

Epilepsi Tedavisinde Valproik Asit Kullanımı ve Biyolojik Matrislerdeki Tayini

The Use of Valproic Acid in the Treatment of Epilepsy and Determination of Biological Matrices

Oğuz ÖZBEK^{1*}
ORCID: 0000-0001-5185-9681
Ömer İŞILDAK²
ORCID: 0000-0003-4690-4323

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Bilim ve Teknoloji Uygulama ve
Araştırma Merkezi, 67600 Zonguldak,
Türkiye

²Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen
Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü,
60250 Tokat, Türkiye

DOI: [10.52794/hujpharm.1062609](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1062609)

ÖZET

Epilepsi kronik nörolojik bir hastalıktır ve tedavisi uzun süreli veya ömür boyu sürmektedir. Anti-epileptik ilaçlar epilepsi tedavisinde kullanılan önemli farmakolojik ajanlardır. Epilepsi tedavisinde kullanılmak üzere seçilen anti-epileptik ajan, mümkün olduğunca az yan etkiye sahip olmalı ve nöbet gelişimini engellemelidir. Valproik asit neredeyse tüm epileptik nöbetlerin tedavisinde oldukça etkili olan geniş spektrumlu bir ilaçtır. Güvenilir profili nedeniyle dünya genelinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavi boyunca insan kanındaki valproik asidin terapötik seviyesi izlenmelidir. Bu nedenle, çeşitli analitik yöntemler kullanılarak farklı biyolojik örneklerde valproik asit test prosedürleri önerilmiştir. Bu derlemede, biyolojik örneklerde valproik asidin tayinine yönelik bildirilen analitik metotlar ve bu metotların performans özelliklerine değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, valproik asit, anti-epileptik, analitik yöntemler.

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic neurological disease and its treatment is long-term or life-long. Anti-epileptic drugs are important pharmacological agents used in the treatment of epilepsy. The anti-epileptic agent selected to be used in the epilepsy treatment should have as little as possible side effects and prevent the development of seizures. Valproic acid is a broad spectrum drug that is highly effective in the treatment of almost all epileptic seizures. It is widely used around the world due to its reliable profile. The therapeutic level of valproic acid in the human blood should be monitored throughout treatment. Therefore, valproic acid testing procedures in different biological samples have been proposed using various analytical methods. In this review, the analytical methods reported for the determination of valproic acid in biological samples and the performance characteristics of these methods are mentioned.

Keywords: Epilepsy, valproic acid, anti-epileptic, analytical methods.

Corresponding author:

Oğuz ÖZBEK
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Bilim
ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi,
67600 Zonguldak, Türkiye
E-mail: oguz.ozbek@beun.edu.tr

Received date : 27.01.2022

Accepted date : 20.04.2022

1. Giriş

Epilepsi, tekrarlayan nöbetler ile karakterize kronik nörolojik bir hastalık olup dünya nüfusunun yaklaşık %1–3’ünü etkiler [1]. Epilepsi hastalarının büyük çoğunluğu az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır [2]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, epilepsinin meydana gelmesinde cinsiyet ve etnik köken gibi etmenlerin etkisinin olmadığı ve gelişmiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkeler arasında epilepsi prevalans farkının oldukça yüksek olduğu rapor edilmiştir [3, 4]. Epilepsi insidansı, belirli yaş gruplarında özellikle bebeklik, ergenlik ve 60 yaş üstü kişilerde en yüksek seviyelerdedir [5]. Epileptik bir nöbet, beyinde sinir hücrelerinin ani elektriksel deşarjlarından kaynaklanır ve genellikle bilinç kaybı, duyu bozukluğu, ağızdan köpük gelme, kasılmalar veya otomatizmalara neden olur [6]. Tekrarlayan epilepsi nöbetleri hastaların yaşam kalitesini önemli derecede etkilemesinin yanı sıra, morbidite ve mortalite’ye neden olmaktadır [7]. Epilepsi nöbetlerinin sınıflandırılması ilk kez 1960 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından yapılmıştır. 2017 yılında ILAE tarafından yapılan sınıflandırmada nöbetler fokal ve jeneralize olmak üzere iki ana başlıkta toplanmıştır (Tablo 1) [8]. Fokal nöbetler beyin sadece bir bölgesini etkilerken, jeneralize nöbetler beyin her iki bölgesini de etkiler.

Epileptik nöbet tipini ve etiyolojisini belirlemek için, elektroensefalografi (EEG), manyetik rezonans

görüntüleme (MRI), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) gibi çeşitli tanı araçları kullanılır [9]. Epilepsi de tanı sonrası tedavi, anti-epileptik kullanımı, ketojenik diyet veya cerrahi uygulamalar ile gerçekleştirilmektedir [10]. Bilinen bu tedavi seçenekleri arasında anti-epileptik kullanımı ilk sırada yer almaktadır ve bazı durumlarda ömür boyu sürmektedir [11]. Anti-epileptik ilaçlara mutlaka epilepsi tanısından sonra başlanmalıdır. Anti-epileptik tedavisindeki asıl amaç, nöbetlerin kontrol altına alınarak veya nöbet sayısının azaltılarak hasta açısından mümkün olan en iyi yaşam kalitesini sağlamaktır. Anti-epileptik tedavisinde seçilecek olan ajanın nöbet gelişimini önemli derecede engellemesinin yanı sıra, vücutta meydana gelebilecek olası yan etkilerin minimum derecede olması beklenir [12]. Ayrıca, anti-epileptik ilacın seçiminde hastada meydana gelen nöbet tipi, EEG bulguları, hastanın yaşı ve cinsiyeti gibi kişisel özellikleri göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Anti-epileptik ilaçların etkili oldukları nöbet tipleri Tablo 2’de sunulmuştur [13].

Epilepsi tedavisinde kullanılan anti-epileptik ilaçların etki mekanizmaları üç grupta toplanmıştır. Bu mekanizmalar;

- Çeşitli mekanizmalarla γ -aminobütirik asit (GABA)’e etki ederek iletimini kolaylaştırırlar,
- Voltaja bağımlı sodyum (Na^+) ve kalsiyum (Ca^{2+}) iyon kanallarını bloke ederek uyarıcı iletimi azaltırlar ve

Tablo 1. Epilepsi sınıflandırması (ILAE, 2017) [8].

Fokal Başlangıçlı	Jeneralize Başlangıçlı	Bilinmeyen
Bilinç: Kapalı / Açık		
Motor	Motor	Motor
Otomatizmalar	Tonik–klonik	
Atonik	Klonik	
Klonik	Tonik	Tonik–klonik
Epileptik spazmlar	Myoklonik	Diğer motor nöbetler
Hipertonik	Myoklonik–tonik–klonik	
Myoklonik	Myoklonik–atonik	
Tonik	Atonik	
Motor Dışı	Epileptik spazmlar	
Otonom	Motor Dışı (Absans)	Motor Dışı
Donma	Tipik	
Kognitif	Atipik	Donma
Duyusal	Myoklonik	
Duyusal	Göz Kapağı Myoklonisi	
Fokal veya bilateral tonik–klonik		Sınıflandırmayan

Tablo 2. Anti-epileptik ilaçların etkili oldukları nöbet tipleri [13].

Anti-epileptik ilaç	Etkili olduğu nöbet tipi
Benzodiazepinler	Geniş spektrum
Fenobarbital	Fokal, Jenalarize tonik-klonik
Fenitoin	Fokal, Jenalarize tonik-klonik
Etosüksimid	Absans
Primidon	Fokal, Miyoklonik
Diazepam	Geniş spektrum
Karbamazepin	Fokal, Jenalarize tonik-klonik
Valproik asit	Geniş spektrum
Lamotrijin	Fokal, Jenalarize tonik-klonik, absans
Felbamat	Geniş spektrum
Gabapentin	Fokal, Jenalarize tonik-klonik
Topiramet	Geniş spektrum
Tiagabin	Fokal
Zonisamid	Fokal, Jenalarize tonik-klonik, Miyoklonik
Levetirasetam	Fokal, Jenalarize tonik-klonik, Miyoklonik

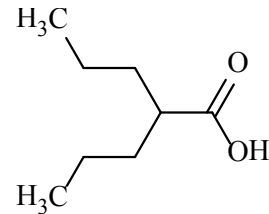
- Glutamat reseptörlerinin blokajını sağlayanlar olarak tanımlanmıştır [14].

Anti-epileptik ilaçların etki mekanizmaları Tablo 3’de verilmiştir [15–17].

Anti-epileptik ilaçlarla tedavide etkinliğin sağlanması için en önemli konulardan biri kandaki terapötik ilaç düzeyinin kontrolüdür. Anti-epileptik ilaçların kandaki konsantrasyonu tedavinin etkili bir şekilde sağlanması için son derece önem arz etmektedir. Anti-epileptik ilaçların kan terapötik düzeyleri Tablo 4’de verilmiştir [18].

2. Valproik Asit

Valproik asit (VPA; 2-propilpentanoik asit veya n-dipropilasetik asit) (Şekil 1) jenalarize ve fokal nöbetlerin tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu anti-epileptik bir ilaçtır [19].



Şekil 1. Valproik asidin kimyasal yapısı

Valproik asit ilk kez 1882’de Beverly S. Burton tarafından çok yıllık çiçekli bir bitki olan kedi otunda bulunan valerik asidin bir analogu olarak sentezlendi [20]. 1962’de Fransız araştırmacı Pierre Eyraud, valproik asidin anti-konvülzan özelliklerini tesadüfen keşfetti. Daha sonra valproik asit 1967’de Fransa’da anti-konvülzan ilaç olarak onaylandı ve dünya genelinde reçete edilen antikönvülzan ilaçlardan biri oldu [21, 22]. Valproik asidin dünya genelinde bilinen ticari adı depakindir [23].

Valproik asit tüm nöbet tiplerindeki etkili ve güvenli yan etki profili ile dünya genelinde en fazla reçete

Tablo 3. Anti-epileptik ilaçların etki mekanizmaları [15–17].

Anti-epileptik ilaç	Etki Mekanizması			
	Na ⁺ kanalı blokajı	Ca ²⁺ kanalı blokajı	GABA transmisyonunun artırılması	Glutamat reseptörlerinin blokajı
Benzodiazepinler			✓	
Fenobarbital			✓	
Fenitoin	✓			
Etosüksimid		✓ (T-tipi)		
Diazepam			✓	
Karbamazepin	✓			
Valproik asit	✓	✓ (T-tipi)	✓	
Lamotrijin	✓			
Felbamat	✓	✓ (L-tipi)	✓	✓
Gabapentin		✓ (α2δ)		
Topiramamat	✓	✓ (L-tipi)	✓	✓
Tiagabin			✓	
Zonisamid	✓	✓ (T-tipi)		
Levetirasetam*				

* Etki mekanizması: Beyindeki sinaptik vezikül proteini SV2A'ya bağlanarak gerçekleşir.

Tablo 4. Anti-epileptik ilaçların kandaki terapötik düzeyleri [18].

Anti-epileptik ilaç	Kan Terapötik Düzeyi (µg/mL)
Fenobarbital	10 – 40
Fenitoin	10 – 20
Etosüksimid	40 – 100
Primidon	5 – 12
Karbamazepin	4 – 12
Valproik asit	50 – 100
Lamotrijin	1 – 4
Felbamat	18 – 83
Gabapentin	≥ 2
Topiramamat	10.5
Levetirasetam	7 – 40

edilen anti-epileptik ilaçlardan biridir ve çeşitli epileptik nöbetlerin tedavisinde ilk tercih olarak kullanılmaktadır [24, 25]. Ayrıca, valproik asit hızlı yükleme avantajı ile, 30 dakikadan daha uzun süren veya iki ya da daha fazla nöbetin peş peşe tekrarladığı status epileptikus durumunda da sıklıkla tercih edilmektedir [26]. Status epileptikus mortalite ve morbiditeye neden olan ve bu nedenle hızlı tanı ve tedavi gereken acil bir durumdur [27]. Valproik asit birçok nöbet tipinde kullanıldığı gibi bipolar bozukluk, migren ve baş ağrısı gibi durumlarda da kullanılmaktadır [28, 29].

Valproik asit kimyasal yapısı bakımından santral sinir sisteminin (SSS) ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA'ya benzemektedir ve etki mekanizması, GABA düzeyini arttırmasının yanı sıra beyindeki voltaja bağımlı sodyum ve potasyum kanallarının bloke edilmesi olarak açıklanmıştır [30]. Valproik asit oral kullanım sonrası hızla emilir ve kandaki plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır [31]. Valproik asit oral kullanımdan 1–2 saat sonra kandaki en yüksek seviyesine ulaşır ve 12–16 saatlik kısa bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir [32].

Valproik asidin kandaki terapötik aralığı 50–100 µg/mL'dir [33]. Kandaki valproik asit düzeyi 50 µg/mL'nin altına düştüğünde yeterli tedavi sağlanmazken, 100 µg/mL'i aştığında hafif bilinç bozukluğundan koma ve ölüme kadar oldukça farklı tablolara neden olabilir [34]. Valproik asidin baş dönmesi, baş ağrısı, ataksi, beyin ödemi ve tremor gibi çeşitli nörotoksik etkileri de mevcuttur [35]. Valproik asidin başlıca bildirilen yan etkileri gastrointestinal bozukluklar, ataksi, uyuşukluk, saç dökülmesi, kilo artışı, hematolojik ve endokrin bozukluklarıdır [35].

3. Biyolojik Örneklerde Valproik Asidin

Tayini

Literatürde valproik asidin biyolojik örneklerdeki konsantrasyonunun belirlenmesine yönelik önerilen analitik yöntemler; Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC), Sıvı Kromatografisi–Tandem Kütle Spektrometresi (LC–MS/MS), Kapiler Elektroferez, Gaz Kromatografisi (GC), Voltametri ve Potansiyometridir.

HPLC ilaç araştırmalarında en çok kullanılan çok yönlü bir analitik cihazdır. Ayrıca, yüksek çözünürlük, yüksek hassasiyet, eşzamanlı analiz, iyi tekrarlanabilirlik ve saflaştırma kolaylığı gibi önemli avantajlara

sahiptir [36, 37]. Lovett ve ark. (1987), insan serum örneklerinde valproik asit tayini için iyi tekrarlanabilirliğe sahip bir HPLC metodu bildirmişlerdir [38]. Önerilen bu yöntemin 2,5–200 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal bir davranış sergilediği bildirilmiştir. İç standart olarak diazepamın kullanıldığı insan serum örneklerinde valproik asit tayini Kishore ve grubu (2003) tarafından bildirilmiştir [39]. Önerilen bu HPLC–bazlı yöntem, 0,05–160 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal olarak çalışmaktadır. Geliştirilen yöntemin Hindistan'daki epilepsi hastalarının terapötik ilaç düzeyini izlemek için uygulanmış ve bu yöntemle elde edilen sonuçlar klinik olarak elde edilen sonuçlar ile iyi bir korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. HPLC yöntemini kullanarak insan plazmasındaki valproik asidin belirlenmesi için başka bir yöntem Zhang ve ark. (2014) tarafından bildirilmiştir [40]. Bu yöntemin son derece hassas, basit ve hızlı olduğu rapor edilmiş ve jeneralize epilepsili hastalardan alınan plazma örneklerindeki valproik asit analizinde başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Tonik–Ribarska ve grubu (2012) tarafından insan tükürüğündeki valproik asidin belirlenmesi için HPLC tabanlı başka bir biyoanalitik yöntem geliştirilmiştir [41]. Araştırma grubu biyolojik örnek olarak tükürük seçilmesinin sebebini, serbest ilaç konsantrasyonuna artan ilgi nedeniyle anti-epileptik ilaçların terapötik olarak izlenmesi için alternatif bir matrisi temsil etmesi olarak açıklamıştır. Önerilen bu yöntem, 1,0–50 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal davranış sergilemekte olup, tükürük örneklerinde valproik asit analizleri için uygun olduğu bildirilmiştir. İnsan plazma örneklerinde valproik asit tayinini ise ters faz HPLC metodunu kullanarak Prasad ve ark. (2010) tarafından önerilmiştir [42]. Bu yöntemin 0,5–80,000 µg/mL kalibrasyon aralığı için uygun olduğu bildirilmiştir.

Valproik asit ve klinik olarak ilgili metabolitlerinin (4-en–VPA, 2,4–dien–VPA ve 2–en–VPA) konsantrasyonlarının aynı anda tayin edilmesi için özel ve hassas bir Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi–Tandem Kütle Spektrometresi (UHPLC–MS/MS) yöntemini Zhao ve ark. (2017) tarafından önerilmiştir [43]. Yöntem, valproik asit için 1–200 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal olup, terapötik ilaç izlemesi için gerekli olan analitik performansını gösterdiği rapor edilmiştir.

İnsan plazmasındaki valproik asidi belirlemek için bir Sıvı Kromatografisi/Tandem Kütle Spektrometresi (LC–MS/MS) yöntemi Matsuura ve grubu (2008)

tarafından önerilmiştir [44]. Yöntem, 0,5–150 µg/mL aralığında doğrusal olup tayin limiti (LOD) 0,17 µg/mL olarak bildirilmiştir.

İnsan kırmızı kan hücresindeki valproik asidi belirlemek için hassas bir LC–MS/MS yöntemi Song–Hee ve ark. (2012) tarafından geliştirilmiştir [45]. Yöntem, 1,0–100 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal bir yanıt sergilemesinin yanı sıra, hassas, seçici ve hızlı ekstraksiyon gibi önemli avantajlara da sahip olduğu bildirilmiştir. Önerilen bu yöntemin epilepsili hastalarda valproik asidin rutin izleme ve farmakokinetik çalışmalarda faydalı olabileceği rapor edilmiştir.

Biyolojik sıvılarda valproik asidin doğrudan belirlenmesi ve validasyonu için kapiler elektroforez yöntemini Belin ve ark. (2007) önermişlerdir [46]. Bu yöntemde serum, plazma ve idrar numunelerinde valproik asit analizleri oldukça hızlı bir şekilde (3 dakikadan daha kısa) gerçekleştirilmiştir. Yöntem, 2,0–150 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal olarak çalışmaktadır ve tayin limiti 24 ng/mL'dir.

İnsan plazmasındaki valproik asidin tespiti için basit, tekrarlanabilir ve hızlı bir gaz kromatografi (GC) yöntemi Ahmad ve ark. (2007) tarafından bildirilmiştir [47]. Bu yöntem 0,45–100 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal olup, terapötik ilaç izleme için uygun olduğu rapor edilmiştir.

İnsan plazma örneklerinde valproik asidin tayinini Zabardasti ve ark. (2017) elektrokimyasal analiz yöntemlerinden biri olan voltametri tekniği ile gerçekleştirmişlerdir [48]. Geliştirilen nanopartikül bazlı voltametrik sensörün konsantrasyon aralığı 1,0–100 ppm ve tayin limiti 0,4 ppm olarak rapor edilmiştir. Ayrıca yazarlar önerdikleri bu yöntemin basit, duyarlı ve tekrarlanabilir olmasının yanı sıra plazma örneklerinde valproik asit tayini için uygun olduğunu rapor etmişlerdir.

Elektrokimyasal analiz tekniklerinden bir diğeri olan potansiyometri, çeşitli ilaçların biyolojik örneklerdeki tayininde sıklıkla kullanılmaktadır [49]. İnsan serum örneklerinde valproik asit tayini için potansiyometri tekniği kullanılarak hazırlanan valproat seçici elektrot Katsu ve ark. (2000) tarafından rapor edilmiştir [50]. Hazırlanan potansiyometrik elektrot $5,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-2}$ M konsantrasyon aralığında Nernstian davranışa sahip olup tayin limiti 20 µM olarak bildirilmiştir.

Araştırma grubumuz, potansiyometri tekniğini kullanarak insan kan örneklerinde ve farmasötik numu-

nelerdeki valproik asit tayinini oldukça seçici, hızlı, basit, tekrarlanabilir ve kararlı bir şekilde gerçekleştirebilen bir biyosensör geliştirmiştir [51]. Geliştirilen bu biyosensör $1,0 \times 10^{-6}$ – $1,0 \times 10^{-1}$ M konsantrasyon aralığında doğrusal ve Nernstian ($59,0 \pm 3,6$ mv/on katlık derişim) davranış sergilemektedir. Ayrıca, biyosensör $9,75 \times 10^{-7}$ M'lık tayin limitine ve oldukça hızlı cevap zamanına (<10 s) sahiptir. Normal ve epilepsili hastaların kan örneklerinde oldukça yüksek geri kazanımlarla uygulanan biyosensör, farmasötik numunelerde de valproik asit tayinini başarılı bir şekilde gerçekleştirmiştir.

Valproik asit tayini için önerilen çeşitli analitik yöntemlerin doğrusal davranış sergilediği konsantrasyon aralıkları ve biyolojik örneklerdeki uygulamaları Tablo 5'de verilmiştir.

4. Sonuçlar

Epilepsi genellikle anti–epileptik ilaçlarla tedavi edilen kronik nörolojik bir hastalıktır [52, 53]. Valproik asit tüm nöbet tiplerinde etkili kullanımı ve güvenilir olması nedeniyle dünya genelinde oldukça fazla reçete edilen anti–epileptiklerden biridir ve tedavi süresince takibi oldukça önem arz etmektedir. Valproik asit takibi tedavi etkinliği ve nörotoksisite açısından son derece önemlidir ve ilacı kullanan epilepsi hastalarında mutlaka takip edilmelidir. Valproik asidin biyolojik örneklerdeki tayini için günümüze kadar farklı analitik yöntemler önerilmiştir. Önerilen bu analitik yöntemler genellikle kromatografi (HPLC, LC–MS/MS ve GC) ve elektrokimyasal (voltametri ve potansiyometri) temellidir. HPLC sağladığı önemli avantajlardan dolayı farmasötik analizlerde yaygın olarak tercih edilmektedir. LC–MS/MS ise yüksek özgüllük, yüksek hassasiyet, düşük tayin limiti gibi avantajlara sahipken, yüksek maliyetli bir analitik yöntemdir. GC, yüksek hassasiyet ve farklı analitik teknikler ile birleşme imkanı sunarken, sınırlı sayıda ve molekül ağırlığı daha düşük moleküllerin analizini gerçekleştirir [54–56]. Kromatografik analiz yöntemleri deneyimli personel ve laboratuvar ortamı gerektirmektedir. Yanı sıra enerji ve çözücü tüketimi fazladır. Elektrokimyasal analiz yöntemlerinden özellikle potansiyometri tekniği geniş doğrusal konsantrasyon aralığı, kolay hazırlanma ve basit kullanım, kısa cevap zamanı, oldukça düşük maliyet, yüksek seçicilik, düşük tespit limiti, taşınabilirlik gibi oldukça önemli avantajlara sahiptir [57–60]. Potansiyometrinin sahip olduğu bu avantajlardan özellikle taşınabilirlik, oldukça düşük maliyet, laboratu-

Tablo 5. Biyolojik örneklerdeki valproik asit tayinine yönelik önerilen analitik yöntemler.

Analitik Yöntem	Konsantrasyon Aralığı (µg/mL)	Biyolojik Örnek	Referans
HPLC	2,5–200	İnsan Serum Örnekleri	[38]
HPLC	20–160	İnsan Serum	[39]
HPLC	0,05–200	İnsan Plazma Örnekleri	[40]
HPLC–UV	1,0–50	Tükürük	[41]
RP–HPLC	0,5–80	İnsan Plazma	[42]
UHPLC–MS/MS	1,0–200	İnsan Serum	[43]
LC–MS/MS	0,5–150	İnsan Plazma	[44]
LC–MS/MS	1,0–100	İnsan Kırmızı Kan Hücreleri	[45]
Kapiler Elektroforez	2,0–150	İnsan Plazma ve İdrar Örnekleri	[46]
GC	0,45–100	İnsan Plazma	[47]
Voltometri	1,0–100 ppm	İnsan Plazma	[48]
Potansiyometri	$5,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-2}$ M	İnsan Serum	[50]
Potansiyometri	$1,0 \times 10^{-6}$ – $1,0 \times 10^{-1}$ M	İnsan kan ve farmasötik örnekler	[51]

var ve deneyimli personel gerektirmemesi bu yöntemi diğer analitik yöntemlere göre üstün kılmaktadır [61, 62]. Epilepsi tedavisinde birçok nöbet tipinde etkin ve güvenilir olan valproik asidin çeşitli biyolojik örneklerdeki tayinine yönelik analitik yöntem geliştirme çalışmaları devam etmektedir.

Teşekkür

Oğuz Özbek, doktora eğitimi sırasında Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)–BİDEB 2211/A ve Yükseköğretim Kurulu (YÖK) 100/2000 Doktora Burs Programları tarafından desteklenmiştir. Yazarlar destekleri için TÜBİTAK ve YÖK’e teşekkür ederler.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında her hangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Beyanı

Tasarım – O.Ö.; Kaynaklar O.Ö.; Veri Toplama ve İşleme – O.Ö., Ö.I.; Analiz ve Yorumlama – O.Ö., Ö.I.; Literatür Tarama – O.Ö., Ö.I.; Yazma – O.Ö.

Referanslar

- Özbek O, Gürdere MB: A review on the synthesis and applications of molecules as anticonvulsant drug agent candidates. *Medicinal Chemistry Research* 2020, 29(9): 1553–1578.
- Benlier N, Ozer G, Orhan N: Relation between serum amylin level and epilepsy. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* 2020, 56(1): 1–5.
- Yeni S, Bora, Yeni S, Gürses C: Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri, Epilepsi, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. 2008: pp. 65–73.
- Shakirullah Ali N, Khan A, Nabi M: The prevalence, incidence and etiology of epilepsy. *Journal of Clinical and Experimental Neurology* 2014, 2(2): 29–39.
- Devinsky O, Vezzani A, O’Brien T, Jette N, Scheffer IE, Curtis M, Perucca P: Epilepsy. *Nature Reviews Disease Primers* 2018, 4: 18024.
- Mayuri B, Kumar DS, Kishore P: A review on epilepsy. *Journal of Medical Science and Clinical Research* 2019, 7(3): 1362–1369.
- Beghi E: The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 2020, 54(2): 185–191.
- Fisher RS, Cross JH, D’souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al: Instruction manual for the ILAE 2017 opera-

- tional classification of seizure types. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 531–542.
9. Vollmar C, Noachtar S: Neuroimaging in epilepsy. *Turk J Neurol* 2004, 10: 185–200.
 10. Şener N, Akbulut G: Dirençli Epilepside erişkin uygulamaları ile birlikte ketojenik tıbbi beslenme tedavisine güncel yaklaşım. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2021, 5(2): 431–441.
 11. Singh G, Bell GS, Hernáiz-Driever P, Sander JW: Cancer risk in people with epilepsy using valproate-sodium. *Acta Neurologica Scandinavica* 2012, 125: 234–240.
 12. Haznedar P: Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Levetirasetam ve Valproik Asit Tedavisinin Karaciğer Fonksiyonları, Plazma Serbest Karnitin ve Lipid Peroksidasyonu İle Oksidatif Dna Hasarı Üzerine Etkileri. (Tıpta Uzmanlık Tezi), Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2017.
 13. Gül G, Çokar Ö: Epilepsi tanısı almış hastada tedavi yaklaşımı. *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi*, 2015, 27–33.
 14. Davies JA: Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Seizure* 1995, 4: 267–272.
 15. Davydov OS: Antiepileptic Drugs Beyond Epilepsy (use of anticonvulsants in the treatment of pain syndromes). *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2014, 44(7): 772.
 16. Hanaya R, Arita K: The new antiepileptic drugs: their neuropharmacology and clinical indications. *Neurologia medico-chirurgica* 2016, 55(5): 205–220.
 17. White HS, Smith MD, Wilcox KS. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *International Review of Neurobiology* 2007, 81: 85–110.
 18. Hildenbrand S: Levetiracetam and brivaracetam: synthesis of radioligands as pharmacological tools for studying their interactions with target proteins. (PhD Thesis), Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Germany, 2012.
 19. Methaneethorn J: A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2018, 84(5): 816–834.
 20. Burton B: On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetoacetate. *Journal of the American Chemical Society* 1882, 3: 385–395.
 21. Meunier H, Carraz G, Neunier Y, Eymard P, Aimard M: Pharmacodynamic properties of N-dipropylacetic acid, *Therapie* 1963, 18: 435–438.
 22. Löscher W: Basic pharmacology of valproate, *CNS drugs* 2002, 16: 669–694.
 23. Tolou-Ghamari Z, Palizban AA: Review of sodium valproate clinical and biochemical properties. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences* 2015, 17: e2207.
 24. Romoli M, Mazzocchetti M, D’Alonzo P, Siliquini R, Rinaldi S, Verrotti VE, Costa C: Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences. *Current Neuropharmacology* 2019, 17(10): 926–946.
 25. Altındağ E, Erdoğan FF, Tezer İ, Özkara Ç: Çocuk ve erişkin status epileptikuslu hastaya yaklaşım ve erken dönem tedavisi. *Turkish Journal of Neurology* 2017, 23: 155–161.
 26. Altındağ E, Baykan B: Status epileptikusta tedavi yaklaşımları konvülfif status epileptikus ve nonkonvülfif status epileptikus tedavisi. *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi* 2015, 74–81.
 27. Akpınar ÇK, Cengiz N: Status epileptikus’un güncel tanı, tedavi ve etiyolojisi. *Epilepsi* 2014, 20(1): 1–10.
 28. Aslan Kara K, Bozdemir H: Kadınlarda valproik asit kullanımında güncel gelişmeler. *Epilepsi* 2019, 25(2): 45–50.
 29. Kim HY, Lee Y-J, Kim SJ, Lee JD, Kim S, Ko MJ, Kim J-W, Shin CY, Kim KB: Metabolomics profiling of valproic acid-induced symptoms resembling autism spectrum disorders using 1H NMR spectral analysis in rat model. *Journal of Toxicology And Environmental Health, Part A* 2022, 85:1–13.
 30. Zawab A, Carmody J: Safe use of sodium valproate. *Australian Prescriber* 2014, 37: 124–127.
 31. Doré M, San Juan AE, Frenette AJ, Williamson D: Clinical importance of monitoring unbound valproic acid concentration in patients with hypoalbuminemia. *Pharmacotherapy* 2017, 37: 900–907.
 32. Dutta S, Reed RC: Functional Half-Life is a Meaningful Descriptor of Steady-State Pharmacokinetics of an Extended-Release Formulation of a Rapidly Cleared Drug. *Clinical Drug Investigation* 2006, 26: 681–690.
 33. Zhang H, Li Y, Li X, Liu G, Wang B, Li C: Effect of sodium valproate on the sleep structures of epileptic patients. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2014, 7: 1227–1232.
 34. Arslanköylü AE, Alakaya M, Akyılmaz E, Çelik Y, Delibaş A: Hemodiyalize yanıt veren ağır valproik asit zehirlenmesi. *Pediatric Critical Care Medicine* 2017, 4: 77–79.
 35. Sztajnkrzyer MD: Valproic acid toxicity: overview and management. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 2002, 40(6): 789–801.
 36. Nakashima K: High-Performance liquid chromatographic analysis of drugs of abuse in biologic samples. *Journal of Health Science* 2005, 51: 272–277.
 37. Sonia K, Nappinnai M: Development and validation of HPLC and UV-visible spectrophotometric method for the pharmaceutical dosage form and biological fluid-review. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences* 2016, 3: 382–391.

38. Lovett LJ, Nygard GA, Erdmann GR, Burley CZ, Wahba Khalil SK: HPLC determination of valproic acid in human serum using ultraviolet detection. *Journal of Liquid Chromatography* 1987, 10(4): 687–699.
39. Kishore P, Rajani Kumar V, Satyanarayana V, Krishna DR: HPLC determination of valproic acid in human serum. *Die Pharmazie* 2003, 58(6): 378–380.
40. Zhang JF, Zhang ZQ, Dong WC, Jiang Y: A new derivatization method to enhance sensitivity for the determination of low levels of valproic acid in human plasma. *Journal of Chromatographic Science* 2014, 52(10): 1173–1180.
41. Tonic-Ribarska J, Haxhiu A, Sterjev Z, Kiteva G, Suturkova L, Trajkovic-Jolevska S: Development and validation of a bioanalytical LC-UV method with solid-phase extraction for determination of valproic acid in saliva. *Acta Pharmaceutica* 2012, 62(2): 211–220.
42. Prasad CVN, Kumari CH, Reddy BS, Sriramulu J: New RP-HPLC method for the determination of valproic acid in human plasma. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2010, 2(6): 355–359.
43. Zhao M, Zhang T, Li G, Qiu F, Sun Y, Zhao L: Simultaneous determination of valproic acid and its major metabolites by UHPLC-MS/MS in Chinese patients: Application to therapeutic drug monitoring. *Journal of Chromatographic Science* 2017, 55(4): 436–444.
44. Matsuura K, Ohmori T, Nakamura M, Itoh Y, Hirano K: A simple and rapid determination of valproic acid in human plasma using a non-porous silica column and liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *Biomedical Chromatography* 2008, 22(4): 387–393.
45. Han SH, Kim YJ, Jeon JY, Hwang MH, Im YJ, Jeong JA, Chae SW, Kim MG: Rapid and sensitive analysis of valproic acid in human red blood cell by LC-MS/MS. *Bulletin of the Korean Chemical Society* 2012, 33(5): 1681–1685.
46. Belin GK, Krähenbühl S, Hauser PC: Direct determination of valproic acid in biological fluids by capillary electrophoresis with contactless conductivity detection. *Journal of Chromatography B*, 2007, 847(2): 205–209.
47. Ahmad KR, Rastkari N, Kobarfard F, Ahmad KO, Kebriaeizadeh A, Pakdaman H: An improved GC method for rapid analysis of valproic acid in human plasma without derivatization. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007, 3: 37–42.
48. Zabardasti A, Afrouzi H, Talemi RP: A simple and sensitive methodology for voltammetric determination of valproic acid in human blood plasma samples using 3-aminopropyletriethoxy silane coated magnetic nanoparticles modified pencil graphite electrode. *Materials Science and Engineering C* 2017, 76: 425–430.
49. Özbek O, Berkel C, Isildak Ö: Applications of potentiometric sensors for the determination of drug molecules in biological samples. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 2022, 52, 768–779.
50. Katsu T, Ido K, Moriya A, Nakae Y, Skata I: Valproate selective membrane electrode based on gallium(III) tetraphenylporphyrin. *Electroanalysis* 2000, 12: 1282–1285.
51. Özbek O, Isildak Ö, Isildak I: A potentiometric biosensor for the determination of valproic acid: Human blood-based study of an anti-epileptic drug. *Biochemical Engineering Journal* 2021, 176, 108181.
52. Özbek O, Isildak Ö: Potentiometric PVC membrane sensor for the determination of anti-epileptic drug levetiracetam in pharmaceutical formulations. *ChemistrySelect* 2022, 7(3): e202103988.
53. Özbek O, Berkel C, Isildak Ö, Gürdere MB: HPLC-based methods for the determination of levetiracetam in biological and pharmaceutical samples. *Journal of the Indian Chemical Society* 2022, 6: 100348.
54. Gao W, Kirschbaum C, Grass J, Stalder T: LC-MS based analysis of endogenous steroid hormones in human hair. *The Journal of Steroid Biochemistry* 2016, 162: 92–99.
55. Eser B, Dinçel A: Kromatografiye giriş, yüksek performanslı sıvı kromatografi kullanımında basit ipuçları. *Sağlık Hizmetleri ve Eğitimi Dergisi* 2018, 2(2): 51–57.
56. Want EJ, Cravatt BF, Siuzdak G: The expanding role of mass spectrometry in metabolite profiling and characterization. *Chembiochem* 2005, 6(11): 1941–1951.
57. Özbek O, Isildak Ö, Berkel C: The use of porphyrins in potentiometric sensors as ionophores. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* 2020, 98: 1–9.
58. Isildak Ö, Özbek O: Application of potentiometric sensors in real samples. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 2021, 51(3): 218–231.
59. Isildak Ö, Özbek O: Silver(I)-selective PVC membrane potentiometric sensor based on 5,10,15,20-tetra(4-pyridyl)-21H, 23H-porphine and potentiometric applications. *Journal of Chemical Science* 2020, 132: 29.
60. Isildak Ö, Özbek O, Gürdere MB: Development of chromium(III)-selective potentiometric sensor by using synthesized pyrazole derivative as an ionophore in PVC matrix and its applications. *Journal of Analysis and Testing* 2020, 4: 273–280.
61. Isildak Ö, Deligönül N, Özbek O: A novel silver (I)-selective PVC membrane sensor and its potentiometric applications. *Turkish Journal of Chemistry* 2019, 43(4): 1149–1158.
62. Özbek O, Berkel C, Isildak Ö, Isildak I: Potentiometric urea biosensors. *Clinica Chimica Acta* 2022, 524: 154–163.