

Epilepsili Çocuklarda Antiepileptik İlaçların Tam Kan Sayımı Üzerine Etkileri

The Effects of Antiepileptic Drugs on Complete Blood Cell Counts in Children with Epilepsy

Sevim ŞAHİN¹, Tülay KAMAŞAK¹, Elif ACAR ARSLAN¹, Betül Diler DURGUT², Ali CANSU¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye
²Giresun Üniversitesi Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Giresun, Türkiye



ÖZ

Amaç: Antiepileptik ilaçların kan hücreleri üzerine etkilerinin bilinmesi, uzun süreli kullanımları nedeniyle hastaların izleminde önemlidir. Bu etkiler, epilepsili çocuklarda yeterince değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda; valproat, levetirasetam ve karbamazepin tedavisi alan epilepsili çocukların tam kan sayımı üzerine, tedavinin etkileri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Nörolojisi polikliniğine ardışık olarak başvuran, idiopatik epilepsi nedeniyle tekli antiepileptik ilaç kullanan hastalar, geriye dönük olarak incelendi. Tedavi öncesi, tedaviden sonraki 2-6 ay ve 9-16 aydaki tam kan sayımı verileri olan 80 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tedavi başlangıcındaki yaşları dikkate alındı. Hemoglobin, hematokrit, eritrosit, trombosit, lökosit sayıları, lökosit alt tip (lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil) oranları, eritrosit ve trombositlerin ortalama hacmi ve dağılım genişliği kaydedildi.

Bulgular: Levetirasetam (25 hasta) ve karbamazepin (20 hasta) grubundaki hastaların, tedaviden 2-6 ay ve 9-16 ay sonrası değerleri ile tedavi öncesi değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Valproat (35 hasta) grubunda ise ilk 6 ayda, ortalama eritrosit hacmi ve monosit yüzdesinde artış, trombosit sayısında azalma saptandı (sırasıyla, $p=0.015$, $p=0.001$ ve $p=0.005$). Tedavinin 9-16 aylık döneminde, ek olarak, lenfosit oranında artış, nötrofil ve eozinofil oranında azalma vardı (sırasıyla, $p=0.016$, $p=0.014$ ve $p=0.01$).

Sonuç: Çalışmamızda, valproat tedavisinin, lenfomonositer hücre oranı ve ortalama eritrosit hacminde artışa; trombosit sayısı, nötrofil ve eozinofil oranında azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Valproat tedavisiyle ortaya çıkan bu etkiler, histon deasetilaz inhibitörü olmasıyla ilişkili görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antiepileptik ilaçlar, Çocuk, Eritrosit, Lökosit, Trombosit, Valproat

ABSTRACT

Objective: Since antiepileptic drug use is long-term, it may be important to know their effects on blood cell counts during the management of these patients. However, these effects have not been adequately evaluated in epileptic children. In our study, the effects of valproate, levetiracetam and carbamazepine on complete blood counts were assessed in children.

Material and Methods: Material and methods: Consecutive epilepsy patients under monotherapy were reviewed retrospectively. Eighty patients, whose data were available before the treatment and at 2-6 months and 9-16 months after treatment initiation were included in the study. The ages at the start of the treatment were taken into consideration. Hemoglobin, hematocrit, erythrocyte, platelet and leucocyte counts, leucocyte subset percentages and the mean volume and distribution width of the erythrocytes and thrombocytes were recorded.

Results: There were no statistically significant differences between the levels at pre-treatment and at 2-6 and 9-16 months after treatment initiation in the patients treated with levetiracetam ($n=25$) and carbamazepine ($n=20$). In the valproate group ($n=35$), there was an increase in mean corpuscular volume and monocyte percentage, and a decrease in platelet counts, in the first six months ($p=0.015$, $p=0.001$, $p=0.005$, respectively). At 9-16 months, the lymphocyte percentage increased while the neutrophil and eosinophil percentages decreased ($p=0.016$, $p=0.014$, $p=0.01$, respectively) in this group.

Conclusion: In our study, valproate caused an increase in the percentage of lympho-monocytes and mean corpuscular volume, and a decrease in the platelet count, neutrophil and eosinophil percentages. These effects seem to be related to the fact that valproate is a histone deacetylase inhibitor.

Key Words: Antiepileptic drugs, Child, Erythrocyte, Leukocyte, Platelet, Valproate

GİRİŞ

Çoğu antiepileptik ilaç (AEİ); hafif düzeyde trombositopeni, nötropeni ve anemiden kemik iliği yetmezliği gibi ciddi durumlara kadar değişen bir yelpazede hematolojik bozukluklara yol açabilmektedir (1) Karbamazepin (KBZ) ile agranulositöz ve aplastik anemi; KBZ, valproat (VPA) ve levetirasetam (LEV) ile trombositopeni, lökopeni gibi hematolojik yan etkiler bildirilmiştir (1). Ancak, AEİ kullanan hastalarda tam kan sayım değerleri, sadece VPA ve LEV kullanan hastaları içeren birkaç çalışmada değerlendirilmiştir (2–5). Ayrıca, bu ilaçların tam kan sayımı üzerine etkilerinin zaman içindeki değişimini değerlendiren bir çalışma bildirilmemiştir.

Antiepileptik ilaçların uzun süreli kullanımı gerektiğinden, çocuk hastalarda hematolojik yan etkilerin izlemi önemlidir. Bu nedenle bu çalışmada; epilepsili çocuklarda KBZ, VPA ve LEV tedavilerinin, tam kan sayımı üzerine ilk altı ay ve bir yıldaki etkileri incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hasta seçimi: Bu çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çocuk Nörolojisi polikliniğine ardışık olarak başvurmuş olan, idiopatik epilepsi tanılılarıyla tekli AEİ olarak VPA, LEV ve KBZ kullanan hastalar, tedavi başlangıç tarihleri ve tam kan sayımı verileri açısından geriye dönük olarak incelendi. Tedavi öncesi (T0), tedaviden sonraki 2-6 ay (T1) ve 9-16 ay sonraki (T2) dönemde tam kan sayımı verileri bulunan, Ekim 2012-Mayıs 2017 tarihleri arasında AEİ tedavisi başlanmış olan 80 hasta çalışmaya alındı. İlk 6 ay ya da 9-16 ay sonrası tam kan sayımı verilerinden biri eksik olan VPA grubundan dokuz, LEV grubundan on, KBZ grubundan dokuz hasta çalışmaya alınmakla birlikte, sadece tedavi öncesi ve sonrasına ait iki verinin karşılaştırması yapıldı. Epilepsi dışında ek sistemik hastalığı ve başka ilaç kullanımı olan hastalar ile yangı sırasında istenen incelemeler dışlandı.

Hastaların, tedavi başlangıç dönemindeki yaşları dikkate alındı. Eritrosit, hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), lökosit sayısı, lökosit alt tip (lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil) oranları, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) değerleri kaydedildi. Ayrıca hastalarda, lenfosit/nötrofil ve nötrofil/monosit oranları hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede, her ilaç grubundaki tedavi öncesi veriler, T1 ve T2 verileri ile karşılaştırıldı. Ayrıca, T1 ve T2 verileri arasında da istatistiksel karşılaştırma yapıldı. Her veri için dağılımın normal olup olmadığı, Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler 'Paired T' testi, normal dağılım göstermeyen veriler Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı.

İlaç gruplarının birbiriyle karşılaştırılmasında yaş ve cinsiyet de dikkate alındı. İlaç gruplarındaki normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında ANOVA testi, 'post-hoc' analizde, verilerin uygunluğuna göre, Tukey veya Tamhane testleri kullanıldı. İlaç gruplarındaki normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Hastaların cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılmasında Fisher doğrulama testi ve Pearson ki-kare analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi, $p < 0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Hastaların genel özellikleri: Valproat grubunda 35 (21 erkek, 14 kız), LEV grubunda 25 (11 erkek, 14 kız), KBZ grubunda 20 (7 erkek, 13 kız) hasta vardı (Tablo I). Valproat grubundaki hastalar, cinsiyet dağılımı açısından diğer gruplardan anlamlı istatistiksel fark göstermedi ($p > 0.05$, Fisher ve Pearson ki-kare testleri).

İlaç grupları, yaş ve tedavi öncesi tam kan sayım verileri açısından istatistiksel olarak farklı değildi ($p > 0.05$). Hastaların tedavi öncesindeki ortalama değerleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tedavi sonrası ilk altı aydaki değişiklikler: Levetirasetam ve KBZ kullanan hastaların değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo I: Hastaların genel özellikleri ve tedavi öncesi verileri.

Değişken	Değer (ortalama±SS)
Hasta sayısı (n)	
VPA	35
LEV	25
KBZ	20
Lökosit (x10³/µL)	8.1±2.6
Lenfosit (%)	36.7±11.7
PNL (%)	52.2±13.7
Monosit (%)	7.9±2.7
Eozinofil (%)	2.7±2.2
Lenfosit/PNL	0.8±0.5
PNL/monosit (ort±OSH)	8.6±1
Eritrosit (x10⁶/µL)	4.6±0.3
Hb (g/dL)	12.6±1
Hct (%)	37.2±2.6
MCV (fL)	81.2±4.2
RDW (%)	13.1±1
Trombosit	310±65
MPV (fL)	8.4±1.4
PDW (fL)	14.3±3

Hb: Hemoglobin, **Hct:** Hematokrit, **KBZ:** Karbamazepin, **LEV:** Levetirasetam, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **OKZ:** Okskarbazepin, **OSH:** Ortalamanın standart hatası, **PNL:** Polimorf nüveli lökosit (nötrofil), **PDW:** Trombosit dağılım genişliği, **RDW:** Kırmızı hücre dağılım genişliği, **SS:** Standart sapma, **VPA:** Valproat.

Valproat kullanan hastaların MCV, RDW ve PDW değerinde artış saptandı (sırasıyla, $p=0.015$, $p=0.009$ ve $p=0.027$, Tablo II). Trombosit sayısında ise azalma mevcuttu ($p=0.005$). Monosit oranında artış, buna bağlı olarak nötrofil / monosit oranında azalma vardı (sırasıyla, $p=0.001$ ve $p=0.004$) (Tablo II).

Tedavi sonrası ilk altı aydaki verilere göre ilaç gruplarının karşılaştırması:

Karbamazepin kullanan hastaların RDW değeri, VPA ve LEV kullanan hastalarınkinden daha düşüktü (sırasıyla, $p=0.012$ ve $p=0.003$, Tablo III).

Trombosit sayısı, ilaç grupları arasında istatistiksel olarak farklıydı ($p=0.009$, Tablo III). Valproat kullananlarda, KBZ kullananlara göre trombosit sayısı daha düşüktü ($p=0.011$).

Nötrofil/monosit oranı, ilaç grupları arasında farklıydı ($p=0.005$, Tablo III). Valproat kullanan hastalarda, hem LEV hem de KBZ kullanan hastalara göre azalmıştı (sırasıyla, $p=0.006$ ve $p=0.009$). Ayrıca VPA grubundaki monosit oranı daha yüksekti ($p=0.046$, Tablo III).

Tedaviden bir yıl sonraki değişiklikler: Levetirasetam ve KBZ kullanan hastalarda, başlangıç değerlerine göre anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo II: Valproat kullanan hastalarda, tedavi öncesi, tedaviden 2-6 ay ve 9-16 ay sonrasındaki tam kan sayımı değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

Veri (ortalama±SS veya %)	Tedavi öncesi (TÖ)	Tedavi sonrası 2-6 ayda (T1)	Tedavi sonrası 9-16 ayda (T2)	p1 (TÖ-T1)	p2 (TÖ-T2)	p3 (T1-T2)
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8.4±2.9	7.7±1.9	7.5±1.4	>0.05	>0.05	>0.05*
Lenfosit (%)	38.2±12.4	42.4±9.9	44.7±8.1	>0.05	0.016*	0.041
PNL (%)	50.2±14.5	44.7±11.2	43.1±8.2	>0.05*	0.014*	>0.05*
Monosit (%)	8.1±2.9	9.8±3.4	9.6±2.5	0.001	0.000	>0.05
Eozinofil (%)	2.95±2.4	2.5±2	2 ±1.6	>0.05	0.01	>0.05
Lenfosit/PNL	0.88±0.6	1.1±0.5	1.1±0.4	>0.05*	>0.05*	>0.05*
PNL/monosit (ort.±OSH)	9.2±2.3	5.3±0.5	4.7±0.2	0.004	0.001	>0.05
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	302±72	266±58.2	271.5±68.6	0.005*	0.01*	>0.05*
Hct (%)	36.9±2.9	36.4±4	37.4±3.1	>0.05*	>0.05*	0.042*
MCV (fL)	81.2±5.2	82.4±5.1	84 ±4.9	0.015*	0.000	0.021
RDW (%)	13.2±1.2	13.7±1.7	13.1±1.2	0.009	>0.05	0.036
PDW (fL)	14.2±3	14.7±2.67	14.4±2.7	0.027	>0.05	>0.05

* Paired T testi kullanılmıştır. Diğer istatistiksel karşılaştırmalarda Wilcoxon testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık gösteren değerler, koyu olarak işaretlidir. **Hct:** Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **OSH:** Ortalamanın standart hatası, **PDW:** Trombosit dağılım genişliği, **PNL:** Polimorf nüveli lökosit (nötrofil), **RDW:** Kırmızı hücre dağılım genişliği, **SS:** Standart sapma, **T1:** Tedaviden 2-6 ay sonraki değerler, **T2:** Tedaviden 9-16 ay sonraki değerler, **TÖ:** Tedavi öncesindeki değerler.

Tablo III: Tüm antiepileptik ilaç gruplarının, tedaviden sonraki 2-6 ay ve 9-16 aydaki değerler açısından istatistiksel karşılaştırması.

Veri (ortalama±SS veya %)	VPA		LEV		KBZ		p1 (T1)	p2 (T2)
	T1	T2	T1	T2	T1	T2		
Yaş	8.3±3.4	-	8.6±3.6	-	8.4±2.6	-	>0.05	-
E/K oranı	1.5	-	0.79	-	0.54	-	-	-
Lenfosit (%)	42.4±9.9	44.7±8.1	38±8.1	37.3±10.4	37.9±10	37.6±8.6	>0.05	0.007*
PNL (%)	44.7±11.2	43.1±8.2	50.3±9.2	50.8±12	49.9±11	51±11	>0.05	0.011*
Monosit (%)	9.7±3.4	9.6±2.5	8.3±2.8	8.4±2.6	8.2±2.4	7.8±1.2	0.046	0.035
Lenfosit/ PNL	1±0.5	1.1±0.4	0.8±0.3	0.8±0.4	0.8±0.4	0.8±0.4	>0.05*	0.026*
PNL/monosit	5.3±2.9	4.7±1.3	6.6±2.4	6.3±3	6.6±2.1	6.7±2.2	0.005	0.007*
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	266±58	272±69	295±96	301±65	337±68	346±90	0.009*	0.008*
MCV (fL)	82.4±5.1	84±4.9	81.1±3.7	80.7±5.2	82.8±3.5	83.3±3.8	>0.05*	0.008
RDW (%)	13.6±1.7	13.1±1.2	13.7±1	13.9±1.8	13±0.9	12.7±0.8	0.009	0.014

*ANOVA testi kullanılmıştır. Diğer istatistiksel karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık gösteren değerler, koyu olarak işaretlidir.

E: Erkek, **K:** Kız, **KBZ:** Karbamazepin, **LEV:** Levetirasetam, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **OKZ:** Okskarbazepin, **PNL:** Polimorf nüveli lökosit (nötrofil), **RDW:** Kırmızı hücre dağılım genişliği, **SS:** Standart sapma, **T1:** Tedaviden 2-6 ay sonraki değerler, **T2:** Tedaviden 9-16 ay sonraki değerler, **VPA:** Valproat.

Valproat grubunun MCV değerinde artış, trombosit sayısında azalma vardı (sırasıyla, $p=0.000$ ve $p=0.01$, Tablo II). Lökosit sayısı azalmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.058$). Buna karşın, lökosit alt tiplerinin oranlarında anlamlı değişiklikler saptandı. Nötrofil ve eozinofil oranında azalma vardı (sırasıyla, $p=0.014$ ve $p=0.01$). Lenfosit ve monosit oranı ise artmıştı (sırasıyla, $p=0.016$ ve $p=0.000$). Bunlarla bağlantılı olarak nötrofil/monosit oranında anlamlı azalma olurken, lenfosit/nötrofil oranındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0.001$ ve $p=0.064$) (Tablo II). Valproat kullanan hastaların tedavi sonrasındaki lökosit alt tipleri oranındaki değişim, Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tedaviden bir yıl sonraki verilere göre ilaç gruplarının karşılaştırması: İlaç gruplarındaki MCV değerleri arasında anlamlı fark vardı ($p=0.008$, Tablo III). Valproat kullanan hastalarda, LEV kullananlara göre daha yüksek saptandı ($p=0.002$).

Ayrıca RDW değeri, ilaç grupları arasında istatistiksel fark gösterdi ($p=0.014$, Tablo III). Karbamazepin kullanan hastalardaki RDW değeri, LEV kullananlara göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0.005$).

İlaç gruplarındaki trombosit sayılarında istatistiksel olarak fark vardı ($p=0.008$, Tablo III). Valproat kullanan hastalarda, KBZ kullananlara göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0.01$).

İlaç gruplarının lökosit sayıları istatistiksel fark göstermemesine karşın; nötrofil, lenfosit ve monosit oranları anlamlı olarak farklıydı (sırasıyla, $p=0.011$, $p=0.026$ ve $p=0.035$, Tablo III). Buna bağlı olarak, lenfosit/nötrofil ve nötrofil/monosit oranlarındaki fark da anlamlıydı ($p=0.026$ ve $p=0.007$). Ayrıca ilaç grupları ikili olarak karşılaştırıldı. VPA grubunda lenfosit oranı, LEV grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.027$). Valproat grubundaki monosit oranı, KBZ kullananlara göre daha yüksek bulundu ($p=0.014$).

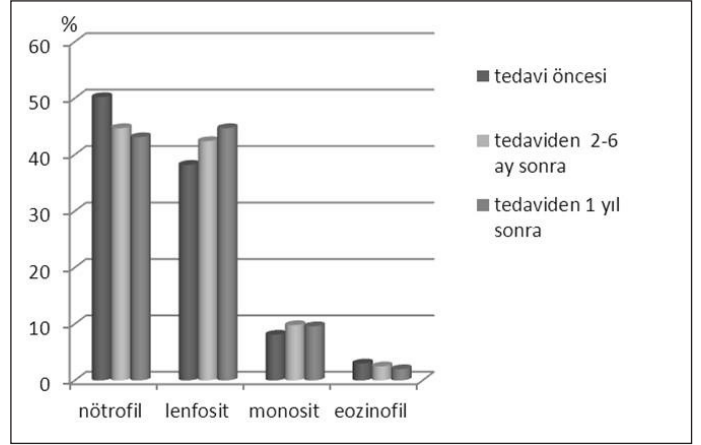
Tedaviden sonraki ilk altı ay ve bir yıl sonraki değişikliklerin karşılaştırması:

Levetirasetam ve KBZ kullanan hastalarda, anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Valproat kullanan hastaların bir yıl sonraki tam kan sayımı incelemelerinde, tedavinin 2-6 ayındaki değerlere göre hematokrit ve MCV düzeyinde artış, RDW düzeyinde ise azalma vardı (sırasıyla, $p=0.042$, $p=0.021$ ve $p=0.036$, Tablo II). Lenfosit oranı ise daha yüksekti ($p=0.041$, Tablo I ve Şekil I).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, VPA, LEV ve KBZ tedavilerinin, epilepsili çocukların tam kan sayımı üzerine yaklaşık ilk bir yıl içindeki etkilerini değerlendirdik. Sadece VPA'nın anlamlı değişikliklere neden olduğunu saptadık. İlaç gruplarının yaş, cinsiyet dağılımı ve tedavi öncesi tam kan sayımı verileri benzer olmasına rağmen, tedavi sonrasında VPA grubunun anlamlı farklar göstermesi, VPA'nın etkilerini desteklemektedir. Valproat tedavisi; lenfosit



Şekil 1: Valproat kullanan hastalarda, tedavi öncesi, tedaviden 2-6 ay ve 9-16 ay sonraki lökosit alt tipleri oranlarının karşılaştırması.

ve monosit oranlarında artışa, nötrofil ve eozinofil oranında ise azalmaya neden olmuştur.

Dizinde, VPA'nın lökosit alt tipleri üzerine etkisini değerlendiren birkaç çalışma bulunmaktadır. Bartels ve ark. (2) tarafından, sonuçlarımıza benzer şekilde, VPA'nın mutlak nötrofil sayısını düşürdüğü, mutlak lenfosit sayısını ise artırdığı bildirilmiştir. Sonuçlarımızdan farklı olarak, monosit ve eozinofil oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak onların çalışmasında, çocuk ve erişkinler bir arada değerlendirilmiş; VPA kullanan hastaların tek kan sayımındaki veriler, fenitoin ve KBZ kullanan hastalarınkiyle karşılaştırılmıştır. On beş erişkin hastayı içeren bir başka çalışmada, üç ay süreli VPA tedavisi ile başlangıç değerlere göre lökosit, mutlak nötrofil sayısı ve nötrofil oranlarında ve bazı lenfosit alt tipleri (CD3+, CD4+) oranında azalma olduğu bildirilmiştir (3). Valproat, miyeloid hücrelerin granulosit/makrofaj seriyeye doğru farklılaşmasını engeller. Artan dozlarda nötrofil farklılaşmasını baskılar (6). Çalışmamızda, lökosit sayısında anlamlı azalma saptanmasa da, VPA'nın bu etkisinin izlendiği olgular bildirilmiştir (7). Lenfoblastik lenfomalı bir çocukta, tedaviye yanıtızsız aşırı yüksek lökosit değerlerinin VPA ile azaldığı belirtilmiştir (7). Valproat, lökopeni ve nötropeniy içeren hematolojik yan etkilere neden olabilmekle birlikte; çalışmamızda lökopeni ve nötropeni gösteren hasta olmamıştır (2,8).

Çalışmamızda, VPA kullanımı ile trombosit sayısında anlamlı düşme saptandı. Ancak trombositopeni, VPA ve LEV gruplarındaki sadece birer hastada ortaya çıktı. Hastaların izlemlerinde bir kez ortaya çıkan trombositopeni (trombosit sayısı $\leq 100 \times 109/L$), kendiliğinden düzelme göstermiş, AEI etkisiyle ilişkilendirilmemişti. Valproat kullanan hastalarda trombositopeni oranları %0-32 arasında değişmektedir (1,4,8). Bir başka çalışmada, VPA tedavisi alan çocuklarda, diğer AEI kullanan çocuklar ve kontrol grubuna göre trombosit sayısının düşük olduğu, olgunlaşmamış trombosit sayısının ise fark göstermediği bildirilmiştir (4). Valproata bağlı trombositopeninin nedeni açık değildir. Olası nedenler olarak kemik iliği trombosit üretiminde azalma veya artmış çevresel yıkım öne sürülmektedir (4,8). Trombositopeni

olasılığını artıran nedenler olarak yüksek serum VPA düzeyi (4), tedavi öncesi düşük trombosit sayısı ve kadın cinsiyet bildirilmiştir (13). Valproata bağlı trombositopenisi olan hastaların %82'sinde trombosit ile ilişkili immünglobulin düzeyinde artış bulunmuştur (9). Valproat ile hücre membran içeriğindeki yağ asitlerinin yapısal benzerlik göstermesi, immün trombosit yıkımının nedeni olarak öne sürülmüştür (8,9).

Çalışma sonuçlarımız, VPA'nın eritroid seri üzerine de etkiye bulunduğunu düşündürmektedir. Valproat kullanan hastalarımızın MCV değerinde, ilk altı ayda başlayan ve daha sonra da devam eden anlamlı artış izlendi. Buna karşın, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri anlamlı fark göstermedi. Bir başka çalışmada da, epilepsili çocukların MCV düzeyinde VPA'ya bağlı artış bildirilmiştir (10). Epilepsili kadınların MCV düzeylerindeki artışın, serum VPA düzeyleriyle paralellik gösterdiği belirtilmiştir (11). Valproatın eritroid seriye etkisine ilişkin sonuçlar birbirinden farklıdır. Valproatın, kültüre edilmiş hücrelerde eritrosit üretimini engellediği, ancak epileptik hastalarda eritrosit üretimini uyardığı bildirilmiştir (13). Valproata bağlı eritrosit üretiminin, dallı zincirli yağ asidi olmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (12,13).

Sonuçlarımız, VPA'nın, kemik iliği kaynaklı tüm hücreler üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. Bazı yazarlara göre VPA, multipotent hematopoetik öncü hücrelerin farklılaşmasını etkilemektedir (2). Valproatın, çeşitli hücre tiplerine farklılaşma potansiyeline sahip olan kemik iliği mezenkimal bağ dokusu hücrelerinde, çeşitli besleyici faktörlerin salınımı ve hücrelerin göç etme yeteneklerinde artış sağladığı, ayrıca oksidatif hasara karşı hücre koruyucu etkileri artırdığı bildirilmiştir (14). Valproatın nöron koruyucu, antienflamatuvar ve aksonal yeniden düzenleyici etkileri vardır (15). Valproatın bu etkilerinde, histon deasetilaz inhibitörü olmasının rolüne dikkat çekilmektedir. Histon asetilasyonu; kromatin yapısı, transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya erişimi ve gen ifadesini kontrol eden gerekli bir mekanizmadır (16,17). Histon asetilasyonu yapan enzimler, histon ve DNA ile etkileşime girerek kromatin yapısının daha açık ve transkripsiyona yatkın hali olan ökromatine dönüşümünü sağlarlar (18). Histon deasetilazlar ise kromatin yapısının sıkışmasını sağlayan enzimlerdir; böylece heterokromatin yapısının oluşumuna neden olurlar. Buna bağlı olarak, histon asetilasyonunun tersine gen transkripsiyonunda baskılanmaya neden olurlar (16–18). Düzensiz histon deasetilaz ifadesi; kanser, kronik enflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır. Böylece histon deasetilaz inhibitörlerinin, hem tümör karşıtı hem de invitro ve invivo ortamlarda immünomodülatör etki gösterdikleri ortaya konmuştur (16,19). Valproat ayrıca, çeşitli hücre dizilerinde 'Notch' sinyalinin kuvvetli bir tetikleyicisidir. 'Notch' sinyal yolağı, embriyonik ve erişkin organlarda hücre çoğalma, farklılaşma ve kaderinin belirlenmesinde önemi olan, gelişimsel olarak korunmuş bir yolaktır (20).

Çalışmamızda, tüm ilaç grupları karşılaştırıldığında, KBZ kullanan hastaların RDW düzeyinin daha düşük, trombosit sayısının daha yüksek, monosit oranının da daha düşük olduğu görülmüştür.

Ancak KBZ kullanan hastalarda, tedavi öncesi verilere göre anlamlı fark saptanmaması nedeniyle, bu sonuçlar dikkate alınmamıştır. Dizinde, KBZ ile ilişkili hematolojik değişkenlerin değerlendirildiği bir başka çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, LEV'in tam kan sayımı üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Bir başka çalışmada, LEV başlanan 22 çocuğun tedaviden altı ay sonraki lenfosit sayısında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (5). Erişkin hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, üç ay süreli LEV tedavisi ile tam kan sayımı değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı, ancak CD4+ ve CD25+ lenfosit oranının azaldığı belirtilmiştir (3).

Çalışmamızın kısıtlayıcı noktalarından biri, geriye dönük değerlendirmeye dayanmasıdır. Bu nedenle yangı dönemindeki verilerin dışlanabilmesi için, aynı gün içinde yapılmış olan diğer laboratuvar incelemeleri ve klinik muayene kayıtları da gözden geçirilmiştir. Elde edilen sonuçları desteklemek amacıyla, ayrıca AEI grupları birbiriyle karşılaştırılmıştır. Bir diğer kısıtlayıcı nokta ise, hastaların serum ilaç düzeylerinin dikkate alınmamış olmasıdır. Daha önceki bir çalışmada, serum VPA düzeyleri ile nötrofil ve lenfosit oranları arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (2).

Sonuç olarak çalışmamızda, KBZ ve LEV tedavilerinin yaklaşık bir yıllık süre içinde tam kan sayımı üzerine anlamlı etkide bulunmadığı, ancak VPA tedavisi ile kemik iliği kaynaklı tüm hücre dizilerinin farklı şekilde anlamlı olarak etkilendiği saptanmıştır. Valproatın trombosit sayısı üzerine etkisi, daha önceki çalışmalar göz önüne alındığında, periferde artmış immün yıkımla ilişkili görünmektedir. Eritrosit seri ve lökosit alt tipleri üzerine olan etkisinde ise histon deasetilaz inhibitörü olmasının rolü olması olasıdır. Valproatın histon deasetilaz inhibitörü olmasına bağlı nöron koruyucu ve antienflamatuvar özellikleri dikkate alınırsa, saptadığımız değişiklikleri yan etki olarak değil de, VPA'nın etki mekanizmasının ürünü olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır. Valproat başlanacak olan hastaların seçiminde, bu özelliklerinin göz önünde bulundurulması, hastalara yarar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Verrotti A, Scaparrotta A, Grosso S, Chiarelli F, Coppola G. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurol Sci* 2014;35:983–93.
2. Bartels M, van Solinge WW, den Breeijen HJ, Bierings MB, Coffey PJ, Egberts TCG. Valproic acid treatment is associated with altered leukocyte subset development. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:832–4.
3. Guenther S, Bauer S, Hagge M, Knake S, Olmes DG, Tackenberg B, et al. Chronic valproate or levetiracetam treatment does not influence cytokine levels in humans. *Seizure* 2014;23:666–9.
4. Kurahashi H, Takami A, Murotani K, Numoto S, Okumura A. Decreased platelet count in children with epilepsy treated with valproate and its relationship to the immature platelet fraction. *Int J Hematol* 2018;107:105–11.

5. Dinopoulos A, Attilakos A, Paschalidou M, sirouda M, Garoufi A, Moustaki M, et al. Short-term effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy: A prospective study. *Epilepsy Res* 2014;108:820–3.
6. Bartels M, Geest CR, Bierings M, Buitenhuis M, Coffe PJ. Histone deacetylase inhibition modulates cell fate decisions during myeloid differentiation. *Haematologica* 2010;95:1052–60.
7. Kose D, Koksall Y. The activity of valproic Acid in the treatment of refractory hyperleukocytosis in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:583–5.
8. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: A prospective monotherapy study. *Epilepsia* 2008;49:438–45.
9. Barr RD, Copeland SA, Stockwell ML, Morris N, Kelton JC. Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Arch Dis Child* 1982;57:681–4.
10. Hauser E, Seidl R, Freilinger M, Male C, Herkner K. Hematologic manifestations and impaired liver synthetic function during valproate monotherapy. *Brain Dev* 1996;18:105–9.
11. Vasudev K, Keown P, Gibb I, McAllister-Williams RH. Hematological effects of valproate in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:282–5.
12. Chateauvieux S, Eifes S, Morceau F, Grigorakaki C, Schneckeburger M, Henry E, et al. Valproic acid perturbs hematopoietic homeostasis by inhibition of erythroid differentiation and activation of the myelomonocytic pathway. *Biochem Pharmacol* 2011;81:498–509.
13. Kieslich M, Schwabe D, Cinatl J Jr, Hernaiz Driever P. Increase of fetal hemoglobin synthesis indicating differentiation induction in children receiving valproic acid. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:15–22.
14. Cho GW, Kang BY, Kim K-S, Kim SH. Effects of valproic acid on the expression of trophic factors in human bone marrow mesenchymal stromal cells. *Neurosci Lett* 2012;526:100–5.
15. Zhang Z, Zhang ZY, Wu Y, Schluesener HJ. Valproic acid ameliorates inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis rats. *Neuroscience* 2012;221:140–50.
16. Arbez J, Lamarthée B, Gaugler B, Saas P. Histone deacetylase inhibitor valproic acid affects plasmacytoid dendritic cells phenotype and function. *Immunobiology* 2014;219:637–43.
17. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 2009;31:27–36.
18. Heers H, Stanislaw J, Harrelson J, Lee MW. Valproic acid as an adjunctive therapeutic agent for the treatment of breast cancer. *Eur J Pharmacol* 2018;835:61–74.
19. Leoni F, Zaliani A, Bertolini G, Porro G, Pagani P, Pozzi P, et al. The antitumor histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid exhibits antiinflammatory properties via suppression of cytokines. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:2995–3000.
20. Ji Y, Ke Y, Gao S. Intermittent activation of notch signaling promotes bone formation 2017;9:2933–44.