hız-sınırlayıcı enzimi olan piruvat dehidrojenaz inhibisyonunu azaltır. Bu metabolik yolak aracılığıyla karnitin dolaylı olarak glukoz oksidasyonunu uyararak kalbe ATP sağlanmasında önemlidir (91).

### **2.3.5 Karnitin Yetersizliği ve Nedenleri**

Karnitin eksikliği ilk defa 1973 yılında Engel ve Angelini (83) tarafından bir myopati nedeni olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Cornelio ve DiDonato (92) 1985 yılında, progresif kas güçsüzlüğü, zayıflama, tip 1 kas fibrillerinde yağ birikimi, plazma, karaciğer ve kalpte normal karnitin seviyesi ile birlikte iskelet kaslarında düşük karnitin seviyeleri ile seyreden karnitin eksikliği olguları tanımlamışlardır. Karnitin eksikliğinin biyolojik etkileri normal değerlerinin %10-20'sinin altına düşmediği sürece ortaya çıkmamaktadır (93). Karnitin eksiklikleri primer ve sekonder nedenlere bağlı ortaya çıkabilmektedir.

#### **2.3.5.1. Primer karnitin eksikliği nedenleri:**

- a. Primer sistemik
- b. Primer myopatik
- c. Familial kardiyomyopati
- d. Sekonder karnitin eksikliği

##### **2.3.5.1.1. Primer sistemik karnitin eksikliği:**

Böbrek ve kastaki plazma membranındaki karnitin transporterdaki bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır. İdrarla aşırı karnitin kaybı sonucu hücre içi karnitin seviyesi düşer. Otozomal resesif geçiş gösterir. SLC22A5 genindeki bozukluk sonucu karnitin transportunda görevli olan OCTN2 proteinin sentezi bozulur. Sıklığı japonyada 1/40.000 olarak bulunmuştur (94). Klinik olarak, infantlarda metabolik dekompanseasyonla seyreden, hipoketotik hipoglisemi atakları, beslenme güçlüğü, irritabilite, letarji, hepatomegali, artmış karaciğer transaminazları, açlık, üst solunum yolu enfeksiyonları veya gastroenterit sonucu yükselmiş amonyak seviyeleri ile karakterize bir tablo görülür. Daha büyük çocuklarda bazen hipotoninin de eşlik ettiği kardiyomyopati bulunur. Kardiyomyopatinin ortalama ortaya çıkış yaşının 2-4 yaş olması karnitin eksikliğinin iskelet kası ve kalpte belirti vermesi için uzun bir süre geçmesi gerektiğine işaret etmektedir (93). Çok az sayıda hasta asemptomatik olabilir. Tedavide L-karnitin verilir.

#### **2.3.5.1.2. Primer myopatik karnitin eksikliği:**

Karnitinin kas dokusuna transportu bozulmuştur. Serum karnitin seviyeleri normalken kas karnitin seviyelerinde belirgin düşüklük saptanır. Karaciğer ve böbrekler etkilenmez. Genellikle hayatın ilk yıllarında bulgu vermekle birlikte, nadiren 2. veya 3. on yılda da ortaya çıkabilir. Proksimal kas güçsüzlüğü ve egzersiz intoleransı sık görülen semptomlardır.

#### **2.3.5.1.3. Familial kardiyomyopati:**

Progresif kardiyomyopati ile birlikte sistemik karnitin yetersizliği söz konusudur. Karnitin transportunda genetik bir defekt vardır. Otozomal resesif kalıtım gösterir. Gelişen dilate kardiyomyopati progresiftir, hipoketotik hipoglisemi ve hipotoni gelişir. Plazma, kas, kalp, karaciğer, karnitin düzeyleri düşüktür. Normalde kas, böbrek ve barsak mukozasında bulunması gereken karnitine yüksek afiniteli reseptörler bu hastalarda yoktur. Tedaviye yanıt iyi olup, tedavisi L-karnitin'dir (14, 92, 93).

#### **2.3.5.1.4. Sekonder karnitin eksikliği:**

- a. Organik asidüriler
- b. Yağ asidi oksidasyon defektleri
- c. Solunum zinciri transport bozuklukları
- d. Metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliği
- e. Fankoni sendromu ve hemodiyaliz
- f. Üre döngüsü bozuklukları
- g. Düşük karnitin içerikli diyet ve malabsorbsiyon sendromları
- h. Valproik asit tedavisi

## 2.4.Dilate Kardiyomyopati

Dilate kardiyomyopati, en sık görülen kardiyomyopati tipi olup; günümüzde kalp nakli uygulanan hastaların önemli bir kısmını oluşturması açısından önemli bir sağlık sorunudur. Dilate kardiyomyopati, sol veya her iki ventrikülün dilatasyonu ve azalmış kontraksiyonu ile karakterizedir. İdiopatik dilate kardiyomyopati vakaların %50'sini oluşturur ve 100.000'de 36,5 görülür (84, 88). Çocuklarda yapılan bir çalışmada en sık dilate kardiyomyopati yapan sebepler arasında %47 idiyopatik, %12 miyokardit, %11 koroner arter hastalığı, %30 oranında diğer sebepler bulunmuştur (98). Çocuklarda görülen miyokardit epidemilerinin en sık nedeni koksaki Bvirüsüdür. Familial geçişlerin yaklaşık %70'i otozomal dominant formda olup, otozomal resesif, X'e bağlı geçişli ve mitokondriyal geçişli paternleri de bildirilmiştir (99). Duchenne-Becker muskuler distrofinde görülen geç başlangıçlı dilate kardiyomyopatide distrofinenin X'e bağlı dilate kardiyomyopatiden sorumlu olduğu gösterilmiştir (99). Mitokondriyal DNA mutasyonları ve mitokondriyal anomaliler dilate kardiyomyopati hastaların %22'sinde saptanmış ve bu olguların miyokardında respiratuvar enzim komplekslerinden sitokrom C oksidaz düzeylerinde belirgin azalma olduğu gözlenmiştir (101). Dilate kardiyomyopati olgularda miyositlere karşı hümmoral, hüccresel otoimmün reaktivite ile azalmış naturel killer ve anormal süpresör hücre aktivasyonu gözlenmiştir (98, 102).

Familial karnitin eksikliği dilate kardiyomyopatiye neden olabilen bir lipid metabolizma bozukluğudur. Uzun zincirli yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonunun olduğu mitokondriye taşınmasında defekt mevcuttur. Bu hastalıkta metabolik ensefalopati, hipoglisemi ve kas zayıflığı ile dilate kardiyomyopati ve konjestif kalp yetersizliği bulguları ortaya çıkmaktadır (103).

### 2.4.1. Dilate kardiyomyopati patofizyolojisi

Kardiyak performans, ön yük, ard yük, kasılma gücü ve kalp hızı ile değerlendirilir. Kalp kasında dilatasyon çeşitli fizyolojik ihtiyaçlara cevap vermek amacıyla ortaya çıkabilir. Frank-Starling yasasına göre ön yük artarsa kardiyak debi de doku perfüzyonunu sağlamak amacıyla artar. Kümülatif miyosit ölümü majör patolojik olaydır.

Hastalığın patofizyolojisinde, kalp kasının iyi kasılamadığı, ejeksiyon fraksiyonunun ve kardiyak debinin azaldığı görülür. İleri akım parametrelerindeki bu azalma, intrakaviter kanın göllenmesine ve sonuçta diyastol sonu volüm, basınç ile ventriküler dolum basıncında artışa

neden olur. Yeterli kardiyak debi sağlamak için ventriküller dilate olur ve hipertrofiye uğrar. Dilatasyon sonucu artan oksijen tüketimi ve azalan miyokard gücüne bağlı olarak duvar gerilimi artar ve kardiyak debi azalır. Bu tablo yavaş bir şekilde ilerler, atriyal ve venöz dolgunluk artar, sistemik venöz konjesyon ve pulmoner ödemle sonuçlanır.

Kardiyak debinin düşmesi sonucu renal kan akımı azalır ve kompensatuar mekanizma devreye girerek renin-angiotensin sistemi ve sempatik sinir sistemi aktive olur. Bu sistemlerin aktivasyonu sonucu, periferik vasküler değişiklikler ile ağır konjestif kalp yetersizliği klinik tablosu oluşur. Ventriküllerin fazla gerilmesi miyokardın kalınlaşmasına neden olur. Kavite dilate olur, sekonder gelişen mitral, triküspit kapak regürjitasyonu, azalmış miyokard perfüzyonuna yol açar.

Subendokardial iskemi ise miyokard hasarını daha da artırır. Miyokardın yeniden yapılanması fibrozis ile birlikte olduğu için ventriküllerin kompliansı azalır. Dilate kardiyomyopatide fibrozise sekonder olarak miyokard kütlesi artar, ventriküller hem dilate olur, hem de kalınlaşır Ventrikül miyokardındaki fibrozis sonucunda aritmiler, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları görülür (104).

#### **2.4.2. Dilate kardiyomyopatide klinik ve fizik muayene**

Yeterli kardiyak debi sağlanamadığı zaman konjestif kalp yetersizliğinin bulgu ve semptomları gelişir. Egzersiz intoleransı ve egzersizle birlikte olan dispne gelişir. Süt çocukluğu döneminde beslenmeyle artan takipne ve oral alımın azalmasıyla ortaya çıkan gelişme geriliği görülür. Hastalar çarpıntı ve senkop ya da senkopa benzer yakınmalarla gelebilirler.

Hastaların %70-80'inde takipne ve taşikardi ile birlikte konjestif kalp yetersizliği bulguları mevcuttur. Siyanoz nadir olarak görülür. Periferik nabızlar sıklıkla zayıf olup, düşük ya da normal kan basıncı ve daralmış nabız basıncı ile birliktelik olabilir. Kapiller dolum zamanı uzamıştır. Akciğerlerde dinlemekle büyümüş kalbin basısı ile oluşan atelettaziye bağlı olarak solunum sesleri azalmış olabilir ve bazen raller duyulabilir. İnterkostal çekilmeler görülebilir. Kardiyak muayenede genellikle apeks yer değiştirmiş ve dinlemekle kalp sesleri azalmış olarak duyulabilir. Kalp seslerindeki azalma perikardiyal efüzyonu düşündürür. Gallop ritmi mevcuttur. Dilate mitral kapak anulusu ve/veya papiller düz kas fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak yüksek frekanslı, plato şeklinde ve üfleyci tarzda mitral yetersizlik üfürümü duyulabilir. Hepatomegali ve asit görülebilir. Periferik ödem de eşlik edebilir (105).

### **2.4.3.Dilate kardiyomyopatide telekardiyografi ve elektrokardiyogram**

Telekardiyografide; sol atriyum ve sol ventrikül büyümesine bağlı kardiyomegali görülür. Sıklıkla pulmoner venöz konjesyon ve bunun yanı sıra pulmoner ödem bulguları da görülebilir. Dilate sol atriyumun sol ana bronşa basısı sonucunda sol akciğerde atelektazi alanları bulunabilir. Plevral efüzyon da görülebilir (105).

### **2.4.4.Dilate kardiyomyopatide ekokardiyografi (EKO)**

Sol atrium ve ventrikül dilatasyonuyla birlikte, ejeksiyon ve kısalma fraksiyonlarında azalma, sol ventrikül preejeksiyon periyodunun ejeksiyon zamanına oranında artış (PEP/LVET) önemli bulgulardır. İki boyutlu ekokardiyogramda global olarak kalp kasılmasının azaldığı gözlenir. Diyastol sonu ve sistolik volümler vücut alanına göre artmıştır. Dilate kardiyomyopatili hastaların %23'ünde intrakardiyak trombüslerin görülebilir. Perikardiyal ve plevral efüzyon da tespit edilebilir (105).

### **2.4.5.Dilate kardiyomyopatide tedavi ve prognoz**

Tedavide; çoğu kez dilate kardiyomyopatinin bir nedeni bulunamadığı için konjestif kalp yetersizliğine yönelik bir tedavi uygulanır.

Yaşam oranları ilk 1 yıl için % 63- 90, 5 yıl için % 20- 80 arasında değişmektedir (105).

## **2.5.Sol Ventrikül Fonksiyonlarının EKO ile İncelenmesi**

Sol ventrikülün görüntülenmesi için en iyi trasduser pozisyonu sternum sol kenarında 3-4. interkostal aralıktır. Bu pozisyonda ultrason dalgası genellikle ventriküller arası septuma ve sol ventrikül arka duvarına dik olarak yönelmektedir (106).

### **2.5.1.Sistolik Fonksiyonların EKO ile dğerlendirilmesi**

#### **2.5.1.1.M-mode Ekokardiyografi**

M-mode ölçümlerinden hesaplanan sistolik sol ventrikül fonksiyon incelemeleri kolay ve hızlı bir şekilde yapılabildiğinden yaygın olarak kullanılmaktadır. M-mode ekokardiyografiyle yapılabilen başlıca ölçümler şunlardır;

**Sol ventrikül arka duvar kalınlığı:** Endokard ile epikard arasındaki dikey uzaklıktır. Sol ventrikül arka duvarından M-mode yöntemiyle ölçülür. Parasternal uzun eksen pozisyonunda elde edilen kesitler kullanılır (108).



**Sol ventrikül arka duvar hareketi:** Endokardın sistol ve diastol sırasındaki durumları arasındaki farkı ifade eder. M-mode yöntemiyle endokardın sistol ve diastoldeki konumunun horizontal çizgilerle belirlenmesi sonucunda ölçülür (106).

**Ventriküller arası septum kalınlığı:** Sağ ve sol ventrikül endokardı arasındaki uzaklıktır. Parasternal uzun eksen konumunda aort kapağının yaklaşık 2 mm altında M-mode yöntemiyle, EKG'de R dalgasına tekabül eden yerden ölçülür (109, 110).

**Sol ventrikül iç çapları:** Sol ventrikülün büyüklüğü ve kasılmasının değerlendirilebilmesi için diastol ve sistol sırasında sol ventrikül iç çaplarının ölçülmesi gerekir. Bu ölçüm M-mode yöntemiyle, bazen de iki boyutlu yöntemle yapılır. Hemen aort halkasının ve arka mitral yaprakçığının altı düzeyinden ölçümler yapılır. Diastolik çap, diastol esnasında sol ventrikül arka duvarı ile ventriküller arası septumun endokardı arasındaki en geniş uzaklıktır. Genellikle atrium kasılmasından hemen sonra ölçülür. Sistolik çapı alırken de bu ikisi arasındaki en kısa uzaklık dikkate alınır. Sol ventrikül iç çapları ile ilgili normal değerler yaş, ağırlık, boy, ırk, cinsiyet, kalp hızı, solunum gibi çeşitli faktörlerle değişiklik gösterir (107).

**Çembersel liflerin kısalma ortalaması (mean vcf):** (109)

$$VCF = \frac{LVDSG - LVSSG}{LVDSG} \times EF$$

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

**Fraksiyonel kısalma (FS):** M-mode ve iki boyutlu ekokardiyografi ile ölçülebilir.

$$FS = \frac{LVDSG - LVSSG}{LVDSG}$$

Çocuklarda fraksiyonel kısalma yaş ilerlemesine paralel olarak meydana gelen kalp hızı değişikliklerinden bağımsızdır. FS'nin normali  $0.36 \pm 0.04$  'dür. Ventrikül hareket bozukluğu mevcut olduğunda linear çap daha az güvenilirdir (107, 111).

**Ejeksiyon fraksiyonu (EF):** LV fonksiyonlarının değerlendirmede ejeksiyon fraksiyonu değerli bir metottür. Bunun için sistol sonu (LVSSH) ve diastol sonu (LVDSH) ventrikül hacimlerinin hesaplanması gerekir.

$$EF = \frac{LVDSG - LVSSG}{LVDSH} \times 100$$

EF değerleri kalp hızından, kontraktiliteden, önyükten ve ardyükten etkilenir.

EF>0,6 normal değer olarak kabul edilse de bu kesin bir değer değildir. Kullanılan yöntem ve cinsiyete göre farklı değerler söz konusudur. Koroner arter hastalığı, sistemik hipertansiyon, miyokarditler, kardiyomiyopatiler, hipotiroidi, nöromusküler hastalıklar, sistemik lupus eritematozus gibi çok çeşitli durumlarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük bulunabilir (107, 111).

**Ventrikül volümünün hesaplanması:** Sol ventrikül hacmi, sol ventrikülün M-mode ölçümlerinden hesaplanabilir. Sol ventrikül hacmini hesaplamada çeşitli yöntemler mevcuttur. (112).

### 2.5.2. Doppler Ekokardiyografik Değerlendirme

Doppler ekokardiyografi intrakardiyak kan akımını değerlendirerek, ventriküler performansı geometrik değişimlerden bağımsız olarak belirler (113).

Doppler USG'nin en yararlı yanı atım hacmi ve kalp debisinin değerlendirilmesidir. Doppler ekokardiyografi ile ölçülen kalp debisi termodilüsyonla ölçülen kalp debisine uygunluk göstermiştir.

**Atım hacmi ve kalp debisi ölçümü:** Kalp debisi Doppler ekokardiyografi ile ölçülebilen ve ejeksiyon fazına ait sistolik fonksiyonu yansıtan verilerden biridir (114).

Doppler yöntemiyle tespit edilen kalp debisi invaziv yöntemle tespit edilen değerlerle uygunluk göstermiştir. Kalp debisi ölçümlerinde çıkan ve inen aorta suprasternal çentikten, mitral ve triküspit kapaklar apikal 4-boşluk, sol ventrikül çıkış yolu parasternal uzun aks ve ana pulmoner arter ise parasternal kısa aks pozisyonundan görüntülenir.

Atım hacmi (SV) kanın geçtiği kapak ve damarın enine kesit alanı (CSA) ve akım velosite integralden (FVI) hesaplanır (98). Akım velosite integral, akım velositenin altında kalan alandır.

$$SV = FVI \times CSA$$

Kalp debisi (CO), atım hacminin(SV) kalp hızıyla(KH) olan çarpımından elde edilir (115)

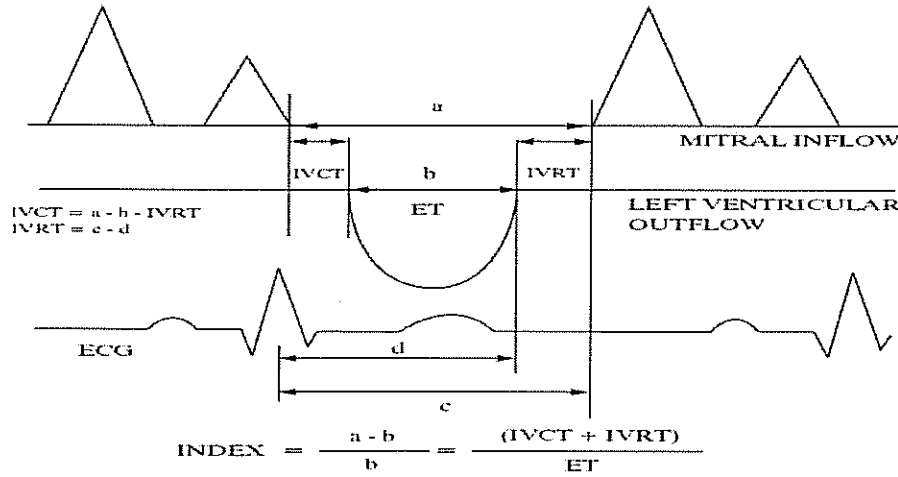
$$CO = SV \times KH$$

**İzovolumik kontraksiyon zamanı (IVCT):** LV için, mitral kapağın kapanma noktası ile aort kapağının açılma noktası, RV için ise triküspit kapağın kapanma noktası ile pulmoner kapağın açılma noktası arasındaki horizontal uzaklıktır.

**İzovolumik relaksasyon zamanı (IVRT):** LV için aort kapağının kapanma noktası ile mitral kapağın açılma noktası, RV için ise pulmoner kapağın kapanma noktası ile triküspit kapağın açılma noktası arasındaki horizontal uzaklıktır.

**Myokardiyal performans indeksi (MPI) (Tei İndeksi):** Tei ve arkadaşlarının öne sürdüğü bu indeks Doppler ekokardiyografik inceleme ile kolaylıkla elde edilebildiğinden ve ön-artyük değisiklikleri, kalp hızı ve kan basıncı değisikliklerinden etkilenmediğinden klinik kullanımını oldukça kolaydır ( 116, 117, 118, 119).

Kardiyak fonksiyonları değerlendirirken tek tek zaman aralıkları Doppler akım profillerinden kolaylıkla elde edilseler de kalp hızı ve yüklenmelere duyarlı oldukları için klinik kullanımları sınırlıdır (120). Bu yüzden Tei ve arkadaşlarının önerdiği MPI bu zorlukları ortadan kaldıracak bir metod olarak klinik kullanıma girmiştir.



Şekil 6: MPI ölçümü

" a " değeri AV kapakların kapanmasından açılışına kadar geçen süredir. " c " değeri ise R dalgasının üst ucundan AV kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Ejeksiyon zamanı (b değeri) semilunar kapaktan geçen akım süresidir. " d " değeri ise en yüksek R dalgasının tepesinden ejeksiyon zamanının sonuna kadar olan süredir. MPI şu şekilde hesaplanır:  $MPI = (a - b) / b$ . IVRT, ventrikül ejeksiyonunun bitiminden ventriküler doluşun başlamasına kadar geçen süredir.  $IVRT = c - d$  formülü ile hesaplanır. IVCT, ventrikül doluşun bitiminden ventrikül ejeksiyonunun başlamasına kadar geçen süredir.  $IVCT = (a - b) - IVRT$  formülü ile hesaplanır. Ventrikül fonksiyonunu değerlendirmeye yarayan MPI izovolümik zaman aralıklarının toplamının ejeksiyon zamanına oranıdır:  $MPI = (IVCT + IVRT) / ET$ .

MPI ölçülmesinin birçok pratik yönü vardır (120):

- 1 – Klasik Doppler ölçüm teknikleri ile kolaylıkla elde edilir
- 2 – Geniş bir yelpazede hastalığın ciddiyeti ile ilişki gösteren değer tablosu vardır
- 3 – Kalp hızı ve kan basıncına göre normalize etmeye gerek yoktur

- 4 – Ventriküllerin geometrik şekline bağımlı değildir
- 5 – Hem sol, hem de sağ ventriküle uygulanabilir
- 6 – Hem sistolik, hem de diastolik performansı kapsar.

### **3.MATERYAL METOT**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğine nöbet geçirme şikayeti ile başvurup epilepsi tanısı konulan, 3-17 yaş arasında 43 hasta (25 kız, 18 erkek) ailelerinin izni alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümünün valproik asit tedavisi başlanmadan önce ve valproik asit tedavisi başladıktan 6 ay sonra serbest ve açıl karnitin (C2'den C18:1-OH' ye kadar) değerleri ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları(ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, myokardial performans indexi, sol atrium çapı, aort çapı, kardiyak output, kalp hızı)değerlendirildi.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul biriminden 2012/562 karar sayılı onay alındı ve gerekli maddi destek Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) koordinatörlüğü tarafından PYO.TIP.1904.12.024 kodu ile sağlandı.

#### **3.1.1.Hastaların seçimi**

Hastalara epilepsi tanısı öykü, klinik ve EEG bulguları ile konuldu. Hastaların epilepsileri ILAE-1989 sınıflamasına göre gruplandırıldı. Çalışmaya ilk kez epilepsi tanısı alan, daha önce anti epileptik tedavi almamış olan yaş grubu 3- 17 yaş arasında olan hastalar alındı.

Çalışmamıza;

Mental motor reterdasyonu olanlar,

Malnutrisyonu olan ve/veya oral yoldan beslenemeyenler,

Daha önce epilepsi tanısı alarak valproik asit de dahil olmak herhangi bir anti epileptik kullananlar,

Karaciğer hastalığı (anormal karaciğer fonksiyon testleri) olanlar,

Kas hastalığı (kas güçsüzlüğü ve CPK yüksekliği) olanlar,

Daha önceden pivalik asit içeren antibiyotik kullanmış olanlar,

Daha önce karnitin kullanmış olanlar,

Ketojenik ve/veya vejeteryan diyet alanlar,

Endokrin hastalığı (diyabetes mellitus gibi) olanlar,

Kardiyak hastalığı olanlar,

Kronik gastroenteriti ve/veya başka gastrointestinal hastalığı olanlar,

Fizik muayene ve labratuvar bulgularında metabolik hastalık düşündürecek bulguları olanlar, dahil edilmedi.

Çalışmamızda kontrol grubu kullanılmadı. Hastaların tedavi öncesinde ve tedaviden 6 ay sonra elde edilen değerleri karşılaştırıldı.

### **3.1.2.İlaç seçimi**

Hastalara 10 mg/kg/gün bölünmüş iki dozda valproik asit tedavisi başlanarak 1 hafta sonra doz 20 mg/ kg/ gün olacak şekilde arttırıldı.

### **3.1.3.Kan örneklerinin toplanması**

Tüm hastalardan valproik asit tedavisi başlanmadan önce tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer (AST, ALT) ve böbrek (BUN, kreatinin) fonksiyon testleri, kreatinin fosfokinaz (CPK), glukoz, amonyak ve kan karnitin düzeyleri için kan örnekleri alındı. Ayrıca tüm hastalardan valproik asit tedavisi başlandıktan 6 ay sonra, serum elektrolitleri, karaciğer (AST, ALT) ve böbrek (BUN, kreatinin) fonksiyon testleri, kreatinin fosfokinaz (CPK) glukoz, amonyak, kan karnitin düzeyleri ve valproik asit ilaç düzeyi için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri en az 10- 12 saat gece açlığını takiben saat 08: 30- 09: 30 arasında alındı. Tedavi sonrası valpoik asit ilaç düzeyi ve kan karnitin düzeyleri için alınan kan örnekleri en son valproik asit dozu alındıktan 10- 12 saat sonra alındı. Hemen çalışılacak numuneler [ tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer (AST, ALT) ve böbrek (BUN, kreatinin) fonksiyon testleri, kreatinin fosfokinaz (CPK) glukoz, amonyak (buzda), valproik asit ilaç düzeyi] labratuvara gönderildi.

Serum karnitin düzeyleri için guthrie kağıdına üç noktayı dolduracak şekilde direk olarak venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler kuruduktan sonra ışık geçirmeyecek zarflara konularak, ışık ve nemden korunarak, normal oda ısısında tutularak analiz zamanına kadar saklandı.

### **3.1.4. Kan örneklerinin çalışılması**

Rutin tetkikler, hastanemiz merkez labratuvarındaki otomatik cihazlar ile ölçüldü.

**AST ve ALT**, Cobas Integra 2000 marka cihaz ile hastanemiz merkez labratuvarında çalışıldı.

**Amonyak**, Cobas Integra 2000 marka cihaz ile hastanemiz acil labratuvarında çalışıldı.

**Valproik asit ilaç düzeyi**, ADVIA Centaur CP marka cihaz ile immunoassay yöntemiyle hastanemiz acil labratuvarında çalışıldı.

**CPK**, Cobas Integra 2000 marka cihaz ile hastanemiz merkez labratuvarında çalışıldı.

**Serbest/Açilkarnitin değerleri**, Tandem Mass yöntemi ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Laboratuvarı'nda çalışıldı.

**Açlık kan şekeri**, , Cobas Integra 2000 marka cihaz ile hastanemiz acil labratuvarında çalışıldı.

### **3.1.5. Hastaların elektrokardiyografi (EKG) ile değerlendirilmesi**

Tüm hastalara valproik asit tedavisi başlanmadan önce ve başlandıktan 6 ay sonra EKG çekildi. Elektrokardiyografik inceleme Cardifax model cihaz ile kayıt hızı 25 mm/sn olacak şekilde 12 derivasyon çekilerek tamamlandı. EKG' de kalp hızı, ritmi, QRS aksı, PR-QRS-QT-QTc intervalleri ve sol ventrikül hipertrofisi araştırılarak anormal bulgular arandı.

### **3.1.6.Hastaların Ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirilmesi**

Tüm hastalara valproik asit tedavisi başlanmadan önce ve tedavi başlandıktan 6 ay sonra EKO yapıldı. Elektrokardiyografik inceleme Hewlett-Packard model cihaz ile 3 ve 5 MHz probalar kullanılarak supin pozisyonda yapıldı. Parasternal uzun ekseninde M-Mode ekokardiyografi ile sistol ve diyastol sonunda sol ventrikül arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, aort ve sol atrium çapları, kalp hızı, ölçüldü. Hastalarda sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve sol ventrikül dilatasyonu araştırıldı. Parasternal uzun ekseninde iki boyutlu ve M-Mode ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu hesaplandı.

Tüm hastaların valproik asit tedavisi başlanmadan önce ve tedavi başlandıktan 6 ay sonra Myokariyal performans indeksleri (MPI) hesaplandı. Hewlett-Packard marka cihaz ile `Pulsed` dalga Doppler ekokardiyografi (PDDE) teknikleri kullanılarak kardiyak zaman aralıkları elde edildi. Miyokard performans indeksi, kardiyak zaman aralıkları kullanılarak sayısal bir değer olarak elde edildi. Bu sayısal değer izovolemik kasılma zamanı (İKZ) ve izovolemik gevşeme zamanı (İGZ) toplamının, ejeksiyon zamanına (EZ) bölünmesi ile elde edildi. Miyokard performans indeksi, sol ventrikül için hesaplandı. Apikal dört boşluk görüntülerden PDDE kullanılarak mitral kapakçıkların uç noktalarına örneklem hacim yerleştirildiğinde mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı (a) elde edildi. Apikal beş boşluk görüntülere geçilip örneklem hacim sol ventrikül çıkım yoluna, aort kapakçıkların hemen altına yerleştirildiğinde ise LV EZ (b) elde edildi. Sol ventrikül izovolemik zamanlarının toplamı (İKZ+İGZ), mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığından LV EZ çıkartılarak hesaplandı (a-b). Böylece MPI (a-b/b) kolaylıkla elde edildi.

Tüm hastaların valproik asit tedavisi başlanmadan önce ve tedavi başladıktan 6 ay sonra EKO ile değerlendirilmeleri Çocuk Kardiyoloji bilim dalında aynı uzman pediatrik kardiyolog tarafından yapıldı.

### **3.1.7. İstatiksel analiz**

İstatistiksel degerlendirmeler, Biyoistatistik Anabilim Dalı'nın olanakları kullanılarak yapılmıştır. Degerlendirmeler için veriler Microsoft Excel programına ve SPSS (Statistical Package for Social Sciences) software 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Sayısal değişkenler ortanca, ortalama ve dağılım olarak belirtildi. Kategorial değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için sperman analiz testi, pearson analiz testi ve two proportion testi kullanıldı. Non parametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. P değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4.BULGULAR

2012 yılı boyunca Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve klinik ve laboratuvar incelemelerle epilepsi tanısı konarak VPA monoterapisi başlanan 43 hasta (25 kız, 18 erkek) çalışmaya dahil edildi. İletişim için verdiği telefon numarasından ulaşılamayan bir hasta, ilacı düzensiz kullanan bir hasta ve antiepileptik etkide başarısızlık sonucu ilacı değiştirilen bir hasta olmak üzere üç hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız 27'si (%57,5) kız, 17'si (%42,5) erkek toplam 40 çocuk hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaşları üç ile 17 yaş arasında değişmekte olup, ortancaları 10,08, ortalamaları  $10,03\pm 3,75$  yıldır. Tüm hastaların boy ve kilo persantilleri normal aralıktaydı.

Hastaların epilepsi süresi altı ile 12 ay arasında değişmekte olup ortanca altı, ortalama  $7,45\pm 2,13$  aydır. Hastaların 30'u (%75) jeneralize, 10'u (%25) parsiyel epilepsiye sahiptir. Hastaların EEG bulguları incelendiğinde hastaların 28'inde (%70) jeneralize epileptik bozukluk, dördünde (%10) fokal epileptik bozukluk mevcuttu. Sekiz hasta (%20) normal EEG'ye sahiptir.

Hastaların tümü altı aydır 20 mg/kg oral VPA kullanmaktaydı. Tüm hastalardan VPA tedavisinin 6. ayında serum VPA düzeyi bakıldı. Serum VPA düzeyi minimum 50 µg/ml maksimum 99 µg/ml, ortanca 71.00, ortalama  $72.72\pm 15.55$  µg/ml olup etkin VPA düzeyi (50-100 µg/ml) sınırları içinde idi.

Tüm hastalardan kas hastalığını dışlamaya yönelik serum CPK düzeyi bakıldı. Hastaların serum CPK düzeyi minimum 44 ü/L, maksimum 149 ü/L, ortanca 92 ü/L ortalama  $93.6\pm 23.73$  ü/L olup normal sınırlar (35-195 ü/L ) içinde idi.

VPA tedavisine başlamadan önce ve VPA tedavisinin 6. ayında serum AST, ALT ve amonyak düzeylerine bakıldı. VPA tedavisi öncesi ve VPA tedavisinin 6. ayında bakılan serum AST, ALT ve amonyak düzeyleri normal sınırlar içinde idi. VPA tedavisi öncesi ve tedavinin 6. ayında bakılan serum AST, ALT ve amonyak düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (  $p>0.05$  ). Hastaların VPA tedavisinden önce ve VPA tedavisinin 6. ayında bakılan serum AST, ALT ve amonyak düzeyleri tablo.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6. Serum AST, ALT ve amonyak düzeyleri**

	Başlangıç	6. Ay	p değeri
	Ort. ± SS Ortanca (min-max)	Ort. ± SS Ortanca (min-max)	
Serum AST düzeyi (U/L)	24.87±7.84 24 (13-45)	23.02±7.9 22 (7-45)	0.11
Serum ALT düzeyi (U/L)	13±6.15 10(6-33)	15.2±8.8 12 (6-40)	0.4
Serum Amonyak düzeyi (U/L)	40.1±17.95 36 (17-88)	42.27±23.87 41 (6-99)	0.63

Ort. ± SS: ortalama±standart sapma

Hastalarımızın hiçbirinde tedavi süresince hipoglisemi, kas güçsüzlüğü izlenmedi.

Tüm hastaların VPA tedavisine başlanmadan önce ve VPA tedavisi başlandıktan 6 ay sonra serum serbest ve açıl karnitin (C2'den C18:1-OH' ye kadar) düzeylerine bakıldı. Hastaların serum serbest ve açilkarnitin değerleri tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7. Serum serbest (CO) ve açilkarnitin (C2'den C18:1-OH'ye kadar) (µmol/L) düzeyleri**

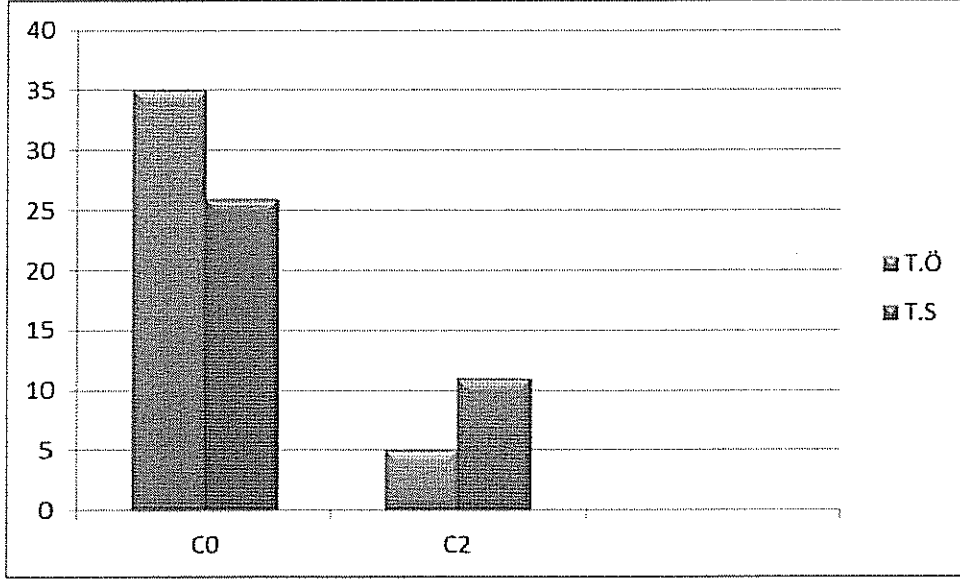
	Başlangıç	6. Ay	p değeri
	Ort. ± SS Ortanca (min-max)	Ort. ± SS Ortanca (min-max)	
C0 (serbest karnitin)	35.57 ± 9.88 35.05 (18. 3-56. 5)	26.28 ± 11.02 23.05 (12. 1-54. 6)	0,00
C2 (asetilkarnitin)	5.47 ± 2.09 5.16 (2. 3-11. 8)	11.09 ± 3.28 10.75 (2. 9-21. 4)	0,00
C3 (propionilkarnitin)	1.21 ± 0.54 1.21 (0.42-3.26)	1.98 ± 0.59 1.86 (0.84-3.42)	0,00

C4 (bütirilkarnitin)	0.27 ± 0.09 0.26 (0. 1-0.53)	0.35 ± 0. 4 0.28 (0.13-2.76)	0.26
C5:1 (tiglilkarnitin)	0.06 ± 0.02 0.05 (0.03-0.15)	0.05 ± 0.01 0.05 (0.02-0.11)	0.013
C5 (izovalerilkarnitin)	0.16 ± 0.07 0.16 (0-0.49)	0.17 ± 0.05 0.17 (0.09-0.34)	0.39
C6 (hekzanoilkarnitin)	0.07 ± 0.02 0.07 (0-0.13)	0.08 ± 0.02 0.08 (0-0. 1)	0.18
C5-OH-3OH	0.22 ± 0.08 0.21 (0. 1-0.47)	0.25 ± 0.06 0.25 (0.11-0.39)	0.019
C8:1 (oktenoilkarnitin)	0.08 ± 0.03 0.09 (0.03-0.17)	0.11 ± 0.08 0.09 (0.03-0.50)	0.013
C8 (oktanoilkarnitin)	0.09 ± 0.03 0.09 (0.03-0.23)	0.11 ± 0.06 0.1 (0.05-0. 4)	0.23
C10:1 (dekenoilkarnitin)	0.12 ± 0.05 0.11 (0.03-0.29)	0.14 ± 0.08 0.14 (0-0. 4)	0.37
C10 (dekanoilkarnitin)	0.13 ± 0.05 0.12 (0.04-0.28)	0.15 ± 0. 1 0.14 (0.03-0.49)	0.64
C4DC (metilmalonilkarnitin)	0.43 ± 0.15 0.41 (0.23-0.92)	0.77 ± 0.24 0.77 (0.46-1.63)	0,00
C5DC (glutarilkarnitin)	0.06 ± 0.06 0.05 (0.02-0.41)	0.06 ± 0.03 0.06 (0.02-0.17)	0.37
C12 (dodekanoilkarnitin)	0.17 ± 0.06 0.15 (0.07-0.37)	0.18 ± 0.05 0.18 (0.08-0. 3)	0.48
C6DC (adipilkarnitin)	0.04 ± 0.01 0.04 (0.01-0.08)	0.04 ± 0.02 0.05 (0-0.13)	0.38
Metilglutarilkarnitin	0.15 ± 0.12 0.12 (0.03-0.67)	0.13 ± 0.07 0.14 (0-0.46)	0.82
C14:2 (tetradekenediolkarnitin)	0.03 ± 0.01 0.03 (0-0.07)	0.03 ± 0.01 0.03 (0.01-0.08)	0.25
C14:1 (tetradekenoilkarnitin)	0.05 ± 0.03 0.05 (0.02-0. 2)	0.06 ± 0.03 0.05 (0.02-0.17)	0.58
C14 (miristoilkarnitin)	0.08 ± 0.03 0.08 (0-0.17)	0.09 ± 0.03 0.09 (0-0.18)	1
C8DC (süberilkarnitin)	0.04 ± 0.01 0.05 (0.02-0. 1)	0.04 ± 0.01 0.04 (0-0.08)	0.61
C14OH-3OH (tetradekanoilkarnitin)	0.0 3± 0.02 0.03 (0.01-0.14)	0.03 ± 0.01 0.03 (0.02-0.06)	0.42

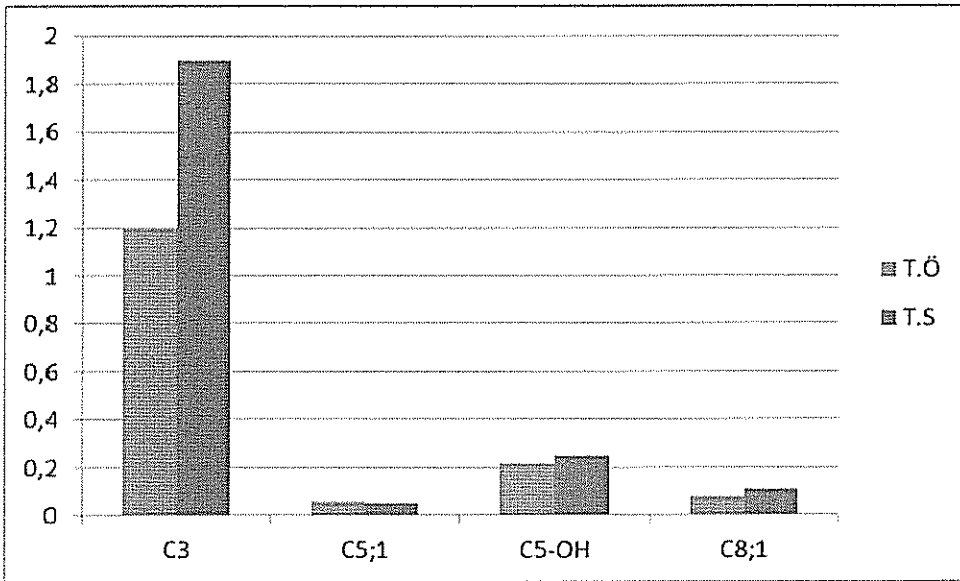
C16:1 (hegzadekanoilkarnitin)	0.04 ± 0.02 0.04 (0.02-0.12)	0.04 ± 0.01 0.05 (0.02-0.11)	0.34
C16 (hegzadekanoilkarnitin)	0.82 ± 0.27 0.75 (0.39-1.14)	0.75 ± 0.25 0.69 (0.33-1.59)	0.25
C10DC (sebasilkarnitin)	0.01 ± 0.06 0 (0-0.4)	0 ± 0.02 0 (0-0)	0.31
C18:2 (oktadekadienoilkarnitin)	0.32 ± 0.14 0.32 (0-0.95)	0.29 ± 0.11 0.27 (0-0.62)	0.31
C18:1 (oktadekanoilkarnitin)	0.76 ± 0.2 0.73 (0.36-1.31)	0.69 ± 0.24 0.69 (0-1.41)	0.14
C18 (oktadekaniolkarnitin)	0.34 ± 0.09 0.33 (0.17-0.55)	0.31 ± 0.09 0.29 (0.16-0.64)	0.059
C18:1OH (3-hidroksioktadekanoilkarnitin)	0.009 ± 0.002 0.01 (0-0.01)	0.008 ± 0.003 0.01 (0-0.01)	0.48

Ort. ± SS: ortalama±standart sapma

Hastaların VPA tedavisine başlamadan önce ve tedavinin 6. ayında bakılan ortalama serum serbest ve açilkarnitin düzeyleri değerlendirildiğinde; başlangıç ortalama C0 düzeyi ( $35.57 \pm 9.88 \mu\text{mol/L}$ ) ile 6.aydaki ortalama C0 düzeyi ( $26.28 \pm 11.02 \mu\text{mol/L}$ ) karşılaştırıldığında C0 düzeyinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düşme vardı ( $p < 0.05$ ). Başlangıç ortalama C2 düzeyi ( $5.47 \pm 2.09 \mu\text{mol/L}$ ) ile 6.aydaki ortalama C2 düzeyi ( $11.09 \pm 3.28 \mu\text{mol/L}$ ) karşılaştırıldığında, C2 düzeyinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı yükselme vardı ( $p < 0.5$ ). Başlangıç ortalama C3 düzeyi ( $1.21 \pm 0.54 \mu\text{mol/L}$ ) ile 6.aydaki ortalama C3 düzeyi ( $1.98 \pm 0.59 \mu\text{mol/L}$ ) karşılaştırıldığında C3 düzeyinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı yükselme vardı ( $p < 0.05$ ). Başlangıç C5:1 düzeyi ( $0.06 \pm 0.02 \mu\text{mol/L}$ ) ile 6.aydaki C5:1 düzeyi ( $0.05 \pm 0.01 \mu\text{mol/L}$ ) karşılaştırıldığında C5:1 düzeyinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düşme vardı ( $p = 0.013$ ). Başlangıç ortalama C5-OH düzeyi ( $0.22 \pm 0.08 \mu\text{mol/L}$ ) ile 6.aydaki ortalama C5-OH düzeyi ( $0.25 \pm 0.06 \mu\text{mol/L}$ ) karşılaştırıldığında C5-OH düzeyinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı istatistiksel olarak anlamlı yükselme vardı ( $p = 0.019$ ). Başlangıç ortalama C8:1 düzeyi ( $0.08 \pm 0.03 \mu\text{mol/L}$ ) ile 6.aydaki ortalama C8:1 düzeyi ( $0.11 \pm 0.08 \mu\text{mol/L}$ ) karşılaştırıldığında C8:1 düzeyinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı yükselme vardı ( $p = 0.013$ ). Başlangıç ortalama C4-DC düzeyi ( $0.43 \pm 0.15 \mu\text{mol/L}$ ) ile 6.aydaki ortalama C4-DC düzeyi ( $0.77 \pm 0.24 \mu\text{mol/L}$ ) karşılaştırıldığında C4-DC düzeyinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı yükselme vardı ( $p < 0.05$ ). C0 ve C2'deki değişiklikler grafik 1'de, C3, C5:1, C5-OH, C8:1, C4-DC'deki değişiklikler grafik 2'de gösterilmiştir.



**Grafik 1: C0 ve C2'nin tedavi öncesi ve tedavinin 6.ayındaki serum düzeyleri**



**Grafik 2: C3, C5:1, C5-OH ve C8:1'in tedavi öncesi ve tedavinin 6.ayındaki serum düzeyleri**

Başlangıç ve tedavinin 6.ayındaki diğer serum açilkarbitin (C4, C5, C6, C8, C10:1, C10, C5DC, C12, C6DC, Metilglutarilkarbitin, C14:2, C14:1, C14, C8DC, C16:1, C16, C10DC, C18:2, C18:1, C18, C18:1OH) düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Serum VPA düzeyi ile anlamlı değişiklikler bulduğumuz açilkarbitin alt gruplarının serum düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; serum VPA düzeyi ile serum açilkarbitin düzeyleri arasında korelasyon yoktu ( $p>0.05$ ).

Hastalara VPA tedavisine başlamadan önce ve tedavinin 6. ayında EKG çekildi. Hastaların başlangıç ve 6. ayda çekilen EKG'leri normal olup PR, QTC, QRS değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

VPA tedavisine başlanmadan önce ve tedavinin 6. ayında hastalara EKO ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları ile MPI bakıldı. Hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonları ile MPI değerleri tablo.8'de gösterilmiştir.

**Tablo-8 .EKO ile bakılan sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve MPI değerleri**

	Başlangıç	6. Ay	p değeri
	Ort. $\pm$ SS Ortanca (min-max)	Ort. $\pm$ SS Ortanca (min-max)	
MPI (myokardiyal performans index)	0.34 $\pm$ 0.06 0.33 (0.24-0.50)	0.34 $\pm$ 0.06 0.34 (0.21-0.52)	0.70
HR (kalp hızı)	89.4 $\pm$ 11.1 /dk 89.5 (64-105)	87.5 $\pm$ 10.3/dk 88.5 (61-108)	0.10
CO (kardiyak output)	2.50 $\pm$ 0.79 2.69 (4.05-0.73)	2.44 $\pm$ 0.82 2.59 (4.0-1.08)	0.75
Ao (aort çapı)	2.25 $\pm$ 0.36 cm 2.25 (1.60-3.0) cm	2.27 $\pm$ 0.35 cm 2.30 (1.60-2.90) cm	0.77
LA (sol atrium çapı)	2.17 $\pm$ 0.34 cm 2.15 (1.40-2.80) cm	2.25 $\pm$ 0.36 cm 2.20 (1.70-2.90) cm	0.14
LA/Ao (sol atrium çapı/aort çapı)	0.97 $\pm$ 0.13 0.96 (0.70-1.33)	1.00 $\pm$ 0.15 0.99 (0.63-1.44)	0.51
IVSd (diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı)	0.77 $\pm$ 0.15 cm 0.80 (0.40-1.1) cm	0.76 $\pm$ 0.13 cm 0.80 (0.60-1.1) cm	0.67
IVSs (sistol sonu interventriküler septum kalınlığı)	1.12 $\pm$ 0.23 cm 1.10 (0.70-1.8) cm	1.07 $\pm$ 0.18 cm 0.80 (0.70-1.40) cm	0.26
LVIDd (sol ventrikül diyastolik çapı)	3.78 $\pm$ 0.50 cm 3.80 (2.8-5.0) cm	3.87 $\pm$ 0.55 cm 3.70 (3.0-5.0) cm	0.10
LVIDs (sol ventrikül sistolik çapı)	2.35 $\pm$ 0.39 cm 2.30 (1.6-3.1) cm	2.38 $\pm$ 0.40 cm 2.40 (1.70-3.20) cm	0.35
LVPWd (sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı)	0.66 $\pm$ 0.15 cm 0.70 (0.40-1.1) cm	0.69 $\pm$ 0.27 cm 0.70 (0.4-2.1) cm	0.84

LVPWs (sol ventrikül arka duvar sistolik çapı)	1.19 ± 0.22 cm 1.20 (0.8-1.7) cm	1.20 ± 0.22 cm 1.20 (0.80-1.70) cm	0.99
EF (ejeksiyon fraksiyonu)	69.55 ± 6.44 % 71 (58-81) %	68.90 ± 7.71 % 69.50 (52-83) %	0.77
FS (kısalma fraksiyonu)	38.6 ± 5.11 % 40 (30-49) %	38.42 ± 6.19 % 38 (26-51) %	0.71
Mean VCF (çembersel liflerin kısalma ortalaması)	1.48 ± 0.24 1.51 (1.04-1.92)	1.45 ± 0.25 1.47 (1.10-2.0)	0.54
IVCT (izovolumetrik kısalma zamanı)	47.22±8.74 ms 48 (33-67) ms	47.47±11.2 ms 46 (35-72) ms	0.26
IVRT (izovolumetrik gevşeme zamanı)	47.9±9.9 ms 48 (30-78) ms	46.87±8.5 ms 45 (30-78) ms	0.10

Hastaların VPA tedavisine başlamadan önce ve tedavinin 6. ayında EKO ile bakılan kalp fonksiyonları (MPI, HR, CO, Ao, LA, LA/Ao, IVSd, IVSs, LVIDd, LVIDs, LVPWd, LVPWs, EF, FS, VCF, IVCT, IVRT) değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında bakılan FS değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ancak iki hastanın tedavi sonrası bakılan FS değeri normal alt sınırın (%28) altındaydı. İki hastanında FS değeri %26'tıydı. Hastalardan biri erkek olup, hastanın tedavi öncesi bakılan (34.8  $\mu\text{mol/L}$ ) C0 düzeyi ile tedavinin 6. ayında bakılan (29.8  $\mu\text{mol/L}$ ) karşılaştırıldığında C0 düzeyinde düşme mevcuttu. Diğer hasta kız olup, hastanın tedavi öncesi bakılan (31.3  $\mu\text{mol/L}$ ) C0 düzeyi ile tedavinin 6. ayında bakılan (29.8  $\mu\text{mol/L}$ ) karşılaştırıldığında C0 (34.9  $\mu\text{mol/L}$ ) düzeyinde artma mevcuttu.

## 5. TARTIŞMA

Valproik asitin serum karnitin düzeyleri üzerine olan etkisi tartışmalı bir konudur. Bir takım klinik çalışmalar, valproik asitin tek başına veya diğer antiepileptiklerle beraber kullanıldığında, serum serbest karnitininde ve/veya bazı açilkarnitin alt gruplarında değişikliklere neden olduğunu gösterebilmişler de (7-9, 71, 120-125) bu çalışmaların aksine bazı çalışmalarda bu değişiklikler gösterilememiştir (126, 127).

Biz çalışmamızda; hastalarımızın VPA tedavisine başlamadan önce ve tedaviye başladıktan altı ay sonra ölçülen ortalama serum serbest karnitin (C0) düzeylerini karşılaştırdığımızda, CO'nun anlamlı olarak düştüğünü tespit ettik. Castro Gago ve ark. (122) sadece VPA tedavisi alan 17 epileptik çocukta, sadece karbamazepin tedavisi alan 10 epileptik çocukta ve sadece fenobarbital tedavisi olan 5 epileptik çocukta, ilaç tedavilerinden önce ve tedavilerin 3. ,6. ve 12 aylarında ortalama serum serbest ve total karnitin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Her üç grupta da tedavi öncesi değerlere kıyaslandığında tedavi sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüklükler tespit etmişlerdir ve bu düşüklüğü en belirgin olarak VPA ile tedavi edilen grupta göstermişlerdir. Bu bulgu bizim çalışmamız ile uyumluydu. Anil M ve ark. (120) en az bir aydır sadece VPA tedavisi alan 50 epileptik hasta ile 30 sağlıklı kontrol grubunun ortalama serum ve kas serbest ve total karnitin düzeylerini karşılaştırmışlar ve ortalama serum ve kas serbest ve total karnitin düzeylerini VPA kullanan grupta anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Bu bulgu da çalışmamızın sonucu ile paraleldi. Werner ve ark. (121) sadece VPA tedavisi alan (grup 1) 20 epileptik çocukta, diğer antiepileptiklerden (karbamazepin, flunarizin, fenobarbital, fenitoin veya sultiam) sonra VPA tedavisi alan (grup 2) 12 epileptik çocukta, sadece karbamazepin tedavisi alan 15 epileptik çocukta ve 27 sağlıklı kontrol grubunda serum açilkarnitin alt gruplarını (C0'ı da içine alan C2'den C18'e kadar olan açilkarnitinler) değerlendirmişlerdir. VPA tedavisi alan grupları (grup1 ve grup2), erken tedavi aralığı (12-66 gün) ve geç tedavi aralığı (90-260 gün) olarak ikiye ayırıp bu aralıklarda bakılan ortalama serum açilkarnitin düzeylerini tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırmışlardır. Aynı zamanda sadece karbamazepin tedavisi alan grup ile sağlıklı kontrol grubunun ortalama serum açilkarnitin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Sadece VPA tedavisi alan hastaların başlangıç ile erken ve geç tedavi aralığı ortalama serum C0 düzeyleri karşılaştırıldığında, CO'nun erken tedavi aralığında anlamlı olarak düştüğünü ve geç tedavi aralığında ise



etkilenmediğini göstermişlerdir. Bu çalışma VPA tedavisi ile serum C0 düzeyinin düştüğünü göstermiştir. Ancak çalışmamız ile kıyaslandığında; bu çalışmada serum C0 düzeyi düşüklüğü erken tedavi aralığında (12-66 gün) gösterilmekle beraber, bizim çalışmamızdaki düşüklük 6. ay yani 180. günde gösterilmiştir. Coppola G ark. (124) ketojenik diyet kullanan veya kullanmayan yeni ve eski antiepileptiklerle tedavi edilen yaşları 7 ay ile 30 yaş arasında değişen 1 ay ile 26 yıl arasında tedavi kullanan 164 epilepsi hastasının serum serbest karnitin düzeylerine bakmışlardır ve hastaların 41'inde (%25) serum serbest karnitin düzeyinde düşüklük tespit etmişlerdir. Serum serbest karnitin düzeyinde düşüklük; monoterapi ve/veya politerapi olarak VPA tedavisi alanların %38'inde, monoterapi ve/veya politerapi olarak karbamazepin tedavisi alanların %24'ünde tespit edilmiştir. Ayrıca, monoterapi olarak karbamazepin tedavisi kullananlarla (%14.3) monoterapi olarak VPA tedavisi kullananların (%27.3) hipokarnitemi riski karşılaştırıldığında, monoterapi olarak VPA tedavisi kullananların daha riskli olduğu gösterilmiştir. VPA tedavisi sonrası serum C0 düzeyinde düşüklük olduğunu gösteren bu çalışma çalışmamızı desteklemektedir. Riva ve ark. (123) sadece VPA kullanan 22 epileptik çocukta, VPA tedavisine başlamadan önce, tedavinin 15. gününde ve tedavinin 45. gününde serum serbest, açıl ve total karnitin düzeylerine bakıp bunları 16 sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslamışlardır. VPA tedavisinin 15. ve 45. gününde bakılan serum serbest ve total karnitin düzeylerinde tedavi öncesi değerlere göre anlamlı derecede düşüklük göstermişlerdir. Bu çalışma VPA tedavisi sonrası, serbest karnitin düşüklüğünü gösterdiğinden dolayı bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Bizim çalışmamızın aksine, bazı çalışmalarda VPA tedavisinin serum serbest karnitinini etkilemediğini göstermişlerdir. Fung ve ark. (127) VPA tedavisi alan 43 epileptik çocukla yaptıkları bir çapraz kesitsel surveyans çalışmasında; 43 hastanın sadece ikisinde serum karnitin düzeyini normal sınırların altında bularak, VPA tedavisinin serum karnitin düzeyini etkilemediğini belirtmişlerdir. Ayrıca Hirose ve ark. (126) VPA tedavisi kullanan 45 epileptik çocuğun ortalama serum serbest ve total karnitin düzeyini 45 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve iki grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Cansu ve ark (130) 28 okskarbazepin monoterapisi ve 28 VPA monoterapisi kullanan 56 epileptik çocukla yaptıkları çalışmalarında; hastaların tedavi öncesi, tedavinin 6. ayında ve tedavinin 18. ayında baktıkları serbest ve açilkarnitin düzeylerini karşılaştırmışlar ve her iki grupta da serbest karnitinde anlamlı değişiklik bulamamışlardır.

Çalışmamızda hastalarımızın VPA tedavisine başlamadan önce ve tedaviye başladıktan altı ay sonra ölçülen ortalama serum asetilkarnitin (C2) düzeylerini karşılaştırdığımızda, C2'nin anlamlı olarak arttığını tespit ettik. Werner ve ark. (121) içeriğini daha önce verdiğimiz

çalışmalarında; sadece VPA tedavisi alan hastaların başlangıç ile erken ve geç tedavi aralığı ortalama serum C2 düzeylerini karşılaştırdıklarında, C2'nin erken tedavi aralığında azaldığını, geç tedavi aralığında ise arttığını göstermişlerdir. Bu bulgu çalışmamıza destekler niteliktedir. Silva ve ark. (128) VPA'nın açilkarnitin alt grupları üzerine etkilerini değerlendikleri in vitro bir çalışmada C2 düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir. Bu çalışma, çalışmamızla kıyaslandığında; VPA'nın kısa dönemde açilkarnitinler üzerine etkilerini göstermektedir, oysa bizim çalışmamız altı ay gibi daha uzun bir dönemi kapsamaktadır. Cansu ve ark. (130) içeriğini daha önce verdiğimiz çalışmalarında C2 düzeyinin ekilenmediğini göstermişlerdir.

Yağ asitlerinin mitokondriyal beta oksidasyonunun supresyonu sonucu C2'nin azalması, mitokodriyal beta oksidasyon zincirinin ilk basamağı olan Acil CoA dehidrogenazların azalmasına neden olur. Acil CoA dehidrogenazların overxpresyonu gibi VPA tedavisinin geç sekonder etkisi olarak ortaya çıkan adaptif mekanizmalar, C2'nin geç tedavi intervalinde artmasına neden olabilir (121). Bu literatür bilgisi ışığında, C2'nin adaptif mekanizmalar sonucu artmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastalarımızın VPA tedavisine başlamadan önce ve tedaviye başladıktan altı ay sonra ölçülen ortalama serum C3 değerlerini karşılaştırdığımızda, C3'nin anlamlı olarak arttığını tespit ettik. VPA'nın açilkarnitin profili üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmaları (121, 125, 128,130 ) incelediğimizde C3'ün etkilendiği bir çalışmaya rastlamadık.

C2 gibi kısa zincirli bir açilkarnitin olan C3'ün yükselmesi adaptif mekanizmalar sonucu olmuş olabilir.

Çalışmamızda hastalarımızın VPA tedavisine başlamadan önce ve tedaviye başladıktan altı ay sonra ölçülen ortalama serum C4DC düzeylerini karşılaştırdığımızda, C4DC düzeyinin anlamlı olarak arttığını tespit ettik. VPA'nın açilkarnitin profili üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmaları (121, 125, 128, 130) incelediğimizde C4DC'nin etkilendiği bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda hastalarımızın VPA tedavisine başlamadan önce ve tedaviye başladıktan altı ay sonra ölçülen ortalama serum C5:1 düzeylerini karşılaştırdığımızda, C5:1'in anlamlı olarak düştüğünü tespit ettik. VPA'nın açilkarnitin profili üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmaları (121, 125, 128, 130) incelediğimizde C5:1 düzeyinin etkilendiği bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda hastalarımızın VPA tedavisine başlamadan önce ve tedaviye başladıktan altı ay sonra ölçülen ortalama serum C5-OH-3OH düzeylerini karşılaştırdığımızda, C5-OH-3OH'nin anlamlı olarak arttığını tespit ettik. Werner ve ark. (121) yaptıkları çalışmada, hem erken tedavi aralığında hem de geç tedavi aralığında serum C5-OH-3OH düzeyinin arttığını

göstermişlerdir. Bu bulgu çalışmamızı desteklemektedir. Silva ve ark. (125) uzun süredir VPA tedavisi kullanan yaşları 15 ile 65 yaş arasında değişen 18 hastada serum açılıkarnirin düzeylerini değerlendirdikleri bir çalışmada, serum C5-OH-3OH düzeyinin arttığını göstermişlerdir. Aynı zamanda, Silva ve ark. (128) VPA'nın açılıkarnitin alt grupları üzerine etkilerini değerlendikleri in vitro bir çalışmada da C5-OH-3OH düzeyinin arttığını göstermişlerdir. Cansu ve ark. (130) içeriğini daha önce verdiğimiz çalışmalarında; VPA monoterapisi alan hastaların tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında, tedavinin 6. ayında ve tedavinin 18. ayında bakılan C5-OH-3OH düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Bu üç çalışma da çalışmamızı destekler nitelikteydi.

Tandem Mass analizinde, C5-OH-3OH'yi ya 2-metil-3-hidroksiglutarilkarnitin ya da 3-hidroksi-izovalerilkarnitin simgeler (129). C5-OH-3OH'de artma, VPA alan hastalarda 2-metil-3-hidroksiglutarilkarnitin ve 3-hidroksi-izovalerilkarnitin düzeylerinde artma ile bağlantılıdır. Bu bulgu, 3-metilkrotonil-CoA-karboksilaz'ın VPA veya VPA'nın herhangi bir metaboliti ile inhibisyonu gibi, VPA ve lösin metabolizması arasındaki interaktif bir mekanizmayı akla getirebilir (125). 3-hidroksi-izovalerilkarnitinde artma, VPA ile tedavi edilen hastaların idrarında gözlenen 3-hidroksi-izovalerik asit yüksekliğiyle bağlantılı olabilir 3-hidroksi-2-metilglutarilkarnitinde artma, ketogenez ve lösin metabolizmasıyla ilişkili bir bir enzim olan 3-hidroksimetilglutaril-CoA-liyaz'ın azalmasına işaret eder.

Çalışmamızda hastalarımızın VPA tedavisine başlamadan önce ve tedaviye başladıktan altı ay sonra ölçülen ortalama serum C8:1 düzeylerini karşılaştırdığımızda, C8:1'in anlamlı olarak arttığını tespit ettik. VPA'nın açılıkarnitin profili üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmaları (121, 125, 128, 130) incelediğimizde C8:1 düzeyinin etkilendiği bir çalışmaya rastlamadık.

Toparlar isek; VPA tedavisi alan hastalarımızda tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında, tedavi sonrası serum C0 ve C5:1 düzeylerinin azaldığını, C2, C3, C4DC, C5OH-3OH ve C8:1 düzeylerinin arttığını tespit ettik. Diğer serum açılıkarnitin (C4, C5, C6, C8, C10:1, C10, C5DC, C12, C6DC, Metilglutarilkarnitin, C14:2, C14:1, C14, C8DC, C16:1, C16, C10DC, C18:2, C18:1, C18, C18:1OH) düzeylerinde ise değişiklik bulmadık.

Hastalarımızın hiçbirinde, takip süresince hiperamonyemi, hipoglisemi, AST ve ALT yüksekliği izlenmedi. Ayrıca hiçbir hastamızda kas güçsüzlüğü şikayeti olmadı.

Karnitin ( $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -trimethylaminobutyric acid)  $\beta$ -oksidasyona uğramak için mitokondrial membrandan geçen uzun zincirli yağ asitlerinin transportunda gerekli bir kofaktördür. Bu işlem spesifik enzimler (carnitine palmitoyltransferase; CPT-I and CPT-II)

yardımıyla ve mitokondrial membrandaki mekik sistemiyle (carnitine acylcarnitine translocase) yapılır. Uzun zincirli yağ asitleri mitokondri membranını acyl coenzyme A synthase ile aktive edilen karnitin esterleri olarak geçerler. Bir kez CPT-I ile karnitin esterlerine aktive edilen ve karnitine transesterlenen uzun zincirli açilkarnitin esterleri carnitine acylcarnitine translocase mekiğiyle mitokondriye girerler. Uzun zincirli açilkarnitin esterleri CPT-II ile uzun zincirli açil karnitin ve serbest CoA'ya transesterlenirler. Bu noktada yağ açilkarnitin oksidasyona girerken serbest CoA da piruvat oksidasyonu β-oksidasyon gibi CoA gerekli diğer reaksiyonlara katılır (14). Bir taşıyıcı olarak karnitin bu metabolik yakıtların oksidasyonu için gereklidir. Kalp adenozin trifosfat (ATP) üretimi için özellikle yağ asidi oksidasyonuna gereksinim duyduğundan, (89) kalbin metabolik ve kontraktıl ihtiyaçları karnitine bağıdır. Lipid depo miyopatisi, kas güçsüzlüğü ve sol ventrikül disfonksiyonu karnitin eksikliği sendromlarının ortak sonuçlarıdır (90). Yağ asit metabolizmasındaki bu kritik rolüne ek olarak, karnitin sitozolde asetil gruplarına bağlanarak ve aktararak mitokondriyal asetil CoA/CoA oranını düzenler (91-92). Bu asetil CoA'nın intramitokondriyal seviyesini azaltır ve glikoz metabolizmasının hız-sınırlayıcı enzimi olan piruvat dehidrogenaz inhibisyonunu azaltır. Bu metabolik yolak aracılığıyla karnitin dolaylı olarak glukoz oksidasyonunu uyararak kalbe ATP sağlanmasında önemlidir (92).

Bu bilgiler ışığında, sekonder karnitin eksikliği nedenleri arasında gösterilen VPA'nın sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerine olan etkilerini değerlendirdik. Altı aylık VPA tedavisi sonrası serum serbest karnitin düzeyinde düşüklük ve bazı açilkarnitin düzeylerinde değişiklikler bulduk. Ancak, karnitin düzeyleri ile eş zamanlı bakılan sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının etkilenmediğini gördük.

Literatürde VPA'nın sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlayamadık.

Altı aylık VPA tedavisi sonrası, serum serbest karnitin düzeyinin düşmesine rağmen sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının etkilenmemesinin birkaç açıklaması olabilir. Bunlar;

1.VPA kullanım süresiyle alakalı olabilir. Primer karnitin eksikliğinde, kardiyomyopatinin ortaya çıkışı 2-4 yıl gerekli olup, karnitin eksikliğinin kalpte belirti vermesi için uzun bir süre geçmesi gerektiğine işaret etmektedir. Çalışmamızda VPA tedavisinin süresi altı ay olup sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının korunmasının nedeni karnitin eksikliği süresinin kısa oluşudur.

2. Ortalama serum serbest karnitin düzeyi tedavi sonrası istatistiksel olarak düşmesine rağmen hiçbir hastada normal değerlerin (10-50 µM/L) altına düşmemiştir.

3. Hiçbir hastamızda VPA' in toksisite bulguları (AST ve ALT yüksekliği, hiperamonyemi, hipoglisemi gibi) gözlenmemiştir. Bu da bize çalışmamızda bulduğumuz karnitin düşüklüğü miktar ve süresinin tolere edilebildiğini düşündürmüştür.

4. Çalışmamızda, serum serbest karnitin ve açıl karnitin profilindeki değişiklikler bilinmesine rağmen, bu parametrelerin kalp dokusundaki akıbeti bilinmemektedir, doku düzeyinde bu parametrelerin korunması sonucu sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş olabilir.

5. Açıl karnitin profilindeki, uzun zincirli açıl karnitin alt gruplarında etkilenme olmaması sonucu sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının korunmuş olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak; VPA'nın karnitin eksikliği yaptığı bilinmesine rağmen, bunun klinik önemi netlik kazanmamıştır. Çalışmamızda; altı aylık VPA tedavisi sonrası, ortalama serum serbest karnitin ve açıl karnitin profilinde bulduğumuz değişiklikler, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını etkilememiştir. Daha uzun süreli VPA kullanan ve/veya VPA toksisite bulguları gelişen hastalarla yapılan ve hasta sayısı daha fazla olan çalışmaların, kardiyak etkilenmeyi göstermede daha yararlı olacağını düşünmekteyiz.

## **6.SONUÇLAR**

1. Altı aylık VPA tedavisi sonrası ortalama serum serbest karnitin düzeyi tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında, anlamlı olarak düşmekteydi.

2. Altı aylık VPA tedavisi sonrası ortalama serum C2 düzeyi tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yükselmekteydi
3. Altı aylık VPA tedavisi sonrası ortalama serum C3 düzeyi tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yükselmekteydi.
4. Altı aylık VPA tedavisi sonrası ortalama serum C4DC düzeyi tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yükselmekteydi.
5. Altı aylık VPA tedavisi sonrası ortalama serum C5:1 düzeyi tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında, anlamlı olarak düşmekteydi.
6. Altı aylık VPA tedavisi sonrası ortalama serum C5OH-3OH düzeyi tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yükselmekteydi..
7. Altı aylık VPA tedavisi sonrası ortalama serum C8:1 düzeyi tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yükselmekteydi.
8. Altı aylık VPA tedavisi sonrası diğer serum açilkarbitin (C4, C5, C6, C8, C10:1, C10, C5DC, C12, C6DC, Metilglutarilkarbitin, C14:2, C14:1, C14, C8DC, C16:1, C16, C10DC, C18:2, C18:1, C18, C18:1OH) düzeylerinde ise tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında, anlamlı değişiklik yoktur.
9. Hastalarımızın hiçbirinde tedavi süresince hipoglisemi, kas güçsüzlüğü izlenmedi.
10. Hastaların VPA tedavisine başlamadan önce ve tedavinin 6. ayında EKO ile bakılan kalp fonksiyonları (MPİ, HR, CO, Kİ, Ao, LA, LA/Ao, IVSd, IVSs, LVIDd, LVIDs, LVPWd, LVPWs, EF, FS, VCF, SVK ) değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu.
11. VPA tedavisi öncesi ve VPA tedavisinin 6. ayında bakılan serum AST, ALT ve amonyak düzeyleri normal sınırlar içinde idi.
12. VPA tedavisi öncesi ve tedavinin 6. ayında bakılan serum AST, ALT ve amonyak düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu.

## 7. KAYNAKLAR

1. Johnston MV. The nervous system. In : Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed). Eds: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. WB Saunders, Philadelphia 2004, s:1993-2009

2. Hauser WA, Anneger JS, Kurland LT. Prevalance of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429-445.
3. Arzimanoglou A, Guerrini R, Jean Aicardi. *Aicardi's Epilepsy in children*. Third edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004, s: 1-6.
4. Menkes JH, Sarnat HB. Paroxysmal Disorders. In: Menkes JH, Sarnat HB. *Child Neurology*(6th Ed). Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2000, s: 919-1026.
5. Perucca, Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*, 2002;16:695–714.
6. S.A. Koenig, D. Buesing, E. Longin, R. Oehring, P. Haussermann and G. Kluger, et al. Valproic acid-induced hepatopathy: nine new fatalities in Germany from 1994 to 2003. *Epilepsia*, 2006;47:2027–2031.
7. Y. Ohtani, F. Endo and I. Matsuda, Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr*, 1982;101:782–785
8. M.C. Laub, I. Paetzke-Brunner and G. Jaeger, Serum carnitine during valproic acid therapy. *Epilepsia*, 1986;27:559–562.
9. M. Castro-Gago, F. Camina and S. Rodriguez-Segade, Carnitine deficiency caused by valproic acid. *J Pediatr*, 1992;120:496.
10. V. Farkas, I. Bock, J. Cseko and A. Sandor, Inhibition of carnitine biosynthesis by valproic acid in rats—the biochemical mechanism of inhibition. *Biochem Pharmacol*,1996;52:1429–1433.
11. Matsuda I,Ohtani Y. Carnitine status in Reye and Reye-like syndromes. *Pediatr Neurol*, 1986;2:90-4
12. Lheureux PE, Penalozza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity – what is the evidence? *Crit Care* 2005;9: 431–40.
13. Neely JR, Morgan HA. Relationship between carbohydrate metabolism and energy balance of heart muscle. *Ann Rev Physiol* 1974; 36: 413-459.
14. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1421-1480.
15. Christensen E, Vikre-Jorgensen J. Six years experience with carnitine supplementation in a patient with an inherited defective carnitine transport system. *Metab Dis* 1995; 18: 233-236.
16. Rebouche CJ, Paulson DJ. Carnitine metabolism and functions in humans. *Ann Rev Nutr* 1986; 6: 41-66.
17. Tahrp BR. One overview pediatric seziure disorders and epileptis syndroms. *Epilepsia* 1987;28: 36-45

18. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489- 501
19. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;22:489-501
20. Panayiotopoulos C P. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: A clinician's critical view and contribution. *Epilepsia*, 2011;52(12):2155–2160
21. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizures classification. *Epilepsia*, 1998;39: 1006-13
22. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross HJ, Van Emde Boas W, Engel J Jr, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, Nordli D Jr, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 2010; 51: 676–685.
23. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K, Tezcan S, Prevelence of epilepsy in Turkish children between the age of 0 and 16 yaers. *J Child Neural*, 2004;19(4):271-274
24. Holmes GL, Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr Res*, 2011;49:320-325
25. Leviton A, Covan LD, Epidemiology of seizure disorders in children. *Neuroepidemiology*, 1982;I:40-83
26. Stafstrom CE. Epilepsy: a review of selected clinical syndromes and advances in basic science. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006;26(8):983-1004
27. Stafstrom CE. Severe epilepsy syndromes of early childhood: the link between genetics and pathophysiology with a focus on SCN1A mutations. *J Child Neurol*, 2009;24(8 Suppl):15S-23S.
28. Sánchez-Carpintero Abad R, Sanmarti Vilaplana FX, Serratos Fernández JM. Genetic causes of epilepsy. *Neurologist*, 2007;13(6 Suppl 1):S47-51.
29. Kang JQ, Macdonald RL. Making sense of nonsense GABA(A) receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends Mol Med*, 2009;15(9):430-8.
30. Dibbens LM, Harkin LA, Richards M, et al. The role of neuronal GABA(A) receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. *Neurosci Lett*, 2009;453(3):162-5.



31. Wallace R. Mutations in GABA-receptor genes cause human epilepsy. *Lancet Neurol*, 2002; 1(4):212.
32. Teichgräber LA, Lehmann TN, Meencke HJ, Weiss T, Nitsch R, Deisz RA. Impaired function of GABA(B) receptors in tissues from pharmaco-resistant epilepsy patients. *Epilepsia*, 2009;50(7):1697-1716.
33. Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Res*, 2006; 71(1):1-22.
34. Moldrich RX, Chapman AG, De Sarro G, Meldrum BS. Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *Eur J Pharmacol*, 2003;476(1-2):3-16
35. Aroniadou-Anderjaska V, Fritsch B, Qashu F, Braga MF. Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Res*,2008;78(2-3):102-16.
36. Roshan-Milani, S, Ferrigan L, Khoshnood MJ, Davies CH, Cobb SR. Regulation of epileptiform activity in hippocampus by nicotinic acetylcholine receptor activation. *Epilepsy Res*, 2003;56(1):51-65
37. Bebin M. Pediatric partial and generalized seizures. *J Child Neurol*, 2002;17:S65-S69
38. Murphy JV, Dehkhargani F. Diagnosis of childhood seizure disorders. *Epilepsia* 1994;35: 7-17
39. Aydın K, Okuyaz C, Serdaroğlu A, Gücüyener K. Utility of Electroencephalography in the evaluation of common neurological conditions in children. *J Child Neurol* 2003; 18(6):394-6
40. Erdem A, Karataş A, Kutlu G, Savaş A, Serdaroğlu A, Bilir E. Epilepsy and surgery. *J Neurol Sci (Turkish)*, 2002;19:1-11.
41. Okuyaz Ç, Aydın K, Serdaroğlu A, Bilir E, Gücüyener K. Çocuklarda uzun süreli video EEG monitorizasyonu. *Epilepsi* 2002;8:151-155
42. Glauser TA. Advancing the medical management of epilepsy: disease modification and pharmacogenetics. *J Child Neurol*, 2002;17:S85-S93.
43. Walker MC, Sander JW. Developments in antiepileptic drug therapy. *Curr Opin Neurol* 1994;7(2):131-139
44. Pellock JM. Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United States. *Epilepsia*, 1994;35(4):11-18
45. Sidenvall R, Heijbel J, Blomquist HK, et al. An incident case control study of first unprovoked afebrile seizures in children : a population-based study of pre and perinatal risk factors. *Epilepsia*, 2001;42:1261-1267
46. Kutt H. Interactions between anticonvulsant and commonly prescribed drugs. *Epilepsia*, 1984;25:118-131

47. Brodie MJ, French JA. Treatment of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet*, 2000;356:323-329
48. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol*, 2002;22:27-39.
49. Aysun S. Yeni antikonvülzanlar. İn: *Pediatric Gelişmeler* (Eds. İ. Özalp, M. Yurdakök, T. Çoşkun). Sinem ofset , Ankara, 1999;S:925-940
50. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N England J Med* 1996;334:168-175.
51. Crumrine PK. Antiepileptic drugs selection in pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17:2S2-2S8
52. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N England J Med* 1996;334:1583-1590
53. Leppkin IE. Three new drugs for epilepsy: levatiracetam, oxcarbazepine, and zonisamid. *J Child Neurol* 2002;17:S53-S57.
54. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47:332-372.
55. Reynold's EH. Chronic antiepileptic toxicity. *Epilepsia* 1975;16:319-352
56. Porter RJ, Meldrum B, İn: Katzung BG, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*. 8th ed. McGraw Hills Co 2001; 24: 395-418
57. Kayaalp SO, Dalkara T. Antiepileptik İlaçlar. İn: Kayaalp SO, ed. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 9. baskı, 2000; 68 : 1076- 93
58. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Drugs Used to Treat Epilepsy. İn: Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. *Pharmacology*. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins 2000;15:143-150
59. Eşkazan E, Onat F. Antiepileptik İlaçlar. İn: Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M, ed(s). *Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Ders Kitabı*. Gazi kitabevi 2000;4:271-284
60. Kürekçi E, Alpay F, Taninde Ş, Gökçay E. Plasma trace element, plasma glutathione peroxidase and superokside dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1995;36:600-4
61. Fenichel GM. Paroxysmal disorders. İn: Fenichel GM, ed. *Clinical Pediatric Neurology A signs and symptoms approach*. Third ed. WB Saunders Co 1997;1:1-46
62. Wallace SJ. Çocuklarda myoklonus ve epilepsi: Valproat, etosüksimid, lamotrijin ve zonisamid ile tedavinin gözden geçirme çalışması. *Epilepsi* 1998; Res 29:147-160
63. Holmes GL, Stafstrom CE, The Epilepsies. İn: David RB, ed. *Child and Adolescent Neurology*. Mosby 1998; 8: 183-234

64. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J* 1981 ;283: 577-581
65. Anderson G. Children versus adults: Pharmacokinetic and adverse- effect differences. *Epilepsia* 2002; 43: S 53-59.
66. Bryant AE, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996;46:465-469
67. Spiller HA, Krenzelok EA, Klein Schwartz, Winter ML. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *Clinical Toxicology* 2000; 38: 755-760.
68. Verrotti A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Carnitine deficiency and hyperammonemia in children receiving valproic acid with and without other anticonvulsant drugs. *Int J Clin Lab Res* 1999;29:36–40.
69. Coulter DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol* 1991;6:7–14.
70. Opala G, Winter S, Vance C, Vance H, Hutchison HT, Linn LS. The effect of valproic acid on plasma carnitine levels. *Am J Dis Child* 1991;145:999–1001.
71. Llansola M, Erceg S, Hernández-Viadel M, Felipe V. Prevention of ammonia and glutamate neurotoxicity by carnitine: molecular mechanisms. *Metab Brain Dis.* 2002;17:389-97.
72. Virmani A, Binienda Z. Role of carnitine esters in brain neuropathology. *Mol Aspects Med.* 2004;25:533-49.
73. Gulewitsch VS, Krimberg R. Zur Kenntnis der Extraktionsstoffe der Muskeln. 2. Mitteilung über das Carnitin. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem.* 1905; 45: 326–30.
74. Fraenkel G, Friedmann S. Carnitine, In: Harris RS, Marrian GF, Thilmann KV. (eds), *Vitamins and hormones Academic Press, London* 1957;75: 73–118.
75. Harmeyer J. The physiological role of L-carnitine. *Lohninger Information* 2002; 27: 1.
76. Fritz IB. The effects of muscle extracts on the oxidation of palmitic acid by liver slices and homogenates. *Acta Physiol Scand* 1955; 34: 367–85. (76 nolu referanstan alınmıştır).
77. Engel AO, Angelini C. Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy, - a new syndrome. *Science* 1973; 179: 899–902.
78. Monograph. L-carnitine. *Altern Med Rev* 2005;10: 42-50.
79. Calabrese V, Giuffrida Stella AM, Calvani M, et al. Acetylcarnitine and cellular stress response: roles in nutritional redox homeostasis and regulation of longevity genes. *J Nutr Biochem* 2006;17: 73-88.

80. Önel S. Yağ asidi oksidasyon bozukluklarının tanı ve taramasında ardışık kütle spektrometrisi. *Katki Pediatri Dergisi* 2008;30(1):151-166
81. Stieger B, O'Neil B, Krähenbühl S. Characterization of L-carnitine transport by rat kidney brush-border-membrane vesicles. *Biochem J* 1995; 309: 643-647.
82. Rebouche CJ, Mack DL. Sodium gradient-stimulated transport of L-carnitine into renal brush border membrane vesicles: kinetics, specificity, and regulation by dietary carnitine. *Arch Biochem Biophys* 1984; 235: 393-402.
83. Coşkun T. Karnitinin klinik önemi ve uygulamaları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1996;27: 68–71
84. Guzman M, Gelen MJH. Short term regulation of carnitine palmitoyltransferase activity in isolated rat hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 151:781–7.
85. Frischman WH. *Cardiovascular pharmacotherapeutic* (2nd ed). Mc Graw Hill Press, New York 1997.
86. Paulson DJ. Carnitine deficiency induced cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998; 180: 33–41.
87. Novak M. Carnitine in perinatal metabolism of lipids, In: Ferrari R, DiMauro S, Sherwood G (eds), *L-carnitine and its Role in Medicine: From Function to Therapy* (2nd ed) Academic Press, London and New York 1992: 104–12
88. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85: 1093-129
89. Broderick TL. Hypocarnitinaemia Induced by Sodium Pivalate in the Rat is Associated with Left Ventricular Dysfunction and Impaired Energy Metabolism. *Drugs R D* 2006;7(3): 153-161
90. Lysiak W, Lilly K, Toth PP, et al. Effect of concentration carnitine on acetylcarnitine production in rat heart mitochondria oxidizing pyruvate. *Nutrition* 1998;4:215-9
91. Broderick TL, Quinney HA, Lopaschuk GD. Carnitine stimulation of glucose oxidation in the fatty acid-perfused isolated working rat heart. *J Biol Chem* 1992;267:3758-63
92. DiDonato S, Garavaglia B, Rimoldi M, Carrara F. Clinical and biomedical phenotypes of carnitine deficiencies In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G (eds.), *L-Carnitine and its role in medicine: From function to therapy* Academic Press, London 1992:81- 98.
93. El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (eds), *GeneReviews* (online). Seattle, University of Washington; 1993 available from: [URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551/)

94. Koizumi A, Nozaki J, Ohura T et al. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Hum Mol Genetics* 1999; 8: 2247–54.
95. Kasper EK, Agema WRP, Hutchins GM, et al. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 586- 90.
96. Manolio TA, Baugman KL, Rodeheffer R, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1458- 66.
97. Bilgiç A, Özbarlas N, Özkutlu S, et al. Cardiomyopathies in children: Clinical, epidemiological and prognostic evaluation. *Jpn Heart J.* 1990;31: 789- 97.
98. Venugopalan P, Agarwal AK, Worthing A. Chronic cardiac failure in children due to dilated cardiomyopathy: Diagnostic approach, pathophysiology and management. *Eur J Pediatr.* 2000;159: 803- 10. Review. Erratum in: *Eur J Pediatr* 2001; 160:266.
99. Ishikawa Y, Bach JR, Minami R, et al. Cardioprotectin for Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J* 1999; 137:895- 902.
100. Marin-Garcia J, Ananthakrishnan R, Godenthal MJ, et al. Mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of children with cardiomyopathy. *Pediatrics* 1999; 103: 456- 9
101. Constantinou J, Irvin F. Soluble interleukin- 2 receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1995; 91: 631- 4.
102. Pierpont MAM, Breningstall GN, Stanley CA, et al. Familial carnitine transporter defect: A treatable cause of cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 2000; 139: 96- 106
103. Rodheym SM, Rathiff NB, Young JB. Cardiomyopathy and myocardial failure. In: Califf RM, Isner JM, et al (eds) *Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia, Lippincott-Raven 1997: 2215- 46
104. Köse H, Çil E. Çocuklarda Dilate Kardiyomiyopati *Güncel Pediatri* 2005 ; 3 : 70- 73
105. Güzelsoy D, Okay T, Binak K, sol ventrikülün incelenmesinde ekokardiyografi, teknik kardiyoloji 2. baskı, İstanbul 2001; 1 : 59- 76
106. Arthur E. Weyman. Left ventricle I: General considerations. 2nd ed. Philadelphia Lea & Febiger *Principles and practice of echocardiography*:1994; 20: 575- 605
107. Catherine M. Otto, MD. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular systolic function. *Textbook of clinical echocardiography*, 3rd ed. USA, Seattle Washington 2000; 5:100-20
108. Harvey Feigenbaum, MD, echocardiographic evaluation of cardiac chambers, *echocardiography*: 5th ed. Philadelphia Lea & Febiger 1994; 3: 134- 51

109. Arthur E. Weyman. Interatrial and interventricular septa, Principles and practice of echocardiography. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger . 1994; 29: 934- 46
110. Joe K. Oh, James B. Seward, A. Jamil Tajik. Assessment of ventricular systolic function, the echo manuel. Second edition. Philadelphia 1999; 4: 37- 57
111. Norman H. Silverman, Quantitative methods to enhance morphological information using M-Mode, Doppler and cross-sectional ultrasound, pediatric echocardiography 1992; 2: 35- 109
112. Navin C. Nanda, MD, Fundamentals and equipment, Doppler echocardiography. Second ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993; 1:3-43
113. Snider A, Ritter S (Ed. H. D. Allen), Doppler echocardiography. "Moss and Adam's Heart disease" Lippincot and Willkins, Philadelphia 2001:235-63
114. Güzelsoy D, Okay T, Binak K, sol ventrikülün incelenmesinde ekokardiyografi, teknik kardiyoloji 2. baskı, İstanbul 2001; 1: 117-148
115. Auslender M. Pathophysiology of pediatric heart failure. Prog Ped Cardiol 2000; 11: 175- 84.
116. Dreyer WJ, Fisher DJ. Clinical recognition and management of chronic heart failure. In: The Science and Practice of Pediatric Cardiology Volume II. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds) 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 2309- 28.
117. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur. Heart J 2001; 22(17): 1527- 60.
118. Talner NS. The physiology of congenital heart disease. In: The Science and Practice of Pediatric Cardiology Volume II. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds) 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 1107- 18
119. Cahill JM, Horan M, Quigley P, Maurer BJ, McDonald K. Doppler-echocardiographic indices of diastolic function in heart failure admissions with preserved left ventricular systolic function. Eur J Heart Failure 2002; 4: 473- 8. 59
120. Anil M, Helvacı M, Ozbal E, Kalenderer O, Anil A Berna, Dilek M. Serum and muscle carnitine levels in epileptic children receiving sodium valproate. J Child Neurol 2009;24:80-86
121. Werner T, Treiss I, Kohlmüller D, Mehlem P, Teich M, Longin E, et al. Effect of valproate on acylcarnitines in children with epilepsy using ESI-MS/MS. Epilepsia 2007;48:72-6

122. Castro- Gago M, Eiris-Puñal J, Novo Rodríguez MI, Couceiro J, Camiña F, Rodríguez-Segade S. Serum carnitine levels in epileptic children before and during treatment with valproic acid, carbamazepine, and phenobarbital. *J Child Neurol* 1998;13:546–9
123. Riva R, Albani F, Gobbi G, Santucci M, Baruzzi A. Carnitine disposition before and valproate therapy in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:184-187
124. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev* 2006;28:358-65
125. Silva MF, Selhorst J, Overmars H, et al. Characterization of plasma acylcarnitines in patients under valproate monotherapy using ESI-MS/MS. *Clin Biochem* 2001a;34:635-8
126. Hirose S, Mitsudome A, Yasumoto S, Ogawa A, Muta Y, Tomoda Y. Valproate therapy does not deplete carnitine levels in otherwise healthy children. *Pediatrics* 1998;101(5):E9
127. Fung EL, Tang NL, Ho CS, Lam CW, Fok TF. Carnitine level in Chinese epileptic patients taking sodium valproate. *Pediatr Neurol* 2003;28:24-7.
128. Silva MF, Jakobs M, Duran M, De Almeida IT, Wanders RJ. Valproate induces in vitro accumulation of long-chain fatty acylcarnitines. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2001b; 73:358-361
129. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome and implications. *Pediatrics* 2003;111:1399-1406.
130. Cansu A, Serdaroglu A, Biberoglu G, Tumer L, Hirfanoglu TL, Ezgu FS, Hasanoglu A. Analysis of acylcarnitine levels by tandem mass spectrometry in epileptic children receiving valproate and oxcarbazepine. *Epileptic Disord* 2011; 13(4): 394-400

