

**T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KARBAMAZEPİN VE VALPROİK ASİT MONOTERAPİSİ ALAN
EPİLEPSİ HASTALARINDA SERUM KARNİTİN VE
ADİPONEKTİN DÜZEYİ**

Dr. Fatma ŞİMŞEK

**Tez Yöneticisi
Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM -2014**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ONAY.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
EPILEPSİ.....	3
VALPROİK ASİT.....	12
Biyokimyasal yapısı	
Farmakolojik özellikleri	
Farmakokinetik özellikleri	
Diğer ilaçlarla etkileşimi	
Yan etkileri	
KARBAMAZEPİN.....	15
Biyokimyasal yapısı	
Farmakolojik özellikleri	
Farmakokinetik özellikleri	
Diğer ilaçlarla etkileşimi	
Yan etkileri	
ADİPONEKTİN.....	19
KARNİTİN.....	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4.BULGULAR.....	25
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	37
6.KAYNAKLAR.....	43

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 18.05.2012 tarih ve 173 sayılı yazısı ile " KARBAMAZEPİN VE VALPROİK ASİT MONOTERAPİSİ ALAN EPİLEPSİ HASTALARINDA SERUM KARNİTİN VE ADİPONEKTİN DÜZEYİ " konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Fatma ŞİMŞEK tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç dışı Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 24.05.2012 tarih ve 3 sayılı oturumunun 17 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 12.03.2012 tarih ve 1 sayılı oturumunun 10 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Hayatımın en önemli basamaklarından biri olan uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, beni yetiştiren başta tez çalışmamın seçimi, yürütölmesi ve değerlendirilmesi konusunda yardımını gördüğüm tez yöneticim Prof. Dr. İbrahim İYİĞÜN'e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hızır ULVİ'ye, Prof. Dr. Yalçın YILIKOĞLU ve Yrd. Doç.Dr. Recep DEMİR'e teőekkürü borç bilirim.

Ayrıca çalışmamın biyokimyasal analizinde yardımcı olan Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a ve istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Dr. Sara SALCAN'a, beraber çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personele teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca manevi desteğini esirgemeyen eşime ve mutluluk kaynağım olan biricik oğluma teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Fatma ŞİMŞEK

ÖZET

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin değişik nedenlerle artmış uyarılabilirliğinden kaynaklanan epizodik serebral disfonksiyondur. Epilepsi tedavisinde sık kullanılan valproik asit (VPA) ve karbamazepinin (KBZ) bilinen birçok sistemik yan etkisi vardır. Bu çalışmanın amacı, epilepsi tedavisinde kullanılan valproik asit ve karbamazepinin serum adiponektin ve karnitin düzeyi üzerine olan etkisini ve bu parametreler arasında korelasyon olup olmadığını göstermektir.

Bu çalışmaya idiopatik epilepsi tanısı konularak VPA ve KBZ monoterapisi başlanmış 25-50 yaş arası 60 hasta ve hiçbir hastalık öyküsü bulunmayan aynı yaş grubunda 30 kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya katılanlardan alınan venöz kan örneklerinde ELISA yöntemi ile serum karnitin ve adiponektin düzeyi ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş yönünden uyumluydu ($p>0.05$). VPA ve KBZ alan hastalarda serum karnitin ve adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre düşük olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (karnitin; KBZ için $p=0,384$, VPA için $p=0,036$. Adiponektin; KBZ için $p=0,780$, VPA için $p=0,163$).

İlaçların kullanım süreleri ve ilaç dozu ile serum adiponektin ve karnitin düzeyi arasında negatif yönde bir ilişki olup istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak; VPA ve KBZ alan hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum adiponektin ve karnitin düzeylerinde anlamlı bir düşüş gözlenmedi. Kullanılan ilacın dozu ve kullanım süresi ile serum adiponektin ve karnitin düzeyleri arasında önemli bir korelasyon olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, VPA, KBZ, Adiponektin, Karnitin

ABSTRACT

Epilepsy is an episodic cerebral dysfunction arisen from increased excitability of nerve cells in the brain caused by various reasons. Valproic acid (VPA) and carbamazepine (CBZ) are drugs commonly used in epilepsy treatment and they have many known systemic side effects. The aim of this study is to investigate the effects of VPA and CBZ on serum adiponectin and carnitine levels in epilepsy treatment and to examine the correlations between these parameters.

Sixty patients (age range: 25 to 50 years), who were diagnosed as idiopathic epilepsy and have been treating with VPA and CBZ monotherapy, were included to the study. Thirty healthy adults with similar ages were taken as control group. Serum carnitine and adiponectin levels were measured by ELISA method in the venous blood samples obtained from patients and control group.

Patient and control groups were similar by gender and ages ($p > 0.05$). Serum carnitine and adiponectin levels were lower in patients treated with CBZ and in patients treated with VPA compared to control group, whereas the difference was not statistically significant ($p = 0,384$, $p = 0,036$, $p = 0,780$, $p = 0,163$ respectively).

There was a negative, but not statistically significant, relationship between dose and duration of drug usage and serum adiponectin, carnitine levels.

As a result, no significant decrease was found between serum adiponectin and carnitine levels of patients treated with CBZ and patients treated with VPA when compared to those of control group. It was seen that no statistically significant correlation was present between dose of drug and duration of drug usage and serum adiponectin and carnitine levels.

Key words: Epilepsy, VPA, CBZ, adiponectin, carnitine

KISALTMALAR

- VPA:** Vaploik asit
AEİ: Antiepileptik ilaç
KBZ: Karbamazepin
ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
GABA: Gama Amino Bütirik Asit
GABA-T: Gama Amino Bütirik Asit Transaminaz
GAD: Glutamik Asit Dekarboksilaz
UGT: Uridin Difosfat Glukuronosil Transferaz
FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
NMDA: N-metil D-aspartat
CYP: Sitokrom P
TNF alfa: Tümör Nekroz Faktör alfa
cAMP: siklik Adenozin monofosfat
ACE: Anjiotensin Konverting enzim
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
EEG: Elektroensefalografi
BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
CoA: Koenzim-A

TABLolar DİZİNİ

sayfa no

Tablo 1. Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması.....	7
Tablo 2. Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması.....	9
Tablo 3. Antiepileptik ilaçların sistemik yan etkileri.....	11
Tablo 4. Antiepileptik ilaçların farmakokinetikleri.....	17
Tablo 5. Antiepileptik ilaçların endikasyonları ve dozları.....	18
Tablo 6. VPA, KBZ alan ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı.....	25
Tablo 7. VPA ve KBZ kullanan hastalarda ilaç kullanım süresi, ilaç dozu, serum adiponektin ve karnitin düzeyi ortalamaları.....	27
Tablo 8. VPA ve KBZ kullanan hastalarda 40 yaş altı ve 40 yaş üstü adiponektin ve karnitin düzeyleri için p değerleri.....	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

sayfa no

Şekil 1. VPA, KBZ alanlarda ve kontrol grubunda serum adiponektin ve karnitin düzeylerinin karşılaştırılması.....	26
Şekil 2. VPA dozu ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki.....	28
Şekil 3. VPA dozu ile serum karnitin düzeyi arasındaki ilişki.....	29
Şekil 4. KBZ dozu ile serum karnitin düzeyi arasındaki ilişki.....	30
Şekil 5. KBZ dozu ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki.....	31
Şekil 6. KBZ kullanım süresi ile serum karnitin düzeyi arasındaki ilişki.....	32
Şekil 7. KBZ kullanım süresi ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki.....	33
Şekil 8. VPA kullanım süresi ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki.....	34
Şekil 9. VPA kullanım süresi ile serum karnitin düzeyi arasındaki ilişki	35

1. GİRİŞ:

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin değişik nedenlerle artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hiperekstabilite) kaynaklanan epizodik serebral disfonksiyondur. Epilepsi nöbeti gri maddedeki artmış, hızlı elektriksel boşalımlardan köken alır ve klinikte belli bir süreye sınırlı olarak, bilinç, davranış, duygu, hareket ve algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bir bozukluk gösterir (1). Epilepsi tedavisinde nöronların uyarılma gücünü azaltan veya epileptik aktivitenin yayılımını etkileyen antikonvülzanlardan yararlanılmaktadır. Bu ilaçlar düzenli kullanıldıkları sürece nöbet oluşmasını önleyebilirler, ancak epilepsi oluşumunu engelleyemezler (2).

Valproik asit (VPA), hem erişkinlerde hem de çocuklarda epilepsi tedavisinde sık kullanılan ve pek çok epilepsi türünde etkili bir antiepileptik ilaç (AEİ)'tir (3,4). Epilepsi tedavisindeki bu etkinliğinin yanında bazı istenmeyen yan etkileri de vardır. Mide bulantısı, anoreksi, dispepsi, diyare, konstipasyon gibi gastrointestinal yan etkiler, kilo artışı, trombositopeni, hepatit, deri döküntüsü, saç dökülmesi, tremor ve sedasyona yol açabilmektedir (5). Ayrıca karnitin yetmezliği bulunan çocuklarda kullanıldığında hipokarnitinemi ve ketozisin eşlik ettiği koma tablosunun geliştiği bildirilmiştir. VPA genellikle hipokarnitinemi ile ilişkili olmasına rağmen; bazı araştırmalar diğer antiepileptik ilaçların, özellikle karbamazepin, fenitoin ve fenobarbitalin karnitin eksikliğine yol açtığını göstermiştir (6-11). VPA tedavisi, olgun adipositlerde adiponektin gen ekspresyonunu yavaşlatır (12).

Karbamazepin (KBZ), basit ve kompleks parsiyel epilepsi nöbetlerinin ve jeneralize konvülzyonların tedavisinde kullanılır. Karbamazepin (13), erişkin epileptik hastalarla birlikte çocuklarda da ilk sıra antiepileptik ilaç olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır (14,15). Karbamazepin, antikonvülzan etkisi yanında epilepsili hastalarda birçok metabolik değişikliklere yol açabilir (16,17).

Adiponektin, yağ dokusu tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde kompleman benzeri bir polipeptiddir. Antiaterojenik ve anti-inflamatuvar özelliği vardır. Yağ depolanması üzerine negatif feed back mekanizmaya sahiptir. Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obesite, tip II diyabet ve koroner arter hastalığında düşük olduğu tesbit edilmiştir. Enerji tüketimini arttırmak yoluyla vücut ağırlığını azaltır. İskelet kasındaki serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artırır. Makrofajlardan TNF-alfa salınımını ve makrofajların epitelyal makrofaj hücrelerine

dönüşümünü baskılar. Vasküler düz kaslarda depolanarak koroner arter hastalığına karşı koruma sağlar. Düşük adiponektin düzeyi insüline karşı direnci artırır (18,19). Karnitin (20), birincil olarak besinlerle alınmaktadır. Aynı zamanda karaciğerde denova sentezlenir ve birincil olarak kasta depolanır. Karnitinin asıl görevi uzun zincirli yağ asitlerinden beta oksidasyonla enerji üretimi için yağ asitlerini sitozolden mitokondriye taşımaktır. Karnitin mitokondride yoğunlaşan organik asitlerin idrarla atılımını da kolaylaştırmaktadır. Böylece mitokondrial metabolizmanın korunması kadar vücutta enerji üretiminde de karnitin önemli bir role sahiptir (21,22,23). Karnitin ilavesi, Valproat kaynaklı hepatotoksisiteli hastalarda potansiyel olarak yararlıdır (24). Şu ana kadar yapılan çalışmalarda Karbamazepin, Valproik asit, Adiponektin ve Karnitin bir arada çalışıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Bu çalışmada amaç; epilepsi hastalarında sık kullanılan Karbamazepin ve Valproik asitin serum adiponektin ve karnitin düzeyleri üzerine olan etkisini ve bu parametreler arasındaki korelasyonu araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

EPİLEPSİ

Epileptik nöbet, bir grup serebral nöronun ani, anormal ve aşırı boşalmasına bağlı olarak geçici belirti ve/veya bulguların ortaya çıkmasıdır (3). Travma, ateş gibi tetikleyici sebep olmadan iki veya daha fazla epileptik nöbetin görülmesi epilepsi olarak tanımlanır (2,4). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE)'nin uzun yıllar süren çalışmaları sonucunda hazırlanan ve bugün halen kullanılmakta olan 1981 Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik Sınıflaması (Tablo1) ve 1989 Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflaması (Tablo 2) tüm dünyada genel kabul görmüş, nöbetlerin ve epileptik sendromların tanımlanmasında ortak bir dil oluşumunu sağlamıştır (25,26). Çok farklı sonuçlar olmasına karşın gelişmiş ülkeler için ortalama epilepsi prevalansının 6/1000 olduğu ve WHO protokolü ile gerçekleştirilen prevalans çalışmalarında gelişmekte olan ülkelerde bu oranın ortalama 18.5/1000 olduğu bildirilmektedir (27).

Fokal, jeneralize ve sınıflandırılmayan epilepsi nöbetlerinin üç ana kategori olarak dağılımı incelendiğinde, bu dağılımın çoğunlukla fokal epilepsiler lehine yüksek bulunduğu dikkat çekmektedir (28,29,30). Hayatın ilk 5 yılında jeneralize nöbetler fokal epilepsilere göre daha sıktır ve ilk yaştan itibaren jeneralize epilepsilerin insidansı giderek azalmaktadır. Fokal epilepsiler ise ileri yaşlara kadar oldukça sabit bir insidansa sahipken, 65 yaşından sonra dramatik artışlar göstermektedir (28).

Genetik nedenler, konjenital anomaliler, metabolik hastalıklar, hipoksi, enfeksiyon ve prematürite gibi perinatal etmenler, santral sinir sistemi enfeksiyonları, travma, serebrovasküler olaylar, nörodejeneratif hastalıklar, beyin tümörleri, toksik ve metabolik nedenler epilepsi oluşumuna neden olabilecek durumlara örnek olarak gösterilebilir (2,31). AEİ epilepsili hastaların tedavisinin temel taşıdır. Ancak AEİ'ler ile tedavi, altta yatan etiyolojiyi ortadan kaldırmadığı ve epilepsinin ilerlemesini etkilemediği gibi riskli kişilerde epilepsi gelişmesini de önleyememektedir (32). En iyi durumda, AEİ'ler ile tedavi epileptik nöbetlerin tekrarlamasını önler (32).

AEİ tedavisinin amaçları; AEİ'lerin yan etkilerini en azda tutarak hastaların tekrar nöbet geçirmesini önlemek, iyileşmiş hastalarda tekrar nöbet geçirmeye yol açmadan ilaçları kesmek, böylece olabilecek en iyi yaşam kalitesini sağlamaktır.

İlk nöbetten sonra AEİ tedavisine başlayıp başlamama konusunda hekimlerin ortak bir davranışı yoktur. Amerika Birleşik Devletleri'nde çoğunlukla ilk nöbetten sonra AEİ tedavisine başlanırken, Avrupa'da genellikle ikinci nöbeti beklemek tercih edilmektedir. Nitekim ikinci nöbetten sonra tekrar nöbet geçirme riski çok daha yüksektir (33).

İlaç tedavisi kararı verilen olgularda nöbet türü, hastanın yaşı, başka bir sistemik hastalığın varlığı, ilacın kullanım şekli, sosyoekonomik şartlar gözönüne alınmalıdır. Aileye tedavinin kronik olduğu, uzun yıllar ve belki de ömür boyu sürebileceği, ilaçların yan etkileri ve nasıl takip edileceği konusunda ayrıntılı bilgi verilmelidir. Dirençli epilepsilerde AEİ dışında cerrahi tedavi, ketojenik diyet ve vagus sinir uyarımı alternatif tedavi yaklaşımı olarak uygulanabilmektedir (34).

Cerrahi tedavi;

Tedaviye dirençli, kalıcı ve uygunsuz nöbetleri olan, tedavinin ağır yan etkilerinin olduğu durumlarda endikedir.

Nöbetler uzun süredir kontrol edilemiyorsa, cerrahiden sonra da nöbet kontrolünün başarısı o kadar düşük ve psikososyal sorunların ortaya çıkma olasılığı o kadar yüksek olacaktır.

Başlıca iki tipte epilepsi cerrahisi yöntemi vardır. İlki ve tercih edileni epileptik odakın çıkarılmasıdır (rezektiv cerrahi). Diğeri ise nöbet yayılım yollarının kesilmesi yoluyla nöbetlerin yayılmasını, sıklık ve şiddetini azaltmaya yönelik olan cerrahi yöntemdir (palyatif cerrahi). Nöbetlerin tamamen ortadan kaldırılmasına yönelik olan rezektiv cerrahi yöntemleri, parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan hastalara uygulanır. Epileptik odak beynin tek tarafında ve ameliyattan sonra hareket kabiliyeti, bellek, konuşma, görme gibi önemli bilişsel fonksiyonlar bozulmayacaksa çok gecikmeden cerrahi yöntem belirlenmelidir.

Ailesel olduğu gösterilen primer jeneralize epilepsili hastalara ve çocukluk yaş grubunun iyi huylu parsiyel başlangıçlı epilepsili hastalara kesinlikle cerrahi tedavi uygulanmaz. Ciddi medikal problemi olan hastalarda epilepsi cerrahisinin yarar ve zararları göz önüne alınarak karar verilir. Mental retarde (IQ<70) hastalara rezektiv cerrahi yapıp yapılmaması tartışmalıdır, çünkü bu hastaların sıklıkla yaygın anormallikleri bulunur ve cerrahi sonuç başarısız kalır. Cerrahi öncesi incelemelerde

hasta ile yeterli işbirliği kurulamıyorsa cerrahi uygulamadan vazgeçilir. Nöbetlere bağlı olmaksızın aktif, kronik psikoza olan hastalar için nadiren cerrahi kararı alınır.

Cerrahi planlanan hastaların çoğunluğunda noninvaziv denilen Evre 1 incelemelerden sonra cerrahiye karar verilebilir. Bu incelemeler hastanın nöbet öyküsünü, fizik ve nörolojik muayenelerini, radyolojik görüntüleme incelemelerini, nöropsikolojik testlerini, psikiyatrik muayenesini ve uzun süreli video-EEG monitorizasyonunu içerir. Cerrahi öncesi Evre 1 incelemenin en önemli kısmını uzun süreli video-EEG monitorizasyonu oluşturur. Hasta yatırılarak tipik nöbetlerinden en az 3 veya daha fazlası gözlenene kadar monitorizasyona kesintisiz devam edilir. Az bir hasta grubunda Evre 1 incelemeleri nöbet odağını saptamada yeterli olmuyorsa veya epileptik odağın lisan, motor, duyu gibi beynin önemli fonksiyon alanları ile ilişkisini saptamak gerekiyorsa invaziv incelemeler denilen daha ileri incelemelere geçilir.

Temporal lobektomi, ekstraparal lezyon rezeksiyonu, hemisferektomi, korpus kallosotomi kullanılan cerrahi yöntemlerdir.

Vagal sinir stimülasyonu;

Boynun sol tarafında vagus siniri yoluyla beyine elektrik akımı gönderilmesi esasına dayanır. Küçük bir operasyonla elektrod vagus sinirine bağlanır ve pil sol göğsün cilt altına açılan bir cebe yerleştirilir. Yapılan programa göre çok kısa aralıklarla beyine çok küçük elektrik akımları yollar. Antiepileptik etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte retiküler aktive edici sistemle ilgili olduğu düşünülmektedir. Rezektiv cerrahiye uygun olmayan, medikal tedaviye yanıtız olgularda alternatif tedavi olarak kullanılabilir.

Ketojenik diyet;

İlk kez Wilder tarafından, ketonların beynin potansiyel enerjisini artırması prensibine dayanılarak düzenlenmiş ve nöbet kontrolünde olumlu etkisi görülmüştür. İlaça yeterli yanıt vermeyen ve ilaçların olumsuz etkilerinin görüldüğü çocuklarda daha etkili olmaktadır. Bu durum olasılıkla immatür beynin keton kullanımına yüksek yatkınlığına bağlıdır.

Yetişkinlerin diyeti uzun süre tolere etmekte zorluk çektiği görölmüştür. Birkaç ay ile bir yıl arasında bir süre ile kullanılır. Alınan kalenin %80'inin yağlardan elde edilmesi esasına dayanan özel bir diyettir.

Klasik ketojenik diyet: uzun zincirli yağ asidi %87, karbonhidrat %6, protein %7.

Tablo 1. Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması, (ILAE 1981)

I-Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler

A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç durumu bozulmaksızın)

1-Motor semptomlu

- a)Fokal motor
- b)Yayılan fokal motor (Jacksonyen)
- c)Versif
- d)Postural
- e)Fonatuvar (vokalizasyon veya konuşmanın durması)

2-Somatosensoryel veya özel duysal semptomlu

- a)Somatosensoryel
- b)Görsel
- c)İşitsel
- d)Olfaktor
- e)Gustatuvar
- f)Vertigo hissi

3-Otonomik semptomlu

4-Psişik semptomlu

- a)Disfazik
- b)Dismnezik (ör:déja-vu)
- c)Kognitif (hayal durumu, zaman hissinin bozulması)
- d)Afektif (korku, öfke vb)
- e)İllüzyonlar (ör:makropsi)
- f) Hallüsinasyonlar (ör:müzik parçaları)

B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden)

1-Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu

- a)Basit parsiyel özelliklerin ardından bilinç bozukluğu
- b)Otomatizmlerle giden

2-Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması

- a)Sadece bilinç bozukluğu ile giden
- b)Otomatizmlerle giden

C. Sekonder jeneralize nöbete dönüşen

1-Basit parsiyel nöbetin (A) jeneralize nöbete dönüşmesi

2-Kompleks parsiyel nöbetin (B) jeneralize nöbete dönüşmesi

3-Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete dönüşmesi ve ardından jeneralize nöbete dönüşmesi

II-Jeneralize nöbetler (konvülfif veya non-konvülfif)

A.1-Absans nöbetler

- a)Sadece bilinç bozukluğu ile giden
- b)Hafif klonik komponentli
- c)Atonik komponentli
- d)Tonik komponentli
- e)Otomatizimli
- f)Otonomik komponentli

A.2-Atipik absans

- a)Tonus değişikliği A.1 den daha belirgin olan
- b>Başlangıç ve/veya sonlanmanın ani olmaması

B.Miyoklonik nöbetler (tek veya çok)

C.Klonik nöbetler

D.Tonik nöbetler

E.Tonik-klonik nöbetler

F.Atonik nöbetler (astatik)

III-Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler (yetersiz bilgi)

Tablo 2. Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989)

I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal,parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

1.1. İdyopatik (yaşı bağlı başlangıç)

Santrot temporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi

Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi

Primer okuma epilepsisi

1.2. Semptomatik

Temporal lob epilepsisi

Frontal lob epilepsisi

Parietal lob epilepsisi

Oksipital lob epilepsisi

Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsialis kontinuası

Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

1.3. Kriptojenik

II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

2.1. İdyopatik (yaşı bağlı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır)

Selim ailesel yenidoğan konvülsüyonları

Selim yenidoğan konvülsüyonları

Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi

Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)

Jüvenil absans epilepsisi

Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)

Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi

Diğer jeneralize idyopatik epilepsiler

Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)

West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe)

Lennox-Gastaut sendromu

Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi

Miyoklonik absanslı epilepsi

2.3. Semptomatik

2.3.1. Spesifik olmayan etyolojili

Erken miyoklonik ensefalopati

(Supression-burst)' lu erken infantil epileptik ensefalopati

Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2.3.2. Spesifik sendromlar

III. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler

3.1. Jeneralize ve fokal nöbetli epilepsiler

Yenidoğan konvülsüyonları

Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi

Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi

Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)

Diğer belirlenemeyen epilepsiler

3.2. Jeneralize veya fokal özelliği ayırdedilemeyenler (uykuda gelen grand mal nöbet olguları gibi)

IV. Özel sendromlar

4.1. Duruma bağlı nöbetler

Febril konvülsüyonlar

İzole nöbet veya izole status epileptikus

Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler.

AEİ kullanımına bağlı bir çok sistemi ilgilendiren yan etkiler görülmektedir (Tablo3).

Tablo 3. Antiepileptik ilaçların sistemik yan etkileri

- **Merkezi sinir sistemi:** Uykuya eğilim, baş ağrısı, sedasyon, konfüzyon, MSS depresyonu, halüsinasyon, ataksi, tremor, vertigo, davranış bozukluğu, hiperaktivite, uyku bozuklukları
- **Kardiyovasküler sistem:** Hipotansiyon, bradikardi, dolaşım kollapsı, atriyoventriküler blok, miyokard yetmezliği, asistoli, ventriküler fibrilasyon, P-R uzaması.
- **Hematolojik yan etkiler:** Aplastik anemi, trombositopeni, lökopeni, agranülositoz, megloblastik anemi, eozinofili, uzamış kanama zamanı, trombosit agregasyonunda bozulma, K vitamini eksikliği
- **Göz ve KBB:** Bulanık görme, konjuktivit, diplopi, nistagmus, görme alanı defektleri, miyozis, ağız kuruluğu, hipersalivasyon, diş eti hiperplazisi
- **Gastrointestinal sistem:** Bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı (özellikle felbamat ve topiramet), ishal veya kabızlık, iştah artışı ve kilo alımı (özellikle VPA, gabapentin ve vigabatrin), pankreatit (VPA)
- **Hepatik yan etkiler:** Karaciğer enzimlerinde artış, sarılık, toksik hepatit, fatal karaciğer hasarı, amonyak artışı, Reye sendromu.
- **Genitoüriner sistem:** idrar retansiyonu, BUN artışı, proteinüri, glukozüri, renal taş oluşumu, impotans
- **Dermatolojik:** Döküntü, hipersensitivite, ürtiker, ekzfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Steven Johnson sendromu, fotosensitivite, lupus benzeri döküntü, kızıl ve suçiçeği benzeri döküntü, toksik epidermal nekrolizis, hirsütizm, fasyal ödem
- **Lokal:** Ağrı, nekroz, inflamasyon, tromboflebit,
- **Diğer:** Alopesi, enürezis, bronkospazm, laringospazm, lenfadenopati, hiperglisemi, osteomalazi.

VALPROİK ASİT

VPA, epilepsi tedavisinde en sık kullanılan geniş spektrumlu AEİ'den biridir. Jeneralize ve parsiyel epilepsi nöbetlerinin bir çok tipinde etkin bir ilaçtır; özellikle primer jeneralize tonik-klonik, myoklonik ve absans nöbetlerinin tedavisinde ve bu nöbetlerin yer aldığı juvenil myoklonik epilepside, uyanmada grand mal epilepsisinde, fotosensitif epilepside başarı ile kullanılmaktadır (35).

1. Biyokimyasal Yapısı:

VPA, dipropil asetik asitin sodyum tuzudur. Yapı olarak beyindeki inhibitör nörotransmitterlerden gama amino bütirik aside (GABA) benzemektedir.

2. Farmakolojik özellikleri:

Sodyum kanallarına, kalsiyum akımına etki ederek ve GABAerjik etkinliği artırarak antiepileptik etki gösterdiği bildirilmiştir. Nöronal membrandaki voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke eder. Supraterapötik dozlarda hücre içine kalsiyum akımında hafif bir azalmaya sebep olup potasyum kanallarını aktive ettiği için sinir hücresinde hiperpolarizasyona yol açmak suretiyle nöronal uyarılabilirliği azaltır.

GABA'nın yıkımından sorumlu GABA-transaminaz (GABA-T) enzimini inhibe ettiği ve GABA sentezinde rol alan glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzim etkinliğini arttırdığı da gösterilmiştir (36). Bununla birlikte, çeşitli hayvan modellerinde GABA-T'ı baskılayacak ve GAD'ı uyaracak düzeylerden daha düşük konsantrasyonlarda nöbetleri engellediği de bildirilmiştir. Ayrıca, tedavi konsantrasyonlarında izole nöronlarda depolarizasyonla oluşturulan devamlı ateşlemeleri baskıladığı da ileri sürülmüştür.

3. Farmakokinetik özellikleri:

Ağızdan alındıktan sonra yaklaşık olarak tamamı (%95-100) hızla emilir ve plazmada tepe konsantrasyonuna, sodyum tuzu ortalama 1.5 saat, asit şekli ise 2 saat sonra ulaşır. Enterik kaplı tabletler ise alınışından 4-8 saat sonra ulaşır. Ayrıca günlük dozu bir kerede almaya olanak veren yavaş salınan tabletleri de bulunmaktadır. Yemekten sonra alınırsa emilimi gecikebilir.

Yaklaşık %90 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Bu bağlanma konsantrasyonla ilişkilidir ve aspirin, fenitoin gibi kan proteinlerine bağlanma oranı yüksek ilaçlar ile yarışma valproik asiti serbestleştirir. İlacın yaklaşık %3-4 kadarı değişmeden idrarla, geri kalanı ise metabolize edildikten sonra atılır. Erişkinde eliminasyon yarılanma ömrü 6-18 (ortalama 12) saattir. Tedaviye başlandıktan sonra kararlı duruma ulaşma zamanı yaklaşık dört gündür. Büyük oranda (%95) hepatik uridin difosfat glukuronosiltransferaz (UGT) enzimi ile metabolize edilmektedir.

Valproik asit'in plazma terapötik aralığı genellikle 50-100 mcg/ml arasında kabul edilir. Yetişkin dozu günde 500-3000 mg, çocuklarda 10-40 mg/kg'dır. Tremor gibi yan etkiler genellikle 100 mcg/ml'nin üstünde ortaya çıkabilir. Plasenta aracılığıyla anne kanından yüksek oranda fötüsa geçmektedir. Ayrıca anne sütüne de %2-5 arasında geçtiği gösterilmiştir. Karaciğer hastalığı olanlarda valproik asit kullanımından kaçınmak gerekir.

4. Diğer ilaçlar ile etkileşimi:

VPA'nın diğer ilaçlarla etkileşimi klinikte bazı önemli sorunlara yol açabilmektedir. Fenobarbital ve fenitoin gibi ilaçların metabolizmasını VPA azaltmaktadır. Primidon metabolizmasını da baskılar. Karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin enzim induksiyonu yaparak VPA'nın serum konsantrasyonunu azaltabilir. Valproat UGT'yi baskıladığından lamotrijin ve lorazepamın metabolizmasını inhibe eder.

Salisilatlar, valproatı plazma proteinine bağlanma yerinden ayırır ve böylece serbest ilaç konsantrasyonunda artışa neden olabilirler. Valproat ve klonazepamın birlikte verilmesinin, ender olgu sunumları olarak absans statusuna yol açabildiği bildirilmiştir (37, 38, 39).

5. VPA'nın yan etkileri:

Mide bulantısı, anoreksi, dispepsi, diyare ve konstipasyon gibi gastrointestinal yan etkilere, ayrıca kilo artışına, trombositopeniye, deri döküntülerine, saç dökülmesine, tremora ve sedasyona yol açabilmektedir (40). Tremor genellikle dozla ilişkili, iyi gidişli ve geri dönüşümlüdür. Ender olarak ciddi hepatotoksisiteye yol açabilir. Özellikle 2 yaşın altındaki bebeklerde, yaklaşık 1/500 oranında saptanmıştır. Genellikle yüksek dozda ve kombine tedavi sırasında görülen, ancak sıklıkla ölümcül

olan bu hepatotoksisite, hipersensitivite tipindedir ve sıklıkla tedavinin ilk 6 ayı içinde ortaya çıkar. Erişkinde hepatotoksisite riski yaklaşık 1/45000 dolayında bildirilmiştir. Özellikle çocuklarda yüksek dozda kullanıldığında hiperamonyemi ile birlikte olan ensefalopatiye ve giderek koma tablosuna yol açabilmektedir.

VPA karnitin yetmezliği bulunan çocuklarda kullanıldığında hipokarnitinemi ve ketozisin eşlik ettiği koma tablosunun geliştiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada (41), valproat kaynaklı hepatotoksisiteli birkaç vakada ve valproat tedavisiyle ilişkili olan Reye's sendromu benzeri hastalığı olan bazı vakalarda karnitin eksikliği bulunmuştur (42). VPA genellikle hipokarnitinemi (43) ile ilişkili olmasına rağmen; bazı araştırmalar diğer antiepileptik ilaçların da; özellikle karbamazepin, fenitoin ve fenobarbitalin karnitin eksikliğine yol açtığını göstermiştir (6-11). VPA, kısa zincirli yağ asididir ve alınan VPA'nın bazı parçaları valproil karnitin olarak idrarla dışarı atılabilir (20). VPA idrar analizi, valproil karnitininin idrardaki toplam VPA'nın %0.1'ini ve açil karnitininin toplam oranının %1'ini içerdiğini ortaya çıkarmıştır. Bu bulgu göstermektedir ki ; VPA, farmakolojik dozlarda kullanıldığı sürece karnitin VPA ile birlikte idrar yoluyla atılımı karnitini azaltmak için yeterli olmamaktadır (44). VPA kullanan hastalarda (45) karnitin eksikliği riskini arttırdığına inanılan faktörler; küçük yaş, politerapi, zayıf beslenme durumu, hepatotoksisite ve nörolojik hastalıkları içerir (46, 47).

Kadın hastalarda polikistik over bulgusunun yanı sıra adet aksamalarına ve hiperandrojenizme neden olabilmektedir. Bu tablo polikistik over sendromu olarak tanımlanır. Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA)'nin teratojenisite derecelendirmesinde D kategorisinde yer almaktadır.

Olası tüm veriler, VPA tedavisinin (48) önemli bir vücut ağırlık artışına neden olduğunu göstermektedir (49, 50, 51). VPA nedenli kilo alımı bazal hiperinsülinemi ve insülin direnciyle ilişkilidir (51). Adiponektinin; insülin duyarlılığının ve hemoostazisin düzenlenmesi, immun cevap ve vasküler hastalığın gelişimini içeren çeşitli rolleri vardır (52-55). Adiponektinin serum seviyeleri ve ekspresyonu obez hayvan ve insanlarda, tip 2 diabetlilerde belirgin şekilde azalmıştır (56-59). Birçok araştırma göstermiştir ki, adiponektin gen ekspresyonu vücut ağırlığı ile ters ilişkilidir.

KARBAMAZEPİN

Basit ve kompleks parsiyel epilepsi nöbetlerinin ve jeneralize konvülzyonların tedavisinde kullanılır. Primer jeneralize nöbetlerden absansların ve myoklonik nöbetlerin tedavisinde etkisizdir ve hatta nöbetleri arttırabilir (60). Febril konvülzyonların önlenmesinde de etkisiz olduğundan kullanılmaz. Antiepileptik özelliğinin yanı sıra trigeminal nevralji ve benzeri nevraljilerde ve bipolar affektif hastalığın tedavisinde de etkilidir.

1. Biyokimyasal yapısı:

Bir iminostilben olan karbamazepin, trisiklik antidepresan bir ilaç olan imipramine yapısal benzerlik gösterir.

2. Farmakolojik özellikleri:

Etki mekanizması fenitoina benzer şekilde, sodyum kanallarının eski durumuna dönme hızını yavaşlatarak aksiyon potansiyelinin tekrarlayıcı ateşlemelerini sınırlandırır. GABAerjik aşırımı etkilediğine dair bir bulgu mevcut değildir. Fenitoinden farklı olarak, omurilik nöronlarında N-metil D-aspartat (NMDA) ile aktive olan akımları bloke ettiği bildirilmiştir.

3. Farmakokinetik özellikleri:

Emilimi ağızdan alındıktan sonra yavaş ve kararsız olarak gerçekleşir ve yiyeceklerle birlikte verildiğinde emilim artabilir. Lipitlerde çözünürlüğü yüksektir ve dokulara hızla geçer. %75-80 oranında plazma proteinlerine bağlanmakta olup, plazma tepe konsantrasyonuna 4-8 saatte ulaşmaktadır. Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyon plazmadakinin %17-31'i kadardır. Büyük oranda stabil 10-11-epoksit metabolitlerine dönüşür ve metaboliti farmakolojik olarak aktiftir. KBZ'nin kendisinin ve epoksit türevinin tükürük konsantrasyonu plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonunu yansıtır; ancak, pratik kullanımı yoktur. Tek bir dozdan sonra eliminasyon yarılanma ömrü erişkinde 24-36 saattir, fakat tedavi sırasında tekrarlanan dozlarda bu değer birkaç hafta içinde 12-15 saate iner. Bunun nedeni hepatik mikrozomal enzimler üzerine otoindüksiyon yapmasıdır ve bunun sonucunda kendi metabolizmasını hızlandırır. Maksimum otoindüksiyonun ortaya çıkması 3-4

haftayı bulur. Metabolizması karaciğerdeki P450 enzim ailesinden CYP3A4, CYP2C9 ve CYP1A2 tarafından gerçekleştirilir. Tedaviye başlandıktan sonra kararlı duruma ulaşma zamanı 10 gün dolayındadır. Plazma tedavi aralığı yaklaşık 4-11 mcg/ml'dir. Yan etkileri genellikle 10-12 mcg/ml düzeyinin üstünde ortaya çıkar. Yalnızca ağızdan kullanılır ve yetişkin dozu günde 400-1800 mg, çocukta ise 10-30 mg/kg'dır. Günlük toplam dozu genellikle üçe bölünüp uygulanır. Ayrıca yavaş salınan ve günlük dozu iki kerede kullanım olanağını veren farmasötik formları da bulunmaktadır. Enzim indüksiyonu yaptığı için bu enzimler tarafından yıkılan ilaçların metabolizmalarını artırır.

4. Diğer ilaçlar ile etkileşimi:

KBZ enzim indüksiyonu yaptığı için KBZ ile birlikte kullanılan valproat, klozapam, etosüksimid, klorazepat, lamotrijin, tiagabin ve topiramat gibi antiepileptiklerin, oral kontraseptifler ve warfarin gibi ilaçların metabolizmalarında hızlanma ve plazma düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır. Buna karşılık etosüksimit, fenobarbital, fenitoin ve primidon ile birlikte kullanıldığında KBZ'nin plazma düzeyi düşmektedir. Diğer ilaçlardan simetidin, verapamil ile eritromisin ve troleandomisin gibi makrolid antibiyotikler karbamazepin ile birlikte kullanıldığında, enzim inhibisyonuna bağlı olarak, plazma KBZ düzeyi artmakta ve KBZ'e bağlı akut toksik etkiler oluşmaktadır.

5. KBZ'nin yan etkileri:

KBZ'nin en yaygın akut yan etkileri, doza bağımlı olarak ortaya çıkan sersemlik, görme bulanıklığı, diplopi, ataksi ve denge bozukluğudur. KBZ diğer antiepileptiklere göre mental fonksiyonları daha az etkilemektedir. Genellikle tedavinin ikinci haftası bazen ateş ve lenfadenopatinin de eşlik ettiği deri döküntülerine, hastaların yaklaşık %5-10'unda rastlanır. Nadir olarak tedavi sırasında lökopeni, anemi ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler, düşük plazma osmolaritesi ile birlikte hiponatremi ve hepatotoksisite görülebilmektedir. Hipoozmolar hiponatreminin posterior hipotalamustan antidiüretik hormon salgılamındaki artışa ya da normal plazma konsantrasyonundaki antidiüretik hormona böbrek duyarlılığının artışına bağlı olduğu bildirilmiştir. KBZ ile tedavinin geç bir komplikasyonu olan hiponatremiye

özellikle yaşlılarda dikkat edilmesi gerekir. FDA'nın teratojenite derecelendirmesinde D kategorisinde yer alır.

Tablo 4: Antiepileptik İlaçların Farmakokinetikleri

İlaç	Emilim (Bioyararlanım)	Proteine bağlanma	Yarılanma süresi (saat)	Atılma yolu	Özellikler
Karbamazepin	yavaş (%75-85)	%70-80	24-45 (tek doz) 8-24 (kronik)	hepatik (%95) metabolizma aktif metabolit	enzim indüksiyonu otoindüksiyon
Na-Valproat	hızlı (%100)	%88-92	7-17 (chronoformu dışında)	Hepatik metabolizma aktif metabolit	enzim inhibisyonu konsantrasyona bağlı protein bağlanması
Fenitoin	Yavaş	%90-93	9-40	Hepatik metabolizma	enzim indüksiyonu konsantrasyona bağlı yarılanma
Fenobarbital	Yavaş	%48-54	72-144	Hepatik (%75) metabolizma ¼'ü değişmeden atılır	enzim indüksiyonu, sedasyon, tolerans ve rebound
Klonazepam	hızlı (%80-90)	%80-90	30-40	Hepatik metabolizma	sedasyon, tolerans ve rebound
Etosüksimid	hızlı (%90-95)	0	20-60	%80 hepatik, %20 renal,	¼ değişmeden atılır. Çocuklarda daha hızlı klirens

Tablo 5: Antiepileptik İlaçların Endikasyonları ve Dozları

İlaç	Endikasyonları	Başlama dozu	Ortalama doz (gün)	Devam dozu	Doz aralığı	Hedef düzey
Karbamazepin	parsiyel epilepside birinci seçenek	200mg	600-800mg	400-1600mg	Günde 2/1	4-10mg/L
Na-Valproat	jeneralize epi.de birinci seçenek +parsiyel ep.	500mg	1000mg	500-3000mg	günde 2/1	50-100mg/L
Fenitoin	parsiyel epi. +status epileptikus	200mg	300mg	100-400mg	günde 2	10-20mg/L
Fenobarbital	parsiyel + jeneralize epi + status epi. (2.)	60mg	120mg	60-240mg	günde 2/1	10-40mg/L
Klonazepam	Jeneralize epi (miyokloni) + status epileptikus	1mg	4mg	2-8mg	günde 2/1	Yok
Etosüksimid	absans nöbetleri için spesifik	500mg	750mg	500-1000mg	günde 2/1	40-100mg/L

ADİPONEKTİN

Adipoz doku tarafından sentezlenen, 244 aminoasitten oluşan ve 30 kDa büyüklüğünde olan bir plazma proteindir. Son yıllarda bulunan adiponektin adiposit türevi bir hormon olup, lipositler tarafından salgılanmakta ve insan plazmasındaki toplam proteinin %0.01'ini oluşturmaktadır (61). Yapısal olarak kompleman 1q'a benzemektedir. Adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globuler yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Şu ana kadar 2 adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 ve AdipoR2. Adiponektinin, insülin duyarlılığını ve glukoz metabolizmasını artırıcı, immünolojik cevap ve vasküler hastalık gelişimini içeren çeşitli rolleri vardır (52-55). Adiponektin geni 3q27 bölgesinde yer alır. En fazla miktarda bulunan yağ doku proteini olup, insan plazmasındaki konsantrasyonu 5-30 mcg/ml arasında değişir (62).

Adiponektin gen ekspresyonu, beta adrenerjik agonistler, glukokortikoidler, androjenler, insülin, TNF-alfa (tümör nekroz faktör alfa) ve cAMP (siklik adenosin monofosfat) tarafından azaltılır (55, 63). Plazma adiponektin seviyesi, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansyon, karbonhidrattan zengin diyet ile azalma gösterirken, kilo kaybı, anoreksi, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, yağdan zengin diyet ve bazı ilaçlar (Tiazolidindionlar, ACE-anjiyotensin konverting enzim- inhibitörleri ve anjiyotensin 2 reseptör antagonistleri) tarafından artırılır (64). Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür (65).

VPA Kullanımının Adiponektin Seviyesine Etkisi:

Greco R. ve ark. yaptıkları bir çalışmada VPA kullanan epileptik hastalarda kilo alımı olanlarda, kilo alımı olmayanlara göre serum leptin ve insülin seviyesinde anlamlı bir artış olduğu, ghrelin ve adiponektin seviyesinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (66). Bir çok çalışmada VPA ile ilişkili obezitenin yüksek serum insülin ve leptin düzeyi ve düşük adiponektin düzeyi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (67, 68, 69). İlginç olarak valproik asit tedavisi alan zayıf bireylerde zayıf kontrol gurubuna göre adiponektin seviyesinin arttığı, ayrıca leptin ve insülin konsantrasyonunun arttığı ve LDL (düşük dansiteli lipoprotein)'nin azaldığını gösteren yayınlar da vardır (66, 70). VPA tedavisi olgun adipositlerde adiponektin gen transkripsiyonunu baskılar (48).

KARNİTİN

Karnitin insan dokularının çoğunda bulunan bir amino asit türevidir. Endojen sentezle ve besinlerle organizmaya alınır. Büyük oranda et ve süt ürünlerinden temin edilir. Kas dokusu ve myokarda yüksek konsantrasyonda bulunur. İnsanlarda beyin, karaciğer ve böbrekte trimetillizinden sentez edilir. İskelet kası, kalp, beyin gibi dokularda depolanır. Kaslar karnitini kandan temin eder. Karnitin, uzun zincir yağ asitlerinin beta oksidasyon için sitoplazmadan mitokondriye transportunda önemli bir kofaktördür. Karnitin, yağ metabolizması ve enerji üretiminde önemli bir role sahiptir. Ağız yolu ile alınan karnitin ince barsaklardan aktif transport yada pasif difüzyon ile %80'lere varan oranda emilerek asetile edilir. İnsanlarda toplam karnitin %75'i besinsel, %25'i endojen kaynaklıdır. Kanda bulunan karnitin %80'i serbest formda, %20'i ester formunda (açıl karnitin) bulunur (21). Bu metabolik düzenleme ile uyumlu olarak doku karnitin düzeylerinin kan düzeylerinden 100-500 kat fazla olduğu bildirilmiştir (71). Besinlerle organizmaya alınan ve endojen sentezlenen toplam karnitin primer filtrata geçerek %95'ten fazlası reabsorbe edilir. Bu geri emilim mekanizmasında bir bozukluk olmadığı takdirde karnitin yetersizliği canlılarda normal beslenme şartlarında ortaya çıkmaz (72). Diğer bir ifade ile tubuluslarda şekillenen bu geri emilme, besinlerle alınan karnitin miktarına, organizmanın karnitin gereksinimine ve de plazma karnitin düzeylerine göre düzenlenir (73). Organizma karnitininin %98 i kalp ve iskelet kasında depo edilir. Çünkü sözü edilen bu dokular karnitin bağımlıdır (74). Kalan %2'lik kısmı ise karaciğer, böbrek ve beyin gibi organlardadır. Plazma ve eritrositlerdeki kısım %1'in altındadır (%0,6). Diğer bir deyişle karaciğer ve böbrek gibi primer sentez bölgelerinden gelen ve emilimle elde edilen karnitin, karnitin bağımlı dokular olan kalp ve iskelet kaslarına yönlendirilerek depo edilir (75, 76).

Karnitin, "Gama-Trimetil amino beta hidroksi bütirik asit" yapısında, suda iyi çözünen 161 Dalton moleküler ağırlıklı bir bileşiktir (72). D ve L formlarına sahiptir. Dokularda sadece L formu sentez edilir ve sadece bu formu metabolik olarak aktiftir. Karnitin, yağ asitlerini oksidasyona sevk ederek birikimini önler ve trigliserit sentezini azaltır. Kalp damar hastalıklarına karşı koruyucu etkisi de temelde bu prensibe dayanır. Özellikle böbrek hastalarında karnitin sentezinin azalmasına bağlı olarak hipertrigliserideminin gelişimi bununla ilişkilendirilebilir.

Karnitin biyosentezinde gerekli olan lizin ve metiyonin aminoasitlerinin, bunun yanısıra özellikle kofaktör olarak fonksiyonel olan askorbik asit yetersizliklerinde, vejeteryan beslenme alışkanlığı durumlarında ya da kalıtsal olarak aktarılan enzim defekti olgularında karnitin yetersizliği oluşur. Temel olarak bu yetersizlik primer ve sekonder olmak üzere iki formda şekillenir: (77)

a. Primer karnitin yetersizliğinde, renal reabsorpsiyonda ve kas hücrelerine karnitin transferinde bozukluklar şekillenmiştir.

b. Sekonder karnitin yetersizliği ise bir çok metabolik hastalıkta tanımlanmıştır. Daha çok karnitin atılımının aşırı olduğu tübüler rahatsızlıklar ve kronik böbrek yetmezliğinde ortaya çıkmaktadır. Muhtelif dokulardaki eksikliğine rağmen serum karnitin seviyeleri normaldir (78). Kronik üriner enfeksiyonların tedavisinde kullanılan pivalat içeren antibiyotikler ve antiepileptik olarak kullanılan valproik asit yapısındaki ilaçlar uzun süreli tedaviler sonucunda sekonder karnitin yetersizliğine yol açabilmektedir (79).

VPA Kullanımının Karnitin Seviyesine Etkisi:

Bazı araştırmalar (41) valproat kullanan hastalarda sağlıklı kontrol gurubuna göre kan karnitin düzeyinin düşük olduğunu göstermektedir (6, 7, 11, 80-82). Fakat anormal nörolojik bulguları ve beslenme problemi olmadan valproik asit kullanan hastalarda karnitin seviyelerinin normal olduğu gösterilmiştir (83). Coulter, karnitin eksikliğin potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyon olan valproat ilişkili hepatotoksisitenin nedeninde rol aldığını söylemiştir (84). Karnitin eksikliği, valproat kaynaklı hepatotoksisitenin birkaç vakasında ve valproat tedavisiyle ilişkili olan Reye's sendromu benzeri hastalığı olan bazı vakalarda bulunmuştur (85). Karnitin eksikliği ile ilişkili risk faktörleri; genç yaş, multipl antiepileptik ilaçla tedavi, multipl nörolojik bozukluk varlığı, nonambulator durum ve aşırı zayıf olmayı kapsar (41, 86). VPA'nın özellikle uzun dönem ve yüksek doz tedavisi esnasında karnitin depolarını çeşitli sinerjistik mekanizmalarla azalttığı rapor edilmiştir (87). VPA'nın uzun dönem alınması karnitinle konjuge olup valproilkarnitinin ekskresyonuyla karnitin eksikliğine neden olabildiği rapor edilmiştir (87, 88).

KBZ Kullanımının Karnitin Seviyesine Etkisi:

VPA genellikle hipokarnitinemi ile ilişkili olmasına rağmen; bazı araştırmalar diğer antiepileptik ilaçların özellikle karbamazepin, fenitoin ve fenobarbitalin karnitin eksikliğine yol aadığını göstermiştir (6-11). Campistol ve meslektaşları karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin içeren antiepileptik ilaçların uygulandığı hastaların %21'inde karnitin eksikliği görüldüğünü bildirmiştir (89). VPA dışındaki antiepileptik ilaçların karnitin eksikliğine nasıl neden olduğu hala net değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğinden takip edilen epilepsi tanısı almış, yaşları 25-50 arasında değişen 60 erişkin hasta ve hiçbir hastalık öyküsü olmayan 30 kişiden oluşan sağlıklı kontrol gurubu çalışma kapsamına alındı. En az iki defa nöbet geçirme öyküsü olan, ayrıntılı hikaye, fizik ve nörolojik muayene, tam kan sayımı, biyokimya, elektroensefalografi (EEG), bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldıktan sonra idiopatik epilepsi tanısı konulan, tedavisinde valproik asit ve karbamazepin monoterapisi alan hastalar seçildi. Çalışmaya, ILAE-1989'a göre jeneralize veya lokalizasyonla ilişkili idiopatik epilepsi tanısı alan olgular dahil edildi. Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya hastalardan aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra başlandı.

Çalışma dışında bırakılma kriterleri:

- Santral sinir sistemi anomalisi,
- Anormal nörolojik muayene bulguları olanlar,
- Anormal BT ve MRG bulguları olanlar,
- Epilepsiye eşlik eden hastalığı olanlar,
- Beslenme dengesini etkileyen ilaç kullanımı bulunan hastalar,
- Epilepsi için politerapi alan hastalar

Serum örneklerinin toplanması

Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden adiponektin ve karnitin düzeyleri için 10 ml venöz kan alındı, 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Serumlar iki ayrı ependorf tüpüne konularak çalışma yapılana kadar -80 °C de depolandı. Çalışma yapılmadan önce numuneler -20 °C de bir gece ve +4 °C de bir gece bekletildi. Çalışma günü serum örnekleri ve çalışma kitleri oda sıcaklığında yaklaşık 2 saat bekletildi.

Serum örneklerinin çalışılması

Adiponektin; BioVendor firmasının E12-071P1 lot numaralı, cat no:RD191023100 olan ticari kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Analiz sonuçları üretici firmanın talimatları doğrultusunda ng/ml olarak hesaplandı.

Karnitin; CUSABIO firmasının N24063604 lot numaralı, cat no:CSB-E 13606h olan ticari kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Analiz sonuçları üretici firmanın talimatları doğrultusunda ng/ml olarak hesaplandı.

İstatiksel analiz

Sonuçların tamamlanmasından sonra tüm analizler SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanılarak bilgisayar ortamında yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı “Kolmogorov-Smirnov testi” ile kontrol edilmiş olup istatistik testler olarak parametrik yöntemlerden iki bağımsız ortalama arasındaki farkın karşılaştırılması için “Student t testi (bağımsız iki ortalama arasındaki fark testi)” ve “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)”, nonparametrik yöntemlerden “Mann-Whitney U testi” kullanıldı. İlaç dozu, ilaç kullanım süresi ile karnitin ve adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi için “Spearman sıralı korelasyon testi” kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel farklılık olup olmadığı p değerine bakılarak yorumlandı. Buna göre p değeri 0,05’ten küçük olan karşılaştırmalar “anlamlı”, p değeri 0,05’ten büyük olanlar istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi.

4. BULGULAR

KBZ alan hastaların ortalama yaşı 34 ($\pm 10,4$), VPA alan hastaların ortalama yaşı 35,03 ($\pm 8,9$), kontrol grubunun ortalama yaşı 34,93 ($\pm 7,5$) olup yaş ortalaması bakımından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$)

KBZ kullanan hastaların (n=30), %50'si (n=15) kadın, %50'si (n=15) erkek, VPA kullanan hastaların (n=30), %60'ı (n=18) kadın, %40'ı (n=12) erkek, kontrol grubunun (n=30), %53,6 (n=16) kadın, %46,4 (n=14) erkekten oluşmaktaydı. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,73$). (Tablo 6)

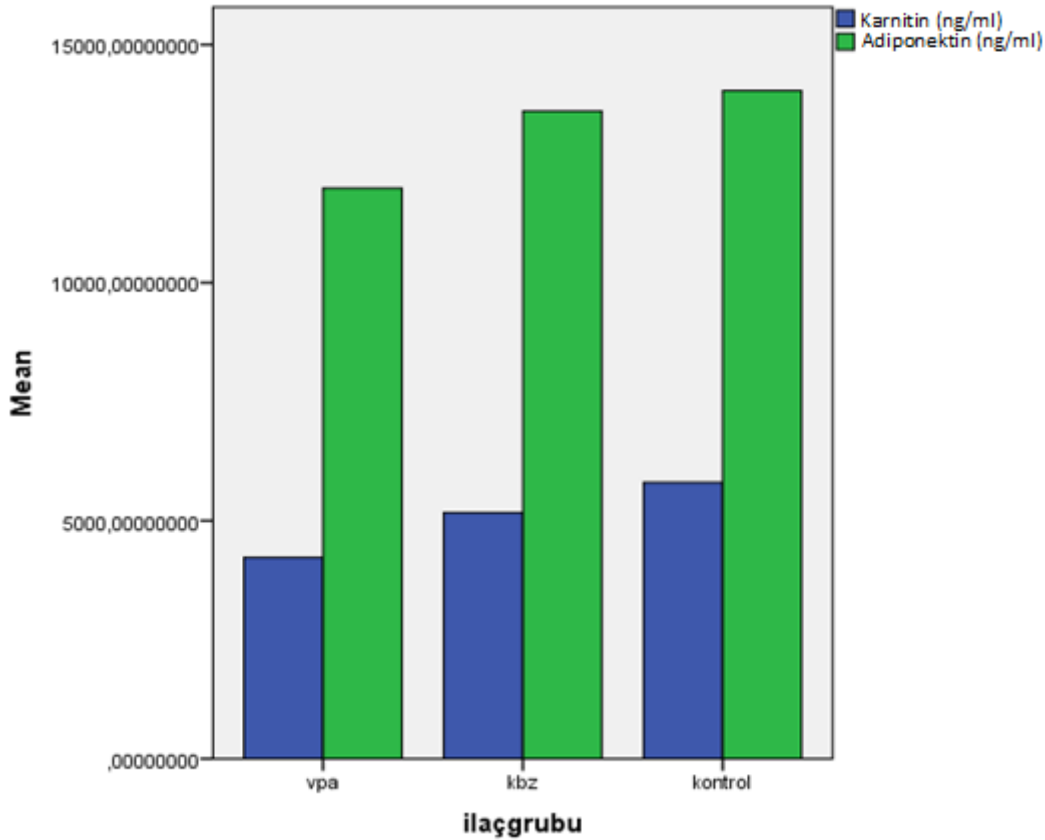
Tablo 6: VPA, KBZ alan ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı. (Ki kare ile değerlendirildi, $p = 0,73$)

İlaç grubu		N	yüzde	P
VPA	kadın	18	60,0	0,73
	erkek	12	40,0	
	Total	30	100,0	
KBZ	kadın	15	50,0	
	Erkek	15	50,0	
	Total	30	100,0	
KONTROL	kadın	16	53,6	
	erkek	14	46,4	
	Total	30	100,0	

KBZ kullanan hastalarda ortalama serum karnitin düzeyi 5166,55 ng/ml ($\pm 1954,92$), VPA kullanan hastalarda 4224,56 ng/ml ($\pm 2055,54$), kontrol grubunda 5802,64 ng/ml ($\pm 3422,57$) olup her iki ilacı kullanan grupta da serum karnitin düzeyi kontrol grubuna göre düşüktü. VPA alan hastalarla kontrol grubu arasında serum karnitin düzeyindeki düşüşte anlamlı fark yoktu ($p = 0,036$). KBZ alan hastalarla

kontrol grubu arasında serum karnitin düzeyindeki düşüşte anlamlı fark yoktu ($p=0,384$). (şekil 1)

KBZ kullanan hastalarda ortalama serum adiponektin düzeyi 13606,51 ng/ml ($\pm 5915,92$), VPA kullanan hastalarda 11986,58 ng/ml ($\pm 5367,82$), kontrol grubunda 14033,43 ng/ml ($\pm 5646,34$) olup her iki ilacı kullanan grupta da serum adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre düşüktü. KBZ alan hastalarla kontrol grubu arasında serum adiponektin düzeyindeki düşüşte anlamlı fark yoktu ($p=0,780$). VPA alan hastalarla kontrol grubu arasında serum adiponektin düzeyindeki düşüşte anlamlı fark yoktu ($p=0,163$). (şekil 1)



Şekil 1: VPA, KBZ alanlarda ve kontrol grubunda serum adiponektin ve karnitin düzeylerinin karşılaştırılması.

VPA alan hastalarda ilaç kullanım süresi ile serum adiponektin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,672$). KBZ alan hastalarda ilaç kullanım süresi ile serum adiponektin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,692$).

VPA alan hastalarda ilaç kullanım süresi ile serum karnitin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,534$). KBZ alan hastalarda ilaç kullanım süresi ile serum karnitin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,874$).

VPA ve KBZ kullanan hastalardaki minimum, maksimum ve ortalama adiponektin, karnitin düzeyleri, ilaç kullanım süreleri ve ilaç dozları tablo 7 de verilmiştir.

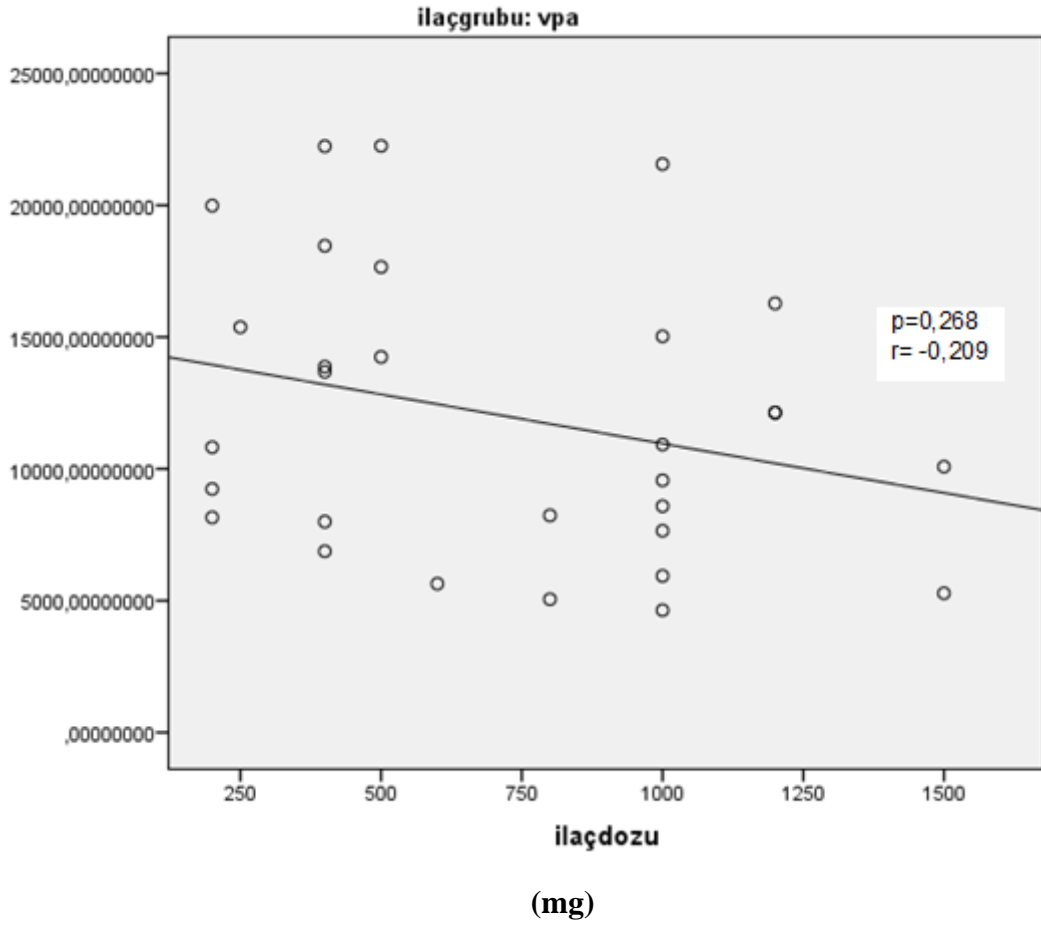
Tablo 7: VPA ve KBZ kullanan hastalarda ilaç kullanım süresi, ilaç dozu, serum adiponektin ve karnitin düzeyi ortalamaları

ilaçgrubu	N	Minimum	Maximum	ortalama	Std. Deviation
VPA Adiponektin(ng/ml)	30	4636,93	22252,71	11986,58	5367,82
Karnitin(ng/ml)	30	0,00	7316,13	4224,56	2055,54
İlaç kullanım süresi (ay)	30	1	360	63,63	89,756
İlaç dozu (mg)	30	200	1500	725,00	399,299
KBZ Adiponektin(ng/ml)	30	3694,62	30271,39	13606,51	5915,92
Karnitin(ng/ml)	30	0,00	7463,93	5166,55	1954,92
İlaç kullanım süresi (ay)	30	1	240	31,60	52,169
İlaç dozu (mg)	30	400	1500	801,67	326,022
KONTROL Adiponektin(ng/ml)	30	4576,61	25208,51	14033,43	5646,34
Karnitin(ng/ml)	30	0,00	15497,31	5802,64	3422,57

İlaç dozu:

VPA alan hastalarda ilaç dozu ile serum adiponektin düzeyi arasında negatif yönde ancak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p=0,268$, $r= -0,209$).

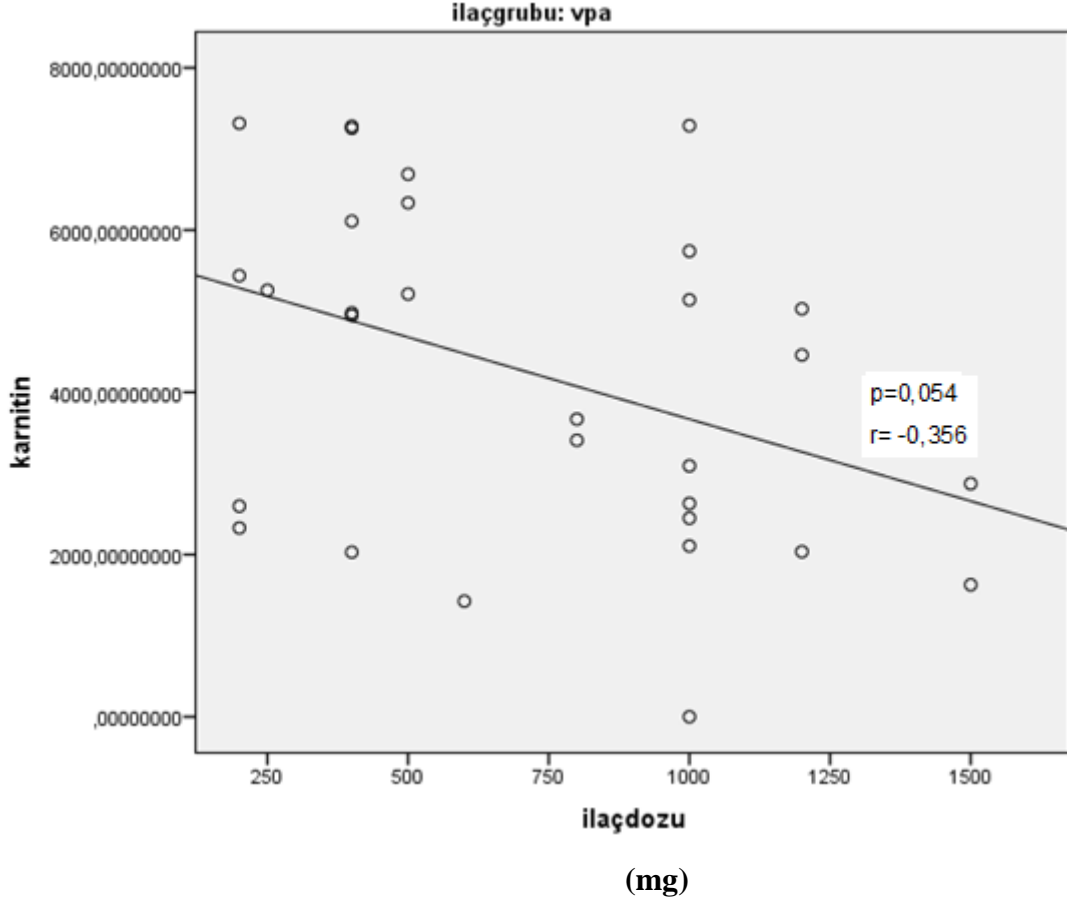
Adiponektin(ng/ml)



Şekil 2: VPA dozu ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki

VPA alan hastalarda ilaç dozu ile serum karnitin düzeyi arasında negatif yönde ancak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p=0,054$, $r= -0,356$).

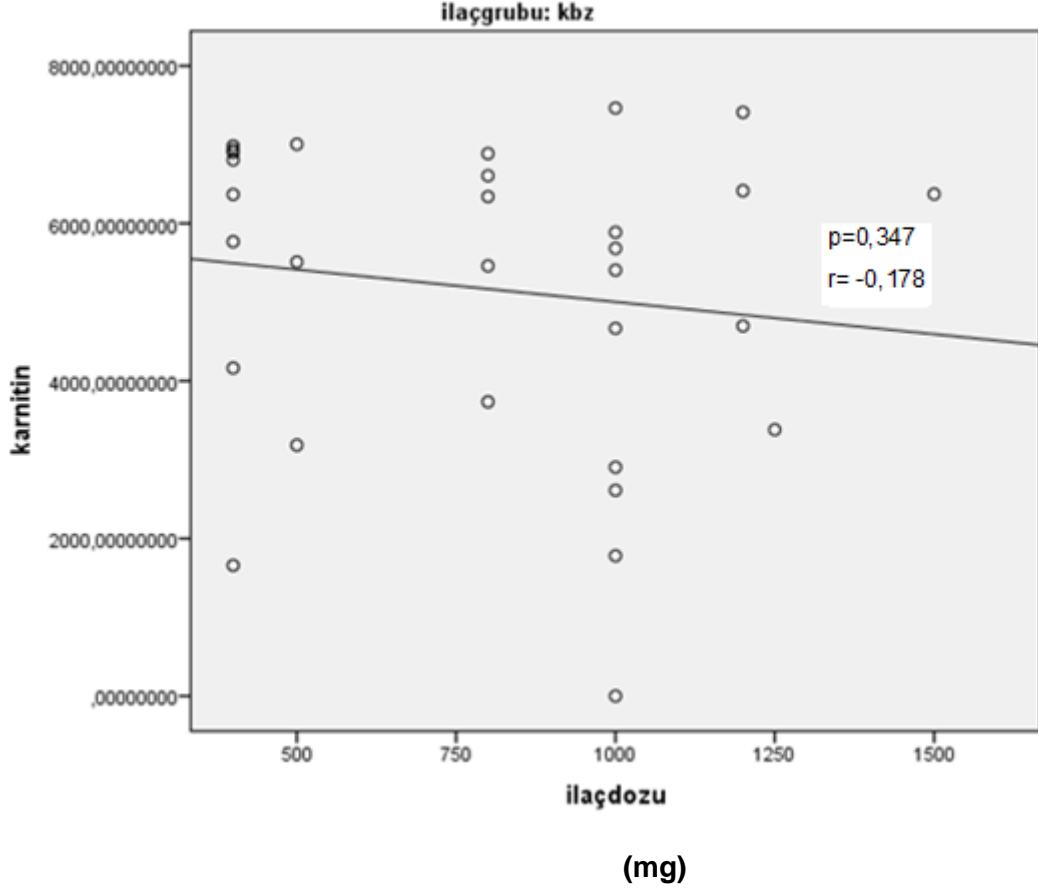
Karnitin(ng/ml)



Şekil 3: VPA dozu ile serum karnitin düzeyi arasındaki ilişki

KBZ alan hastalarda ilaç dozu ile serum karnitin düzeyi arasında negatif yönde ancak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p=0,347$, $r= -0,178$).

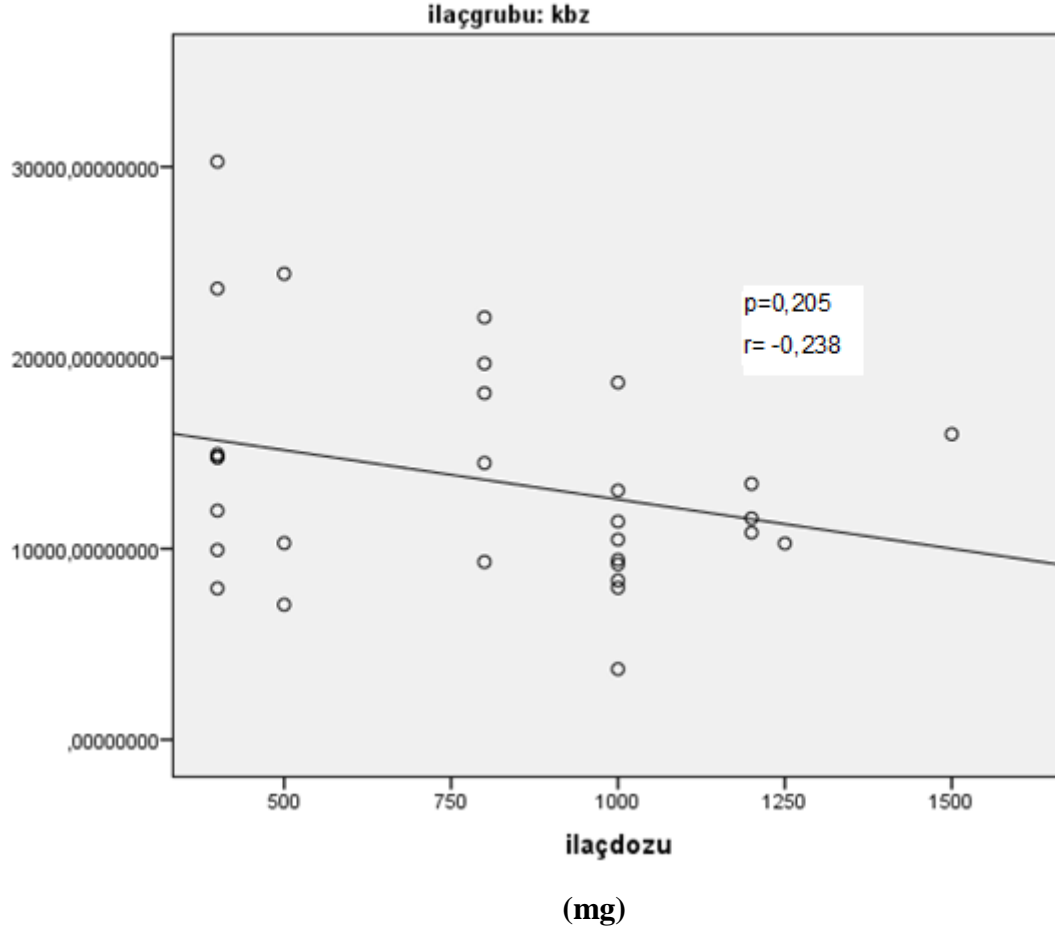
Karnitin(ng/ml)



Şekil 4: KBZ dozu ile serum karnitin düzeyi arasındaki ilişki

KBZ alan hastalarda ilaç dozu ile serum adiponektin düzeyi arasında negatif yönde ancak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p=0,205$, $r= -0,238$).

Adiponektin (ng/ml)

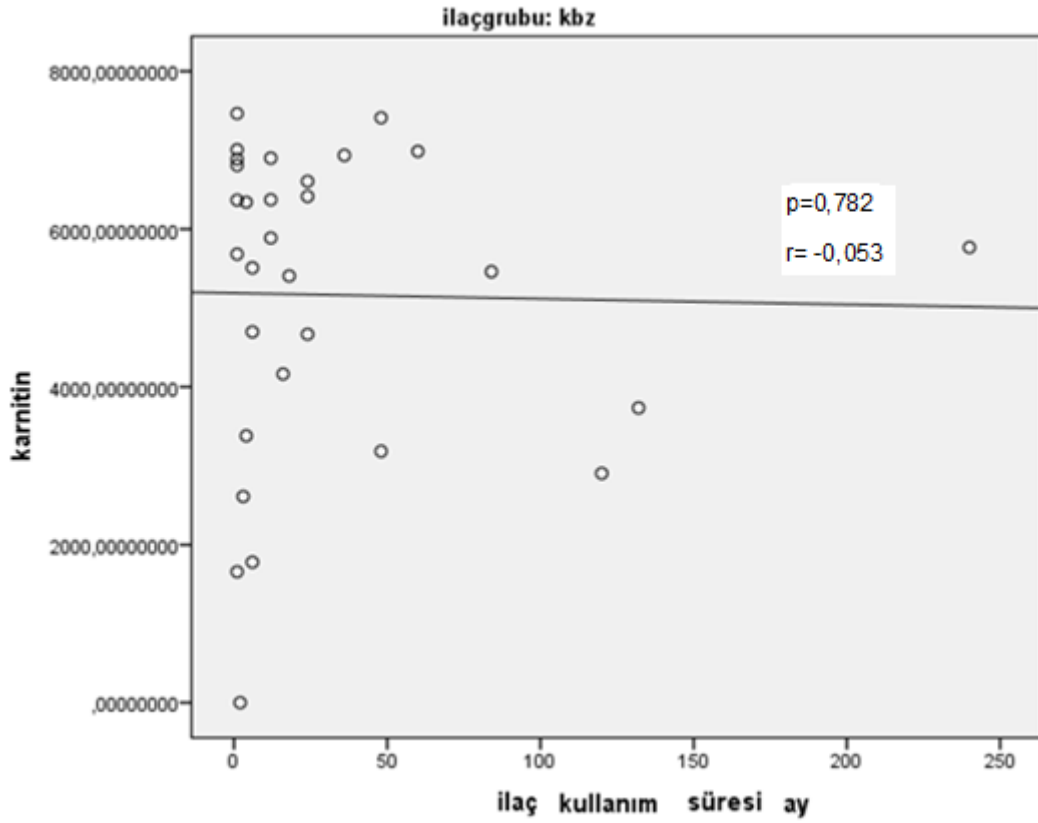


Şekil 5: KBZ dozu ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki

İlaç kullanım süresi:

KBZ kullanan hastalarda ilaç kullanım süresi ile serum karnitin düzeyi arasında negatif yönde ancak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p=0,782$, $r= -0,053$).

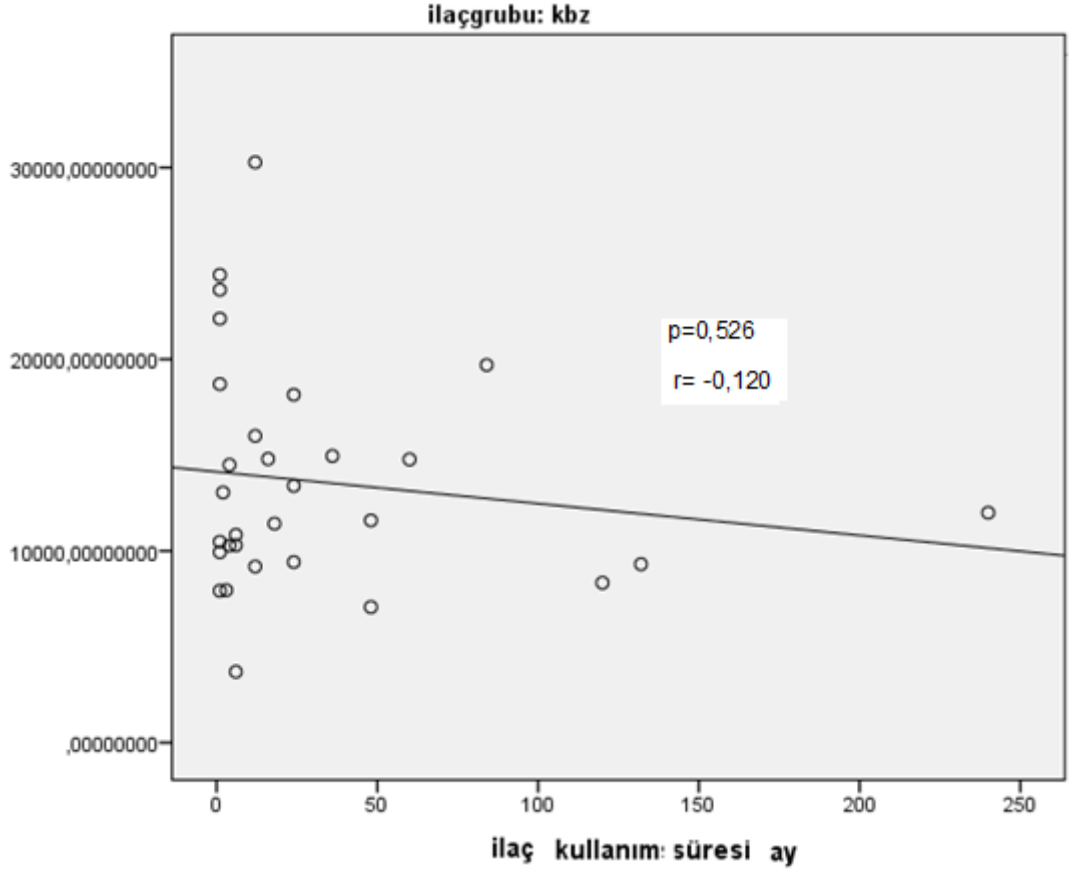
Karnitin (ng/ml)



Şekil 6: KBZ kullanım süresi ile serum karnitin düzeyi arasındaki ilişki

KBZ alan hastalarda ilaç kullanım süresi ile serum adiponektin düzeyi arasında negatif yönde ancak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p=0,526$, $r= -0,120$).

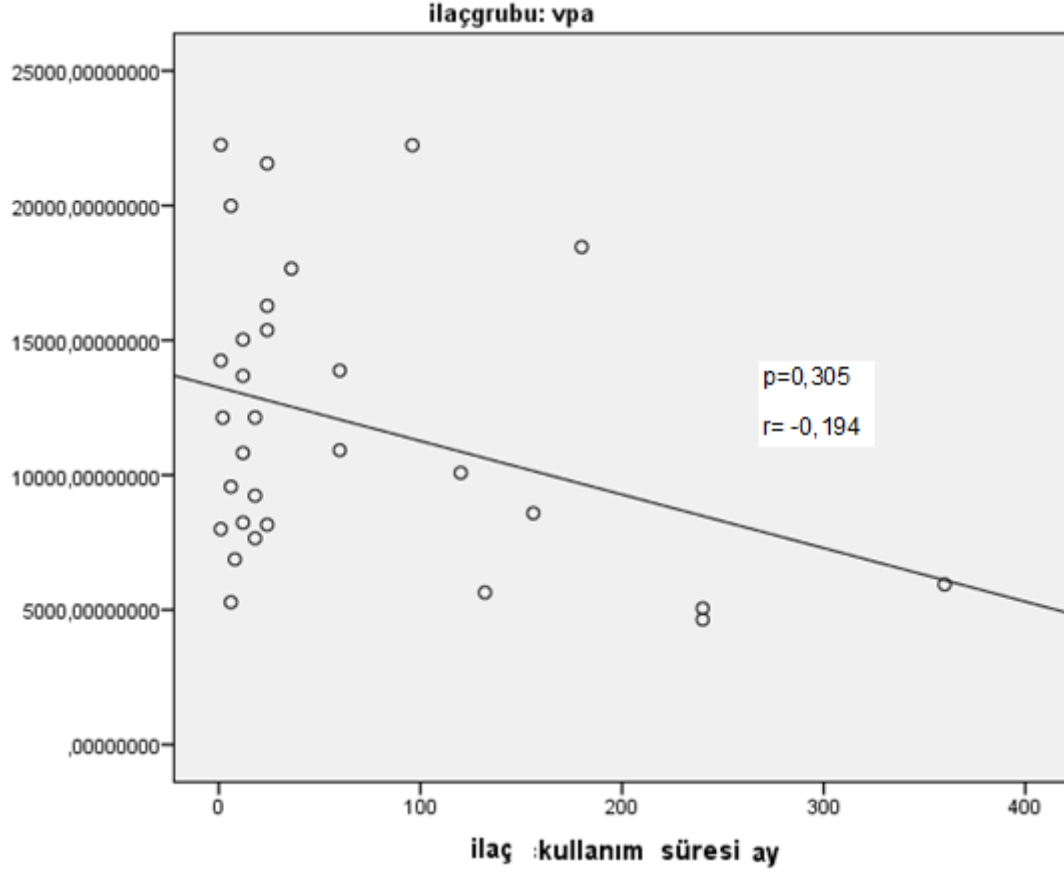
Adiponektin (ng/ml)



Şekil 7: KBZ kullanım süresi ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki

VPA kullanan hastalarda ilaç kullanım süresi ile serum adiponektin düzeyi arasında negatif yönde ancak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p=0,305$, $r= -0,194$).

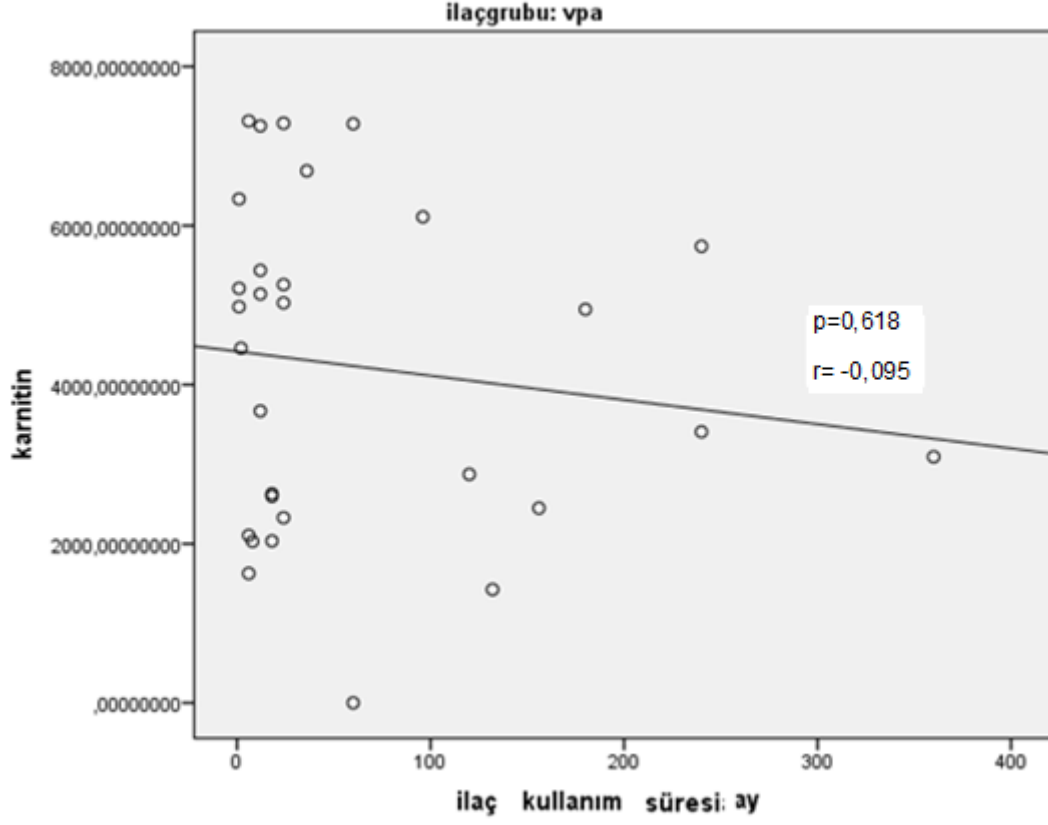
Adiponektin (ng/ml)



Şekil 8: VPA kullanım süresi ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki

VPA kullanan hastalarda ilaç kullanım süresi ile serum karnitin düzeyi arasında negatif yönde ancak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p=0,618$, $r= -0,095$).

Karnitin (ng/ml)



Şekil 9: VPA kullanım süresi ile serum karnitin düzeyi arasındaki ilişki

Yaptığımız çalışmada VPA kullanan hastalarda serum adiponektin ve karnitin düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KBZ kullanan hastalara kıyasla daha düşük olduğu fakat her iki grupta da bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

KBZ alan hastalarda serum adiponektin düzeyinde cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,373$). KBZ alan hastalarda serum karnitin düzeyinde cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,724$).

VPA alan hastalarda serum adiponektin düzeyinde cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,068$). VPA alan hastalarda serum karnitin düzeyinde cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,295$).

VPA ve KBZ kullanan 40 yaş altı ve 40 yaş üstü hastalarda adiponektin ve karnitin düzeyleri arasında fark yoktu (tablo 8).

Tablo 8: VPA ve KBZ kullanan hastalarda 40 yaş altı ve 40 yaş üstü adiponektin ve karnitin düzeyleri için p değerleri

VPA	Adiponektin	P=0,714
	Karnitin	P=0,464
KBZ	Adiponektin	P=0,127
	Karnitin	P=0,401

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

VPA ve KBZ epilepsi tedavisinde sık kullanılan antiepileptik ilaçlardır. Bu antiepileptik ilaçların bilinen bir çok sistemik yan etkisi vardır. VPA; mide bulantısı, anoreksi, dispepsi, diyare ve konstipasyon gibi gastrointestinal yan etkilere, ayrıca kilo artışına, trombositopeniye, deri döküntülerine, saç dökülmesine, tremora ve sedasyona yol açabilmektedir (40). Mevcut tüm veriler VPA tedavisinin (48) önemli bir vücut ağırlık artışıyla ilgili olduğunu göstermektedir (49, 50, 51). VPA nedenli kilo alımı bazal hiperinsülinemi ve insülin direnciyle ilişkilidir (51). Bir çok çalışmada VPA ile ilişkili obezitenin yüksek serum insülin ve leptin düzeyi ve düşük adiponektin düzeyi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (67, 68, 69). İlginç olarak valproik asit tedavisi alan zayıf bireylerde zayıf kontrol gurubuna göre adiponektin seviyesinin arttığı, ayrıca leptin ve insülin konsantrasyonunun arttığı ve LDL (düşük dansiteli lipoprotein)'nin azaldığını gösteren yayınlar da vardır (66, 70). VPA tedavisi olgun adipositlerde adiponektin gen transkripsiyonunu baskılar (48).

Yapılan bir çalışmada (41), valproat kaynaklı hepatotoksikite birkaç vakada ve valproat tedavisiyle ilişkili olan Reye's sendromu benzeri hastalığı olan bazı vakalarda karnitin eksikliği bulunmuştur (42). VPA genellikle hipokarnitinemi (43) ile ilişkili olmasına rağmen; bazı araştırmalar diğer antiepileptik ilaçların da; özellikle karbamazepin, fenitoin ve fenobarbitalin karnitin eksikliğine yol açtığını göstermiştir (6-11). VPA, kısa zincirli yağ asididir ve alınan VPA'nın bazı parçaları valproil karnitin olarak idrarla dışarı atılabilir (20).

KBZ'nin en yaygın akut yan etkileri, doza bağımlı olarak ortaya çıkan sersemlik, görme bulanıklığı, diplopi, ataksi ve denge bozukluğudur. Nadir olarak tedavi sırasında lökopeni, anemi ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler, düşük plazma osmolaritesi ile birlikte hiponatremi ve hepatotoksikite görülebilmektedir. HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterolü de içeren kolesterol seviyelerinde ve trigliserit seviyelerinde artışa yol açabilmektedir.

Adiponektin, adipoz doku tarafından sentezlenen, 244 aminoasitten oluşan ve 30 kDa büyüklüğünde olan bir plazma proteindir. Plazma adiponektin seviyesi, obesite, insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, karbonhidrattan zengin diyet ile azalma gösterirken, kilo kaybı, anoreksi, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, yağdan zengin diyet ve bazı

ilaçlar (Tiazolidindionlar, ACE inhibitörleri ve anjiotensin 2 reseptör antagonistleri) tarafından arttırılır (64). Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür (65). Adiponektinin; insülin duyarlılığının ve homeostazisin düzenlenmesi, immun cevap ve vasküler hastalığın gelişimini içeren çeşitli rolleri vardır (52-55). Adiponektinin serum seviyeleri ve ekspresyonu obez hayvan ve insanlarda, tip 2 diabetlilerde belirgin şekilde azalmıştır (56-59). Çeşitli araştırmalar göstermektedir ki, adiponektin gen ekspresyonu vücut ağırlığı ile ters ilişkilidir.

Karnitin insan dokularının çoğunda bulunan bir amino asit türevidir. Endojen sentezle ve besinlerle organizmaya alınır. Büyük oranda et ve süt ürünlerinden temin edilir. Kas dokusu ve myokarda yüksek konsantrasyonda bulunur. Kaslar karnitini kandan temin eder. Karnitin, uzun zincir yağ asitlerinin beta oksidasyonu için sitoplazmadan mitokondriye transportunda önemli bir kofaktördür. Karnitin, yağ metabolizması ve enerji üretiminde önemli bir role sahiptir. Besinlerle organizmaya alınan ve endojen sentezlenen toplam karnitin primer filtrata geçerek %95'ten fazlası reabsorbe edilir. Bu geri emilim mekanizmasında bir bozukluk olmadığı takdirde karnitin yetersizliği canlılarda normal beslenme şartlarında ortaya çıkmaz (72). Diğer bir ifade ile tubulusta şekillenen bu geri emilme, besinlerle alınan karnitin miktarına, organizmanın karnitin gereksinimine ve de plazma karnitin düzeylerine göre düzenlenir (73). Organizma karnitininin %98 i kalp ve iskelet kasında depo edilir. Çünkü sözü edilen bu dokular karnitin bağımlıdır (74). Kalan %2'lik kısmı ise karaciğer, böbrek ve beyin gibi organlardadır. Plazma ve eritrositlerdeki kısım %1'in altındadır (%0,6). Karnitin eksikliği ile ilişkili risk faktörleri; genç yaş, multipl antiepileptik ilaçla tedavi, multipl nörolojik bozukluk varlığı, nonambulator durum ve aşırı zayıf olmayı kapsar (41, 86).

Yaptığımız çalışmada VPA ve KBZ monoterapisi alan epilepsili hastalarda serum adiponektin ve karnitin düzeyindeki değişiklikler incelendi. Ayrıca bu parametreler arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

Çalıştığımız epilepsili hastaların popülasyonu, normal beslenmiş ve ilgili yaş grupları için normal vücut kitle indeksine (VKİ) sahipti. Çalışmaya alınanlar, diğer hiçbir nörolojik bulgusu olmayan sadece epilepsisi olan hastalardı. Hirose ve arkadaşları tarafından serum karnitin seviyelerinin VPA tedavisi alan hastalarla, sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık göstermediği rapor edilmiştir (83).

VPA tedavisinin başlangıcının ardından karnitin seviyelerinde önemli bir azalmayı bulan Castro-Gago ve arkadaşlarının sonuçları (90) buna ters düşmektedir. Bu çalışmaya ensefalopatisi ve metabolik bozukluğu olan çocuklar dahil edilmemişti. Opala ve arkadaşları (11) VPA politerapisinin ve monoterapisinin önemli şekilde daha düşük serbest karnitin seviyelerini sağladığını rapor etmişlerdir. Çalışmamız normal kontrol grubuna (5802,64±3422,57 ng/ml) nazaran VPA tedavisi alan grupta (4224,56±2055,54 ng/ml) serum karnitin seviyelerinin daha düşük olduğunu gösterdi. Fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

VPA'nın uzun dönem veya yüksek doz tedavisi esnasında karnitin depolarını çeşitli sinerjistik mekanizmalarla azalttığı rapor edilmiştir (87). Bunlar; 1. Valproik asitin karnitinle birleşerek idrardan ekskresiyon edilebilen valproil-karnitin oluşturması, 2. Karnitin tubuler reabsorpsiyonunun valproik asit tedavisi süresince azalması, 3. Valproik asitin karnitin endojen sentezini düşürmesi, 4. Valproil-karnitin membran karnitin transportunu inhibe etmesi, 5. Valproik asit metabolitleri mitokondrial koenzim A (CoA-SH) ile birleşerek serbest mitokondrial karnitin depolarının açılmasını engellemesidir (41, 83, 87). Çalışmamızda VPA'nın ilaç dozu arttıkça serum karnitin düzeyinin azaldığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, ilaç dozu ile karnitin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığı görüldü ($p=0,054$, $r=-0,356$). Bu bulgular, VPA'nın karnitin üzerindeki etkisinin doza bağımlı olmadığını gösteren Laub(91)'un ve Beghi(92)'nin ekipleri tarafından desteklenmiştir. Hug(9)'un ve Dreifuss(93)'un ekipleri ise bunun aksine ilacın serum konsantrasyonu ile serum karnitin konsantrasyonu arasında ters bir korelasyon olduğunu iddia etmişlerdir. Çalışmamızda ilaç kan düzeyine bakmadığımız için bu durum çalışmamızda bir sınırlama teşkil etmiştir.

VPA'nın uzun dönem alınması karnitinle konjuge olup valproil-karnitin ekskresiyonuyla karnitin eksikliğine neden olabileceği rapor edilmiştir (87, 88). Önceki bazı çalışmalar VPA kullanım süresinin serum karnitin seviyesini etkilediğini göstermiştir (91, 92, 94). Bizim çalışmamızda da uzun süreli VPA kullanımı ile serum karnitin düzeyi arasında negatif yönde ancak önemli bir korelasyon saptanmadı ($p=0,305$, $r=-0,194$). Ohtani ve arkadaşları(10) da VPA süresi ile serum karnitin seviyesi arasında önemli korelasyon bulamamışlardır.

Bazı araştırmalar karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin gibi diğer antiepileptik ilaçların da karnitin eksikliğine neden olduğunu göstermiştir (8-11). Campistol ve arkadaşları, karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin içeren antiepileptik ilaçların uygulandığı hastaların %21’inde karnitin eksikliğinin görüldüğünü bildirmişlerdir (95). Bizim alışmamızda karbamazepin kullanım süresi ve dozu ile serum karnitin düzeyi arasında önemli bir korelasyon bulunmadı. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak Kurul ve arkadaşları da idiopatik epilepsisi olan, monoterapi olarak karbamazepin yada okskarbazepin kullanan çocuklarda karnitin eksikliğinin olmadığını göstermiştir (43). Karmaşık ve önemli bir konu olan serum karnitin seviyesinin yorumu vücuttaki karnitin dağılımıdır. Total vücut karnitininin yaklaşık %90’ı kas dokusunda depo edilir. Düşük karnitin konsantrasyonu düşük kas konsantrasyonunu yansıtırken, normal serum karnitin konsantrasyonu normal vücut karnitin durumunu göstermek zorunda değildir (11, 41, 96). Bu durum normal serum konsantrasyonuna sahip olan fakat klinik olarak önemli kas karnitin eksikliği gösteren, inatçı nöbetler için kronik VPA tedavisi alan 3 ocuk üzerinde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (96). Hasta sayısı sınırlanmış olmasına rağmen bu çalışmada kas karnitin konsantrasyonunun bireyin gerçek karnitin durumunu daha doğru olarak yansıttığını göstermiştir. Ancak önceki birçok çalışmada katılımcıların VPA terapisi sırasındaki doku karnitin seviyeleri gösterilmemiştir. Biz hastalarımızda kas karnitin düzeylerine bakmadığımız için bu durum çalışmamız için bir sınırlama teşkil etmiştir.

VPA, hastalar tarafından iyi tolere edilmesine rağmen doğum kusurlarına, polikistik over sendromuna, obesiteye ve insülin direncine neden olabilir (49, 50, 51, 97, 98). Mevcut tüm veriler VPA tedavisinin önemli bir vücut ağırlık artışıyla ilgili olduğunu göstermektedir (49-51). VPA’ya bağlı kilo alımı bazal hiperinsülinemi ve insülin direnciyle ilişkilidir (51). Fakat VPA’ya bağlı kilo artışının ve insülin direncinin altında yatan mekanizmalar yeterince anlaşılamamıştır. Adiponektinin, insülin duyarlılığının ve enerji homeostazisinin düzenlenmesi, immünolojik cevap ve vasküler hastalığın gelişimini içeren çeşitli rolleri vardır (52-55). Çeşitli araştırmalar göstermektedir ki, adiponektin gen ekspresyonu vücut ağırlığı ile ters ilişkilidir. Qiao ve arkadaşlarının yaptığı alışma (99) VPA’nın farelerde adiponektin ekspresyonunu, vücut ağırlığını ve epididimal yağ dokusunu azalttığını göstermiştir. VPA’nın insan deneklerde adiponektin ekspresyonunu değiştirip değiştirmediğine dair klinik veri

bulunmamaktadır (99). Qiao ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, VPA tedavisinin olgun adipositlerde adiponektin gen transkripsiyonunu baskıladığını da göstermiştir (99). Özetle Qiao ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, VPA'nın fare ve ayrıştırılmış adipositlerde adiponektin gen ekspresyonunu bastırdığını ve baskının VPA'nın histon deasetilaz aktivitesinin yavaşlamasıyla ilişkili olduğunu kanıtlamıştır. VPA baskılı adiponektin gen ekspresyonu transkripsiyonal seviyede meydana gelmektedir. Bu çalışma VPA'nın adiponektin gen ekspresyonunu doza ve zamana bağlı bir şekilde yavaşlattığını göstermiştir (99). Greco ve arkadaşları (66), yetişkinlerde VPA tedavi sürecinde kilo alan hastaların kilo almayan hastalara göre ciddi bir şekilde daha düşük adiponektin konsantrasyonuna sahip olduğunu göstermiştir. VPA tedavisi alan zayıf bireylerde zayıf kontrol grubuna göre adiponektin seviyesinin arttığı, ayrıca leptin ve insülin konsantrasyonunun arttığı ve LDL'nin azaldığını gösteren yayınlar da vardır (65, 69). Bizim çalışmaya aldığımız hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) normal aralıktaydı. Bizim çalışmamızda VPA'nın kullanım süresi ve dozu ile serum adiponektin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür (65). Bizim çalışmamızda VPA tedavisi alan hastalarda serum adiponektin düzeyinde cinsiyetler arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,068$).

Literatürde KBZ kullanan epilepsili hastalarda KBZ'nin serum adiponektin düzeyi üzerine olan etkisini gösteren çalışma bulamadık. Çalışmalar genellikle VPA ve adiponektin arasındaki ilişkiyi göstermektedir. KBZ de VPA gibi kilo artışına neden olabilmektedir. KBZ, HDL kolesterolü de içeren kolesterol seviyelerinde ve trigliserit seviyelerinde artışa yol açabilmektedir. Greco R. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada VPA kullanan epileptik hastalarda kilo alımı olanlarda, kilo alımı olmayanlara göre serum leptin ve insülin seviyesinde anlamlı bir artış olduğu, ghrelin ve adiponektin seviyesinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (66). Bu sonuçlardan kilo alımı ile adiponektin düzeyi arasında ters bir ilişki olduğu görülmektedir. Mevcut bilgilerden KBZ'nin, yan etkisi olan kilo artışına bağlı adiponektin düzeyini düşürmesi beklenir. Bizim hastalarımızda VKİ'yi normal sınırlarda olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum adiponektin düzeyi ile KBZ'nin ilaç dozu ve kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak; alışmamızda, KBZ ve VPA monoterapisi alan epilepsi hastalarında bu ilaçların serum karnitin ve adiponektin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ve bu parametreler arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını gösterdik.

6. KAYNAKLAR

1. Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji Oğul E (ed). Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa-1996; 171-188.
2. Bebin M. Pediatric partial and generalized seizures. J Child Neurol 2002; 17:S65-S69.
3. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, et all. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilpesy (IBE). Epilepsia 2005;46(4): 470-2
4. Aysun S. Epilepsi tedavisi. Katkı Pediatri Dergisi 1994;15(5):529-52
5. Deckers LC, Hekster YA, Keyser A ve ark. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double blind randomised study. Epilepsia, 2001;42:1387-1394.
6. Hiraoka A, Arato T, Tominaga I: Reduction in blood free carnitine levels in association with changes in serum valproate (VPA) disposition in epileptic patients treated with VPA and other antiepileptic drugs. Biol Pharm Bull 1997;20:91–93.
7. 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.
8. Camina MF, Rozas I, Castro-Gago M, et al: Alteration of renal carnitine metabolism by anticonvulsant treatment. Neurology 1991;41:1444–1448.
9. Hug G, McGraw CA, Bates SR, Landrigan EA: Reduction of serum carnitine concentrations during anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid, phenytoin, and carbamazepine in children. J Pediatr 1991;119:799–802.
10. Ohtani Y, Endo F, Matsuda I: Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. J Pediatr 1982;101:782–785.
11. Opala G, Winter S, Vance C, et al: The effect of valproic acid on plasma carnitine levels. Am J Dis Child 1991;145:999–1001.
12. Lagace DC, Nachtigal MW 2004 Inhibition of histone deacetylase activity by valproic acid blocks adipogenesis. J Biol Chem 279:18851–18860

13. Apak İ, Tamam Y, Çakmak G, Tamam B, Tabak V: uzun süreli karbamazepin monoterapisinin epilepsi hastalarında serum lipit düzeylerine etkisi. *Dicle tıp dergisi* 2008; cilt:35, sayı:2, (128-133)
14. Brown DW, Ketter TA, Crumlish J et al. Carbamazepine-induced increases in total serum cholesterol: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12:431-437.
15. Souzer DT, Atakil D, Dogu O et al. Serum lipids in epileptic children treated with carbamazepine and valproate. *Eur J Pediatr.* 1997;156:565-567.
16. Fichsel H, Knüpfle G. Effects of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children *Epilepsia.* 1978; 19:323-336.
17. Dastur DK, Dave UP. Effect of prolonged anticonvulsant medication in epileptic patients: Serum lipids, B6, B12, and folic acid, proteins, and fine structure of liver. *Epilepsia.* 1987; 28:147-159.
18. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004;40:177-84.
19. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2714-8.
20. Shinichi Hirose MD; Akihisa Mitsudome MD; Sawa Yasumoto MD; Atsushi Ogawa MD; Yukiko Muta BS; and Yasuko Tomada MD. Valproate Therapy Does Not Deplete Carnitin Levels in Otherwise Healthy Children. *Pediatrics* 1998;101:e9
21. Bremer J. Carnitine metabolism and functions. *Physiol Rev.* 1983;63:1420-1480
22. Bieber LL. Carnitine. *Annu Rev Biochem.* 1988;57:261-283
23. Ferrai R, Dimauro S, Sherwood G. 1-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy. London, UK: Academic Press; 1992
24. Bohan TP, Helton E, McDonald I, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001;56(810):1405-9

25. 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.
26. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989;30: 389-398.
27. De Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N, ve ark. Epilepsy in the tropics :I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*, 1996;37:1121-1127.
28. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 1993;34:453-468.
29. Lavados J, Germain I, Morales A, ve ark. A descriptive study of epilepsy in the district of EL Salvador, Chile, 1984-1988. *Acta Neurol Scand*, 1992;91:718-729.
30. Joensen P. Prevalance, incidence and classification of epilepsy in the faroes. *Acta Neurol Scand*, 1986;74:150-155.
31. Anlar B. Konvülziyonlu hastaya yaklasım. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1994; 15(6):453-457.
32. Scahachter SC. Current evidence indicates that antiepileptic drugs are anti-ictal, not antiepileptic. *Epilepsy Res*, 2002;50:67-70.
33. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, ve ark. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*, 1998;338:429-434.
34. Erdem A, Karatas A, Kutlu G, Savas A, Serdaroglu A, Bilir E. Epilepsy and surgery. *J Neurol Sci (Turkish)* 2002;19:1-11
35. Shorvon S, Perucca E, Fish D, ve ark. ed. *The treatment of Epilepsy 2*. Ed. Blackwell, 2004: 528-558.
36. Löscher W. Basic pharmacology of valproate. A review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*, 2002; 16(10): 669-694.
37. Browne TR. Interaction between clonazepam and sodyum valproate. *N Engl J Med*, 1979; 300: 679.

38. Scheyer RD, Mattson RH. Valproic acid, interactions with other drugs. RH Levy, RH Mattson and BS Meldrum, ed. *Antiepileptic Drugs*, 4. Ed. New York: Raven Press, 1995: 621-631.
39. Watson WA. Interaction between clonazepam and sodium valproate. *N Engl J Med*, 1979; 300: 678.
40. Wyllie E, *The Treatment of Epilepsy. Principles and Practice*, 4. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 1247.
41. Fung ELW, Tang NLS, Ho CS, Lam CWK, Fok TF. Carnitine levels in Chinese epileptic patient taking sodium valproate. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 24-27.
42. Matsuda I, Ohtani Y. Carnitine status in Reye and Reye-like syndromes. *Pediatr Neurol* 1986; 2: 90-4.
43. Semra Kurul, Eray Dirik and Akin Ilscan. Serum carnitine levels during oxcarbazepine and carbamazepine monotherapies in children with epilepsy. *J Child Neurol* 2003; 18: 552-554.
44. Sugimoto T, Araki A, Nishida N, et al. Hepatotoxicity in rat following administration of valproic acid: effect of L-carnitine supplementation. *Epilepsia*. 1987; 28: 373-377.
45. Zelnik N, Isler N, Goez H, Shiffer M, David M, Shahar E. Vigabatrin, lamotrigine, topiramate and serum carnitine levels. *Pediatr Neurol* 2008; 39: 18-21.
46. Coulter DL. Carnitine, valproate and toxicity. *J Child Neurol* 1991; 6: 7-14.
47. Coulter DL. Carnitine deficiency in epilepsy: Risk factors and treatment. *J Child Neurol* 1995; 10 (Suppl. 2): S32-9.
48. Liping Qiao, Jeremo Schaack, and Jianhua Shao. Suppression of adiponectin gene expression by histone deacetylase inhibitor valproic acid. *Endocrinology* 2006; 147(2): 865-874.
49. Gurvich N, Klein PS 2002 Lithium and valproic acid: parallels and contrasts in diverse signaling contexts. *Pharmacol Ther* 96: 45-66.
50. Corman C, Leung N, Guberman A 1997 Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci* 24: 240-244.

51. Verrotti A, Basciani F, De Simone M, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F 2002 Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. *J Child Neurol* 17: 265-268.
52. Kim S, Maustaid-Maussa N 2000 Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr* 130: 3110S-3115S
53. Kahn BB, Flier JS 2000 obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 106: 473-481
54. Diez JJ, Iglesias P 2003 The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 148: 293-300
55. Stefan N, Stumvoll M 2002 Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 34: 469-474
56. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okobu K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y 1999 Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257: 79-83
57. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y 2000 plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1595-1599
58. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, Corominola H, Johnson D, Hammond CD, Rafaeloff-Phail R, Seng T, Suter TM, Sluka JP, Ravussin E, Gadski RA, Caro JF 2000 Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res* 1: 81-88
59. Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J 2002 ARCP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* 440: 213-221
60. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2006; 47(7): 1094-1120.

61. Basdevant A, Ciangura C. (leptin from gene to energy balance). *Bull Acad Natl Med* 2007; 191: 887-94; discussion 894-95.
62. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, Arita Y, Kihara S, Matsuzawa Y. Role of adipocytocines on the patogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern. Med.* (1999); 38, 202-206.
63. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophcy Res Commun*, 2002; 290: 1084-1089.
64. Takashi K, Toshimasa Y, Naoto K, Kazou H, Kohjiro U and Kazuyuki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insülin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 2006; 116: 1784-1792.
65. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
66. R. Greco, MD, G. Latini, MD, F. Chiarelli, MD, P. Iannetti, MD and A. Verrotti, MD, PhD. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology* 2005 Dec 13; 65(11): 1808-9
67. Pylvanen V, Pakarinen A, Knip M, et al. Insülin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* Volume 8, Issue 3, May 2006, Pages 643-648.
68. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2003; 17(11): 781-91. Review.
69. Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G, Trinkler e, Hengster P. Valproic acid modulates islet cell insülin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2003 Jun-Jul; 55(1-2):53-8.
70. Marcus Rauchenzauner, Edda Haberlandt, Sabine Scholl-Burgi, Barbara Ernst, Fritz Hoppichler, Daniela Karall, Christoph F. Ebenbichler, Kevin Rostasy and Gerhard Luef. Adiponectin and visfatin concentrations in children treated with valproic acid. *Epilepsia* 2008 feb, 49(2):353-7.

71. Harmeyer, J., Schlumbohm, C., 1997. Die physiologische Bedeutung von L-Carnitin und Effekte von Carnitinzulagen bei Haustieren. In: Proc. Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier. 6. Symposium, Jena/Thüringen, pp. 42-46.
72. Çitil, M., 2002. Veteriner hekimlikte karnitin. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 8 (1), 77-82.
73. Li, B.U.K., Lloyd, M.L., Gudjonsson, H., Shug, A.L., Olsen, W.A., 1992. The effect of enteral carnitine administration in humans. American Journal of Clinical Nutrition 55, 838-845.
74. Engel, A.G., Rebouche, C.J., 1983. Carnitine metabolism and inborne errors. Journal of Inherited Metabolic Disease 7, 38-43.
75. Brevetti, G., Perna, S., 1992. Metabolic and Clinical Effects of L-carnitine in Peripheral Vascular Disease. In: Ferrari, R., DiMauro, S., Sherwood, G. (Eds.), L-carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy. Academic Press, London, pp. 359-378.
76. Visioli, O., Pasini, E., de Giuli, F., Ferrari, R., 1992. Molecular Mechanism of Action of L-carnitine in Treatment of Myocardial Disorders at the Experimental Levels. In: Ferrari, R., DiMauro, S., Sherwood, G., (Eds.), L-carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy. Academic Press, London, pp. 237-263.
77. Fujisawa, S., Kobayashi, A., Hironoko, Y., 1992. Effect of L-carnitine and its acyl derivatives in the ischemic heart. Japanese Heart Journal 33 (5), 693-705.
78. Duran, M., Loof, N.E., Dorland, L., 1990. Secondary carnitine deficiency. Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry 28, 359-363.
79. Zelnik, N., Fridkis, S., Gruener, N., 1995. Reduced carnitine and antiepileptic drugs cause relationship or co-existence. Acta Paediatrica 84, 93-95.
80. Van Wouwe JP. Carnitine deficiency during valproic acid treatment. Int J Vitam Nutr Res 1995;65:211-4.
81. Castro-Gago M, Eiris-Punal J, Novo-Rodriguez MI, Couceiro J, Camina F, Rodriguez-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.
82. Igarashi N, Sato T, Kyouya S. Secondary carnitine deficiency in handicapped patients receiving valproic acid and/or elemental diet. *Acta Paediatr Jpn* 1990;32:139-45.
 83. 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:E9.
 84. Coulter DL. Carnitine deficiency: A possible mechanism for valproate hepatotoxicity. *Lancet* 1984;1:689.
 85. Matsuda I, Ohtani Y. Carnitine status in Reye and Reye-like syndromes. *Pediatr Neurol* 1986;2:90-4.
 86. Barth PG, Scholte HR, Berden JA, et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leukocytes. *J Neurol Sci.* 1983;62: 327-355.
 87. Lheureux PER, Penalzoa A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity—what is the evidence. *Critical Care.* 2005;9:431-440.
 88. Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metabolic Brain Dis.* 2002;17:367-373.
 89. Campistol J, Chavez B, Vilaseca MA, Artuch R: Antiepileptic drugs and carnitine. *Rev Neurol* 2000;30:105–109.
 90. Castro-Gago M, Eiris-Punal J, Novo-Rodriguez MI, et al. Serum carnitine levels in the epileptic children before and during treatment with valproic acid, carbamazepine, and phenobarbital. *J Child Neurol.* 1998; 13:546-549.
 91. Laub LC, Paetzke-Brunner I, Jaeger G. Serum carnitine during valproic acid therapy. *Epilepsia.* 1986;27:559-552.
 92. Beghi E, Bizzi A, Codegoni AM, et al. Valproate, carnitine metabolism and biochemical indicators of liver function. *Epilepsia.* 1990;31:346-352.
 93. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, et al. Valproic acid hepatic failure. *Neurology.* 1987;37:379-395.

94. Morita J, Yuge K, Yoshino M. Hypocarnitinemia in the handicapped individuals who receive a polypharmacy of antiepileptic drugs. *Neuropediatrics*. 1986;17:203-205.
95. Campistol J, Chavez B, Vilaseca MA, Artuch R: Antiepileptic drugs and carnitine. *Rev Neurol* 2000;30:105-109.
96. Shapira Y, Gutman A. Muscle carnitine deficiency in patients using valproic acid. *J Pediatr*. 1991;118:646-649.
97. Genton P, Bauer J, Duncan S, Taylor AE, Balen AH, Eberle A, Pedersen B, Salas-Puig X, Sauer MV 2001 On the association between Valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 42:295-304
98. Devlin MJ, Yanovski SZ, Wilson GT 2000 Obesity: what mental health professionals need to know. *Am J Psychiatry* 157:854-866
99. Qiao L, Schaack J, and Shao J. Suppression of Adiponectin gene expression by histone deacetylase inhibitor Valproic acid. *Endocrinology* 147(2):865-874

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

KARBAMAZEPİN VE VALPROİK ASİT MONOTERAPİSİ ALAN
EPİLEPSİ HASTALARINDA SERUM KARNİTİN VE ADİPONEKTİN
DÜZEYİ

Dr. Fatma ŞİMŞEK

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 24.06.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 11.03.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 11.03.2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Hızır ULVİ

Jüri üyesi : Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Hüseyin TAN

Jüri üyesi : Doç. Dr.Elif ORAL

Jüri üyesi : Yrd.Doç. Dr.Recep DEMİR

Prof. Dr. Hızır ULVİ
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

MART-2014
ERZURUM