

153823

TC
ÇALIŞMA VE SOSYAL GÜVENLİK BAKANLIĞI
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU BAŞKANLIĞI
SAĞLIK İŞLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
ANKARA ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM HASTANESİ

Klinik Şefi: Doç. Dr. FATMA NUR ÇAKMAK

TEDAVİ DOZUNDA SODYUM VALPROATIN HEMATOLOJİK ETKİLERİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

DR.RIZA TANER BARAN

ANKARA
2000

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL METOD.....	27
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	34
ÖZET	39
KAYNAKLAR.....	40

GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, eski çağlardan beri bilinen çocuk nörolojisinin en önemli kronik hastalıklarından birisidir. Dünyada tüm toplumlarda görülme oranı binde 4-5'dir. Son yıllarda modern çocuk nörolojisindeki gelişmeler nedeniyle epilepsinin tanı ve tedavisinde önemli adımlar atılmıştır (1).

Epilepsi, ilaç ve diğer yaklaşımlar ile %50-60 oranında kesin tedavi edilebilmektedir. Epilepsinin tedavisinde kullanılan ilaçlar nedeni ortadan kaldırmaktan daha çok nöbeti önlemeye yöneliktir. Son 20 yılda kullanıma giren antiepileptik ilaçlardan biri olan valproik asit, tonik, klonik, myoklonik, generalize tonik-klonik ve absans tipinde generalize nöbetler yanında parsiyel nöbetlerde etkilidir. Antiepileptik tedavide çok sık başvurulmuş ilaç olmasına rağmen yan etkileride fazladır. En korkulan yan etkisi karaciğerde yağlanma ile giden Reye sendromuna benzeyen klinik tablodur. Mitokondrial enzim eksikliği olan hastalarda bu risk çok fazladır (1). Valproik asitin bilinen yan etkilerinden birisi de hematolojik toksisitesidir. Hematolojik toksisitenin yüksek serum konsantrasyonlarında olduğu bildirilmiştir. Trombositopeni, lökopeni, İmmün hemolitik anemi, geçici eritroid aplazi, kemik iliği supresyonu ve makrositoz rapor edilmiştir (2-13).

Bu çalışmada tedavi dozunda valproik asit başlanan epileptik hastaların izlemi sırasında trombosit sayısı ve makrositoz yönünden değişiklik gösterip göstermediği araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

EPİLEPSİ

Çocukluk çağının en önemli kronik nörolojik hastalıklardan biri olan epilepsi,merkezi sinir sisteminin kortikal yada subkortikal bölümlerinde yer alan nöron kümelerinin fokal veya generalize elektriksel deşarjlarıyla ortaya çıkan paroksizmal semptomlar kompleksidir. Anormal elektriksel boşalımın beyindeki lokalizasyonuna göre değişik tipte epileptik nöbet semptomları ortaya çıkar (14).

Epilepsi M.Ö 350 yılında Hipokrat tarafından tanımlanmıştır.19. yüzyıl ortalarında John Huglings Jackson'ın çalışmalarıyla modern epilepsi kavramı gelişmiştir. J.H.Jackson;bir nöbeti gri cevherde ani, aşırı, hızlı elektriksel deşarj olarak tanımlamıştır. Govers ise değişik epilepsi formlarının klinik bulguları, tedavi ve prognozu hakkındaki bilgilere katkıda bulunmuştur (15-17).

Epilepsi dünyada tüm toplumlarda binde 4-5 oranında görülür. Hastaların % 60'ı 0-9 yaş arasında ortaya çıkar. İnsidans 0-9 yaş arasındaki çocuklarda % 0.5-0.7'dir.Aynı yaş grubunda prevalans 100.000' de 6.2 olup erkeklerde biraz daha yüksektir. Yaş ilerledikçe morbidite azalır (18).

1857' de potasyum bromid, 1912' de fenobarbital,1938' de fenitoin,1950-60 yıllarında benzodiazepinler,etosüksimid ve valproik asit,1974'de karbamazepin ve primidon epilepsi tedavisinde kullanıma girmiştir (18,19).

Son 30 yılda değişik antiepileptik ilaçlar geliştirilmiştir. Epilepsinin tiplerinin ayırt edilmesi ,transmitter substansların keşfi, konvülziyonların fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması, elektrofizyolojik tanı yöntemlerinin geliştirilmesi sayesinde %50-60 oranında şifa sağlanmaktadır (18).

Epilepside Nörokimyasal Temel

Epilepside biyokimyasal bozukluğu kesin olarak belirlemek zordur ancak beyinde eksitatör ve inhibitör süreçler arasındaki dengesizliğin esas rol oynadığı açıktır.

Değişik ilaçlarla indüklenen nöbetler sırasında oksijen tüketiminde ve serebral kan akımında artış olduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir. Oksijen tüketimini karşılamak için trikarboksilik asit siklusunda artış olmaktadır. Nöbetin devamı NADH artışıyla ilişkilidir (19).

Bikarbonat,astrositlerde potasyum bağımlı volüm artışına yol açar. Karbonik anhidraz,bikarbonat oluşumunda rol alan bir enzimdir. Asetolozolamid bu enzimi inhibe ederek epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır (19,20).

Nöbet aktivitesi boyunca glükoz tüketimi artar (19).

Sinapslar arasında iletiyi sağlayan nörotransmitterler konvülziyon patogeneğinde önemli rol oynar. Nöronlar arasında iletiyi sağlayan pek çok inhibitör ve eksitatör nörotransmitterler vardır. Eksitatör nörotransmitterler; asetilkolin, glutamat ve aspartattır. İnhibitör olanlar; gamaaminobütirik asit(GABA),glisin, noradrenalin, dopamin serotonin ve taurindir.

Merkezi sinir sisteminin en önemli inhibitör nörotransmitteri olan GABA'nın etkisinin azalması epileptik deşarj meydana getirmekte ve nöbet oluşmaktadır (18,21).

Konvülziyonlarda GABA'nın postsinaptik membrana bağlanarak membranın klor iyonuna geçirgenliğinin değişmesine,hücre içine daha fazla klor iyonu girmesine ve postsinaptik nöronun hiperpolarize olmasına neden olarak etkili olduğu düşünülmektedir (21).

GABA metabolizmasını etkileyen ilaçlar prokonvülzan veya antikonvülzan etki gösterirler (19,20).

Epilepside Sınıflandırma

Epilepside sınıflandırma çalışmaları yüzyılı aşkın bir süredir devam etmektedir. Uluslar arası epilepsiyle savaş derneğinin(ILAE)1989 yılında yaptığı sınıflama tüm epilepsi tiplerini içermeyi öngörmüştür. (Tablo 1)

**Tablo I: Epilepsilerin epileptik sendromların ve bunlara bağlı
konvülziyonların 1989 uluslar arası sınıflandırması**

1. Lokalizasyonuna bağlı (fokal,lokal,parsiyel) epilepsi ve sendromlar
 - 1.1 İdiopatik (yaşa bağlı başlama)
Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
Oksipital paroksizmal çocukluk çağı epilepsisi
Primer okuma epilepsisi
 - 1.2 Semptomatik
Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsialis kontinüsü
Belirli aktivasyon yöntemleri ile uyarılabilen epilepsiler
Temporal, frontal, parietal, oksipital lob epilepsileri
 - 1.3 Kriptojenik epilepsiler
2. Generalize epilepsiler ve sendromlar
 - 2.1 İdiopatik epilepsiler(yaşa bağlı başlama- yaş sırasına göre)
Selim familyal yenidoğan konvülziyonları
Selim yenidoğan konvülziyonları
Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi
Çocukluk çağı absans epilepsisi(piknolepsi)
Juvenil absans epilepsisi
Juvenil miyoklonik epilepsi (impulsive petit mal)
Uyanırken gelen generalize tonik- klonik konvüzyonlu epilepsi
Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılabilen epilepsiler
Diğer generalize idiyopatik epilepsiler
 - 2.2 Kriptojenik veya semptomatik epilepsiler
West sendromu (infantil spazm)
Lennox-Gastaut sendromu
Miyoklonik astatik konvülziyonlu epilepsi
Miyoklonik absanslı epilepsi
 - 2.3 Semptomatik
 - 2.3.1 Nonspesifik etyoloji
Erken miyoklonik ensefalopati
Supresyon bürstlü erken infantil epileptik ensefalopati
Diğer semptomatik generalize epilepsiler
 - 2.3.2. Spesifik sendromlar
3. Fokal veya generalize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar
 - 3.1. Fokal ve generalize konvüzyonlu epilepsiler
Yenidoğan konvüzyonları
Süt çocuğunun ciddi miyoklonik epilepsisi
Yavaş dalgalı uyku esnasında devamlı diken dalgalı epilepsi
Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
Diğer sınıflandırılmayan epilepsiler
4. Özel sendromlar
 - 4.1. Duruma bağlı konvülziyon
Febril konvülziyonlar
Akut toksik veya metabolik nedene bağlı konvülziyonlar
 - 4.2 İzole konvülziyon veya status epileptikus

Bu tabloda belirtildiği gibi ILAE sınıflandırmasında değişik subgruplar içeren üç büyük epilepsi türü vardır (22).

- I. Parsiyel epilepsiler
- II. Generalize epilepsiler
- III. Sınıflandırılmayan epilepsiler

Parsiyel Epilepsiler

Klinik gözlem ve EEG ile atağın orjini tespit edilebilir. Parsiyel nöbetler şuur kaybı olmadığı zaman basit, şuur kaybı olduğu zaman kompleks olarak tanımlanır. Basit parsiyel nöbetler kompleks parsiyel nöbetler içine girebilir ve bunların her ikisinde sekonder generalize nöbetlere dönüşebilir (23,24).

Basit ve kompleks parsiyel nöbetler temporal, frontal, parietal, oksipital lob gibi kaynaklandıkları farklı bölgelere göre değişik klinik bulgu ve EEG değişiklikleri gösterebilirler (23,24).

Basit parsiyel tipte, anormal deşarjların yayılımı en azdır. Bilinç ve uyanıklık korunmuştur, hasta atağı detaylı olarak tarif edebilir.

Kompleks parsiyel nöbetlerde lokalize başlangıçlıdır. Deşarjlar daha fazla yayılır, hemen daima limbik sistemde içerir ve genellikle bilateralidir. Çoğunlukla nöbetlerin kaynağı temporal bazı vakalarda ise frontal ve oksipital loblardan çıkar. Dudak şapırdatma, yutkunma, diş gıcırdatma veya uygunsuz motor aktiviteler gibi otomatizma olarak adlandırılan davranışlar

gösterebilirler. Hastalar postiktalde konfüze ve dezoryantelerdir.30-120 sn. sonra normal bilinç düzeyine ulaşırlar (15,16,20).

Generalize Epilepsiler

Klinik belirtileri her iki hemisferin eş zamanlı etkilendiği izlenimini veren ve EEG belirtilerinin de eş zamanlı bilateral olduğu nöbetlerdir. Başlıca iki tipi vardır.

1.İdiopatik generalize epilepsiler:Başlangıcı yaşa bağlıdır. Konvülziyon generalize olarak başlar. Nöbetler kısa ve uzun süreli bilinç kaybı,generalize tonik klonik,myoklonik veya atonik hareket bozukluğu ile karakterizedir. EEG’ de generalize, bilateral senkronize ,simetrik deşarjlar bulunur. Bu nöbetler çoğu kez spontan olarak, bazende fotik yada hiperventilasyon stimulasyonları ile aktive olurlar (22,24,25).

2.Semptomatik generalize epilepsiler:Sıklıkla çocukluk çağı ve süt çocukluğu döneminde görülür. Nöbetler sıklıkla myoklonik jerkler,tonik konvülziyon ,atonik konvülziyon ve atipik absans şeklinde olabileceği gibi tek tipte de olabilir. Genellikle diffüz spesifik veya nonspesifik ensefalopatinin klinik, nöropsikolojik ve nöroradyolojik bulguları görülür. Nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkmışsa EEG belirtileri daha irregüler, hastanın klinik belirtileride atipik ise semptomatik epilepsi olarak adlandırılır. İnteriktal EEG anormallikleri idiyopatik generalize epilepsilerden farklıdır. Burst-supresyon,hipsaritmi,yavaş diken dalgalar veya generalize hızlı ritimler görülür (22,25).

Generalize epilepsiler konvülzif veya non konvülzif klinik görünüm verirler. Konvülzif nöbetlere örnek myoklonik tonik,klonik nöbetler;nonkonvülzif nöbetlere örnek de tipik absans nöbetleridir. Primer generalize nöbetlerin ortalama % 15'ini absans nöbetleri, geri kalanıda grandmal şeklinde seyreden tonik klonik nöbetler, az bir kısmınıda myoklonik atonik ve akinetik nöbetler oluşturur.

3.Fokal veya generalize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar:Hastalarda fokal ve generalize konvülziyonların her ikisinde bulunduğu veya birbirinin arkasına oluştuğu,EEG' de fokal ve generalize konvülziyon deşajlarının her ikisinde bulunduğu durumlarda nöbetlerin fokal yada generalize olduğu ayırt edilemez.

Tedavi

Epilepside eski çağlardan beri çeşitli tedavi şekilleri denenmiştir. Epilepsi nedenleri tam olarak anlaşılamadığından tedavi nedeni ortadan kaldırmak yerine nöbetleri önlemeye yöneliktir (39).

Bazı nöbet tiplerine özgü antikonvülzif ilaçlar bulunur ancak nöbet tipine uygun ilaç geliştirilememiştir. Bu yüzden epilepsi tedavisinde şema verilmesi mümkün değildir (16).

Tedaviye başlamadan önce kar-zarar oranı iyi düşünülmelidir. Yan etkisi az olacak şekilde terapötik sınır oluşturacak tek antiepileptik ilaç verilmelidir. Etkin olan en düşük doz kullanılmalıdır.

Antiepileptik ilaçların terapötik indeksleri düşüktür ve toksiteleri nadir değildir. Antiepileptik ilaçlar (AED) ile tedavide ilaçların kan düzeyleri ile terapötik etkileri arasında yüksek oranda ilişki vardır. Bu ilaçların farmakokinetikleri içinde geçerlidir. Kan düzeyleri takibi karbamazepin ve valproik asit tedavisinde değerlidir. Bu ölçümler hem hastanın tedaviye uyumu için hem de klinik toksisite tablosunun izlenmesinde yol göstericidir (20,27).

Yapılan tüm ilaç tedavilerine rağmen epilepsilerin yaklaşık % 20-35'i tekli ilaç tedavisine dirençlidir (28-30).

Geri kalan hastaların % 40-50'si ikinci ilaç tedavisine cevap verir. Hastaların % 15-20'si cerrahi ile tedavi edilmektedir (30).

Antikonvülzan ilaç başlanacak hastada epilepsi tanısının kesinleştirilmesi gerekir. Bunun için iyi bir hikaye alınmalı, nöbet gözlenmeli, EEG, provakasyonlu EEG ve EEG monitorizasyonu gibi yöntemler kullanılmalıdır. Böylece uygun ilaç seçimi yapılabilir ve epilepsi benzeri durumlar tespit edilebilir. İlk kez nöbet geçiren hastalarda tekrarlama riski %20-30 olduğundan ilaç başlanmaması olguların %70-80 ' ini uzun süre ilaç almaktan koruyacaktır (1,26).

Günümüze kadar epileptik aktivitenin oluşmasını önleyecek ilaçların geliştirilememiş olmasına karşın , nöronların uyarılma gücünü azaltan veya epileptik aktivitenin yayılımını engelleyen antikonvülzanlardan yararlanılmaktadır. Kullanımdaki ilaçlar nöbet kontrol gücü , etkinlik süresi, etkinliğin kalıcılığı ve etkin olduğu nöbet tiplerinin sayısı dikkate

alınarak major ve minor antikonvülzanlar olmak üzere iki başlık altında toplanırlar. Bunlara yeni antikonvülzanlar ve antikonvülzan olmadıkları halde nöbet kontrolünde etkin olan diğer ilaçlarında eklenmesi yerinde olur.

Major İlaçlar: Fenobarbital, Difenilhidantoin , Karbamazepin ve Valproik asit.

Minör İlaçlar: Diazepam, Klonazepam, Lorazepam, Klobazam, Etosüksimid ve Sultiam.

Yeni Antikonvülzanlar: Vigabatrin, Gabapentin, Lamotrijin, Felbamat, Zonizamid.

Diğer ilaçlar: Adrenokortikotrop hormon, Asetolozamid, B6 vitamini, Flunarizin ve Gamaglobülin.

Antikonvülzan etkilerini başlıca 3 yolla gösterirler.

1. Sodyum ve kalsiyum akımlarının baskılanması ile tekrarlayıcı ateşlemeyi etkileme :Fenobarbital, Difenilhidantoin, Karbamazepin, Valproik asit, Şüpheli olanlar Gabapentin, Lamotrijin, Felbamat.

2. GABA aracıyla olan akımlarının baskılamayı güçlendirme: Fenobarbital, Benzodiazepinler, Vigabatrin, Valproik asit.

3. N-Metil aspartat ve glutamat yoluyla olan sinaptik aktivasyonu azaltma:Lamotrijin, MK-801(klinik değerlendirme yeterli değil), Felbamat (1).

Fenobarbital

Kullanılan en eski antikonvülzan ilaçtır. Nöron üzerindeki GABA-benzodiazepin reseptör kompleksi üzerindeki barbiturat bağlanma yerini aktive ederek inhibisyon sağlar. GABA'erjik iletiyi arttırırlar. Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederler,sinaptozomlarda nörotransmitter salınımını önler. Eksitator aminoasit reseptörlerinde inhibisyon yapar,voltaj bağımlı potasyum akımlarını kuvvetlendirerek tekrarlayıcı aksiyon potansiyeli ateşlemelerini inhibe eder.

Generalize tonik –klonik ve parsiyel epileptik nöbetler yanında febril konvülziyon, nefes tutma, status epileptikusta kullanılabilir. Absans, atonik ataklar veya infantil spazm gibi generalize nöbetlerdeki etkinliğine dair deliller azdır (20,27,31,32).

Yarı ömrü 3-5 gündür. Çocuklarda 37 saat, erişkinlerde 72 saat, yenidoğanda 115 saattir. Günlük doz 6 yaşından küçükler için 5 mg/kg/gün, büyükler için 3 mg/kg/gün iki doza bölünmüş olarak verilir.

Yan etkisi,nistagmus, sedasyon, irritasyon, ataksi, hiperaktivite, döküntü, hipoprotrombinemi, megaloblastik anemi, osteomalazidir.

Primidon

Fenobarbitalin dezoksi türevidir. Yarı ömrü biraz daha kısa, sedasyon tipi yan etkileri daha belirgindir. Parsiyel ve generalize tonik klonik nöbetlere etkilidir. Günlük doz 7-12 mg/kg dır.Bir veya ikiye bölünmüş dozda verilir (20,27,31).

Fenitoin

1938 yılında tanıtılan en eski nonsedatif antiepileptik ilaçtır. Parsiyel ve tonik klonik nöbetlere etkilidir. Postsinaptik membranda inhibitör iyonların (klor, potasyum)akımını arttırdığı eksitator iyonların (sodyum,kalsiyum) akımını azalttığı sodyum potasyum bağımlı sodyum pompasını inhibe ettiği bilinmektedir (20,27,31).

5-8 mg/kg dan 2 dozda verilir. Tedavi edici kan seviyesi 10-20 mg/ml dir. Yan etkileri; gingiva hipertrofisi(%20), vestibuloserebellar yan etki, allerjik belirtiler (ilk on gün içinde), folik asit eksikliğine bağlı anemi(enaz 5 yıl tedavi alan hastalarda), D vitamini eksikliği, gastrik irritasyondur.

Karbamazepin

1974' de ABD ' de ilk olarak kullanılmaya başlanmıştır. Antikonvülzan etkisi nöron membranında Na kanallarını bloke etmesiyle ortaya çıkar. Kimyasal yapı trisiklik antideprasanlarla ilişkilidir.20-30 mg/kg dozunda 2-3 dozda kullanılır. Stabil kan düzeyine 7-8 günde ulaşılır.

Psikomotor epilepside ilk seçilecek ilaç olup diğer generalize tonik klonik epilepsilerde de kullanılabilir.

Belirgin olarak mikrozomal enzim indüksiyonu yapar. Fenitoin,primidon,valproik asit ,klonazepam gibi ilaçların klirensini arttırıp,yarı ömrünü ve kan düzeyini azaltır (20,27,31).

Yan etkileri; lökopeni, anemi, pansitopeni, sedasyon, ağız kuruluğu, kusma, hepatotoksisite, karın ağrısı ,nistagmus, ataksidir. Bu yan etkiler ilacın etkin doza yavaş yavaş ulaşılması ile azalır, ilacın kesilmesi ile düzelir.

Karbamazepin tedavisinin başlangıcında ilk 2 ay her hafta, daha sonra 3 ay aralarla kan sayımı yapılmalı, 3 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir (1,33,34).

Etosüksimid

Absans nöbetlerine etkili olup ilk seçilecek ilaçtır. Generalize olan nöbetlere faydasızdır.Talamik nöronlarda T- tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek etki gösterir.15-35 mg/kg dan 2 dozda verilmektedir (20,27,31).

Benzodiazepinler

Klonazepam: Özellikle post ardışık myoklonik absans nöbetlerine etkilidir. Etki süresi uzundur. Yarılanma ömrü 18-50 saattir. Tedaviye başlama dozu 0.01-0.03 mg/kg dır. Maximum doz 0.1-0.2 mg/kg dır. Yan etkileri; uyuşukluk dizartri, nistagmus olmasıdır. Tedavi ani kesildiğinde status oluşabilir.

Diazepam: Damar içi verildiğinde en kısa sürede etki eden ve nöbet kontrolü yüksek olan antikonvülzandır. Yenidoğan dönemi dışında status epileptikus tedavisinde ilk seçenek olan ilaçtır.

Yeni Antiepileptikler

Gabapentin: Yapı olarak GABA' ya benzerlik gösterir. Beyinde GABA düzeylerini arttırarak GABA' erjik iletiyi arttırır.3-4 dozda verilmelidir. En

büyük avantajı diğer ilaçlarla etkileşmemesidir. Bazı SSS yan etkileri ve allerjik döküntüler olabilir. 12 yaş üzerinde kullanılır. Günde üç kez 100 mg olarak kullanılır (27,35).

Vigabatrin: GABA transaminazın spesifik ve irreversibl inhibitörüdür. GABA'erjik etkiyi artırır. Kompleks parsiyel epilepside etkilidir. Bunun yanında myoklonik, atonik, absans, tonik nöbetlerden bir veya birkaçının birlikte olduğu primer generalize epilepsilerdede etkili olduğu bildirilmiştir. Günlük dozu 40-80 mg/kg dır.

Okskarbazepin :Karbazepinin keto analogudur. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek etki gösterir. İlaç verildikten 6 saat sonra pik yapar.

Lamotrigine: Sinir uçlarından glutamat ve aspartat eksitatör nörotransmitterlerin salınımını bloke ederek sodyum kanallarının inaktivasyonunu uzatır. Bir feniltiazin derivesidir. Biyoyararlanımı % 100 dür. 2-15 mg/kg/ gün olarak tek dozda verilir.

Felbamat: Bir dikarbonattır. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke eder. GABA cevabını güçlendirir,eksitatör iletiyi azaltır. Günlük dozu 15-45 mg/kg dır (27,35).

Zonizamid: Dirençli parsiyel ve sekonder generalizasyonlu tonik klonik nöbetlere etkilidir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarının inhibisyonu,T-tipi kalsiyum kanallarının blokajı ve karbonik anhidraz inhibisyonu ile etki eder.

Yan etkilerinin ciddiyeti kullanımını sınırlamaktadır. Günlük dozu 8-15 mg/kg dır (27,35).

Valproik Asit ve Sodyum Valproat: Valproat (di-n propyl acetate; n-propylpentanoate) valproik asit, benzer şekilde sodyum valproate; sodyum hidrojen kompleksi (semisodyum valproat) veya amid ön ilaç (valproamide) olarak tanımlanmıştır. Antikonvülzan etkisi 1961 yılında tesadüfen bulunmuştur. Valproat , 1882 yılında Burton tarafından sentez edilmiş fakat yıllar boyu organik bir solvent olarak kullanılmıştır.

Kimyasal yapısı $(CH_3-CH_2-CH_2)_2-CHCOOH$ dır. Valproik asit suda tamamen çözülür ve PKa 4.95' de etkilidir.

Farmakokinetik ve Emilim: Valproat genellikle oral alınır. Oral alındığında biyoyararlanımı hemen hemen tama yakındır. Hızla absorbe olur ve pik plazma seviyesini ilaç alındıktan 3 saat sonra yapar. Enterik kılıflı ilaç yiyeceklerle beraber alındığında emilimi gecikir (36,37).ilacın intravenöz formu tanımlanmıştır.

Dağılım:Valproik asitin pKa sı 4.95 dir. Fizyolojik plazma Ph sında tamamiyle iyonizedir (38).

Valproik asitin 20-60 mg/l konsantrasyonunda plazma proteinlerine bağlanma oranı %95, 80 mg/l konsantrasyonunda %92, 145 mg/l nin üzerinde %80 dir. Valproat' ın plazma proteinlerine bağlanması yaşlılıkta, geç hamilelikte ve üremide azalır (39).

Göz yaşında valproat konsantrasyonu plazmadaki gibidir fakat BOS' taki konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur. Tükürükteki konsantrasyonu ilacın simültane plazma konsantrasyonu ile korelasyon göstermez (40).

Metabolizma ve Eliminasyon:

Valproik asitin yarılanma ömrü 8-16 saat arasındadır. Enzim indükleyen ilaçlarla birlikte kullanıldığında yarı ömrü azalır (20,38).

Valproik asit karaciğerde metabolize olur. İnsanda valproik asit için 5 metabolik yol bulunmuştur.

1. Glukuronidasyon
2. Beta oksidasyon
3. Omega oksidasyon
4. Omega1 oksidasyon
5. Omega 2 oksidasyon

Valproat'ın %1-3 kadarı idrardan metabolize olmadan atılır (20,38).

Metabolizmanın ana alternatif yolu yağ asiti beta oksidasyonudur. Bu yolla kreps siklusuna girer. Beta oksidasyonun başlıca üriner eksresyon ürünü 3 okso valproattır ve ilaç dozu arttıkça idrardaki rölatif miktarı düşer. Glukuronid konjugasyon ve beta oksidasyon ile valproat atılımı ters orantılıdır ve ilaç dozuna bağımlıdır. Beta oksidasyon yolunda ilk metabolit 2-en-valproattır ve antikonvülzan özelliği vardır (41).

İlacın çeşitli minor metabolitleri vardır. Bunlar molekülün w veya w1 oksidasyonu gama veya delta dehidrogenasyonu ile oluşur.

Valproat için doza bağı klirens (lineer farmakokinetik) bildirilmiştir. Ancak daha yüksek dozlarda artmış valproik asit klirensi (nonlineer farmakokinetik) de gözlenmiştir (20,42).

Valproat klirens değerleri 0.008-0.03 l/kg/sa arasındadır. Çocuklarda erişkinlere oranla daha yüksektir. Valproat klirensi çoklu antikonvülfiz kullananlarda monoterapi olarak valproat kullananlara oranla daha yüksektir (43).

İlacın plazma proteinlerine bağlanmasını yaş, albümin düzeyleri, serbest yağ asiti düzeyi, total plazma konsantrasyonu etkileyebilir. Yaşlı hastalarda serbest valproik asit düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Ancak plazma ilaç konsantrasyonu aynıdır. Bu karaciğer metabolizmasının azaldığını gösterir. Doz, klinik cevaba ve total plazma ilaç konsantrasyonun takibine göre düzenlenir (42).

Farmakodinamik

Biyokimyasal etki: Valproat GABA transaminazı (çok etkili) ve süksinik semialdehit dehidrogenazı inhibe eder. Bunlar GABA metabolizmasının süksinata kadarki aşamalarında kullanılan iki enzimdir. Enzimlerin inhibisyonu ile valproat, beyin GABA konsantrasyonunu yükseltir (44).

Bununla beraber artmış beyin GABA seviyesi ile nöbetlere karşı koruyuculuk arasındaki ilişki epilepsili farklı deney hayvan modellerinde belirgin değildir.

İlaç, membran potasyum geçirgenliğini arttırabilir. Fakat bu etki için klinikte kullanılan dozdan daha yüksek valproat konsantrasyonu gereklidir. Valproat ve 2-en metaboliti T- tip nöronal kalsiyum kanalını bloke edici etki gösterir (45,46).

Artan GABA konsantrasyonu hipokampus ve neokorteksteki epileptik oluşumu engeller. Bununla beraber özellikle subtansia nigra yoluyla epileptik boşalımını azaltır. Valproik asit, fenitoin ve karbamazepin gibi yüksek frekanslı tekrarlayıcı deşajları bloke eder (35).

Elektriksel Etki

Terapotik konsantrasyonlarda kullanılan valproat,sodyum bağımlı aksiyon potansiyelini inhibe eder ve deneysel hipokampal odaklarda nöbetlerin ortaya çıkmasını sıklıkla azaltır (47).

Valproik asit deneysel hayvan modellerindeki değişik tipte generalize nöbetlerde, sistemik konvülzanlara (pentyleneletrazole, bemegride, bicuculline, strychnine) bağılı nöbetlerde ve maksimum elektroşok nöbetlerine karşı etkilidir (48).

Terapotik Düzey ve Uygulama Dozu

Valproik asitte önerilen başlangıç dozu 20 mg/kg/gündür. Nöbetler kontrol altına alınana kadar 5-10 mg/kg/gün arttırılabilir. Maksimum 60 mg/kg/gün dozuna çıkılabilir. Ancak yan etkiler dozun daha fazla arttırılmasına engel olabilir (42,49,50).

İngiltere ve Avrupa'da çocuklar eğer 20 kg ın üzerinde ise 400 mg/gün (20-30 mg/kg/gün) eğer 20 kg ın altında ise 20 mg/kg/gün dozu önerilmektedir (42).

Enterik kaplı kontrollü salınan formları günde bir veya iki kez, kaplanmamış tablet ve likit formların ise günde üç veya dört dozda verilmesi uygundur. Gastrik irritasyonu azaltmak için yemeklerle birlikte alınması ve tedavi dozunun yavaş yavaş artırılması önerilir (42).

Terapotik total plazma ilaç düzeyi 50-100 mg/ml dir ve ilaç düzeyi 80 mg/ml olmadan bırakılmaması önerilir (42,49).

Etkileşim

Valproat'ın bilinen tüm etkileşimleri farmakokinetiktir. Bazı otörler Valproat'ın fenitoini plazma proteinlerine bağlandığı alandan çıkardıklarını rapor etmişlerdir. Valproat'ın karbamazepin, diazepam, fenobarbital ve talbutamidi plazma proteinlerinden ayırdığı ispat edilmiştir. Aspirin valproatı plazma proteinlerinden ayırır (51,52,53,54,55).

Antiasit alınması, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital alınması plazma valproat seviyesinin düşmesine neden olur (56).

Valproat alınması plazma tiroid hormon, biotin ve IgA seviyesini düşürebilir. Plazma GABA, Ig M ve NH₄ seviyesini ve üriner glutarik asit atımını arttırabilir (44,57,58).

Valproat alımı sonucu fenobarbitan veya metil fenobarbitan ve primidon gibi ona metabolize olan ilaçların plazma düzeylerinde dikkate alınır şekilde artış olur. Bu etki fenobarbitanın metabolizmasında bozulmaya yol açma şeklinde olur (59).

Valproat, karbamazepinden oluşan karbamazepin epoksit klirensini düşürür. Diazepam ve etosüksimidin plazma seviyesini yükseltir(53,60).

Klinik Kullanımı

Monoterapi olarak kullanıldığında absans ve myoklonik nöbetlere karşı etkilidir. Basit ve kompleks parsiyel nöbetler ve generalize epilepsinin tonik klonik nöbetlerini önlemede kullanılabilir.

Fotosensitif epilepsili hastaların tedavisinde tek tercih olarak görülmektedir. Televizyon epilepsisi ve refleks epilepsilerde etkili bulunmuştur (38,42,49,50).

Valproat tedavisi belirli myoklonik nöbetlerin tedavisinde tek ilaçtır. Atonik nöbetlerde tedavide kullanılabilir. Çocuklarda West sendromunda yüksek doz valproat monoterapisiyle sonuçlar iyi bulunmuştur (38,42,61).

Febril konvülsiyonların önlenmesi ve profilaksisinde başarıyla kullanılabilir. Fakat bazı araştırmacılar hepatotoksisite riski taşıması nedeniyle febril konvülsiyonlar da kullanma konusunda çekimser kalmışlardır (38,50).

Vadjo ve ark. Status epileptikuslu 6 hastada rektal valproik asit kullanımıyla başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Generalize nöbetlerin tedavisinde parsiyel nöbetlerden daha etkilidir (50).

Valproat, epileptik olmayan myoklonus çeşitlerinde (Lance-Adams sendromu) ve cluster baş ağrılarında da kullanılabilir.

Yan Etkileri

Sinir Sistemi:Valproat diğer antikonvülzanlara göre daha az yan etkiye sahip olmakla birlikte mental durgunluk ve uyuklama yapabilir. Tekrarlayan stupor ataklarına sebep olabilir. Agregasyon ve panik yapabilir. Yüksek dozlarda titremeye neden olur. Aşırı dozlarda konvülsiyon ve nöbetlerin kötüleşmesine neden olabilir (62).

Hepatik Yan Etkiler

Scheffner ve ark. 1988'de valproat kullanan 112 hastada hepatotoksisite rapor etmişlerdir. Hepatotoksisite valproat kullanan küçük çocuklarda daha sık görülmektedir. Bu yan etki ilaç kullanımının ilk haftaları ve ilk aylarında görülmektedir. Klinik olarak nöbetlerde artış ve bunu takip eden anoreksi, bulantı, kusma, uyuklama hali, belirgin ödem, trombositopeni ve hiperglisinemiyle giden karaciğer yetmezliğidir. Valproatın kesilmesi ve uygun destek tedavisiyle iyileşme mümkün olabilir.

Karaciğer histolojisinde; intrahepatik kolestazla birlikte hepatosit nekrozu ve mikroveziküler steatoz görülür (63).

Patogenezinde delta dehidrogenasyon ürünü olan 4-en-valproat suçlanmakla birlikte hepatotoksisite süresince kanda bu maddenin anormal birikimine rastlanmamıştır.

Bazı hepatotoksisite gelişen hastalarda valproatı beta oksidasyonunda eksiklik tespit edilmiştir. Beta oksidasyon azaldığında yüksek valproat düzeyi aminoasit metabolizmasını inhibe etmektedir.

Konjenital veya akkiz aminoasit biotransformasyon bozukluğu hem klinik hem histolojik açıdan valproat toksisitesine benzer bir durum yaratmaktadır.

Dermatolojik Yan etkiler

Genellikle valproat tedavisi alan hastalarda ilk 6 ay içinde görülür. %1-11 oranında saç dökülmesi, saç yapısında değişiklikler görülür. Nadir olarak raş ve hirsutizm gibi yan etkiler görülebilir.

Fetusa Etkisi

Gebelikte valproat alan annelerin bebeklerinde spinal malformasyon olduğu görülmüştür. Bu oran düşüktür ama ihmal edilemeyecek kadar önemlidir (64).

Olası teratojenite mekanizması, folat metabolizmasının bozulmasıyla ilişkili bulunmuştur.

Diğer Yan Etkiler

Valproik asit monoterapisinde karaciğer enzimlerinde yükselme ve kan amonyum düzeylerinde yükselme olabilir. Genellikle geçici ve asemptomatiktir.

Valproik asitin özellikle karbamazepinle birlikte kullanımında karnitin ve lipit metabolizmasında yetersizlik olabilir. Uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonun inhibisyonu ile sekonder karnitin eksikliğine yol açabilir (72,73).

Hiperglisinemi ve hiperglisinüri olabilir (50,74,75).

Bazı hastalarda pankreatit rapor edilmiştir. Nadiren bazı çocuklarda kilo alımı görülmüştür. Valproat porfiri ataklarını arttırabilir (42,76,77).

Hematolojik Toksisite

Valproik asitin hematolojik toksisitesi nöbetlerin kontrolü için yüksek dozda ilaç kullanıldığında oluşur (2).

Hematolojik toksisiteleri arasında trombositopeni (3-6) lökopeni (7,8) immün hemolitik anemi (9) geçici eritroid aplazisi (10) kemik iliği supresyonu (11) ve makrositoz (12,13) rapor edilmiştir.

Valproik asit, kemik iliğinde bütün hücre düzeylerinde anormal morfolojik görünüme sebep olabilir. Kemik iliğindeki eritroid prekürsörlerde çekirdek stoplazma maturasyonu arasındaki uygunsuzluk gösterilmiştir (Megaloblastoid eritropoez) . Bilobed nükleer formlarda myeloid cell maturasyonu baskın bulunmuştur. Alışılmadık megakaryosit

morfolojisi,nükleer halka formları, hipolobulasyon, stoplazmik vakualizasyon ve mikromegakaryositler saptanır. Bu kemik iliği bulguları myelodisplazik sendroma benzer (13).

Trombositopeni, valproik asite bağlı sık görülen hematolojik toksisitedir. Sıklıkla geçicidir. İmmün temellerle oluştuğu kabul edilir. Barr ve ark. Valproik asit tedavisinde trombosit antikor pozitifliğini %45 bulmuşlardır (6).

Trombosit bağımlı antikorların klinik ve tanısal önemi tam açıklanamamıştır. Valproik asitin membran yapısının yağ asidine benzerliğinden dolayı trombosit membran hasarına yol açar (6,66).

Trombosit sayısı valproik asit dozu ve serum seviyesiyle alakalıdır. İlacın serum seviyesiyle ters orantılıdır. Valproik dozu azaldığında trombositopeni düzelir (3,5,6,13,65).Trombositopenisi olan hastalarda serum valproik asit düzeyi 140 mikrogram/ml nin üzerinde rapor edilmiştir (78).

Valproik asit tedavisi sırasında anemiyle beraber olan veya olmayan makrositik eritrositler bildirilmiştir. Valproik asit bu etkisini eritrosit membranına direk etki göstererek MCV ve MCH nin yükselmesine sebep olarak yapar (12,13,67).

MCV deki megaloblastik ve diseritropoetik olmayan bu yükseliş kırmızı hücre ile membranı ve plazma içerikleri arasındaki dinamik dengeyi kontrol eden homostatik mekanizmaların bozukluğu veya fizyokimyasal durumun değişikliğine bağlıdır (68).

Davis ve ark. (68) tarafından yapılan bir çalışmada valproik asiti total fosfotidilserin ve sfingomyelin içeriğini değiştirdiği bildirilmiştir. Bunun valproik asit seviyesinin 100 mg/ml nin üzerinde olduğunda meydana gelen bir etki olduğunu savunmuşlardır. Ancak yüksek düzeylere ulaşma zamanı belirtilmemiştir.

Vitamin B12 yüksek, folik asit seviyesi normal, fetal hemoglobin değeri yüksek tespit edilmiştir. Retikülosit normal bulunmuştur (2,13).

Makrositik anemi vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı değildir. B12 kapasitesinin irreversibl artışı ileri sürülmüştür fakat bu teoriyi destekleyen yayın yoktur (12,13).

zkara ve ark. (67) nın yaptığı bir çalışmada folat ve B12 seviyesi normal bulunmuştur. Yine bu çalışmada hemoglobin düzeyini, eritrosit sayısını, retikülosit sayısını düşük tespit etmemişlerdir. Megaloblastik aneminin önemli işaretlerinden biri olan nötrofil nükleer hipersegmentasyonunu gözlememişlerdir.

Valproik asite bağlı makrositoz olan hastaların büyük çoğunluğunda trombositopenide vardır. Makrositozun kendisi hasta için bir sorun yaratmaz (2).

Valproik asitin kemik iliğinde stem cell hasarı yapmasını mekanizması tam aydınlatılamamıştır. Akut lösemi tablosundan ayırt edilmelidir. Bununla birlikte valproik asit lösemi ilişkisi rapor edilmemiştir (69,70).

Pelger Huet anomalisi bazı enfeksiyonlarda, myelodisplazik sendrom ve ilaç tedavisine bağlı olabilir. Valproik asit tedavisi sırasında da Pelger Huet anomalisi rapor edilmiştir (13,71).

Pelger Huet anomalisi PMN lökositlerde oluşur. Bu hücrelerin fonksiyonları normaldir fakat band formlarında fonksiyon bozukluğu olabilir. Pelger Huet anomalisi valproik asitle indüklenen makrositozla ilgilidir (2,13).

Valproik asite bağlı “pure red cell” aplazili bir hasta bildirilmiştir (10).

Trombosit agregasyon bozukluğu nadir görölür ve koagölasyon değerlerindeki değişiklikler klinikte önemli kanama bozukluklarına yol açmaz (50).

Faktör 8 profilinde nadiren von Willebrand hastalığına benzer değişiklikler bildirilmiştir. Serum fibrinojen düzeylerinde azalma,protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanında uzama görülebilmektedir (49).

MATERYAL METOD

Çalışma, 1999-2000 yıllarında SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim hastanesi nöroloji polikliniğinde epilepsi tanısıyla izlenen çocuklarda yapıldı. Çalışmaya alınan epilepsili hastaların yeni tanı almış olması veya takipte olan hastaların son 6 ayda herhangi bir antiepileptik ilaç kullanmamış olmaları kriterleri göz önüne alındı. Hiçbir hasta valproik asit tedavisi sırasında başka nedenden ötürü kronik ilaç tedavisi almıyorlardı. Hastaların metabolik bozuklukları yoktu.

Çalışmaya alınan hastaların valproik asit tedavisi başlanmadan önceki hemogram değerleri normaldi. Başlangıçta hemogramlarında bozukluk saptanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bu kriterlere uyan hasta grubunun yaşları 4 ile 12 arasında değişiyordu. 10 kız, 11 erkek toplam 21 hasta çalışma grubuna alındı.

Tüm hastaların anamnezleri alındı. Ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalara EEG yapıldı. Bütün hastaların tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz tetkikleri değerlendirildi. Gereken hastalara bilgisayarlı beyin tomografisi ve magnetik rezonans incelemeleri yapıldı.

Yapılan tetkikler sonucu valproik asit tedavisi uygun görülen hastalara 20 mg/kg/gün dozunda ilaç başlandı. Tüm hastalardan valproik asit başlamadan lökosit, hematokrit, hemoglobin, eritrosit, MCV, MCHC,

MCH, trombosit, retikülosit bakıldı. Periferik yaymaları incelendi. Tedavinin 3. ve 6. ayında sodyum valproat kan düzeyleri, periferik yaymaları ve hemogramları tekrar değerlendirildi.

Hemogram, COULTER MAX M cihazı ile çalışıldı. Normal değerler lökosit (4800-10.800), eritrosit (4.700.000-6.100.000) mm³, hemoglobin (14,0-18) gr/dl, hematokrit % (42-52), MCV (80-94) fl, MCH (27-31) pq, MCHC (32-36) gr/dl, trombosit (130.000-400.000), retikülosit (%0.6-2.6) olarak alındı.

Kan valproik asit düzeyi FPIA fotopolarizasyon immunoassay yöntemi ile TDX-ABBOT markalı cihazla çalışıldı. Normal düzeyi 50-100 mikrogram/ml olarak kabul edildi.

Grupların karşılaştırmasında ortalama ile standart sapma ve ortanca değerler kullanılmıştır.

Valproik asit tedavisinin başlangıcı, tedavinin 3. ve 6. ay hemogram değerleri arasında farklılık olup olmadığı Friedman varians analizi ile değerlendirildi. Bu analizde gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ise farklılığı yaratan grubu bulmak için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.

Yanılma payı (∞), (p) olarak 0,05 ve 0,01 düzeyleri alındı.

BULGULAR

Bu çalışmada epilepsi tanısı almış 10 kız (%47.6), 11 erkek (%52.4) toplam 21 hasta değerlendirildi. Hastaların yaşları 4 ile 12 arasındaydı. Yaş ortalamaları 8.4 ± 0.59 yaş olarak bulundu.

	Ortalama $\pm$ SD	P
Hemoglobin başlangıç (gr/dl)	13.5381 ± 0.6241	0,459
Hemoglobin 3.ay (gr/dl)	13.2810 ± 0.8109	
Hemoglobin 6. ay (gr/dl)	13.4048 ± 0.8176	
Hematokrit başlangıç	39.2071 ± 2.0410	0.01
Hematokrit 3.ay	38.1381 ± 2.0314	
Hematokrit 6. ay	38.8381 ± 2.4881	
Eritrosit başlangıç	$4.737.619 \pm 326.9236$	0.013
Eritrosit 3.ay	$4.520.000 \pm 210.9265$	
Eritrosit 6. ay	$4.681.428 \pm 315.8368$	
Retikülosit başlangıç (%)	1.5819 ± 0.7557	0.002
Retikülosit 3.ay (%)	1.7352 ± 0.4065	
Retikülosit 6. ay (%)	2.2329 ± 1.3978	

Tablo 1. Tedavi başlangıcı ile, 3 ay ve 6. ay ortalama hemoglobin, hematokrit, eritrosit, retikülosit değerlerinin karşılaştırılması.

Tedavinin başlangıcı ile 3. ve 6. aylardaki ortalama hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Tedavinin başlangıcı ile üçüncü ve 6. aylar arasındaki ortalama hematokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. ($p<0,05$).

İlaç başladıktan sonraki 3.ayda bulunan hematokrit değerleri başlangıç ortalama hematokrit değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$).

6. ayda bulunan ortalama hematokrit değerleri 3.ayda bulunan ortalama hematokrit değerlerine göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$).

6. ayda bulunan ortalama hematokrit değerleri ile ilaç başlangıcında bulunan ortalama hematokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$)

Tedavinin başlangıcı ile 3. ve 6. ayda bulunan ortalama eritrosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. ($p<0,05$).

Tedavinin 3.ayında bulunan ortalama eritrosit sayısı tedavi başlangıcında bulunan ortalama eritrosit sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,01$).

Tedavinin başlangıcında bulunan ortalama eritrosit sayısı ile 6. ayda bulunan ortalama eritrosit sayısı arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. ($p>0,05$)

Tedavinin 6. ayında tespit edilen ortalama eritrosit sayısı tedavinin 3.ayındaki ortalama eritrosit sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$).

Tedavinin başlangıcındaki ortalama retikülosit sayısı ile 3. ve 6. ay ortalama retikülosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı $p<0.01$.

Tedavinin başlangıcında bulunan ortalama retikülosit sayısı ile 3.ayda bulunan ortalama retikülosit sayısı arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tedavinin 6. ayında bulunan ortalama retikülosit sayısı, tedavinin başlangıcında ve 3.ayında bulunan ortalama retikülosit sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. ($p<0,05$).

	Ortalama $\pm$ SD	P
MCV başlangıç (fl)	82.347 $\pm$ 3.602	0,04
MCV 3.ay (fl)	83.019 $\pm$ 4.3051	
MCV 6. ay (fl)	84.128 $\pm$ 3.919	
MCHC baş.(gr/dl)	34.6333 $\pm$ 0,9377	0.056
MCHC 3.ay (gr/dl)	35.1429 $\pm$ 0.4686	
MCHC 6. ay (gr/dl)	34.6286 $\pm$ 0.5497	
MCH başlangıç (pg)	28.5286 $\pm$ 1.4731	0.006
MCH 3.ay (pg)	29.1571 $\pm$ 1.4757	
MCH 6. ay (pg)	29.1333 $\pm$ 1.3496	
Trombosit başlangıç	278.476 $\pm$ 39.092	0.717
Trombosit 3.ay	264.761 $\pm$ 52.420	
Trombosit 6. ay	268.761 $\pm$ 50.478	
Lökosit başlangıç	8566.6667 $\pm$ 1891.384	0,57
Lökosit 3.ay	7971.4286 $\pm$ 3000,523	
Lökosit 6. ay	4681.428 $\pm$ 1633,547	

Tablo II. Tedavi başlangıcı ile, 3. ve 6. ay ortalama MCV, MCHC, MCH, trombosit, lökosit değerlerinin karşılaştırılması.

Tedavinin başlangıcı ile 3. ve 6. ortalama MCV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

İlaç başlangıcında bulunan ortalama MCV değeri ile 3.ay ortalama MCV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Tedavinin 6. ayında bulunan ortalama MCV değeri, tedavi başlangıcında ve 3.ayında bulunan ortalama MCV değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,01$).

Tedavi başlangıcı ile 3. ve 6. aylardaki ortalama MCHC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tedavinin başlangıcında bulunan ortalama MCH değerleri ile 3. ve 6. ay ortalama MCH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı $p<0.01$.

Tedavinin 3. ayında ve 6. ayında bulunan ortalama MCH değeri, başlangıç ortalama MCH değerine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p<0,05$).

Tedavinin 6. ayında bulunan ortalama MCH değeri ile 3. aydaki ortalama MCH değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tedavi başlangıcı ile 3. ve 6. ay ortalama trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tedavinin başlangıcı ile 3. ve 6. aylar ortalama lökosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Bir çok yan etkisi olan valproik asitin, toksik dozlarda oluşturduğu hematolojik yan etkileri iyi bilinmektedir (1). Bu yan etkilerin terapötik dozlarda da olup olmadığı merak edilen bir konudur.

Valproik asit tedavisi sırasında MCV ve MCH'nin yükselmesine bağlı makrositik eritrositler rapor edilmiştir. Makrositoz, anemiyle birlikte görülmeyebilir. B12 ve folat eksikliğine bağlı değildir. Çalışmalarda B12 yüksek, folat normal düzeylerde bulunmuştur (12,13,67).

Eritrositlerde makrositoz oluşması ilacı kesmeyi gerektirecek klinik bir problem yaratmaz. Valproik asit eritrosit membranına doğrudan etki göstererek makrositoza neden olur (2).

May ve Sunder (2) 4 yıldan uzun süreli valproik asit tedavisi olan 60 hastada hematolojik toksisiteyi araştırmışlardır. Bu hastaların 20'sinde hematolojik anomali saptamışlardır. 20 hastanın 11'inde (%55) makrositoz, 3 hastada anemi gözlemişlerdir. Makrositoz saptanan hastalarda ortalama MCV 103 fl (100-110 fl), ortalama valproik asit seviyesini 95 mikrogram/ml bulmuşlardır.

Bizim çalışmaya aldığımız 21 hastanın hiç birinde makrositoz gözlenmedi. Tedavinin başlangıcında tespit edilen ortalama MCV değeriyle 3 ay ortalama MCV değeri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Ancak tedavinin 6. ayındaki ortalama MCV değeri, 3.ay ortalama MCV değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu

($p<0,05$) Tedavinin 6. ayındaki ortalama MCV değeri, tedavi başlangıcındaki ortalama MCV değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$). Ancak bu değerler gerçek makrositozu göstermemektedir.

Tedavinin 3.ayındaki ortalama MCH değeri, tedavi başlangıcındaki ortalama MCH değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ($p<0.01$). Aynı şekilde tedavinin 6. ayındaki ortalama MCH değeri, tedavi başlangıcındaki ortalama MCH değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$).

3. ve 6. ayda incelenen periferik yaymada, makrositik eritrositler görülmedi.

Eritrositlerde klinik olarak makrositoz görülmemesine rağmen istatistiksel olarak 6. ay ortalama MCV ve MCH'sinin başlangıç ortalama MCH ve MCV'sine oranla artmış olması, eritrositlerde makrositoza doğru bir gidiş olduğu şeklinde yorumlanabilir. Klinik olarak makrositoz görülmemesine rağmen MCV ve MCH nin başlangıç değerlerinin üzerine çıkmasının nedeni takip süresinin kısa olmasına bağlanabilir.

Valproik asit tedavisi sırasında görülen en sık hematolojik toksisitelerden birisi trombositopenidir (3-6). Trombositopeni serum valproik asit düzeyinin yüksek olduğu vakalarda tespit edilmiştir. Bir çalışmada trombositopeni saptanan hastalarda valproik asit düzeyi 140 mikrogram /ml'nin üzerinde rapor edilmiştir (78).

Valproik asit tedavisi kesildiğinde veya doz azaltıldığında trombositopeninin düzeldiği görülmüştür (2,5,6,13,65).

Trombositopeninin immün temellerle oluştuğu kabul edilir. Barr ve arkadaşları (6) trombosit antikor pozitifliğini %45 olarak bulmuşlardır.

Biz hastalarımızda trombositopeni saptamadık. İstatistiksel olarak tedavi başlangıcındaki ortalama trombosit sayısı ile tedavinin 3. ve 6. aylarındaki ortalama trombosit sayısı arasında farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Tedavinin 3.ayındaki ortalama kan valproik asit düzeyi 49.1 mikrogram/ml, tedavinin 6. ayında ortalama 68.4 mikrogram/ml olarak bulundu.

Trombositopeninin görülmemesinin nedeninin ilacın yüksek kan konsantrasyonlara ulaşmamış olmasına bağlı olduğu düşünülebilir.

Valproik asit, makrositozla birlikte olan veya olmayan anemiye yol açabilir (67).

Özkara ver ark. (67) sadece valproik asit tedavisi olan 41 epileptik alan hastayı sadece karbamazepin olan 19 hasta ve sadece fenitoin olan 12 hasta ile karşılaştırmışlardır. Valproik asit alan hastalar ortalama 4.49 yıl, karbamazepin alanlar ortalama 4.46 yıl, fenitoin alanlar ortalama 5.66 yıldır ilaç kullanıyorlarmış. Sadece Valproik asit olan hasta grubunda anlamlı MCV ve MCH yüksekliği tespit edilirken diğer iki grupta MCV ve MCH yüksekliği gözlememişler ayrıca makrositoz gelişen hiçbir hastada

anemi tespit etmemişlerdir.1 hasta dışında retikülosit değerini normal seviyede bulmuşlardır.

May ve Sunder (2) yaptıkları çalışmada uzun süreli valproik asit alan 60 hastanın 3'ünde anemi saptamışlardır. Retikülositi %1-6 oranında bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda, valproik asit tedavisi olan 21 hastada tedavi süresince eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde klinik olarak anlamlı değişme saptanamadı.

Tedavinin 3.ayındaki ortalama eritrosit sayısı, tedavi başlangıcındaki ortalama eritrosit sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,01$).

Tedavinin başlangıcı ile 3. ve 6. ay ortalama hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Valproik asit tedavisinin 3.ayında bulunan ortalama hematokrit değeri başlangıç ortalama hemotokrit değerine göre istatistiksel olarak düşük saptandı ($p<0,05$). 6. ayda bulunan ortalama hematokrit değeri 3.ayda bulunan ortalama hematokrit değerine göre istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Ancak ilaç başlangıcı ile 6. ay ortalama hematokrit değerleri arasında farklılık yoktu. ($p>0,05$).

Tedavinin başlangıcındaki ortalama retikülosit sayısı, tedavinin başlangıcı ve 3.ayındaki ortalama retikülosit sayısına göre anlamlı yüksek

bulundu ($p<0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen patolojik anlamda retikülositoz tespit edilememiştir.

Hem eritrosit, hem hematokritle 3.ayda istatistiksel olarak düşüş olduğunu ancak 6. ayda tekrar yükseklik gösterdiğini retikülositin 3.ayda ve 6. ayda istatistiksel olarak arttığını hemoglobinde tedavi başlangıcı, 3.ay ve 6. ayda değişiklik olmadığını gözledik. Ancak bu değişikliklerin patolojik anlamda olmadığı ve birbiriyle mantıklı bir ilişki kurulamayacağını düşünüyoruz. Bu değişikliklerin hasta grubundaki kişiye özel değişikliklerden kaynaklandığı ve klinik olarak anlamı olmadığı şeklinde yorumladık.

Valproik asit tedavisine bağlı nötropeni daha önce yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (2,7,8).

Bizim çalışmamızda 21 hastanın hiç birinde valproik asit tedavisine sırasında lökopeni gözlemedik.

Tedavi başlangıç ortalama lökosit sayısı ile 3. ve 6. ay ortalama lökosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. ($p>0,05$).

ÖZET

Yeni epilepsi tanısı almış veya 6 ayda herhangi bir antiepileptik ilaç kullanmayan ve hematolojik yönden anomalileri bulunmayan 21 epilepsi hastası üzerinde, valproik asit tedavisinin neden olabileceği makrositik anemi ve trombositopeni araştırıldı.

Tedavinin 3.ayı ve 6. ayında alınan hemogram kontrollerinde makrositoz, anemi, trombositlerde düşme ve lökopeniye rastlanmadı. Periferik yayma incelemelerinde eritrositlerde makrositik değişiklikler ve trombosit şekil bozukluğu gözlenmedi.

İstatistiksel olarak trombositlerde anlamlı düşme saptanmadı.

Tedavinin 6. ayındaki ortalama MCV ve MCH değerleri tedavi başlangıcındaki ortalama MCV ve MCH değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Klinik olarak makrositik değişikliklere rastlanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı artışı tedavi süresinin kısa ve sodyum valproatın kan seviyesinin terapötik düzeylerde olmasına bağladık. Takip süresinin uzatılması halinde MCV ve MCH'nin gittikçe artarak eritrositlerde makrositoza neden olabileceği sonucuna varılabilir.

KAYNAKLAR

1. Aysun S: Epilepsi tedavisi. Katkı pediatri dergisi 1994; 15: 529-52.
2. Ronald B, May and Theodore R Sunder. Hematologic manifestation of long-term valproate therapy. *Epilepsia* 1993; 34(6): 1098-1101.
3. Winfield DA, Benton P, Espir MLE, Arthur LJH. Sodium valproate and thrombocytopenia. *British Medical Journal* 1976; 2: 981.
4. Jaeken J, Von Goethem C, Casaer Pet al. Neutropeni during sodium valproate treatment. *Archives of Disease in Childhood* 1979; 54: 986-7.
5. Neophytides AN, Nutt JG, Ladish JR. Thrombocytopenia associated with sodium valproate treatment. *Annals of Neurology* 1979; 5: 389-390.
6. Barr D, Copeland SA, Stockwell ML, et al. Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Archives of Disease Childhood* 1982; 57: 681-4.
7. Symon DNK, Russel G. Sodium valproate and neutropenia. *Archive of Disease Childhood* 1983; 58: 235.
8. Tettenborn B, Luth G, Kramer G. Valproate-induced leukopenia. *Epilepsia* 1990; 31: 227-8.
9. Kaya IS, Dikmen U., Toppare M, Senses DA. Valproic acid induced pancytopenia and Coombs test positivity. *Lancet* 1991; 337: 1227-8.

10. Mc Dougall LG. Pure red cell aplasia associated with sodium valproate therapy. JAMA 1982; 257: 53-4.
11. Smith FR, Boots SM. Sodium valproate and bone marrow suppression. Annals of Neurology 1980; 8: 197-9.
12. Sunder T, May RB. Valproic acid-induced macrocytosis. Epilepsia 1988; 5: 670.
13. Ganick DJ, Sunder T, Finley JL. Severe hematologic toxicity of valproic acid. The American Journal of Pediatric Hematology Oncology 1990; 12: 80-5.
14. Victor M. Epilepsy and other seizure disorders. In: Adams RD. Ed. Principles of neurology. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1993; 273-99.
15. Cockerell OC, Shorvon SD. Classification. In: Cockerell OC, Shorvon SD (eds). Epilepsy Current Concepts. London: Current Medical Literature 1996; 19-22.
16. Cockerell OC, Shorvon SD. Clinical features. In: Cockerell OC, Shorvon SD, (eds). Epilepsy Current Concepts. London: Current Medical Literature 1996; 23-27.
17. Trescher WH, Lesser RP. The epilepsies. In: Bradley GW, Daroff BR, Fenichel GM, Marsden CD (eds). Neurology in Clinical Practice, 2nd ed. Butterworth-Heinemann 1996; 1625-1654.

18. Apak S, Pediatrik Epileptoloji ve antikonvülzif ilaç tedavisi.İstanbul sanal matbaacılık,1986.
19. Schousboe A. Neurochemical alterations associated with epilepsy and seizure activity.In:Dom M,Gram L,(eds),Comprehensive Epileptology.NewYork: Raven Press 1991; 1-16.
20. Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In:Catzung BG,(ed). Basic and clinical pharmacology 1992; 331-349.
21. İto M, Mikawa H,Tanuguhi T. Cerebrospinal fluid GABA levels in children with infantile spasm. Neurology 1984; 34- 235.
22. International classification of epilepsies; epileptic syndroms and adolescence, London:Sohc Libbay Co Ltd 1992; 401-41.
23. Engel J: Epileptic seizures. In Engel J (ed): Seizures and epilepsy. Philadelphia, F.A. Davis CO 1989; 137-157.
24. Turanlı G: Parsiyel epilepsiler. Katkı pediatri dergisi 1994 (6):476-486.
25. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy: Proposal for classification of epilepsy and epileptic syndromes. Epilepsia 1989 ;30 (4): 384-399.
26. Bourgeois B: Clinical aspects of epilepsy including diagnosis,Management, Parmacotherapy and surgery. Current Opinion Neurology. Neurosurgery 1993; 6: 233-239.

27. Cockerell OC,Shorvon S.D, (eds). Epilepsy Current Concepts. London: Current Medical Literature, 1996; 55-67.
28. Duchowny MS. Surgery for intractable epilepsy: Issues and outcome.Pediatrics 1989; 84 (5): 886.
29. Dodson WE:Aspects of antiepileptic treatment in children. Epilepsia 1988; 29 (suppl 3):10-14.
30. Holmes GL.:Surgery for intractabl seizures in infancy and early childhood. Neurology. November 1993; 43 (suppl5):28-37.
31. Craig CR. Pharmacological treatment of convulsive disorders.In: Craig CR,(ed) :Modern Pharmacology 1990;487-495.
32. Rogawski MA, Portter RJ. Antiepileptic Drugs: Pharmacological mechanism and clinical efficacy with consideration of promising develomental stage compounds.Pharmacological Reviews. 1990; 42 (3): 224-270.
33. Samuels MA: Manuel of Neurologic Therapeutics Third Ed. Little Brown and Company Boston-Toronto 1987.
34. Ertekin C:Nörolojide Fizyopatoloji ve Tedavi. Bilgehan matbaası.İzmir 1987.
35. Gatti G, Fattore C, Perucca E. The new antiepileptic drugs. Epilepsy 1998; 4(1): 6-17.

36. Fischer JH, Barr AN, Paloucek FP, Dorociac JV, Spunt AL. 1988. Effect of food on the serum concentration profile of enteric coated valproic acid. *Neurology* 1988; 38: 1319-1322.
37. Bailer M, Rubinstein A, Dubrousky J. A comparative pharmacokinetic study of valproamide and valproic acid after intravenous administration in humans. *International Journal of Pharmacy* 1985; 23:25-33.
38. Gram L. In: Dom M, gram L, (eds). *Comprehensive Epileptology*. New York: Raven Press 1991; 537-546.
39. Perucca E, Hebdige S, Frigo GM, Gatti G, Lecchini S, Crema A . Interaction between phenytoin and valproic: plasma protein binding and metabolic effects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1980; 28: 779-789.
40. Loscher W, Nav H, Siemes H. Penetration of valproate and its active metabolites into cerebrospinal fluid of children with epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29: 311-316.
41. Dickinson RG, Hooper WD, Dunston PR, Eadie MJ. A urinary excretion of valproate and some metabolites in chronically treated patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 1989; 11(suppl 1): 127-133.
42. Davis R, Peters DH, Mc Tavish D. Valproic acid: A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994 ;47 (2): 332-372.

43. Chibak, Suganuma I, Ishizaki T,Iraki T,Shinai Y, Naitoh H,Hori M .
Comparison of steady-state pharmacokinetics and multiple
antiepileptic drug treatment. *Journal of Pediatrics* 1985;106:653-658.
44. Loscher W, Bachme G, Schaefer H, Kochen W.Effects of metabolites
of valproic acid on the metabolism of GABA in brain and brain nerve
endings. *Neuropharmacology*1981; 20: 1187-1192.
45. Slater GE,Johnson D. Sodium valproate increases potassium
conductance in aplysia neurons.*Epilepsia* 1978; 19: 379-384.
46. Kelly KM,Gross RA, Macdonald RL .Valproic acid and its 2-en
metabolite selectively reduce the T calcium current component in
sensory neurons.*Neurology* 1990; 40 (suppl 1):329.
47. Buchalter JR, Dichter MA. Effect of valproic acid in cultured
mammalian neurons. *Neurology*1986; 36:259-262.
48. Pridda SG,Woodhead JH, Swinyard EA. Effect of stimulus intensity
on the profile of anticonvulsant activity of phenytoin ethosuximide
and valproate.*Journal of Pharmacology and Experimental
Therapeutics* 1985; 232:741-745.
49. Browne TR. Valproic acid. *The New England Journal of Medicine*
1980; 302:661-666.
50. Bruni J,Wilder BJ. Valproic acid.Review of new antiepileptic drugs.
Archives of Neurology 1979; 36: 393-398.

51. Riva R, Albani F, Contin M et al. Time –dependent interaction between phenytoin and valproic acid. *Neurology* 1985; 35: 510-515.
52. Mattson GF, Mattson RH, Cramer JA. Interaction between valproic acid and carbamazepine: on in vitro study of protein binding. *Therapeutic Drug Monitoring* 1982; 4: 181-184.
53. Dhillon S, Richens A. Valproic acid and diazepam interaction in vivo. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1982; 13: 553-560.
54. Fernandez MC, Erill S, Lucena MI, Pito E, Alferez N. Serum protein binding of tolbutamide in patients treated with antiepileptic drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 1985; 10: 451-455.
55. Orr JM, Abbott FS, Farrell K, Ferguson S, Sheppard I, Godolphin W. Interaction between valproic acid metabolic effects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1982; 31: 642-649.
56. Sackellares JC, Sato S, Dreifuss FE, Penry JK. Reduction of steady-state valproate levels by other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1981; 22: 437-441.
57. Bentsen KD, Gram L, Veje A. Serum thyroid hormones and blood folic acid during monotherapy with carbamazepine or valproate. *Acta Neurologica Scandinavica* 1983; 67: 215-241.

- treatment on plasmatic immunoglobulins of epileptic patients. *Acta Neurologica* 1980; 35: 115-120.
59. Fernandez MC, De Gatta MR, Alonso Gonzalez AC, Santo Borbujo J, Monzon Corral L. Effect of sodium valproate on phenobarbital serum levels in children and adult. *Therapeutic Drug Monitoring* 1986; 8: 416-420.
 60. Mattson RH, Cramer JA. Valproic acid and ethosuximide interaction. *Annals of Neurology* 1980; 7: 583-584.
 61. Prats JM, Goraizar C, Riva MJ et al. Infantile spasm treated with high doses of sodium valproate: initial response and follow-up. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1991; 33(7): 617-625.
 62. Marescaux C, Warler JM, Micheletti G, Rumbach L, Coquillat G, Kurtz G. Stuporous episodes during treatment with sodium valproate: report of seven cases. *Epilepsia* 1982; 23: 297-305.
 63. Zimmerman HJ, Ishak KG. Valproate-induced hepatic injury. Analysis of 23 fatal cases. *Hepatology* 1982; 2: 591-592.
 64. Nau H, Hendricks AG. Valproic acid teratogenesis. *ISI Atlas of Science: Pharmacology* 1987; 52-56.
 65. Hoffman LM. Sodium valproate and thrombocytopenia. *Can Med Assoc* 1982; 126: 358-9.

66. Loiseav P. Sodium valproate platet dysfunction and bleeding. *Epilepsia* 1981; 22: 141-6.
67. Ozkara C, Dreifuss FE, Apperson Hansen C.Changes in red blood cell with valproate therapy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1993; 88: 210-212.
68. Davidson RJL, Hamilton PJ. High mean red cell volume :its incidence and significance in routine haematology *Journal of Clinical Pathology* 1978; 31: 493-498.
69. Mufti GJ, Galton DAG. Myelodysplastic syndromes:natural history and features of prognostic importance.*Clinical Haematology* 1986; 15: 953-71.
70. Jacobs A, Clark RE. Pathogenesis and clinical variations in myelodysplastic syndromes. *Clin Haematol* 1986; 15: 925-51.
71. Lascari AD. Infections- general aspects in:Lascari AD,ed.Hematologic manifection of childhood disease.NewYork Theim Strattan Inc. 1984;7
72. Gogo MC,Novo I,Segade SR.Effects of valproic acid on the urea cycle and carnitine metabolism.*Int Pediartics* 1990; 5: 54-57.
73. Rodriquez –Segada S,de la Pena CA,Tutar JC,et al.Carnitine deficiensy associated with anticonvülsant therapy.*Clinica Chimica Acta* 1989; 181: 175-182.

74. Coulter DL, Allen RJ, Secondary hyperammonemia: A possible mechanism for valproate encephalopathy. *Lancet* 1980; 14:1310-1311.
75. Jaeken J, Casaer P, Corbed L. Valproate, hyperammonemia and hyperglycinemia. *Lancet* Aug 1980; 260-261.
76. Batalden PPB, Van Dyne BJ, Lloyd J. Pancreatitis associated with valproic acid therapy. *Pediatrics* 1979; 64: 520-522.
77. Reynolds Jr NC, Miska RM. Safety of anticonvulsant in hepatic porphyrias. *Neurology* 1981; 31 :480-484.
78. Delgado MR, Rieala AR, Mills J, Browne R, Roach ES. Thrombocytopenia secondary to high valproate levels in children with epilepsy. *Journal of Child Neurology* 1994; Jul 9: 311-4.