

**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**VALPROİK ASİT TEDAVİSİ ALAN EPİLEPSİ HASTALARININ**  
**TAM KAN PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE**  
**BU PARAMETRELERİN DİĞER ANTİEPİLEPTİK TEDAVİ**  
**ALAN HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. UFUK KURNAZ**

**ANKARA**

**2017**

**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**VALPROİK ASİT TEDAVİSİ ALAN EPİLEPSİ HASTALARININ**  
**TAM KAN PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE**  
**BU PARAMETRELERİN DİĞER ANTİEPİLEPTİK TEDAVİ**  
**ALAN HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. UFUK KURNAZ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. BÜLENT ÜNAY**

**ANKARA**

**2017**

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu' nun 22.03.2017 tarih ve 1381 sayılı izni ile Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yapılmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince eğitim ve öğrenimime büyük katkıları olan hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Bülent ÜNAY'a, uzmanlık eğitimim süresince eğitim ve öğrenimime büyük katkıları olan, tez hazırlama sürecinin her aşamasında bana yardımcı olup yol gösteren Sayın Doç. Dr. Orhan GÜRSEL ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Mutluay ARSLAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Değerli zamanlarını ayırıp bilgileriyle, tecrübeleriyle, sabırla ve anlayışla yetişmemizi sağladıkları için kliniğimiz öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum uzman doktorlara, uzmanlık öğrencilerine ve klinik personeline, tez çalışmam süresince her konuda gösterdikleri yardımlar için teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında desteklerini arkamda hissettiğim bugün olduğum insan olmamı sağlayan üzerimdeki emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem Meliha KURNAZ'a ve babam Seyit Ali KURNAZ'a; ihtiyacım olsun olmasın her zaman yanımda olan zor anlarımın atlatılmasında büyük emekleri olan tezimle ilgili her harfte emeği olan biricik eşim Zümrüt KURNAZ'a; bana eşi benzeri olmayan duygular tattırılmış ne zaman enerjimin azaldığını düşünsem güzel yüzlerini görüp güzel seslerini duyup bana enerji sağlayan canım oğlum Seyit Ali ve canım kızım Nehir'e teşekkür eder, minnet ve şükranlarımı sunarım.

**Dr. Ufuk KURNAZ**

## ÖZET

### VALPROİK ASİT TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN TAM KAN PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE DİĞER ANTİEPİLEPTİK TEDAVİLERİ ALAN HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmada epilepsi tanısı ile takip edilen, valproik asit tedavisi alan hastaların tam kan parametrelerinin değerlendirilmesi ve bu parametrelerin diğer antiepileptik tedavi alan hastaların tam kan parametreleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. 01.10.2011 – 01.03.2017 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda takip edilmiş epilepsi tanısı ile ilaç tedavisi alan dahil olma kriterlerine uyan 411 çocuk retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar, valproik asit monoterapisi (n=116, Grup 1), valproik asit politerapisi (n=200, Grup 2) ve kontrol grubu (diğer antiepileptik monoterapi, n=95) olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların yaş ortalaması  $8,53 \pm 4,197$  idi. Kızların yaş ortalaması  $8,4 \pm 4,173$ , erkeklerin ise  $8,5 \pm 4,226$  idi. Çalışma kapsamındaki hastaların %52,1'i erkek, %47,9'u kızlardan oluşmaktaydı. Valproik asit monoterapisi ve politerapisi alan hastaların trombosit seviyeleri diğer antiepileptik tedavileri alan hastalara göre anlamlı şekilde daha düşük saptandı ( $p < 0.001$ ). Valproik asit tedavisi alan hastalarda eritrosit sayısı diğer antiepileptik tedavileri alan hastalara göre anlamlı şekilde azalmıştı ( $p < 0.001$ ). Ortalama eritrosit hacmi değerinin valproik asit politerapisi alan hastalarda diğer gruplara göre anlamlı şekilde artmış olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). Valproik asit tedavisi alan hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerleri diğer antiepileptik tedavileri alan hastalara göre anlamlı şekilde azalmıştı (sırasıyla hemoglobin ve hematokrit  $p=0,003$ ,  $p=0,002$ ). Diğer antiepileptik monoterapi tedavileri alan hastaların valproik asit tedavisi alan hastalara göre toplam lenfosit sayısı değerlerinin anlamlı şekilde azaldığı saptandı ( $p=0,001$ ). Valproik asit tedavisinin hematolojik parametrelerde değişikliğe yol açtığı ve hastaların düzenli olarak hematolojik yan etkiler açısından takip edilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Valproik asit, epilepsi, tam kan

**Yazar Adı:** Dr. Ufuk KURNAZ

**Danışman:** Prof. Dr. Bülent ÜNAY

## ABSTRACT

### EVALUATION OF COMPLETE BLOOD COUNT PARAMETERS OF PATIENTS TAKING VALPROIC ACID THERAPY AND ITS COMPARISON BETWEEN OTHER ANTIEPILEPTIC TREATMENTS

In this study, it was aimed to evaluate the complete blood count parameters of patients treated with valproic acid treatment followed by epilepsy diagnosis and to compare these parameters with the complete blood count parameters of patients who received other antiepileptic treatments. We retrospectively evaluated 411 patients who met inclusion criteria and has taken epilepsy treatment between 01.10.2011 – 01.03.2017 at Gülhane Hospital Pediatric Neurology Clinic. Patients were divided into 3 groups; as monotherapy valproic acid (N=116, Group 1), valproic acid polytherapy (N=200, Group 2) and control group (other antiepileptic monotherapy, N=95). The mean age of the patients was  $8,53 \pm 4,197$ . The mean age of the females was  $8,4 \pm 4,173$ , and the mean age of the males was  $8,5 \pm 4,226$ . When the gender distribution of the patients in the study was examined, 52.1% (214) of the patients were male and 47.9% (197) were of female. The platelet levels of patients receiving valproic acid monotherapy and polytherapy treatments were significantly lower than the patients receiving other antiepileptic treatments ( $p < .001$ ). In patients treated with valproic acid, the number of erythrocytes was significantly decreased compared to patients receiving other antiepileptic treatments ( $p < .001$ ). Mean corpuscular volume was significantly increased in patients taking valproic acid polytherapy compared to the other groups ( $p < .001$ ). Hemoglobin and hematocrit values were significantly decreased in the patients treated with valproic acid compared to the patients receiving other antiepileptic treatments (hemoglobin and hematocrit respectively  $p = 0.003$ ,  $p = 0.002$ ). It was found that total lymphocyte counts significantly decreased in patients receiving other antiepileptic treatments compared to patients receiving valproic acid treatment (total lymphocyte count  $p = 0.001$ ). It was concluded that valproic acid treatment may cause changes in hematological parameters and that patients should be followed regularly for hematologic side effects.

**Key Words:** Valproic acid, epilepsy, total blood count

**Author:** Ufuk KURNAZ, M.D.

**Counselor:** Bülent ÜNAY, M.D., Prof.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çocukluk Çağı Epilepsileri .....	3
2.1.1. Epilepsinin Tarihsel Gelişimi .....	3
2.1.2. Epileptik Nöbet Tanımı .....	3
2.1.3. Epilepsi Tanımı.....	4
2.1.4. Epidemiyoloji .....	4
2.1.5. Patofizyoloji.....	5
2.1.6. Etiyoloji .....	5
2.1.7. Sınıflandırma .....	6
2.1.8. Epilepsi Tanısı .....	7
2.1.9. Epilepsi Tedavisi.....	9
2.2. Antiepileptik İlaçlar .....	10
2.2.1 Antiepileptik İlaç Tedavisi .....	10
2.2.2 Valproik Asit .....	11
2.2.3 Karbamazepin .....	14
2.2.4 Levetirasetam.....	15
2.2.5 Okskarbazepin .....	17

2.2.6 Topiramate .....	17
2.2.7 Lamotrijin .....	18
2.2.8 Klonazepam .....	19
2.2.9 Etosüksimid .....	19
2.2.10 Fenitoin.....	20
2.2.11 Fenobarbital .....	20
2.2.12 Vigabatrin .....	20
2.2.13 Klobazam.....	21
2.3. Tam Kan.....	21
2.3.1 Tam Kan Sayımı .....	21
2.3.2 Lökosit (WBC, Akyuvar) .....	21
2.3.3 Eritrosit (RBC, Alyuvar) .....	22
2.3.4 Trombosit (Plt).....	22
2.3.5 Hemogloblin (Hgb) .....	22
2.3.6 Hematokrit (Hct).....	23
2.3.7 Eritrosit İndeksleri .....	23
2.3.8 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) .....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	25
3.1. Çalışma Grupları .....	25
Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri (İnklüzyon Kriterleri): .....	25
Araştırmadan Dışlama Kriterleri: .....	25
3.2. Verilerin toplanması .....	26
3.3 İstatistiksel yöntemler .....	26
4. BULGULAR VE DEĞERLENDİRMELER .....	28
4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri.....	28
4.1.1. Demografik Bilgiler .....	28

4.2. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	29
4.2.1. Hastaların Kullandıkları İlaçlara Göre Tedavi Öncesi ve 6. Ay Sonrası Tam Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....	29
4.2.2. Hastaların Kullandıkları İlaçlara Göre 6. Ay Sonrası Tam Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	32
5. TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	41
KAYNAKLAR .....	42





## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>MCV</b>	: Mean Corpuscular Volume / Ortalama Eritrosit Hacmi
<b>MCH</b>	: Mean Corpuscular Hemoglobin / Ortalama Eritrosit Hemoglobini
<b>ILAE</b>	: International League Against Epilepsy / Uluslararası Epilepsiyle Savaş Birliği
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>WHO</b>	: World Health Organization / Dünya Sağlık Örgütü
<b>GABA</b>	: Gama-aminobutirik asit
<b>CYP450</b>	: Sitokrom p 450
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görünütüleme
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>SV2A</b>	: Sinaptik Vezikül Protein 2A
<b>MCHC</b>	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration / Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
<b>MPV</b>	: Mean Platelet Volume / Ortalama Trombosit Hacmi
<b>RDW</b>	: Red Cell Distribution Width / Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği
<b>VGB</b>	: Vigabatrin
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>ESM</b>	: Etosüksimit
<b>VPA</b>	: Valproik asit
<b>BZD</b>	: Benzodiazepin
<b>OXC</b>	: Okskarbazepin
<b>CBZ</b>	: Karbamazepin
<b>TPM</b>	: Topiramet
<b>LTG</b>	: Lamotrijin
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences / Sosyal Bilimler İin İstatistik Programı
<b>WBC</b>	: White Blood Cell
<b>RBC</b>	: Red Blood Cell
<b>HGB</b>	: Hemoglobin

<b>HCT</b>	: Hematokrit
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein / Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>PB</b>	: Fenobarbital
<b>LEV</b>	: Levetirasetam
<b>PHT</b>	: Fenitoin
<b>CLZ</b>	: Klobazam
<b>PRM</b>	: Primidon
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimulan Hormon
<b>IGFB-3</b>	: Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 3 / İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 3
<b>AEİ</b>	: Antiepileptik İlaç
<b>NMDA</b>	: N-metil-D-aspartat
<b>GEAH</b>	: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
<b>Hb F</b>	: Fetal Hemoglobin

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 1.</b> ILAE 2017 Nöbet Tipleri Sınıflaması .....	7
<b>Tablo 2.</b> Nöbet Tipine Göre İlk Tercih Antiepileptikler .....	10
<b>Tablo 3.</b> Antiepileptiklerin Başlangıç ve Hedef Dozları, Kan Konsantrasyonları ve Yarılanma Ömürleri .....	11
<b>Tablo 4.</b> Hastaların Demografik Özelliklerine ve Kullandığı İlaçlara Göre Dağılımı .....	29
<b>Tablo 5.</b> Valproik Asit Monoterapisi Alan Hastaların Tedavi Öncesi ile 6.ay Tam Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....	30
<b>Tablo 6.</b> Kontrol Grubu Hastalarının Tedavi Öncesi İle Tedavinin 6. Ayından Sonra Alınan Tam Kan Tetkiki Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	31
<b>Tablo 7.</b> VPA Monoterapi, VPA Politerapi ve Kontrol Gruplarının Tedavinin 6. Ayından Sonra Alınan Tam Kan Parametreleri Açısından Karşılaştırılması ....	34
<b>Tablo 8.</b> VPA Monoterapi, VPA Politerapi ve Kontrol Grubu Hastalarının Tedavinin 6. Ayından Sonraki Tam Kan Parametrelerinin Lökopeni, Anemi, Trombositopeni, Nötropeni ve Lenfopeni açısından değerlendirilmesi.....	35

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalık olup, uzun süreli tedavi ve izlem gerektirir ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. Çocukluk çağı epilepsisi gelişmiş ülkelerde %0,4-0,9 oranında iken bu oran gelişmemiş ülkelerde daha da yüksektir (1, 2).

International League Against Epilepsy (ILAE) 2014 yılında epilepsiyi

-24 saatten uzun sürede en az 2 adet tetiklenmemiş (ya da refleks) nöbet geçirmek,

-Tetiklenmemiş bir nöbet (veya refleks nöbet) ve müteakip 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet görülmesi olasılığının %60'dan fazla olması (MSS enfeksiyonu, inme ya da belirli travmatik beyin hasarı tipleri gibi indirekt yapısal hasarlarla ilişkili bir durum olabilir),

-Herhangi bir epilepsi sendromu tanısı olması durumlarından herhangi birisinin olması şeklinde tanımlamıştır (3).

Epilepsi tedavisinde amaç, tüm vücut sistemleri büyüyen ve gelişen çocuğun bu potansiyeline zarar vermeden ve yan etkiler olmaksızın nöbetsizliğin sağlanması olmalıdır. Çocukluk çağı epilepsilerinde farmakolojik tedavinin uzun yıllar hatta bazı hastalarda ömür boyu süreceği olması nedeniyle kullanılacak ilaçların etkinliği ve yan etkileri çok iyi bilinmelidir.

Valproik asit (VPA) epilepsi tedavisinde kullanılan birinci jenerasyon antiepileptik ilaçlardandır. VPA yaygın kullanılan, iyi tolere edilen bir ilaç olmakla beraber oldukça geniş bir yan etki profiline sahiptir. En sık karşılaşılan hematolojik yan etki trombositopenidir. VPA ayrıca kemik iliği supresyonu, nötropeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, aplastik anemi, kanama zamanında uzamaya sebep olur. Özellikle trombositopeni çocuklarda erişkinlere göre daha sık ortaya çıkmaktadır. Sık kullanımı ve yan etki profiline genişliği nedeniyle VPA tedavisi alan hastaların tedavi süresince tam kan parametrelerinin takibi önem arz etmektedir. Fakat takip

süresinde özellikle trombosit üzerinde durulmakta, diğer parametrelerin değerlendirilmesinin üzerinde fazla durulmamaktadır.

Bizim de bu çalışmadaki amacımız epilepsi tanısı ile VPA monoterapisi ya da VPA politerapisi alan hastaların sadece trombosit sayısı açısından değil tüm tam kan parametrelerinin değerlendirilmesi ve VPA dışında antiepileptik tedavi alan çocukların tam kan parametreleri ile karşılaştırılmasıdır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Çocukluk Çağı Epilepsileri

#### 2.1.1. Epilepsinin Tarihsel Gelişimi

Epilepsi sözcüğü eski Yunancada ‘yakalamak’, ‘kavramak’ anlamlarına gelen ‘epilambanein’ kelimesinden türemiş olup yakalama, tutma anlamına gelmektedir (4). Bilinen en eski kaynaklar Babiller dönemine aittir bu dönemde hastalığın vücudu istila eden bir şeytandan kaynaklandığı düşünülüyordu (5). Epilepsinin ilk gerçek tanımı, Hipokrat tarafından yapılmıştır. Hipokrat, epilepsinin beyin kaynaklı olduğunu belirtmiş, hastalık için kutsal hastalık anlamına gelen “sacred disease” ifadesini kullanmış ve epilepsinin diyet ve ilaç takviyesi ile tedavi edilebileceğini iddia etmiştir (6). XIX. yüzyılın sonlarında John Hughlings Jackson, epilepsinin ilk bilimsel tarifini yapmış ve epilepsiyi “beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları” olarak tanımlamıştır. Bu ve benzeri çalışmalar epilepsi üzerindeki gizem perdesini yavaş da olsa aralamış ve Hipokrat’ın 2400 sene önce yaptığı açıklamalar kanıtlanmaya başlanmıştır (7).

#### 2.1.2. Epileptik Nöbet Tanımı

Epileptik nöbet; anormal elektriksel deşarjlara bağlı olarak ortaya çıkan motor, duyuşal, psişik ve/veya otonomik paroksizmal değişikliklere yol açan kendini sınırlayıcı nöronların geçici disfonksiyonudur. Bu durumun belirtileri, korteksteki tutulan alana, tutulan bölgenin işlevi, deşarjın diğer anatomik lokasyonlara yayılımına bağlı olarak değişir (8, 9). Bu anormal paroksizmal aktivite saniyeler ya da birkaç dakika içerisinde kendini sınırlar. Nöbetler, genellikle EEG’de (elektroensefalografi) başı ve sonu belli olan süreklilik gösteren anormal elektriksel aktivite ile beraber anormal deşarjların morfolojisinde ve voltajında değişiklik ile karakterize olurlar (10).

### 2.1.3. Epilepsi Tanımı

Epilepsi, beyinde sinir hücrelerinin anormal elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan ve klinikte motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu veya otomatizmalar ile kendini gösteren, uzun süreli ilaç kullanımını gerektiren ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir durumdur. Tek bir nöbet epilepsi tanısı için yeterli değildir (2, 11, 12).

İLAE 2014 yılında epilepsiyi aşağıdaki durumlardan herhangi birisinin olması şeklinde tanımlamıştır.

-24 saatten uzun sürede en az 2 adet tetiklenmemiş (ya da refleks) nöbet geçirmek

-Tetiklenmemiş bir nöbet (veya refleks nöbet) ve önümüzdeki 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet görölmesi olasılığının %60'dan fazla olması. (MSS enfeksiyonu, inme ya da belirli travmatik beyin hasarı tipleri gibi indirekt yapısal hasarlarla ilişkili bir durum olabilir)

-Herhangi bir epilepsi sendromu tanısı olması (3).

### 2.1.4. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar epilepside cinsiyet ayrımı, etnisite ayrımı ve yaş sınırı olmadığını göstermiş olup insidans ve prevalans değerleri gelişmiş ve gelişmekte olan ölkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ölkelerde epilepsi insidansı yaklaşık olarak 20-70/100.000 arasında değişmekteyken, gelişmekte olan ölkelerde bu oran 64-122/100.000'e kadar yükselebilmektedir. Epilepsi prevalansının gelişmiş ölkeler için yaklaşık olarak 6/1000 olduğu, WHO protokolü ile yapılan çalışmalarda ise gelişmekte olan ölkelerde bu oranın yaklaşık 18.5/1000 olduğu hesap edilmiştir (13). Kimi olgular kendilerini gizleme ihtiyacı duyar, durumu kabullenmez ve hekime başvurmazlar. Kimi olgular ise izleme devam etmezler. Bunlara benzer sebeplerden ötürü birçok olgu kayıt altına alınamamaktadır (14). Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada 0-16 yaş arasında epilepsi prevalansı %0,8 olarak saptanmıştır (15).

### **2.1.5. Patofizyoloji**

Epilepsiye neden olduğu düşünölen birçok mekanizma öne sürölmesine karşın epilepsinin hücresele temeli henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Nöronal ağda inhibitör ve eksitator özellik taşıyan mekanizmalar dengeli olarak çalışmaktadır. Nöbet durumunda eksitator ve inhibitör güçlerin dengesi eksitasyon lehine bozulmaktadır (16). Nörotransmitterler nöronlar arasında iletiyi sağlarlar. Presinaptik uçtan salgılanıp ve postsinaptik uçta eksitasyon ya da inhibisyona yol açabilirler. Eksitasyona yol açtıklarında postsinaptik zarın sodyuma geçirgenliğini arttırlar ve buna bağılı olarak hücre içi voltaj farkı oluşarak impulsun diğere nörona iletimini sağlarlar. Aspartat, glutamat ve asetil kolin eksitator nörotransmitterlerdir. Bazı nörotransmitterler ise klor iyonlarına geçirgenliği arttırarak hücre içindeki negatif istirahat potansiyelini yükseltir ve bunun sonucunda nöronun uyarılmasını engellerler. Glisin, gama-aminobütirik asit (GABA), noradrenalin, dopamin ve taurin inhibitör nörotransmitterlerdir. Eksitator nörotransmitterlerin de nöbet oluşumunda rolü olduğu düşünölmektedir (17, 18). Bazı epileptik sendromlarda ise genetik etkenlerin rolü vardır. Örnek vermek gerekirse gen mutasyonları iyon kanallarında anormal fonksiyonlara yol açabilmekte ve anormal ağ bağlantılarına neden olabilmektedir. Fakat monogenetik kalıtım örneğı gösterenler (otozomal X'e bağılı, mitokondriyal) hariç tutulursa, genetik analizler, genotipik ve fenotipik heterojenitenin işe karışması nedeniyle, epileptik sendromların kalıtım özelliklerini açıklamakta genellikle yetersiz kalmaktadır (19). Tek gen epilepsilerinin büyük bir kısmı, nöronal iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (20). İyon kanallarındaki mutasyonlar inhibitör ve eksitator nörotransmisyonun etkinliğinin değışmesine yol açmakta; buna bağılı olarak eksitator nörotransmisyonun artmasına ya da inhibitör fonksiyonun kaybına neden olmaktadır (21).

### **2.1.6. Etiyoloji**

Epileptik nöbetler, beyinde tipik olarak neokortikal gri cevher ve limbik sistemdeki amigdala ve hipokampusten kaynaklanmaktadır. Bazı nöbet tiplerinin subkortikal alanlardan kaynaklandığı bilinmektedir. Bazal ganglionlar, talamus ve



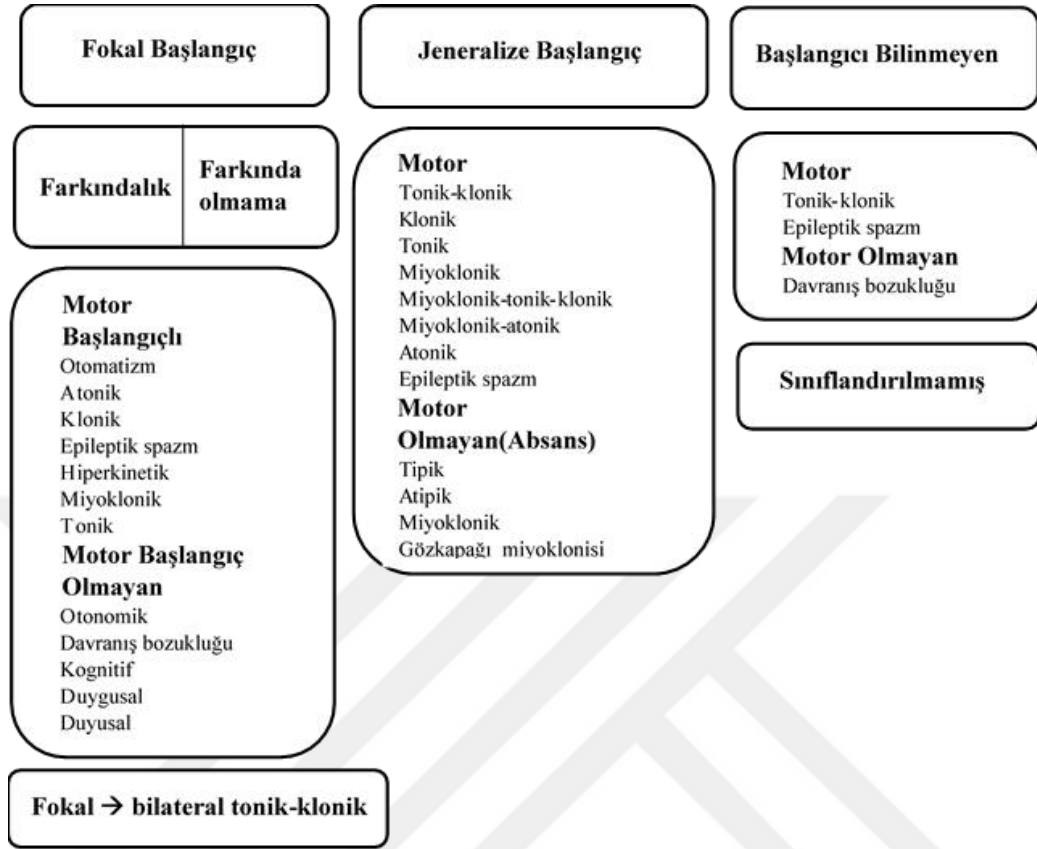
posterior fossa yapıları nöbet kaynağı olmasalar da nöromodulatör etkileri ile limbik ve kortikal nöbetlerin yayılımında rol alırlar (22).

ILAE 1989 sınıflamasında nöbetler etiyolojilerine göre; semptomatik, idiyopatik ve kriptojenik olarak üç grupta inceleniyordu. ILAE (2010) sınıflamasında semptomatik epilepsi yerine yapısal / metabolik, idiyopatik epilepsi yerine genetik ve kriptojenik epilepsi yerine nedeni bilinmeyen epilepsi tanımı kullanılmaya başlanmıştır (23). Bu tanımlamalara ILAE tarafından 2017 yılında enfeksiyöz ve immün etiyolojiler eklenmiştir.

### **2.1.7. Sınıflandırma**

Epileptik nöbetler ilk kez ILAE tarafından 1960 yılında sınıflandırılmıştır. ILAE tarafından 2010 yılında yeni bir sınıflama yapılmıştır (25). Luders ve arkadaşları beş eksenli sınıflamada epilepsinin klinik ve etiyolojik heterojenitesi göz önünde bulundurularak hasta bazlı bireysel sınıflama önermiştir (26). Epilepsilerin yeni sınıflaması, epilepsiyi farklı klinik ortamlarda sınıflandırmaya hitap etmek için tasarlanmış çok seviyeli bir sınıflandırmadır. Bu da tanı koyan klinisyenin elindeki kaynaklara bağlı olarak farklı sınıflandırma düzeylerinin mümkün olacağı anlamına gelir. Mümkünse, bireyin epilepsisinin etiyolojisinin yanı sıra üç düzeyde de bir tanı aranmalıdır. İlk basamakta nöbetin tipi fokal başlangıç, jeneralize başlangıç ve bilinmeyen başlangıç olarak sınıflandırılır. İkinci basamakta epilepsi tipi değerlendirilir bunlar fokal, jeneralize, kombine (jeneralize + fokal) ve en son olarak bilinmeyen tiptir (24). ILAE'nin 2017 yılında ki sınıflama **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** ILAE 2017 Nöbet Tipleri Sınıflaması



### 2.1.8. Epilepsi Tanısı

Doğru tanıyı koymak en önemli basamaktır. Bu nedenle bir nöroloji uzmanı tarafından epilepsi tanısı konması gerekmektedir. Hasta, atağı gören kişilerden ve özellikle hasta yakınlarından bilgi alındıktan sonra, öykü ek sorular sorularak derinleştirilmelidir. Ek sorularda atağın öncesi, seyri ve sonrası mutlaka sorgulanmalıdır. Hastanın özgeçmişi ve soygeçmişi son derece önemlidir. Nöbetler mümkün olduğunca video ile kayıt altına alınmalı bu mümkün olamıyorsa nöbetlerin takibi dikkatle yapılmalıdır (27).

Fizik muayene oldukça önem arz etmektedir nörolojik, deri ve göz bulgularına dikkat edilmeli, baş çevresi ölçülmelidir. Deride hipo-hiperpigmente lekeler, hemanjiomlar, kılınma artışı olan bölgeler, göz bulguları, kulak deformiteleri, organomegali, genital anormallikler, ekstremiteler anormallikleri mutlaka dikkate

alınmalıdır. Refleksler, sosyal ve bilişsel gelişim, kaba ve ince motor fonksiyonları, serebellar bulgular, yürüme ve konuşma anormallikleri değerlendirilmelidir.

Kesin epilepsi tanısı konulamayan olgularda, laboratuvar sonuçları, EEG ve nörogörüntüleme yapılmalıdır. Nöbeti tetikleyen nedenler alkol tüketimi, alkol yoksunluğu, trisiklik antidepresan kullanımı, hipo-hiperglisemi, elektrolit bozukluğu, ateş, kafa travması, menenjit, ensefalit gibi durumlar ve hastalıklar sorgulanmalıdır. Nöbetin ilk başlarında hissedilen aura, epigastrik huzursuzluk, bağırsak hareketlerinde artma, otonomik belirtiler, tinnitus, korku hissi ve benzeri durumların varlığı araştırılmalı ve miyokloni ya da absans benzeri nöbetler sorgulanmalıdır. Geçici bir faktör etkisine maruz kalıp nöbet geçirmiş bir kişide beyin görüntülemesi de normale epilepsi tanısı konulamaz. Refleks epilepsilerde örnek vermek gerekirse fotosensitif epilepside, ışıkla tetiklenme söz konusudur, buna rağmen epilepsi tanısı konulabilir. Refleks uyaranlar, kişide her tekrarladığında nöbet gelişmesine neden oluyorsa, bu durum beynin süregiden bir duyarlılığını yansıtır. Alkol çekilmesi ve ateşe maruziyet gibi durumlarda gelişen nöbet ve akut semptomatik nöbet, tetiklenmiş bir nöbettir ve bu hastalar epilepsi tanısı almamalıdır (27).

EEG epilepsi hastalarında başvurduğumuz en önemli laboratuvar yöntemidir. Epilepsi tanısının konması, nöbet sınıflamasının yapılması ve hastaların takibinde çok önemli yer tutmaktadır. Epileptik olmayan sağlıklı çocuklarda da EEG'de anormallik saptanabilir. EEG'nin normal olması da epilepsi tanısını dışlamaz. Sağlıklı çocukların %3,5-6,5'inde EEG'de anormallikler gözlemlenebilir (28, 29).

Klinik epilepsi şüphesi varlığında ilk EEG normal ise mutlaka tekrar EEG ile değerlendirilmelidir çünkü tekrarlayan EEG'ler epileptiform deşarjların saptanma oranını artırmaktadır (30). Rutin EEG pozitifliği %60, uyku EEG'si %90'dır. Aralıklı fotik stimülasyon ve hiperventilasyon uygulamaları çocuklarda gereklidir. Video EEG kayıtları, eş zamanlı EEG, elektromiyogram, elektrokardiyogram, respirogram ve elektro-okülogram kompleks klinik belirtileri anlamada ve değerlendirmede önem arz etmektedir (31). Bilgisayarlı tomografi, serebral kalsifikasyonları MRG'ye göre daha iyi göstermekle beraber MRG'DE hastanın radyasyona maruziyeti olmaması, kemik artefaktlarını içermemesi, her planda görüntünün daha iyi alınması nedeniyle öne çıkmaktadır (32)

### 2.1.9. Epilepsi Tedavisi

Epilepsinin tedavisinde tüm vücut sistemleri büyüyen ve gelişen çocuğun bu potansiyeline zarar vermeden ve yan etkiler olmaksızın nöbetsizliğin sağlanması amaçlanmalıdır. Tedavi planı yapılırken kişiye özgü yaklaşım benimsenmeli hastanın yaşı, cinsiyeti, nöbet tipi, epilepsi sendromu, başka aldığı ilaçlar ve varsa hastalıkları hayat tarzı, tercihleri ve kullanılacak antiepileptiğin farmakokinetiği iyi bilinerek tercih yapılmalıdır. Özellikle çocukluk çağı epilepsilerinde hastalığın farmakolojik tedavisinin uzun yıllar hatta bazı hastalarda ömür boyu sürecek olmasından dolayı tedavi başlarken hasta ve ailesi ile iyi iletişim kurulmalıdır.

Antiepileptik ilaç tedavisi başlarken mümkünse tekli tedavi ile başlanmalıdır. Farmakolojik tedavide en önemli amaç; yan etki profili en az ilaçla ve mümkün olan en düşük dozda nöbetsizliği sağlamaktır. Belli periyotlarla ilaç kan düzeyleri ölçülüp düşük ya da toksik kan düzeylerine göre ilaçların doz ayarlamaları yapılmalıdır.

Yapılan çalışmalar ilk nöbetten sonra ikinci nöbetin görülme olasılığının yaklaşık %40 olduğu bildirilmektedir (34). İkinci nöbetten sonra üçüncü nöbet geçirme riski ise %80 ile daha yüksektir. Birinci nöbetten sonraki nöbet %75 ihtimalle ilk altı ay içinde ve özellikle ilk birkaç hafta içerisinde görülmektedir (34-36)

Tekli ilaç tedavisinin başarı oranı %60-70 olup geri kalan hastalarda kombine ilaç tedavisi gerekebilir (37). Nöbetlerin %70-90'ı antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisiyle kontrol altına alınabilmekte olup tedavinin en büyük kısmını ilaç tedavileri oluşturmaktadır (33). Geri kalan kısım için cerrahi, vagal uyarı ve ketojenik diyet tedavileri mevcuttur.

Hastalar en az 6 ayda bir kontrole çağırılmalıdır. En son nöbetten sonra 2 sene içerisinde çocuğun nöbet geçirmemesi ve EEG kontrollerinde epileptik bozuklukların olmaması halinde ilaç dozu yavaş yavaş azaltılarak kesilebilir.

## 2.2. Antiepileptik İlaçlar

### 2.2.1 Antiepileptik İlaç Tedavisi

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları konusunda farklı görüşler olmakla beraber beyin dokusunda gelişmiş olan kronik hipereksitabilite üzerine etkileri bulunmaktadır. Hipereksitabiliteyi azaltıp, patolojik hücreler üzerinde inhibisyonu arttırarak epileptik nöbetin ortaya çıkmasını önler; nöronlarda membran eksitabilitesini istirahat potansiyeli düzeyine çekerek membran stabilizasyonu sağlarlar. Bundan dolayı antikonvulziv tedavi sadece semptomatik etkilidir, hastalığın kendisini tedavi edilmez (38).

İlk keşfedilen antiepileptik fenobarbitaldir. Bundan sonra fenitoin, karbamazepin, etosüksimid, VPA ve benzodiazepinler bulunmuştur. Son 10-15 yılda ikinci jenerasyon olarak adlandırılan vigabatrin, topiramet, gabapentin, felbemat, lamotrijin, tiagabin, zonisamid, pregabalin, okskarbazepin ve levetirasetam gibi yeni antiepileptikler bulunmuş ve kullanıma girmiştir (39). Nöbet tipine göre ilk tercih antiepileptikler **Tablo 2**'de antiepileptiklerin başlangıç ve hedef dozları, kan konsantrasyonları ve yarılanma ömürleri **Tablo 3**'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Nöbet Tipine Göre İlk Tercih Antiepileptikler

Nöbet Tipi	İlk Tercih	Diğerleri
İnfanıl spazm	VGB, ACTH, B6	TPM, VPA
Absans	ESM, VPA	LTG
Atonik	VPA	LTG, TPM
Tonik	VPA	TPM, CBZ, LTG
Myoklonik	VPA, BZD	TPM, PB, LEV
Tonik klonik	VPA	CBZ, OXC, TPM, PB, LTG
Parsiyel (basit kompleks)	OXC, CBZ, VPA	TPM, LTG, LEV, VGB

**Tablo 3.** Antiepileptiklerin Başlangıç ve Hedef Dozları, Kan Konsantrasyonları ve Yarılanma Ömürleri

İlaç	Başlangıç Dozu (mg/kg/gün)	Hedef Doz (mg/kg/gün)	Kan Konsantrasyonu (µg/mL)	Yarılanma Ömrü (saat)
Karbamazepin	10	20-30	4-12	14-27
Klonazepam	0,02	0,5-1	*	20-40
Etosüksimid	10	15-40	50-100	30-40
Felbamat	15	15-45	40-80	20-23
Lamotrigin	0,5	5-10	2-20	25 (monoterapi)
Levetirasetam	10	20-40	15-40	5
Okskarbazepin	10	20-40	10-40	9
Fenobarbital	3-5	5-10	15-40	35-73
Fenitoin	5-10	5-10	10-25	24
Primidon	5	10-25	8-12	8-22
Topiramat	1-3	5-9	+	18-30
VPA	20	30-60	50-100	6-15
Vigabatrin	40-60	60-80	+	Günler
Zonisamid	1,5	6	+	24

\*: klinik olarak faydalı değil, +: tanımlanmamış

### 2.2.2 Valproik Asit

Epilepsi tedavisinde kullanılan birinci jenerasyon antiepileptik ilaçlardandır. 1881 yılında kimyager Burton tarafından organik çözücü olarak sentezlenmiştir. Meunier 1962 yılında bazı kimyasalların antikonvülzan etkilerini araştırırken çözücü olarak kullandığı VPA'nın potansiyel nöbet önleyici etkisini tesadüfen keşfetmiştir (42).

Kimyasal yapısı 2-propil pentanoik asit veya dipropil asetik asit olarak bilinmekte olup basit dallı zincirli karboksilik bir asittir. Aktif şekli valproat iyonudur. VPA'nın amidleri ve esterleri de aktif antiepileptik özellik göstermektedirler. Beyinde GABA düzeyini arttırarak antiepileptik etkisi ortaya çıkmaktadır bununla birlikte voltaj bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarını da etkilemektedir (40, 41).

VPA'nın oral alımında biyoyararlanımı %100'e yakındır. Oral uygulama sonrasında hızlı absorbe olur ve 3-4 gün içerisinde sabit plazma yoğunluğuna ulaşılır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanıp; proteinlere bağlanma doza bağlı ve doyurulabilir özellik arz etmektedir. Yarılanma ömrü 9-16 saattir (43). Bu süre genellikle çocuklarda daha kısadır. VPA'nın serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu serbest plazma konsantrasyonuna yakındır (44). VPA'nın betaoksidasyon ve glukokonjugasyon yoluyla metabolize olup idrarla atılır.

Terapötik serum konsantrasyonu 50-100 mg/L'dir( $\mu\text{g/ml}$ ) (45). Günlük dozu ortalama 20-40 mg/kg'dır. > 40 mg /kg'ı geöen dozlarda hastaların yakın takibi gerekir

VPA, fenobarbital ve fenitoin gibi ilaçların metabolizmasını azaltır. Fenobarbital ile birlikte kullanıldığında fenobarbitalin metabolizmasını yavaşlatarak kan konsantrasyonunu artırır. VPA fenitoini plazmada albumine bağlandığı yerden ayırır ve bu ilacın metabolizmasını yavaşlatır bu şekilde serbest fenitoin düzeyin artırır; bundan dolayı kombine tedavide total fenitoin düzeyi yerine serbest fenitoin düzeyi izlenmesi daha uygun olur. VPA primidon metabolizmasını da baskılamaktadır (40, 41) .

VPA, geniş spektrumlu bir antiepileptiktir çok yaygın olarak kullanılmakta olup nöbetleri ağırlaştırma bakımından son derece düşük potansiyele sahiptir. VPA jeneralize tonik-klonik epilepsi, Lennox-Gastaut Sendromu, absans epilepsi, kompleks parsiyel epilepsi, myoklonik epilepsi, komplike febril konvulziyon, West Sendromu ve myoklonik astatik epilepsilerin tedavisinde kullanılmaktadır (46, 43).

VPA yaygın kullanılan iyi tolere edilen bir ilaç olmakla beraber oldukça geniş bir yan etki profiline sahiptir.

**Gastrointestinal:** En sık görölen yan etkileri gastrointestinal sistem yan etkileridir. Bulantı, kusma, hazımsızlık, diyare gibi yan etkiler sıklıkla görölr. Bu durum ilacın mideye olan direk etkilerinden kaynaklanıp enterik tablet halinde verilip tok karna kullanılması sağlanarak bu etkiler azaltılmaktadır (47). Pankreatit VPA kullanımının nadir ve ciddi bir GİS yan etkisidir, etiyojisi diğer pankreatit etiyojileri ile benzerlik gösterir ve idiosenkronizedir (48). Karaciğer fonksiyon

testlerinde artış %15-30 hastada görülmekte olup genelde kendiliğinden geriler ya da dozlar azaltıldıktan sonra kendiliğinden sınırlanır küçük bir kısmı ise fulminan seyrederek ve doz bağımsızdır ölümcül sonuçlara neden olabilir (49). En önemli yan etkisi karaciğer toksisitesidir. Fulminan seyretme riski özellikle 2 yaş altı hastalarda daha yüksektir (50).

**Metabolik:** VPA, karaciğerde koenzim A'ya bağlanarak yağ asitlerin beta-oksidasyonunu inhibe eder ve bunun sonucu olarak ketoasidoza yol açabilmektedir. Ayrıca karaciğerde üre sentezini inhibe ederek hastada yatkınlık varsa amonyak düzeyinde artmaya (hiperamonyemi) bağlı olarak ensefalopatiye yol açabilmektedir (51).

**Endokrin:** Kilo alma sık karşılaşılan yan etkilerdendir (%20). İnsülin rezistansı, obezite ve metabolik sendrom gibi endokrin sistem hastalıklarına yol açabilir (52). Subklinik hipotiroidi ve orta derecede TSH yüksekliğine neden olur (53). Kadın hastalarda polikistik overler ve hiperandrojenizm ve IGFBP-3 düşüklüğüne neden olur (54). VPA overlerde androjen sentezini indükler (55) ve aromataz enzimi üzerindeki inhibitör etkisinden dolayı testosteronun östrojene dönüşümünü engeller (56).

**Hematolojik:** En sık karşılaşılan hematolojik yan etki trombositopenidir. VPA ayrıca kemik iliği supresyonu, nötropeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, aplastik anemi, kanama zamanında uzamaya sebep olur (57). Özellikle trombositopeni çocuklarda erişkinlere göre daha sık ortaya çıkmaktadır (58). Bu durum immunolojik veya kemik iliği toksisitesinden kaynaklanabilir. VPA'nın trombositlere direk toksik etkisi vardır, bu durum bir trombosit üretimi olan ve trombosit üzerinde bulunan malonilaldehit azalması ile gösterilmiştir (59, 60). Yapılan çalışmalarda hastalarda trombositlere immunglobulin M ve G tipinde otoantikor gelişme oranı %82 olarak saptanmıştır (61). VPA kullanımında genelde trombositopeni gelişmesine rağmen trombosit sayısı 100.000/mm<sup>3</sup>'ün altına inmemekte ve hayatı tehdit eden ciddi kanamalara sebep olmamaktadır (62).

**Nörolojik:** Tremor, ataksi, letarji, nistagmus, depresyon ve psikoz. Fenobarbital ile kombine edildiği takdirde sedasyon etkisi artar (63).



VPA kas iskelet sisteminde azalmış kemik formasyonu, kemik mineral dansitesinde azalma, raşitizm, osteopeni, osteoporoz gibi yan etkilere sahipken diğer sistemlerde döküntü, alopesi ve HDL kolesterol düzeyini düşüklük gibi etkileri vardır. Gebe hastalar için ise nöral tüp defektleri ve dismorfizm gibi teratojenik yan etkileri bulunmaktadır (64-66).

### **2.2.3 Karbamazepin**

Karbamazepin 1950'lerin sonlarında geliştirilmiş ve 1963'de hayvanlarda antiepileptik özelliği gösterilmiş 1970li yıllarda epilepsi tedavisinde kullanıma girmiştir. Parsiyel ve jeneralize nöbetlerin ilk seçenek tedavilerindendir. Trigeminal nevraljilerde ve manik depresif hastaların tedavisinde de kullanılır (40). Myoklonik jerkleri, absans nöbetlerini ve atonik nöbetleri arttırabilir. Yenidoğan nöbetleri ve febril nöbetlerde etkili değildir (70). Karbamazepin karbamil grubu içerir ve bir iminostilben türevidir. Kimyasal olarak trisiklik antidepresanlara benzer (67). Karbamazepin korteksteki nöron kaynaklı ve sürekli tekrar eden yüksek frekanslı ateşlemeleri esas olarak voltaj kapılı sodyum kanallarını inhibe ederek engeller (68).

Karbamazepinin biyoyararlanımı yaklaşık %75-85'dir. Oral uygulamalarında pik plazma konsantrasyonlarına 4-24 saatte ulaşır. Proteinlere yaklaşık %70-80 oranında bağlanır. Tamamına yakını karaciğerde metabolize olur. Karbamazepin, gastro-intestinal sistemde emiliminin ardından karaciğerde sitokrom CYP450 enzim sistemi tarafından metabolize edilerek kendisi ve aktif metaboliti 10,11-epoksid türevine oksitlenir. Stabil ve farmakolojik olarak aktif bir madde olan karbamazepin 10,11-epoksid'in antiepileptik aktivitesi mevcuttur (69). Yarı ömrü tek dozla 24-45 saat olup kronik kullanımda bu süre 8-24 saate düşer; idrarla vücuttan atılır (71).

Karbamazepin kendi metabolizmasını indükler (otoindüksiyon), karbamazepin fenitoinin metolizmasını hızlandırıp plazma konsantrasyonunu düşürür; bundan dolayı bu kombinasyon tercih edilmez. Karbamazepin yine benzodiazepinler, lamotrijin etosüksimid, VPA, siklosporin, felbamat, teofilin ve warfarin gibi ilaçların plazma düzeylerini azaltmaktadır (72, 73). Enzim indüksiyonu yapan ilaçlar karbamazepinin düzeyini düşürür. VPA, karbamazepin seviyelerini yükseltir. Makrolit antibiyotikler karbamazepin metabolizmasını inhibe ederek toksisitesini

arttırır. Karbamazepin, kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerlerin kardiyak toksisitesini arttırabilir.

İlk başlanıç oral olarak 5-10 mg/kg/gün dozundadır daha sonra haftalık 5-10 mg/kg/gün olacak şekilde artırılarak tedavi dozu olan 20-40 mg/kg/gün dozuna ulaşılır. Kullanım iki ya da üç doza bölünmesi şeklindedir. Terapötik serum konsantrasyonu 4-12 mg/L'dir ( $\mu\text{g/ml}$ ) (74).

Uyuşukluk, uyku hali, sersemlik, tremor, ataksi, baş ağrısı, baş dönmesi, diplopi ve nistagmus gibi nörolojik yan etkileri mevcuttur. Gastrointestinal sistemde kusma, iştahsızlık, bulantı, ishal, kabızlık ve karın ağrısına sebep olabilir. Nadir de olsa sol ventrikül yetmezliği, kardiyovasküler kollaps gibi ciddi kalp damar bozukluklarına ya da hipertansif durumlara neden olabilir (75). Tik, davranış değişiklikleri, uykusuzluk, canlı rüyalar ya da kabus görmelere sebep olabilir. Anemi, trombositopeni ve lökopeni karşılaşılabilen hematolojik yan etkilerden olup daha nadir olarak kemik iliği depresyonuna, lenfadenopatiye ya da lökositozaya sebep olabilir (71). %8-10 olguda alerjik yan etkiler ortaya çıkar. İlk başlarda çıkan yan etkilerin 1/3'ünü alerjik yan etkiler oluşturmakla beraber genelde ilerleyen dönemde geriler. Hafif döküntüler olabildiği gibi Sistemik Lupus Eritematosus benzeri tablo, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermolizis büllosa gibi ağır tablolara da sebebiyet verebilir (76). %5-10 hastada asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği görülmekle beraber ciddi hepatotoksik yan etkiler nadiren bildirilmiştir (77). Uygunsuz vazopressin salınımına bağlı sıvı retansiyonu ve dilüsyonel hiponatremi gelişimine sebep olabilir. Teratojenik bir ilaçtır; intrauterin dönemde karbamazepin maruziyeti olan bebeklerde gelişme geriliği, kraniofasiyal defektler ve tırnak hipoplazisi gibi teratojenik yan etkiler görülebilir. Safra asitleri, lipidler, tiroid hormonları, bilirubinler ve steroid hormonlar gibi bazı endojen ve dışardan alınan maddelerin metabolizmasını karaciğerde enzim indüksiyonu yaptığı için etkiler (78, 79).

#### **2.2.4 Levetirasetam**

İlk olarak 1999'da FDA onayı almış olup, 2000 yılından beri epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır (80). Yeni jenerasyon antiepileptiklerdendir. Kimyasal

yapısı (S)-alfa-etil-2-okso-1-pirolidin asetamid olup; pirasetamın etil analogunun S-enantiomeridir (81). Sinaptik vezikül protein 2A'ya spesifik olarak bağlanıp ekzositoz işlevini modüle ederek sinaptik salınım mekanizmalarına etki eder (82). Levetirasetam dışındaki antiepileptiklerin SV2A'ya etkinliği yoktur; etki mekanizması olarak diğer antiepileptiklerden farklılık gösterir (84). N-tipi yüksek voltajlı aktive kalsiyum kanallarını parsiyel olarak bloke eder buna bağlı olarak intranöronal depolardan kalsiyum salınımını azaltır. GABA kanallarının negatif allosterik düzenleyici etkilerini de terse çevirir (40, 83).

Oral alımda tam olarak emilmektedir (83). Biyoyararlanım gıda alımından etkilenmez fakat emilimi yavaşlayabilir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %10'un altındadır. Yarılanma ömrü 6-8 saattir fakat böbrek yetmezlikli hastalarda bu süre uzayabilir. 2 gün içinde kararlı durum plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Karaciğerde metabolize edilmez (CYP450 enzimlerinden bağımsız) idrarla atılır. Hepatik sistemde metabolize olmadığı için yan etkileri ve ilaç etkileşimleri fazla bulunmamaktadır (81, 83). Çocuklarda tedavi başlangıç dozu 10-20 mg/kg/gündür haftalık arttırılarak 30-60 mg/kg/gün idame dozuna çıkılabilmektedir. Kullanım günde iki doz şeklindedir. İhtiyaç halinde intravenöz olarak 20 mg/kg olacak şekilde yüklenerek de kullanılabilir.

Levetirasetam geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Myoklonik nöbetlerde, jeneralize tonik klonik nöbetlerde ve parsiyel nöbetlerin tedavisinde kullanılır (85). Post hipoksik miyokloniler (86), beyin tümörlerine bağlı gelişen nöbetlerin (87), nonkonvülfif status epileptikusta (88) ve migren (89) tedavisinde de kullanılmaktadır.

Levetirasetamın yan etkileri arasında döküntü, anemi, trombositopeni, somnolans, asteni, psikoz, depresyon, davranış bozuklukları, baş ağrısı, hematüri, osteoporoz, osteopeni, kemik mineral dansitesinde azalma vardır (90). Uyku hali, yorgunluk, saldırganlık, sinirlilik yapabilir (91). Hospitalizasyon gerektirecek kadar ciddi sindirim sistemi, karaciğer ya da kardiyak yan etki bildirilmemiştir (92).

### 2.2.5 Okskarbazepin

Okskarbazepin, karbamazepinin 10-keto-analoğu olup yeni/ikinci kuşak antiepileptiklerdendir (93). Etki mekanizması sodyum kanalları üzerinde yaptığı inhibisyona bağlıdır. Potasyum kanalları ve kalsiyum kanallarını da etkiler (68). Oral alımı sonrası tamamen emilir; karaciğerde büyük oranda aktif metaboliti olan 10-monohidroksi türevine indirgenir (94). Proteine bağlanma oranı %38'dir. Hepatik sitokrom P450 enzim indüksiyonu yapmaz (95). Maksimum serum konsantrasyonuna 4-6 saatte ulaşır. Plazma yarı ömrü 8-10 saat kadardır. Glukronil konjugasyonu ile hızlı olarak karaciğerde inaktive olur. Çoğunlukla metabolitleri şeklinde ve böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekmektedir.

Tedaviye ağızdan 5-10 mg/kg/gün olacak şekilde başlanır. İdame dozu ise 20-45 mg/kg/gündür. Günde 2-3 doz olacak şekilde kullanılır. Çocukluk çağının ve adölesan dönemin parsiyel epilepsilerde monoterapi veya ilave tedavi olarak kullanılır. Sekonder jeneralize ve parsiyel nöbetlerde etkilidir. Karbamazepinin kullanıldığı her durumda kullanılabilir. Yan etkilerinin az olması ve parsiyel epilepside kullanılan diğer ilaçlar kadar etkili olması avantajdır (46, 94).

Karbamazepinle kıyaslandığında yan etkileri daha azdır en sık görülen yan etkileri huzursuzluk, çift görme, baş ağrısı, ataksi, bulantı, somnolans, vertigo ve kusmadır (96). Nadiren cilt döküntüsü ve hiponatremiye sebep olabilir (97).

### 2.2.6 Topiramet

Geniş bir etki mekanizması spektrumuna sahip yeni/ikinci kuşak bir antiepileptiktir (98). Kimyasal olarak 2,3:4,5-di-Oisopropilidin-β-D-fruktopiranoz sulfamat yapısında monosakkariddir (99). Voltaj bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke eder, glutamatın AMPA tipi reseptörlerini bloke eder. GABA A reseptörlerinde agonist, non-NMDA glutamat reseptörlerinde antagonist olarak etkinliği vardır (100).

Ağızdan kullanımda emilimi iyidir ve %85-90 oranında biyoyararlanımı mevcuttur. Klinik olarak önemi olmamakla birlikte yiyeceklerle alındığında

emilimini gecikir. 2-4 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı ise %15'ten daha azdır. Kısmen karaciğerde metabolize olup %50 oranında değişmeden böbreklerden atılır. Yarılanma ömrü 18-24 saattir (101).

Tedaviye ağızdan 0,5-1 mg/kg/gün olacak şekilde başlanır. Haftalık 0,5-1 mg/kg/gün olacak şekilde arttırılabilir. 10 mg/kg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Günde iki doz olacak şekilde kullanılır. Fokal veya jeneralize, idyopatik veya semptomatik nöbetlerde, tedaviye dirençli parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerde, West sendromu ve Lennox-Gastaut gibi tedavisi zor epileptik ensefalopatilerde kullanımı mevcuttur (99).

İyi tolere edilebilen bir ilaç olmakla beraber en sık ortaya çıkan yan etkisi kognitif fonksiyon bozukluğudur. İştahsızlık, çift görme, asteni, kilo kaybı, psikomotor yavaşlama, akut psikotik semptomlar ve konsantrasyon bozukluğu görülebilir. Karbonik anhidraz inhibisyonu nedeniyle ürolithiyazis, parestezi ve alkolozu sebep olabilir (101). Bir çalışmada anoreksi, kilo kaybı, durdurulamayan ağlama, kendine zarar verme, intihar girişimi gibi yan etkiler görülmüş (102) başka bir çalışmada diğer yan etkilerine ek olarak mental yavaşlama ve gastrointestinal sistem yan etkileri görülmüştür (103).

### **2.2.7 Lamotrijin**

Yeni jenerasyon antiepileptik ilaçlardandır. Voltaj bağımlı sodyum kanallarının tekrarlayıcı uyarılmalarını engeller. N ve P tipi kalsiyum kanalları üzerinden kortikal ve striatal nöronlarda yüksek voltajla aktive olan kalsiyum akımlarını da inhibe eder (104). Glutamat ve aspartat salınımını inhibe eder (105).

Tamamı gastrointestinal emilime uğrar. Ağızdan kullanım sonrası tepe plazma konsantrasyonuna 3 saatte ulaşır. Proteinlere bağlanma oranı %55'tir. Karaciğerde glukuronidazyona uğrar ve büyük oranda idrarla (%76-83) atılır. P450 enzim indüksiyonuna neden olmaz. Yarılanma ömrü 6-30 saattir. Yarılanma ömrü karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin ile beraber kullanıldığında azalırken; VPA ile beraber kullanıldığında yarılanma ömrü 60 saate kadar çıkabilir (104-106).

Tedavi başlama dozu 0,5 mg/kg/gün olup haftalık 1mg/kg arttırılarak en fazla 15 mg/kg/gün olacak şekilde tedavi planlanabilir. VPA ile birlikte kullanılırken doz arttırımı daha yavaş yapılmalıdır; 0,15 mg/kg/gün olacak şekilde başlanıp haftalık 0,3 mg/kg/gün arttırılarak en fazla 5 mg/kg/gün olacak şekilde tedavi planlanmalıdır. Geniş bir antiepileptik spektrumuna sahiptir; dirençli jeneralize ve parsiyel epilepsilerin tedavisinde kullanılabilir. Çocukluk çağı absans nöbetlerinde ve Lennox Gastaut sendromunda ek tedavi olarak tercih edilebilir (107).

Baş dönmesi, görme bozukluğu, ataksi, çift görme, kusma, bulantı ve deri döküntüleri en sık karşılaşılan yan etkileridir (104). Stevens-Johnson sendromu, akut hepatik yetmezlik ciddi yan etkilerdendir (108).

### **2.2.8 Klonazepam**

Benzodiazepin grubudur. Uzun süreli tedavilerde yardımcı ilaç olarak kullanılmakta olup diğer benzodiazepinlere, etki süresinin uzun olması ve antiepileptik etkinliğinin belirgin olması nedeniyle üstünlük sağlar. Etosüksimite cevap vermeyen absans epilepsi, myoklonik epilepsi, atonik nöbetler, kompleks parsiyel epilepsi ve infantil spazm tedavisinde etkilidir. Panik bozuklukların tedavisinde antidepresan özelliğinden dolayı kullanılmaktadır (109).

Tedavi başlangıç dozu 0,025 mg/kg/gün olup iki eşit dozda kullanılır; 3-5 gün ara ile 0,025 mg/kg/gün olacak şekilde kademeli arttırılır. İdamesi ise 3 eşit dozda olacak şekilde 0,1mg/kg/gündür. Yarılanma ömrü 20-40 saat olup %47 oranında proteinlere bağlanır. En sık görülen yan etkileri sekresyonda artış, kognitif etkilenim, sedasyon ve hiperaktivitedir (110).

### **2.2.9 Etosüksimid**

Etosüksimid ilk kuşak antiepileptiklerden olup süksinimid grubundandır. Absans epilepsilerin tedavisinde ilk tercih olup miyoklonik tipte nöbetlerin tedavisinde de etkilidir. Talamusta T tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarında akımı azaltarak etki eder. Fenobarbital ve fenitoin ile beraber kontrol altına alınamayan jeneralize tonik-klonik ve myoklonik konvulziyonların tedavilerine eklenebilir. En

sık görülen yan etkileri bulantı, baş ağrısı, gastrik irritasyon ve döküntüdür; nadiren Sjögren sendromu ve Sistemik Lupus Eritematosus gibi tablolara neden olabilir (72, 104, 111, 112).

#### **2.2.10 Fenitoin**

Fenitoin ilk kuşak antiepileptiklerdendir. Absans, atonik nöbetler ve infantil spazmlarda etkili değildir; bunların haricinde tüm epileptik nöbetlere etkili olup febril konvülsiyon tedavisinde de kullanılır. Nöropatolojik değişiklikler ve serebellar dejenerasyona sebep olabilir (113). Dişeti hipertrofisi, döküntü, ataksi, diplopi, nistagmus, makrositoz, anoreksi, hirsutizm, bulantı, periferik nöropati, osteoporoz gibi yan etkileri bulunmaktadır. Ciddi yan etkileri arasında aplastik anemi, Steven-Johnson sendromu, hepatik yetersizlik, lupus benzeri tablo, ilaç hipersensitivite sendromu vardır.

#### **2.2.11 Fenobarbital**

İlk keşfedilen antiepileptiktir (39). Parsiyel ve jeneralize epilepside ayrıca febril konvülsiyonlarda kullanılır. GABA üzerinden etki gösterir. Glutamatın etkilerini azaltmasına bağlı olarak eksitatör nörotransmisyonu düşer (72, 106). Hiperaktivite, bilişsel işlevlerde bozulma, aplastik anemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, cilt döküntüsü ve lökopeni yan etkileri arasındadır.

#### **2.2.12 Vigabatrin**

GABA'ya benzer; sentetik bir ilaçtır. GABA-transaminazı irreversible inhibisyonuna bağlı GABA'erişik etkiyi artırır. Dirençli parsiyel nöbetlerde ve West sendromunda kullanımı mevcuttur. Absans epilepside kullanılmaz. Görme alanı defekti yapması en önemli yan etkilerindendir (114). Kilo artışı, yorgunluk, hafıza kaybı, uyuklama, koordinasyon bozukluğu, nistagmus ve tremor yapabilmektedir (115).

### **2.2.13 Klobazam**

Klobazam benzodiazepin grubudur. Fokal ve miyoklonik epilepsilerde 0,5-1 mg/kg/gün iki dozda kullanılacak şekilde yardımcı ilaç olarak kullanılmaktadır.

## **2.3. Tam Kan**

### **2.3.1 Tam Kan Sayımı**

Kan dokusu homojen değildir, damar sisteminin içini doldurur, çeşitli hücresel elemanlar plazma içerisinde süspansiyon halinde dağılır, kalbin pompalama gücü ile bu sistem içinde tüm vücudu dolaşır, içerdiği hücreler, proteinler, hormonlar ve glukoz gibi moleküller nedeniyle vücutta taşıma, düzenleme ve savunma görevlerini üstlenen kompleks bir sıvıdır (122). Damarlar ve kalpten oluşan kapalı bir sistem içinde bütün yaşam süresince devamlı olarak dolaşım içerisinde olan kan; yuvarlar ve plazmadan oluşur. Kanı oluşturan elemanlar lökosit (akyuvar), eritrosit (alyuvar) ve trombosit olmak üzere üçe ayrılır (116).

Tam kan sayımı Alexander Vastem tarafından ilk kez 1960'lı yıllarda uygulanmıştır. Venöz kandan alınan örnek antikoagulan içeren bir tüpe konulduktan sonra ışık detektör ve elektrik impedans sensörleri ile hücre sayısını, flow sitometri yöntemi ile de hücre tipi ve boyutlarını belirleyen otomatik cihazlarla değerlendirilir. Tam kan sayımı hücre boyutlarını, hücre sayılarını ve yüzde oranlarını gösteren hesaplamalar ve bunların sonuçlarını içerir.

Tam kan sayımı parametreleri cinsiyet, rakım, yaş, gebelik ve sigara içimi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir (117).

### **2.3.2 Lökosit (WBC, Akyuvar)**

Organizmayı savunmakla görevli kırmızı kemik iliğinde üretilen hücrelerdir (118). Lökositler, granüler ve agranüler hücrelerden oluşur. Granüler hücreler eozinofil ve bazofiller, agranüler hücreler ise lenfositler ve monositlerden oluşur. Lökosit değerleri çocukluk döneminde yaşa göre değişiklik gösterir; her yaş için ayrı referans değeri olup referans değerinin altında ise tabloya lökopeni; üstüne ise



lökositöz adı verilir. Enfeksiyon, myeloproliferatif hastalıklar, inflamasyon, stres ve ilaç kullanımı gibi durumlarda lökosit değerlerinde değişiklikler olabilir (119).

### **2.3.3 Eritrosit (RBC, Alyuvar)**

Kanın şekilli elemanlarının büyük bir kısmını oluşturup yapısında bulunan hemoglobinin yardımıyla kanın kırmızı rengini oluşturur (120). Oksijeni akciğerlerden dokulara götüren hemoglobini taşımak eritrositlerin en önemli görevidir (121). Uyanırken, yüksek rakımda, egzersiz sonrası, aşırı korku, heyecanlanma, artmış hava sıcaklığında, kandaki oksijeni azaltan herhangi bir durumda veya dokulara taşınan oksijen azaldığında eritrosit üretimi artar. Üretimi kırmızı kemik iliğindedir.

### **2.3.4 Trombosit (Plt)**

Kanın pıhtılaşmasında görev alırlar. Bağışıklık sistemi ile ilgili görevleri de mevcuttur. Trombositler kemik iliğinde üretilen megakaryositlerin sitoplazma parçalarıdır. Trombositler dayanıksız hücreler olup en ufak etkilerde kolayca parçalanırlar. Hücrelerin kümeleşmesi (tromboaglutinasyon) ve birbirine yapışmaları küçük damarlardaki yaralanma ve kanamalarda ilk yara tıkaçının oluşmasını sağlar (116).  $150 \text{ bin/mm}^3$  altındaki değerler trombositopeni,  $400 \text{ bin/mm}^3$  üstündeki değerler ise trombositoz olarak adlandırılır.

### **2.3.5 Hemoglobin (Hgb)**

Hemoglobin sentezi proeritroblastlarda başlar. Retikülositler dolaşıma geçtikten sonra 1-2 gün düşük miktarda hemoglobin yapımına devam ederler (123). Hemoglobin bir kromoproteindir; eritrositin %35'ini oluşturur. %96 globin ve %4 hem içerir. Globin kısmı ise iki çift polipeptit zincirinden (2 alfa ve 2 beta zinciri) meydana gelir. Hemoglobin molekülünde 4 hem grubu vardır. Hem sentezi eritroblast mitokondriyumundadır (124). Hemoglobin dokulara oksijen taşımakla görevlidir bununla birlikte dokulara giden oksijen miktarını düzenler. Hemoglobinin

en önemli parçası olan demir oksijeni bağlayarak dokulara taşır. Vücut demirinin %65-70'i hemoglobin içerisindedir (124, 125).

### **2.3.6 Hematokrit (Hct)**

Kanın şekilli elemanlarının tam kandaki yüzde oranına hematokrit denmektedir. Akış hızı az ise hematokrit artışıyla viskozite artar (126). Hemoglobin değerinin üç ile çarpımının yüzde olarak ifade edilmesi yaklaşık olarak hematokrit değeri bulunabilir (127). Hematokrit değeri kanın oksijen taşıma kapasitesi haricinde vücudun hidrasyon, anemi veya ciddi kan kaybı durumunun göstergelerindedir. Hematokrit düzeyindeki azalma, aşırı hidrasyona, anemiye veya kan kaybına bağlı ortaya çıkan azalmaya bağlı olabilir. Hematokrit düzeyindeki artış steroid kullanımına, dehidratasyona, diüretik tedavisine, eritropoetin kullanımına, yanıklarda olduğu gibi sıvı kaybına; yüksek irtifaya, uzun süreli sigara kullanımına ya da kronik hastalıklara bağlı gelişebilir (127, 128).

### **2.3.7 Eritrosit İndeksleri**

1932 yılında Wintrop eritrosit sayısı, hemoglobin düzeyi ve hematokrit değerini kullanarak, eritrosit indeksleri olarak bilinen ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) indekslerini geliştirdi ve iki yıl sonra da bu indekslere göre ilk anemi sınıflaması tarafından yapıldı (129). Kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) dolaşımdaki eritrositlerin boyutlarındaki varyasyon derecesini gösteren hematolojik bir ölçüttür. Kırmızı kan hücresinin hacminin standart sapmasının MCV 'ye bölünerek 100 ile çarpılması otomatik olarak yüzde cinsinden hesaplanır.

### **2.3.8 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)**

Ortalama trombosit hacmi (MPV) kanda trombositlerin ortalama boyutlarının otomatik olarak ölçümüyle hesaplanan değerdir. MPV trombosit fonksiyonunun bir belirteçidir. Trombositte bağımlı hemostatik fonksiyonun belirteci trombosit

kitesidir. Trombosit kitesi, trombosit sayısı ile MPV'nin çarpımıyla elde edilir. Trombosit sayımı ile trombosit hacmi ters orantılı değişkenlerdir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışmaya 01.10.2011 – 01.03.2017 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda epilepsi tanısı ile takip edilmiş, VPA ve diğer antiepileptik ilaçlar ile tedavi alan 18 yaş altı; dahil olma kriterlerine uyan 1 yaşından büyük çocuklar alındı. Hastalar VPA monoterapisi alan (Grup 1), VPA politerapisi alan (Grup 2) ve kontrol grubu (diğer antiepileptik monoterapi) olarak 3 gruba ayrıldı.

VPA monoterapisi alan hastalardan, tedavisi başlamadan önce ve en az 6 ay süre ile ilaç kullandıktan sonraki ilk vizitinde tam kan parametreleri değerlendirilen 116 hastanın verileri incelendi.

VPA politerapisi alan hasta grubu, en az 6 aydır VPA ve başka bir veya daha fazla antiepileptik tedavi alan ve tedavi sonrası takiplerinde 6. aydan sonraki ilk kontrolde tam kan parametreleri çalışılanlar olarak belirlendi. Bu kriterlere uyan 200 hasta değerlendirildi.

Diğer antiepileptik monoterapi tedavisi alan hasta grubu, en az 6 ay süre ile karbamazepin ya da levetirasetam kullanan, tedavi başlangıcından önce ve tedavinin 6. ayından sonraki ilk kontrolde tam kan parametreleri değerlendirilen hastalar olarak belirlendi. Bu kriterlere uyan 95 hasta kontrol grubu olarak değerlendirildi.

#### **Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri (İnklüzyon Kriterleri):**

- 1 yaşından büyük ve 18 yaşından küçük çocuklar
- Epilepsi nedeniyle antiepileptik tedavi alan çocuklar

#### **Araştırmadan Dışlama Kriterleri:**

- Tam kan parametrelerini etkileyen sistemik hastalığı olanlar
- Tam kan parametrelerini etkileyen ilaç kullanan hastalar
- 18 yaşından büyük hastalar
- 1 yaşından küçük çocuklar

### 3.2. Verilerin toplanması

01.10.2011 – 01.03.2017 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalına başvurmuş epilepsi tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastanemizin elektronik kayıt sistemleri kullanılarak epilepsi ICD tanı kodları olan “G40- Epilepsi”, “G40.8- Epilepsi, diğer” ve “G40.9- Epilepsi, tanımlanmamış” tanı kodları bilgisayar sistemine girilerek, belirtilen tarihler arasında başvuran hastaların elektronik tıbbi kayıtlarına erişildi. Hastaların tam kan analizleri Sysmex XN-1000 (Sysmex Europe GmbH, Almanya) cihazı ile yapıldı. Dış kalite kontrol programına dahil olup kontrol sonuçlarına göre cihazın tüm ölçümleri %CV değerleri kabul edilebilir sınırlar içerisindeydi. Tıbbi kayıtlardan VPA monoterapisi alan hastaların ve kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayından sonraki ilk kontrolde alınan tam kan parametreleri, VPA politerapisi alan hastalarda ise tedavinin 6. ayından sonraki ilk kontrolde alınan tam kan parametreleri değerlendirildi. Lökosit sayısı  $4 \times 10^3/\text{mm}^3$  ten az olan değerler lökopeni, hemoglobin değeri 11,5 g/dL den az ya da hematokrit değeri %34,5 ten az olan değerler anemi, trombosit sayısı  $150 \times 10^3/\text{mm}^3$  ten az olan değerler trombositopeni, toplam nötrofil sayısı  $1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  ten az olan değerler nötropeni, toplam lenfosit sayısı  $1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  ten az olan değerler ise lenfopeni olarak değerlendirildi.

Bu çalışma için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği Klinik Araştırma Etik Kurulu'nun 22.03.2017 tarih ve 1381 sayılı etik kurul kararı ile amaç, yöntem ve yaklaşım bakımından etik ilkelere uygun olduğuna dair izin alındı. Çalışmamızın retrospektif olarak tasarlanması nedeniyle ailelerden “Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu” alınmadı.

### 3.3 İstatistiksel yöntemler

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 20.0 paket programı ile analiz edildi. Kesikli veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan (ortanca), minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunlukları “Kolmogorov-Smirnov testi” ile değerlendirildi. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında, iki grup için “bağımsız örneklem t-

testi”, ikiden çok grup için “tek yönlü ANOVA”, sürekli iki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında “Eşleştirilmiş T-Testi” kullanıldı. Tek yönlü Varyans Analizinde fark çıkması durumunda farkın kaynağını bulmak için “Tukey testi” kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0.01’den küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR VE DEĞERLENDİRMELER

Çalışmanın bu bölümünde toplanan verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve kurulan hipotezler doğrultusunda uygulanan analiz yöntemleri, bulgular ve değerlendirmeler yer almaktadır.

### 4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

#### 4.1.1. Demografik Bilgiler

VPA monoterapisi alan hastaların ilaç dozları 20-40 mg/kg gün aralığındaydı. VPA politerapisi alan grupta VPA dozları 20-40 mg/kg, diğer antiepileptikler ise idame doz aralığındaydı. Kontrol grubunda ise karbamazepin dozları 20-40 mg/kg/gün, levetirasetam dozları 20-40 mg/kg/gün, diğer antiepileptikler ise idame doz aralığındaydı.

Hastaların yaş ortalaması  $8,53 \pm 4,197$  idi. Kızların yaş ortalaması  $8,4 \pm 4,173$ , erkeklerin ise  $8,5 \pm 4,226$  olarak saptandı. VPA monoterapisi alan hastaların yaş ortalaması  $8,19 \pm 5,061$ , VPA politerapisi alan grubun yaş ortalaması  $8,43 \pm 5,126$ , kontrol grubun yaş ortalaması ise  $9,01 \pm 4,769$  olarak saptandı. Çalışma kapsamındaki hastaların %52,1'i (214 kişi) erkek, %47,9'u (197 kişi) ise kızlardan oluşmaktaydı. Hastaların %28,2'si (116 hasta) VPA monoterapisi, %48,7'si (200 hasta) VPA politerapisi ve %23,1'i (95 hasta) diğer antiepileptik ilaçları monoterapi olarak kullanmaktaydı. VPA monoterapisi alan 116 hastanın %43,1'i kız, %56,9'sı erkekti. VPA politerapisi alan 200 hastanın %49'u kız, %51'i erkekti. Kontrol grubunda 95 hastanın %51,6'sı kız, %48,4'ü erkekti. VPA monoterapisi alan hastaların (Grup 1), VPA politerapisi alan hastaların (Grup 2) ve Kontrol grubunun demografik özelliklerine ve kullandığı ilaçlara göre dağılımı **Tablo 4**'te verilmiştir

**Tablo 4.** Hastaların Demografik Özelliklerine ve Kullandığı İlaçlara Göre Dağılımı

	Hasta Sayısı	Kız/Erkek Oran (%)	Yaş Ortalaması
<b>VPA Monoterapi</b>	116 (%28,2)	43,1/56,9	8,19±5,06
<b>VPA Politerapi</b>	200 (%48,7)	49/51	8,43±5,12
<b>Kontrol Grubu</b>	95 (%23,1)	51,6/48,4	9,01±4,76
<b>Toplam</b>	411 (%100)	47,9/52,1	8,53±4,19

## 4.2. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

### 4.2.1. Hastaların Kullandıkları İlaçlara Göre Tedavi Öncesi ve 6. Ay Sonrası Tam Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

VPA monoterapisi alan hastalarda hemoglobin değeri 6. aydan sonra alınan tam kan tetkikinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olarak saptandı ( $p<0.001$ ). Tedavi öncesi hemoglobin değeri ortalaması 12,9g/dL iken tedavinin 6. ayından sonra bu değer 12,69g/dL olarak saptandı.

Eritrosit sayısı, tedavinin 6. ayından sonra, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştı ( $p<0.001$ ). Tedavi öncesi eritrosit sayısı ortalama  $4,73 \times 10^6/\text{mm}^3$  iken tedavinin 6. ayından sonra bu sayı  $4,62 \times 10^6/\text{mm}^3$  olarak saptandı.

Trombosit sayısı tedavinin 6. ayından sonra, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olarak saptandı ( $p<0.001$ ). VPA monoterapisi alan hastaların tedavi öncesi trombosit sayısı ortalama  $324,14 \times 10^3/\text{mm}^3$  iken tedavinin 6. ayından sonra bu sayı  $275,69 \times 10^3/\text{mm}^3$  olarak saptandı.

MCV değeri tedavinin 6. ayından sonra, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olarak saptandı ( $p<0.001$ ). Tedavi öncesi ortalama MCV değeri  $82,13 \mu\text{m}^3$  iken tedavinin 6. ayından sonra bu değer  $83,46 \mu\text{m}^3$ e yükselmişti.



MPV değeri tedavinin 6. ayından sonra, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı (p=0.003). VPA monoterapisi alan hastalarda tedavi öncesi MPV değeri ortalaması 8,43  $\mu\text{m}^3$  iken tedavinin 6. ayından sonra bu değer 8,60  $\mu\text{m}^3$  olarak saptandı.

VPA monoterapisi alan hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayından sonra lökosit sayısı, hematokrit oranı, MCH değeri, MCHC değeri, toplam nötrofil sayısı ve toplam lenfosit sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

VPA monoterapisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayından sonra alınan tam kan parametrelerinin karşılaştırılması **Tablo 5'**de verilmiştir.

**Tablo 5.** VPA Monoterapisi Alan Hastaların Tedavi Öncesi İle Tedavinin 6. Ayından Sonra Alınan Tam Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	<b>Tedavi Öncesi (N:116)</b>	<b>6 Ay Sonrası (N:116)</b>	<b>P</b>
<b>Lökosit</b>	7,25±1,61 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	7,10±1,63 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	0,262
<b>Eritrosit</b>	4,73±0,38 x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	4,62± 0,39 x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	<0.001*
<b>Hemoglobin</b>	12,9±0,92 g/dL	12,69±0,86 g/dL	<0.001*
<b>Hematokrit</b>	%38,66±2,81	%38,2±2,65	0,016
<b>Trombosit</b>	324,14± 64,61 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	275,69±55,06 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	<0.001*
<b>MCV</b>	82,13±4,70 $\mu\text{m}^3$	83,46±4,70 $\mu\text{m}^3$	<0.001*
<b>MCH</b>	27,41±1,75 pg	28,32±6,13 pg	0,089
<b>MCHC</b>	33,24±1,01 g/dL	33,3±1,01 g/dL	0,571
<b>MPV</b>	8,43±1,051 $\mu\text{m}^3$	8,60±1,09 $\mu\text{m}^3$	0,003*
<b>Nötrofil</b>	3,44±1,19 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	3,23±1,22 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	0,043
<b>Lenfosit</b>	2,9± 0,93 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	2,92±0,79 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	0,750

\*: İstatistiksel olarak anlamlı

Kontrol grubu hastalarının trombosit sayısı ortalaması tedavinin 6. ayından sonra, tedavi öncesine göre anlamlı şekilde azalmıştı (p=0.002). Tedavi öncesinde

trombosit sayısı ortalaması  $319,75 \times 10^3/\text{mm}^3$  iken tedavinin tedavinin 6. ayından sonra bu sayı  $307,27 \times 10^3/\text{mm}^3$  olarak saptandı.

Kontrol grubu hastalarının tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayından sonra lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hematokrit oranı, MCV değeri, MCH değeri, MCHC değeri, MPV değeri toplam nötrofil sayıları ve toplam lenfosit sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Kontrol grubu hastalarının tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayından sonra alınan tam kan tetkikindeki parametrelerinin karşılaştırılması **Tablo 6'**da verilmiştir.

**Tablo 6.** Kontrol Grubu Hastalarının Tedavi Öncesi İle Tedavinin 6. Ayından Sonra Alınan Tam Kan Tetkiki Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	<b>Tedavi Öncesi (N:95)</b>	<b>6. Ay Sonrası (N:95)</b>	<b>P</b>
<b>Lökosit</b>	$6,79 \pm 1,55 \times 10^3/\text{mm}^3$	$6,53 \pm 1,58 \times 10^3/\text{mm}^3$	0,071
<b>Eritrosit</b>	$4,83 \pm 0,36 \times 10^6/\text{mm}^3$	$4,77 \pm 0,38 \times 10^6/\text{mm}^3$	0,630
<b>Hemoglobin</b>	13,2 $\pm$ 0,94 g/dL	13,13 $\pm$ 0,1 g/dL	0,164
<b>Hematokrit</b>	%39,6 $\pm$ 2,639	%39,36 $\pm$ 2,81	0,157
<b>Trombosit</b>	$319,75 \pm 70,72 \times 10^3/\text{mm}^3$	$307,27 \pm 64,34 \times 10^3/\text{mm}^3$	0,002*
<b>MCV</b>	82,19 $\pm$ 4,54 $\mu\text{m}^3$	82,43 $\pm$ 4,56 $\mu\text{m}^3$	0,222
<b>MCH</b>	27,49 $\pm$ 1,89 pg	27,52 $\pm$ 1,914 pg	0,784
<b>MCHC</b>	33,3 $\pm$ 1,25 g/dL	33,35 $\pm$ 1,20 g/dL	0,736
<b>MPV</b>	8,38 $\pm$ 1,09 $\mu\text{m}^3$	8,52 $\pm$ 1,13 $\mu\text{m}^3$	0,066
<b>Nötrofil</b>	$3,3 \pm 1,08 \times 10^3/\text{mm}^3$	$3,1 \pm 0,96 \times 10^3/\text{mm}^3$	0,064
<b>Lenfosit</b>	$2,76 \pm 0,89 \times 10^3/\text{mm}^3$	$2,6 \pm 0,79 \times 10^3/\text{mm}^3$	0,019

\*: İstatistiksel olarak anlamlı

#### 4.2.2. Hastaların Kullandıkları İlaçlara Göre 6. Ay Sonrası Tam Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hemoglobin değerlerinin VPA politerapisi alan hastalarda kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu ( $p=0,003$ ); VPA monoterapisi alan hastaların hemoglobin değerinin yine aynı şekilde kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı ( $p=0,003$ ). VPA monoterapisi ve politerapisi alan hastaların arasında hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hematokrit oranı VPA politerapisi alan hastalarda kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu ( $p=0,002$ ); VPA monoterapisi alan hastaların hematokrit oranının yine aynı şekilde kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı ( $p=0,002$ ). VPA monoterapisi ve politerapisi alan hastalarda hematokrit oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Tedavinin 6. ayından sonra, VPA politerapisi alan hastaların hemoglobin değeri ortalama 12,76 g/dL, hematokrit değeri %38,09, VPA monoterapisi alan hastaların hemoglobin değeri ortalama 12,69 g/dL, hematokrit değeri %38,20 iken bu değerler kontrol grubu hastalarında hemoglobin için 13,13 g/dL hematokrit için %39,36 ile daha yüksek olarak bulundu.

Eritrosit sayılarını değerlendirdiğimizde VPA politerapisi alan hastaların eritrosit sayısının hem kontrol grubu hastalarına göre hem de VPA monoterapisi alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü ( $p<0.001$ ). VPA monoterapisi alan hastaların eritrosit sayısı yine kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ( $p<0.001$ ). Tedavinin 6. ayından sonra, VPA politerapisi alan hastalarda eritrosit sayısı ortalama  $4,46 \times 10^6/\text{mm}^3$ , VPA monoterapisi alan hastalarda eritrosit sayısı ortalama  $4,62 \times 10^6/\text{mm}^3$  iken bu kontrol grubu hastalarında  $4,77 \times 10^6/\text{mm}^3$  olarak saptandı.

Trombosit sayılarını değerlendirdiğimizde VPA politerapisi alan hastaların trombosit sayısının hem kontrol grubu hastalarına göre hem de VPA monoterapisi alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü ( $p<0.001$ ). VPA monoterapisi alan hastaların trombosit sayısı yine kontrol grubu

hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ( $p<0.001$ ). Tedavinin tedavinin 6. ayından sonra, VPA politerapisi alan hastalarda trombosit sayısı ortalama  $243,52 \times 10^3/\text{mm}^3$ , VPA monoterapisi alan hastalarda  $275,69 \times 10^3/\text{mm}^3$  iken bu sayı kontrol grubu hastalarında  $307,27 \times 10^3/\text{mm}^3$  olarak saptandı.

MCV değeri VPA politerapisi alan hastalarda hem VPA monoterapisi alan hem de kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0.001$ ). VPA monoterapisi alan hastalar ve kontrol grubu hastaları arasında MCV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tedavinin 6. ayından sonra, VPA politerapisi alan hastalarda MCV değeri ortalama  $86,17 \mu\text{m}^3$ , VPA monoterapisi alan hastalarda MCV değeri ortalama  $83,46 \mu\text{m}^3$  iken bu değer kontrol grubu hastalarında  $82,43 \mu\text{m}^3$  olarak saptandı.

MPV değerlerinin VPA politerapisi alan hastalarda kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). VPA politerapisi alan hastaların MPV değeri yine VPA monoterapisi alan hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olarak saptandı ( $p<0.001$ ). VPA monoterapisi alan hastalarda ve kontrol grubu arasında MPV değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Tedavinin 6. ayından sonra, VPA politerapisi alan hastaların MPV değeri ortalama  $9,15 \mu\text{m}^3$ , VPA monoterapisi alan hastaların MPV değeri ortalama  $8,60 \mu\text{m}^3$  iken, bu değer kontrol grubu hastalarında  $8,52 \mu\text{m}^3$  idi.

Toplam lenfosit sayısı, kontrol grubu hastalarında, hem VPA monoterapisi alan hem de VPA politerapisi alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ( $p<0.001$ ). Tedavinin 6. ayından sonra kontrol grubu hastalarında toplam lenfosit sayısı ortalama  $2,60 \times 10^3/\text{mm}^3$  olarak diğer gruplara göre düşük olarak saptandı. Bu değerler VPA politerapisi alan hastalarda  $3,00 \times 10^3/\text{mm}^3$  iken VPA monoterapisi alan hastalarda  $2,92 \times 10^3/\text{mm}^3$  ile kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Lökosit sayıları, toplam nötrofil sayıları, MCH ve MCHC değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

VPA monoterapisi alan hastaların (Grup 1), VPA politerapisi alan hastaların (Grup 2) ve kontrol grubu hastalarının tedavinin 6. ayından sonra alınan tam kan tetkikindeki parametreleri açısından karşılaştırılmaları **Tablo 7**'de verilmiştir.

**Tablo 7.** VPA Monoterapi, VPA Politerapi ve Kontrol Gruplarının Tedavinin 6. Ayından Sonra Alınan Tam Kan Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

	<b>VPA Monoterapi (Grup 1) (N:116)</b>	<b>VPA Politerapi (Grup 2) (N:200)</b>	<b>Kontrol Grubu (N:95)</b>	<b>P</b>
<b>Lökosit</b>	7,1±1,63 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	6,93±1,66 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	6,53±1,58 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	0,037
<b>Eritrosit</b>	4,62 ± 0,39 x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	4,46±0,42 x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	4,77±0,38 x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	<0.001 <sup>xyz</sup>
<b>Hemoglobin</b>	12,69±0,85 g/dL	12,76±1,10 g/dL	13,13±0,1 g/dL	0,003 <sup>xy</sup>
<b>Hematokrit</b>	%38,2±2,64	%38,09±3,12	%39,36±2,81	0,002 <sup>xy</sup>
<b>Trombosit</b>	275,69±55,07 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	243,52±54,61 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	307,27±64,34 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	<0.001 <sup>xyz</sup>
<b>MCV</b>	83,46±4,71 µm <sup>3</sup>	86,17±4,95 µm <sup>3</sup>	82,43±4,56 µm <sup>3</sup>	<0.001 <sup>yz</sup>
<b>MCH</b>	28,32±1,91 pg	28,83±1,91 pg	27,52±1,91 pg	0,155
<b>MCHC</b>	33,31±1,01 g/dL	33,51±1,17 g/dL	33,35±1,20 g/dL	0,248
<b>MPV</b>	8,6±1,1 µm <sup>3</sup>	9,15±1,1 µm <sup>3</sup>	8,52±1,13 µm <sup>3</sup>	<0.001 <sup>yz</sup>
<b>Nötrofil</b>	3,23±1,22 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	3,13±1,7 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	3,1±0,96 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	0,784
<b>Lenfosit</b>	2,92±0,78 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	3±0,89 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	2,6±0,79 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	0,001 <sup>xy</sup>

x: Grup 1 ve Kontrol grubu arasında anlamlı fark.

y: Grup 2 ve Kontrol grubu arasında anlamlı fark.

z: Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark.

Grup 1’de 1 (%0,86) hastada, Grup2’de 3 (%1,5) hastada ve kontrol grubunda 2 (%2,1) hastada lökopeni gelişmiştir. Grup 1’de 5 (%4,3) hastada, Grup 2’de 24 (%12) hastada, kontrol grubunda 2 (%2,1) hastada hemoglobin değeri 11,5 g/dL’den daha düşük saptanmıştır. Grup 1’de 5 (%4,3) hastada, Grup 2 de 25 (%12,5) hastada, kontrol grubunda ise 1 hastada hematokrit oranı %34,5’tan daha düşük olarak saptanmıştır. Grup 1’de 1 (%0,86) hastada, Grup 2’de 4 (%2) hastada, kontrol grubunda ise 2 (%2,1) hastada nötropeni gelişmiştir. Grup 1’de 1 (%0,86) hastada, Grup 2’de 1 hastada (%0,5), kontrol grubunda ise 5 (%5,26) hastada lenfopeni gelişmiştir. VPA monoterapisi (Grup 1), VPA politerapisi (Grup 2) ve kontrol grubunun tedavinin 6. ayından sonraki parametrelerinin lökopeni, anemi, trombositopeni, nötropeni ve lenfopeni açısından değerlendirilmesi **Tablo 8**’de verilmiştir.

**Tablo 8.** VPA Monoterapi, VPA Politerapi ve Kontrol Grubu Hastalarının Tedavinin 6. Ayından Sonraki Tam Kan Parametrelerinin Lökopeni, Anemi, Trombositopeni, Nötropeni ve Lenfopeni açısından değerlendirilmesi

	<b>VPA Monoterapi (Grup 1) (N:116)</b>	<b>VPA Politerapi (Grup 2) (N:200)</b>	<b>Kontrol Grubu (N:95)</b>
<b>Lökopeni</b>	1 (%0,86)	3 (%1,5)	2 (%2,1)
<b>Hgb Düşüklüğü</b>	5 (%4,3)	24 (%12)	2 (%2,1)
<b>Hct Düşüklüğü</b>	5 (%4,3)	25 (%12,5)	1 (%1,05)
<b>Trombositopeni</b>	6 (%5,17)	10 (%5)	0
<b>Nötropeni</b>	1 (%0,86)	4 (%2)	2 (%2,1)
<b>Lenfopeni</b>	1 (%0,86)	1 (%0,5)	5 (%5,26)

Lökopeni (Lökosit sayısı  $4 \times 10^3/\text{mm}^3$  ten az olarak değerlendirilmiştir)

Anemi (hemoglobin değeri 11,5 g/dL den az ya da hematokrit değeri %34,5 ten az olarak değerlendirilmiştir)

Trombositopeni (Trombosit sayısı  $150 \times 10^3/\text{mm}^3$  ten az olarak değerlendirilmiştir)

Nötropeni (toplam nötrofil sayısı  $1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  ten az olarak değerlendirilmiştir)

Lenfopeni (toplam lenfosit sayısı  $1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  ten az olarak değerlendirilmiştir)

K: Kız E: Erkek

## 5. TARTIŞMA

Antiepileptik ilaçların hematolojik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu etkileri değerlendiren birçok çalışma mevcut olmakla beraber tüm tam kan parametrelerinin değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlıdır. Çocukluk çağı epilepsilerinin tedavisinde çok sık kullanılan VPA'nın bilinen çeşitli hematolojik yan etkileri mevcuttur fakat monoterapi ve politerapinin karşılaştırıldığı çalışma sayısı yeterli değildir. Biz çalışmamızda tüm tam kan parametrelerini, monoterapi ve politerapi tedavilerini alan hastaları kontrol grubuyla karşılaştırarak değerlendirdik.

Çalışmamızda VPA politerapisi alan hastaların trombosit sayısını hem kontrol grubu hastalarına göre hem de VPA monoterapisi alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptadık ( $p<0.001$ ). VPA monoterapisi alan hastaların trombosit sayısı yine kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştı ( $p<0.001$ ). VPA monoterapisi alan hastaların trombosit sayısının tedavinin 6. ayından sonra, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı ( $p<0.001$ ). Kontrol grubu hastalarının trombosit sayısının tedavinin 6. ayından sonra, tedavi öncesine göre anlamlı şekilde azalmıştı ( $p=0.002$ ). Hem VPA monoterapi grubunda, hem de kontrol grubunda 6 aylık ilaç kullanımı sonrası trombosit sayısında azalma saptandı fakat 6. ay sonrası alınan sonuçlar karşılaştırıldığında VPA politerapi grubunda bu azalmanın daha belirgin olduğu görüldü. Buna ek olarak VPA politerapisi alan hastaların 10'unda (%5) VPA monoterapisi alan hastaların ise 6'sında (%5,17) trombositopeni gelişirken kontrol grubunda herhangi bir hastada trombositopeni gelişmedi. Allarackia ve arkadaşlarının 167 pediatrik hasta ile yaptıkları çalışmada VPA tedavisi alan hastaların %21,6'sında trombositopeni geliştiğini, bu hastaların %26,4'ünün tekli, %15,8'inin ise çoklu VPA tedavisi aldığını belirtmiştir (130). Delgado ve arkadaşları ise 306 pediatrik hasta ile yaptıkları çalışmada bu oranı %21 olarak bulmuştur (131). Biz de bu çalışmalara paralel olarak VPA tedavisinin trombosit sayısında azalmaya sebep olduğunu saptadık. VPA tedavisine bağlı trombosit sayısındaki bu düşüklüğün sadece %5,17 hastada trombositopeniye yol açtığı fakat sebep olunan trombositopeninin birçok hastada ciddi düzeyde olmadığı ya da kabul edilebilir sınırlarda olduğu görüldü.

Trombosit sayısındaki azalma politerapi alan hastalarda monoterapiye göre daha fazla olmakla beraber trombositopeniye yol açma oranı her iki grupta da benzerdi.

Ulaştığımız diğeri bir sonuç VPA politerapisi alan hastaların eritrosit sayısının hem kontrol grubu hastalarına, hem de VPA monoterapilerini alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olması ( $p<0.001$ ) ve VPA monoterapisi alan hastaların eritrosit sayısının yine kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olmasıydı ( $p<0.001$ ). VPA monoterapisi alan hastaların eritrosit sayısının tedavinin 6. ayından sonra, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı ( $p<0.001$ ) fakat daha önce de belirttiğimiz gibi VPA politerapisinde eritrosit sayısındaki azalma VPA monoterapisindeki azalmaya göre daha fazla ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. König SA ve arkadaşları VPA tedavisinin çocuklarda eritrosit membranlarının yağ asidi kompozisyonu üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada; bir yağ asidi olan valproik asidin eritrosit membranlarında bulunan yağ asidine etki ederek hastalarda eritrosit sayısında azalmaya sebebiyet verdiğini ortaya koymuşlardır (132). Biz de bunlara paralel olarak valproik asitin eritrosit sayısında azalmaya sebep olduğu sonucuna vardık fakat bu azalmanın VPA monoterapisi ya da politerapisi alan hastalarda tedaviyi değiştirmeyi gerektirecek düzeyde olmadığı ve eritropeniye yol açmadığını saptadık.

Çalışmamızda MCV değeri VPA politerapisi alan hastalarda VPA monoterapisi ve kontrol grubu hastalarına göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). VPA monoterapisi alan hastalarda MCV değeri tedavinin 6. ayından sonra, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olarak saptandı ( $p<0.001$ ) fakat kontrol grubuna göre bu artış anlamlı değildi. Hauser ve arkadaşları 50 pediatrik hastada yaptıkları çalışmada VPA tedavisinin eritrosit ve trombosit sayısını düşürürken MCV değerini yükselttiği sonucuna varmıştır (133). Yine Dae Hun Pee ve arkadaşları 89 hastayla yaptığı çalışmada VPA tedavisi alan hastalarda MCV değerlerinin anlamlı şekilde arttığını belirtmiştir (134). Literatürde yağ asidi derivelerinin Hb F'i yükselttiğini belirten birçok çalışma mevcuttur. E. Liakopoulou ve arkadaşları da yağ asitlerinin hemoglobin F'i stimüle ettiğini belirtmişlerdir (135). Bir yağ asidi derivativesi olan VPA'nın hemoglobin F'i stimüle edip MCV değerinin



yükselmesine neden olduğu düşünülmektedir. Biz de çalışmamızda bu verileri destekleyecek şekilde VPA tedavisinin MCV değerini yükselttiği sonucuna ulaştık. VPA politerapisinin neden olduğu MCV değerindeki yükselmenin VPA monoterapisine göre daha çok olmasını ise fazla sayıda ilaç kullanımına bağlı stres eritropoeze sebebiyet vermesinin olabileceğini değerlendirdik. Tedavinin 6. ayından sonra VPA politerapisi alan hastalarda MCV değeri  $86,17 \mu\text{m}^3$ , VPA monoterapisi alan hastalarda ise  $83,46 \mu\text{m}^3$  idi. VPA tedavisinin neden olduğu MCV değerindeki yükselmenin anemiye sebebiyet verecek kadar fazla olmadığı sonucuna ulaştık.

Çalışmamızda elde ettiğimiz diğer bir sonuç olarak VPA politerapisi alan hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerlerinin kontrol grubu hastalarına göre anlamlı olarak azaldığını saptadık (sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p=0,002$ ). VPA monoterapisi alan hastaların hemoglobin değeri ve hematokrit oranı benzer şekilde kontrol grubu hastalarına göre anlamlı şekilde azalmıştı (sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p=0,002$ ). VPA monoterapisi alan hastalarda hemoglobin değeri 6. aydan sonra alınan tam kan tetkikinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olarak saptandı ( $p<0.001$ ); hematokrit değerlerinde de hemoglobin değerlerine paralel bir azalma mevcut olsada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık. Tsivkin ve arkadaşları VPA tedavisinin pediatrik popülasyonda trombositopeninin yanında anemiye yol açtığını ve bu hastaların anemi açısından da takibinin gerekliliğini belirtmiştir (136). Biz de çalışmamızda VPA tedavisinin kemik iliğine etkilerine bağlı hemoglobin ve hematokrit değerlerini düşürüp anemiye sebebiyet verebileceğini değerlendirdik. VPA monoterapisi alan 5 (%4,3) hastada, VPA politerapisi alan 24 (%12) hastada hemoglobin değeri  $11,5 \text{ g/dL}$ 'den daha düşük; VPA monoterapisi alan 5 (%4,3) hastada, VPA politerapisi alan 25 (%12,5) hastada hematokrit oranı %34,5'tan daha düşük olarak saptanmış olmasına rağmen VPA monoterapi ve politerapi gruplarında kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Literatürde çocukluk çağında antiepileptiklerin MPV değerine etkileri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda VPA politerapisi alan hastaların, VPA monoterapisi alan hastalar ve kontrol grubuna göre MPV değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığını bulduk ( $p<0.001$ ). VPA monoterapisi alan

hastalarda MPV değeri tedavinin 6. ayından sonra, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı (p=0.003) fakat bu artış kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değildi. VPA tedavisi nedeniyle trombosit sayısındaki azalmaya cevap olarak kemik iliğinde yeni trombosit oluşumunun stimüle olmasına bağlı MPV değerinde artışa yol açmış olabilir. VPA politerapisine bağlı MPV değerindeki artışın monoterapiye göre daha fazla olması ise yine birden fazla ilaç kullanımına bağlı stres eritropoez olabilir. Bu bakımdan VPA'nın MPV değeri üzerine etkilerini araştırarak daha fazla çalışma gerekmektedir.

Toplam lenfosit sayılarını değerlendirdiğimizde ise diğer antiepileptik monoterapileri alan kontrol grubu hastalarının VPA monoterapisi ve VPA politerapisi alan hastalara göre toplam lenfosit sayısı değerlerinin anlamlı şekilde azaldığını bulduk (p=0,001). Kontrol grubunda 5 (%5,26) hastada, VPA politerapisi alan 1 (%0,5) hastada, VPA monoterapisi alan 1 (0,86) hastada toplam lenfosit sayısı  $1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  ten az olarak saptanıp lenfopeni olarak değerlendirildi. Verrotti A. Ve arkadaşları özellikle karbamazepin, fenitoin ve VPA tedavisi alan hastaların trombositopeni, nötropeni, anemi ve kemik iliği süpresyonu açısından yakın takip edilmeleri gerektiğini vurgulamıştır (137). Biz de çalışmamızda VPA tedavisi haricinde antiepileptik monoterapi tedavisi alan hastaların toplam lenfosit sayılarının VPA tedavisi alan hastalara göre anlamlı şekilde azaldığını ve bu tedavilerin VPA'ya göre lenfopeniye daha fazla sıklıkla sebep olduğunu saptadık; fakat toplam nötrofil sayısı açısından değerlendirdiğimizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Çocukluk çağı epilepsilerinin tedavisinde sık kullanılan VPA'nın tam kan parametrelerine olan etkilerini değerlendirdiğimiz ve diğer antiepileptiklerle karşılaştırdığımız bu çalışmada özellikle VPA'nın diğer antiepileptik ilaçlara göre anlamlı şekilde trombosit sayısında, eritrosit sayısında, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde azalmaya sebep olduğunu bulduk. VPA tedavisi alan hastaların bu parametreler açısından mutlaka takip edilmesi gerektiği sonucuna ulaştık. VPA politerapisinde monoterapiye göre, trombosit ve eritrosit sayılarının anlamlı şekilde daha fazla azaldığını, MCV ve MPV değerlerinin ise anlamlı şekilde daha fazla arttığını gözlemledik. VPA ve diğer antiepileptik tedavi alan çocukların tam kan

parametreleri yakından takip edilmelidir. VPA politerapisi alan hastaların monoterapi alan hastalara göre tam kan parametrelerini daha çok etkilediğini ortaya koyduğumuz çalışmamızda da gördüğümüz gibi VPA tedavisine yeni ilaç eklenirken yan etkilerin daha çok olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- VPA tedavisi trombosit sayısında azalmaya neden olmaktadır. VPA tedavisi alan hastalar trombositopenik etkiler açısından mutlaka düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir.
- VPA tedavisine bağlı hastalarda eritrosit sayısında azalma, MCV değerinde artış ve anemi gelişebilmektedir. Bu nedenle VPA tedavisi alan hastalar düzenli aralıklarla tüm tam kan parametreleri göz önüne alınarak takip edilmelidir.
- VPA tedavisinde politerapinin hematolojik yan etkilerinin ve ilaç etkileşimlerinin monoterapiye göre daha fazla olduğu göz önünde bulundurulmalıdır ve mümkün olduğunca politerapiden kaçınılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Oka, E., Y. Ohtsuka, H. Yoshinaga, N. Murakami, K. Kobayashi, T. Ogino, Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan, *Epilepsia*, 47, 626-30, 2006
2. Russ, S.A., K. Larson, N. Halfon, A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder, *Pediatrics*, 129, 256-64, 2012.
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:475
4. Eşkazan E, Tarihte epilepsi ve Epileptolojinin kısa tarihçesi, *Epilepsi*, ed. Yeni, S.N., Bora, İ., Gürses, C., Nobel Tıp kitapevleri, 2008; 3-10
5. Reynolds, E.H., Milestones in epilepsy. *Epilepsia*, 2009; 50(3):338-42
6. Griffin J, Wyles M. *Epilepsy Towards Tomorrow*. London, England: Office of Health Economics, 1991; 10-69
7. Walker MC, Kovac S. Seize the moment that is thine: how should we define seizures? *Brain*. 2015; 138; 1127.
8. Rowland, L.P., *Merrit's Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins. 11 th Ed. 2005; 990.
9. Fisher, R.S., W. van Emde Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee, J. Engel, Jr., Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE), *Epilepsia*, 46, 470-2, 2005.
10. Wilfong, A. (Nov 11, 2015). Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features. Retrieved August 16, 2016 16: 273–279

11. Johnston MV. Seizures in Childhood. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson textbook of Pediatrics. 17 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2004; pp.1993-2009.
12. Guberman A, Bruni J: Essentials of Clinical Epilepsy, Wildwood Avenue, Butterworth-Heinemann, 2nd ed. 1999, pp: 1-50.
13. Yeni SN. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. İbrahim Bora (Eds). Epilepsi. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri 2008; (1.Baskı):65-73.
14. Panayiotopoulos, C. P. "Epileptic Syndromes and their Treatment." Springer Healthcare, Ltd., Manchester (2010).
15. Serdaroglu, A., S. Ozkan, K. Aydin, K. Gucuyener, S. Tezcan, S. Aycan, Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years, J Child Neurol, 19, 271-4, 2004.
16. McCormick, D.A., D. Contreras, On the cellular and network bases of epileptic seizures, Annu Rev Physiol, 63, 815-46, 2001.
17. Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. Epilepsia. 2006; 47:626–630.
18. Haslam RHA. The nervous system. In: Textbook of pediatrics (16th ed). Eds: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. WB Saunders, Philadelphia 2000, pp: 1793-1866.
19. Stafstrom, C.E. (2006) Epilepsy: a review of selected clinical syndromes and advances in basic science. J Cereb Blood Flow Metab, 26 (8), 983-1004.
20. Sanchez-Carpintero Abad, R., Sanmarti Vilaplana, F.X., Serratosa Fernandez, J.M. (2007) Genetic causes of epilepsy. Neurologist, 13 (6 Suppl 1), S47-51.

21. Kang, J.Q., Macdonald, R.L. (2009) Making sense of nonsense GABA(A) receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends Mol Med*, 15 (9), 430-438.
22. Luciano, D., Partial seizures of frontal and temporal origin, *Neurol Clin*, 11, 805-22, 1993
23. Berg, A. T. and Scheffer, I. E. (2011), New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. *Epilepsia*, 52: 1058–1062.
24. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, et al. 2017. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58:512-21
25. Berg, A.T., S.F. Berkovic, M.J. Brodie, J. Buchhalter, J.H. Cross, W. van Emde Boas, J. Engel, J. French, T.A. Glauser, G.W. Mathern, S.L. Moshe, D. Nordli, P. Plouin, and I.E. Scheffer, Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009, *Epilepsia*, 51, 676-85, 2010.
26. Loddenkemper, T., C. Kellinghaus, E. Wyllie, I.M. Najm, A. Gupta, F. Rosenow, H.O. Luders, A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification, *Epileptic Disord*, 7, 308-16, 2005.
27. S. Naz Yeni, Candan Gürses Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015
28. Okubo, Y., M. Matsuura, T. Asai, K. Asai, M. Kato, T. Kojima, M. Toru, Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences, *Epilepsia*, 35, 832-41, 1994.
29. Borusiak, P., M. Zilbauer, A.C. Jenke, Prevalence of epileptiform discharges in healthy children-new data from a prospective study using digital EEG, *Epilepsia*, 51, 1185-8, 2010.

30. Carpay, J.A., A.W. de Weerd, R.J. Schimsheimer, H. Stroink, O.F. Brouwer, A.C. Peters, C.A. van Donselaar, A.T. Geerts, W.F. Arts, The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizures, *Epilepsia*, 38, 595-9, 1997.
31. Mizrahi, E.M., Electroencephalographic/polygraphic/video monitoring in childhood epilepsy, *J Pediatr*, 105, 1-9, 1984.
32. Akdağ G, Algin Dİ, Erdiñç OO. 2016. Epilepsi/epilepsy. *Osmangazi journal of medicine* 38
33. Saltık S. Çocukluk Epilepsilerinde Tıbbi Tedavi. *Epilepsi*. 2014;20(1):50-5.
34. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991;41(7):965-972.
35. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshe SL, Hauser WA. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol*. 2000;48(2):140-7.
36. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Petix M, Maytal J, Kang H. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics*. 1990;85(6):1076-1085.
37. Patsalos, P.N., W. Froscher, F. Pisani, C.M. van Rijn, The importance of drug interactions in epilepsy therapy, *Epilepsia*, 43, 365-85, 2002.
38. Löscher Wolfgang. New vision in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol* 1998; 342: 1-13
39. Rogawski M. A. Principles of antiepileptic drug action. In R. H. Levy, R. H. Mattson, B.S. Meldrum, & E. Perucca (Eds.) *Antiepileptic Drugs* (5th ed.) Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins. 2002;1-22.
40. Onat F, Eşkazan E. Antiepileptik ilaçlar. Editörler: Bora İ, Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:595-607.



41. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd London: Springer; 2009: 565-620.
42. Bowden CL. Valproate. *Bipolar Disord* 2003;5(3):189-202.
43. Gerstner T, Bell N, König S. Oral valproic acid for epilepsy--long-term experience in therapy and side effects. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(2):285-92.
44. Gugler R, von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1980;5(1):67-83.
45. Chadwick DW. Concentration-effect relationships of valproic acid. *Clin Pharmacokinet*. 1985; 10: 155.
46. Blumstein MD, Friedman MJ. Childhood seizures. *Emerg Med Clin North Am* 2007;25(4):1061-86.
47. Porter RJ, Meldrum B, Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology* 8th ed. Mc Grow Hills Co 2001; 24: 395-418.
48. Werlin SL, Fish DL. The spectrum of valproic acid-associated pancreatitis. *Pediatrics*. 2006; 118: 1660.
49. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, et al. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology*. 1987; 37: 379.
50. Unal E, Kaya U, Aydin K. Fatal valproate overdose in a newborn baby. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26(5):453-6.
51. Aysun S. Epilepsi tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 15(5):529-52.
52. Abaci A, Saygı M, Yis U et al. Metabolic alterations during valproic acid treatment: a prospective study. *Pediatr Neurol*. 2009; 41: 435.

53. Cansu A, Serdaroğlu A, Camurdan O et al. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. *Epilepsia*. 2006; 47: 1855.
54. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329(19):1383-8.
55. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF 3rd, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004;145(2):799-808.
56. Taubøll E, Gregoraszczyk EL, Kołodziej A, Kajta M, Ropstad E. Valproate inhibits the conversion of testosterone to estradiol and acts as an apoptotic agent in growing porcine ovarian follicular cells. *Epilepsia* 2003;44(8):101421.
57. Gerstner T, Teich M, Bell N, et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia*. 2006; 47: 1136-1143.
58. Loiseau P. Sodium valproate, platelet dysfunction and bleeding. *Epilepsia*. 1981; 22: 141-146
59. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000; 22: 62-65.
60. Von Voss H, Schulte-Berbuhl R, Gobel U. Side effects of sodium valproate (sodium di-N-propylacetate) on malonyldialdehyde production and other platelet function tests. *Minerva Pediatr*. 1978; 30: 1397-1404.
61. Barr RD, Copeland SA, Stockwell ML, Morris N, Kelton JC. Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Arch Dis Child*. 1982; 57: 681-684.
62. Koenig S, Gerstner T, Keller A, Teich M, Longin E, Dempfle CE. High incidence of valproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: a prospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008; 19: 375-382.

63. Holmes GL, Stafstrom CE, The Epilepsies. *Child and Adolescent Neurology*. 1998; 183-184.
64. Marson A, Jacoby A, Johnson A: MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Jun 11-17;365(9476):2007-13.
65. Brodie MJ, French JA: Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet*. 2000; 356: 323-329.
66. Halford JJ, Lapointe M: Clinical perspectives on lacosamide. *Epilepsy Curr*. 2009; 9(1): 1-9.
67. Eadie MJ, Tyrer JH. Anticonvulsant therapy. In: *Drug therapy in neurology*, Eadie MJ (ed). Churchill livingstone, Brisbane 1992,97-173.
68. Benes J, Parada A, Figueiredo A, Alves PC, Freitas AP, Learmonth DA, Cunha RA, Garrett J, Soares-da-Silva P. Anticonvulsant and sodium channel-blocking properties of novel 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide derivatives. *J Med Chem*. 1994;(14), 2582-2587.
69. Jawad S, Richen A, Goodwin G, Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine for refractory seizures. *Epilepsia*. 1989; 30:356-363.
70. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, Jakobsen K. Double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients. *Epilepsy Res*. 1989;3(1):70-6.
71. Brodie MJ, Wroe SJ, Dean AD, Holdich TA, Whitehead J, Stevens JW. Efficacy and safety of Remacemide versus Carbamazepine in Newly Diagnosed Epilepsy: Comparison by Sequential Analysis. *Epilepsy Behav* 2002; 3:140-146.
72. Holland KD: Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurologic Clinics*, 2001; 19:2.

73. Robert Fisher, M.D.: Overview of epilepsy. 2003; 1-36
74. Olcay N, Türkan E. *Pediatric* 3.baskı cilt 2 2002: 1350
75. Hopkins A, Shorvons S, Cascino G. The drug treatment of epilepsy. *Ön: Epilepsy*. Hopkins A (Ed) Chapman & Hill Medical, London 1995: 171-213.
76. Kayaalp O. Antiepileptikler. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Cilt II'de. Feryal Matbaacılık, Ankara 1994:2027-2052
77. Reynolds EH: Chronic antiepileptic toxicity: a review. *Epilepsia*, 1975;16: 319-352.
78. Callahan DJ, Noetzel MJ. Prolonged absence status associated with carbamazepine therapy, increased intracranial pressure, and transient MRI abnormalities. *Neurology* 1992; 42:2198-2201.
79. Kayaalp O. Antiepileptik İlaçlar. *Tıbbi Farmakoloji* (8. baskı). Feryal Matbaacılık, Ankara 1998, ss 1070-1087.
80. Patsalos P.N. Clinical Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (11): 707-724.
81. Patsalos P.N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics, *Pharmacol Ther* 2000; 85(2): 77 -85
82. Rogawski MA. Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline. *Epilepsy Res*. 2006;69(3):273-294.
83. Bertram G. Katzung. *Basic and Clinical Pharmacology*. Lance medical. 10th ed. 2006:374-394
84. Katherine A, Williamson L. *CNS Drugs* 2011; 25(10):901-905
85. Carreno M. Levetiracetam. *Drugs Today (Barc)*. 2007; 43:769-94.
86. Genç E, Tokgöz S, Apaydın E.D, et al. Response to Levetiracetam in a Patient with Posthypoxic Action Myoclonus, *J Neurol Science* 2007; 24:(3):250-253.

87. Newton H.B, Goldlust S.A, Pearl D. Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in brain tumor patients. *J Neurooncol* 2006; 78: 99–102
88. Rupprecht S, Franke K, et al. Levetiracetam as a treatment option in nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 2007;73, (3), 238-244.
89. G. Steve Miller. Efficacy and Safety of Levetiracetam in Pediatric Migraine, Headache 2004;44:238-243.
90. Deepa S, Joseph ES. The safety of levetiracetam. *Expert Opin. Drug Saf.* (2007) 6:3 241-250
91. Major P, Greenberg E, Khan A, et al. Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam-induced behavior side effects in children, *Epilepsy Behav* 2008;13: 557–559
92. Peake D, Mordekar S, et al. Retention rate of Levetiracetam in children with intractable epilepsy at 1 year, *Seizure* 2007; 16: 185-189.
93. Benghi E. *Epilepsy. Curr Opin Neurol.* 2007; 20:169-174.
94. Shorvon S. Oxcarbazepine: a review. *Seizure.* 2000;9(2):75-9.
95. Larkin J. G, McKee P. J, Forrest G, Beastall GH, Park BK, Lowrie JI, Lloyd P, Brodie MJ. Lack of enzyme induction with oxcarbazepine (600 mg daily) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;31, 65-71.
96. French JA. The role of new antiepileptic drugs. *Am J Manag Care.* 2001;7: 209-14.
97. Johannessen, A. C., Nielsen, O. A. Hyponatremia induced by oxcarbazepine. *Epilepsy Res.* 1987;1, 155–156.
98. Smith-Swintosky VL, Zhao B, Shank RP, Plata-Salaman CR (2001). Topiramate promotes neurite outgrowth and recovery of function after nerve injury. *Neuroreport* 12:1031–1034.

99. Panayiotopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Second Edition. Springer 2007; 505-544.
100. Duncan JS. The promise of new antiepileptic drugs. *Br J. Clin. Pharmacol*, 2002; 53: 123-31.
101. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn P.P. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol. Belg.* 2000; 100:201-213
102. Bootsma HPR, Aldenkamp A, Diepman L at al. The effect of Antiepileptic Drugs on cognition: Patient perceived cognitive problems of Topiramate versus Levetiracetam in clinical practice. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 2:24–27.
103. Bootsma H.P.R, Ricker L, Diepman L at al. Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison. *Seizure* 2008; 17:19-26.
104. Friedman P. Agents Affecting Mineral Ion Homeostasis and Bone Mineral Turnover. Handman JG, Limbard LE, ed. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hill, 2001:521-47.
105. Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. Antiepileptic Drug Therapy in Children. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM(eds), *Pediatric Neurology Principles & Practice* (4th ed) Mosby Elsevier, Philadelphia 2006, pp. 1105-1150.
106. Gareri P, Gravina T, Ferreri G, et al. Treatment of epilepsy in the elderly. *Progress in Neurobiology* 1999; 58: 389-407.
107. Culy CR, Goa KL. Lamotrigine. A review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2000;2(4):299-330.
108. Pina-Garza JE, Elterman RD, Ayala R, Corral M, Mikati MA, Pina-Garza MJ. Long-term tolerability and efficacy of lamotrigine in infants 1 to 24 months old. *J Child Neurol*. 2008;23(8):853861

109. Kriel RL, Cloyd JC, Pellock JM. Respiratory depression in children receiving diazepam for acute seizures: a prospective study. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:429-430.
110. J. Eric Piña-Garza, 2013 Fenichel's Clinical Pediatric Neurology, 7th Edition, Page 36-46 Elsevier Saunders.
111. Chadwich D. Standart approach to antiepileptic drug treatment in the United Kingdom. *Epilepsia* 1994; 35:3-10.
112. Goren MZ, Onat FY. Ethosuximide from bench to bedside. *CNS Drug Rev* 2007; 13: 224-39.
113. Aicardi J, Guerrini R, Arzimanoglou A, Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi, Derwent A., EĞkazan E., 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007, 354378.
114. Dulac O, Chiron C, Luna D, Cusmai R, Pajot N, Beaumont D, Mondragon S. Vigabatrin in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 1991;30-37.
115. Maguire MJ, Hemming K, Wild JM, Hutton JL, Marson AG. Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: a systematic review. *Epilepsia*. 2010;51(12):2423-31
116. Guyton, A.C. Tıbbi Fizyoloji. Türkçe Baskı. Cilt, 2. Baskı, (Çeviri: Gökhan N, Çavusoglu H), Merk Yayıncılık.1988 İstanbul;59–70.
117. Adamson JW, Logo DL. Anemiler ve polisitemiler, Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. 348-53 p.
118. Günay, M. Egzersiz Fizyolojisi, Bağrgan Yayınevi, Ankara, 1998; 192–1,
119. Shende A. Disorders of the white blood cells. In: Lanz-kowsky P, ed. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4th ed. San Diego, California.2005:209.

120. Yılmaz, B. Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi, 1.Basım, Feryal Matbaa, Ankara; 2000, 247–371
121. Gannong, Wf. Gannong Physiology, By Appleton Lange 1995
122. Charm SE, Kurland GS. Blood flow and microcirculation. Newyork: John Wiley and Sons, 1974;3-210.
123. Yıldırım G, Direskeneli G, Taşkiran D, Özlük K. Kan Hücreleri, Bağışıklık ve Kan Pıhtılaşması. İçinde: Tıbbi Fizyoloji, Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, (Çeviri editörleri). Textbook of Medical Physiology, Guyton AC, Hall JE. 11. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
124. Berkarda B. Kan Hastalıkları, 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi, 1977
125. Polat G, Tamer L, Eskandari G, Atik U. Hemoglobinin yapısı ve işlevi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2000; 1: 71-77.
126. Chien S, Usami S, Dellenback RJ, Gregersen MI. Shear dependent deformation of erythrocytes in rheology of human blood. Am J Physiol 1970; 219:136-143.
127. Sherrie LP. Examination of the Blood and Bone Marrow. In: John PG, John F, George MR, Frixos P, Bertil G, Daniel AA, Robert T. Means (eds). Wintrobe's Clinical Hematology (12th ed). Philadelphia; Lippincot Williams & Wilkins, 2009;2-21.
128. Purves WK, David S, Gordon H, Orians H, Craig Heller (eds). Life: The Science of Biology (7th ed.). Sunderland; Mass: Sinauer Associates. 2004;954.
129. Wintrobe MM: The size and hemoglobin content of the erythrocyte. J. Lab. Clin. Med. 17(8): 899-912,1932.



130. Allarakhia IN, Garofalo EA, Komarynski MA, Robertson PL. Valproic acid and thrombocytopenia in children: a case-controlled retrospective study. *Pediatr Neurol.* 1996 May;14(4):303-7.
131. Delgado MR, Riel A, Mills J, Browne R, Roach ES. Thrombocytopenia secondary to high valproate levels in children with epilepsy. *J Child Neurol.* 1994 Jul;9(3):311-4.
132. König SA, Knolle J, Friedewald S, Koelfen W, Longin E, Lenz T, Hannak D. Effects of valproic acid, carbamazepine, and phenobarbitone on the fatty acid composition of erythrocyte membranes in children. *Epilepsia* 2003 May;44(5):708-11.
133. Hauser E, Seidl R, Freilinger M, Male C, Herkner K. Hematologic manifestations and impaired liver synthetic function during valproate monotherapy. *Brain Dev.* 1996 Mar-Apr;18(2):105-9.
134. Dae Hun Pee, Young Kwan Park, Baik Lin Eun, Sang Hee Park, Soon Kyum Kim. *Korean J Pediatr* 1997 February;40(2) :217-224. The Hematologic Effect of Antiepileptic Drug.
135. E Liakopoulou, CA Blau, Q Li, B Josephson, JA Wolf, B Fournarakis, V Raisys, G Dover, T Papayannopoulou, G Stamatoyannopoulos. Stimulation of fetal hemoglobin production by short chain fatty acids. *Blood* 1995 86:3227-3235
136. Tsivkin R, Saito E, Kafantaris V. Macrocytosis associated with divalproex treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005 Dec;15(6):1011-4.
137. Verrotti A, Scaparrotta A, Grosso S, Chiarelli F, Coppola G. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurol Sci.* 2014 Jul;35(7):983-93.