



Epilepsi Tedavisinde Kullanılan Valproatın Hematolojik Yan Etkileri

Hematological Side Effects of Valproate Used for the Treatment of Epilepsy

✉ Pınar YILMAZBAŞ¹, ✉ Nesrin ŞENBİL²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

ÖZ

Amaç: Valproat yaygın olarak kullanılan, tedavi dozlarında hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkilere sahip antiepileptik bir ilaçtır. Bu çalışmada; tedavi dozunda kullanılan valproatın bilinen hematolojik yan etkilerinin (trombositopeni, lökopeni, anemi, makrositoz) ilaç kullanım süresi, dozu ve serum seviyesi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çocuk nöroloji polikliniği tarafından epilepsi tanısı ile takip edilen ve en az 3 aydır valproat kullanmakta olan hastalar çalışma evrenini oluşturmuştur. Hastaların tedavi alma süreleri, kullandıkları valproat dozları, tam kan sayımı ve serum valproat düzeyleri dosyalarından kaydedilmiştir. Valproat dışında ilaç kullanan, başka bir sistemik ve/veya hematolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bulgular: Çalışma kriterlerini karşılayan 112 hastadan 80'inin serum valproat düzeyi ve hemogram sonuçlarına ulaşılabildi. Hastaların 30'u (%37,5) kız idi. Yaş ortalamaları 8,2±4,8 yıl (1-16 yıl), tedavi süreleri ortalaması 19,93±16,4 ay (3 ay-10 yıl) idi. Valproat kullanım dozu 20-60 mg/kg/gün arasında değişmekte idi. Hastaların 34'ünde (%42) en az bir hematolojik yan etki geliştiği saptandı. Bu yan etkiler makrositoz (%18,7), trombositopeni (%17,5), lökopeni (%12,5) ve anemi (%7,5) idi. Trombositopeni ile valproat kullanım süresi arasında ilişki yok iken, ilaç kullanım dozu ve serum seviyesi ile anlamlı ilişki saptandı. Makrositoz ile sadece serum valproat seviyesi arasında ilişki saptandı. Lökopeni ve anemi ile valproat kullanım süresi, dozu ve serum seviyesi arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Epilepsi tedavisinde kullanılan valproatın hematolojik yan etkilerinin nadir olmadığı, bu yan etkilerin önceden tahmin edilemeyeceği görülmektedir. Bu nedenle hastaların takibinde tam kan sayımının değerlendirilmesinin yeterli olacağı ve yan etkiler açısından ailelerin bilgilendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Valproat, epilepsi, trombositopeni, anemi

ABSTRACT

Aim: Valproate is a commonly used antiepileptic drug with hematologic and non-hematologic side effects at therapeutic doses. The aim of this study was to investigate the relationship between the known hematological side effects of valproate and duration, dose and serum levels of this drug.

Materials and Methods: The study population consisted of patients with epilepsy followed by pediatric neurology outpatient clinic, who had been using valproate for at least 3 months. Duration of treatment, valproate doses, hemogram and serum valproate levels of patients were recorded from their files. Patients with other systemic and/or hematological diseases and those who were taking drugs other than valproate were not included in the study.

Results: Serum valproate levels and complete blood count results were obtained in 80 of 112 patients who met the criteria. Thirty of them (37.5%) were female. The mean age was 8.2±4.8 years (1-16 years) and the mean duration of treatment was 19.93±16.4 months (3 months-10 years). Valproate use dose ranged from 20 to 60 mg/kg day. At least one hematologic side effect was detected in 34 (42%) patients. These side effects were macrocytosis (18.7%), thrombocytopenia (17.5%), leukopenia (12.5%) and anemia (7.5%). There was no correlation between thrombocytopenia and valproate using time, but a significant correlation was found between dose and serum levels. There was a relationship between macrocytosis and serum valproate level only. No correlation was found between leukopenia and anemia and duration of treatment, dose and serum levels.

Conclusion: Hematological side effects of valproate used in the treatment of epilepsy are not uncommon, and these side effects are unpredictable. Therefore, it was concluded that complete blood counts should be sufficient in the follow-up of the patients and families should be informed about the side effects.

Keywords: Valproate, epilepsy, thrombocytopenia, anemia

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Pınar YILMAZBAŞ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: drpinar@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1283-1712

Geliş tarihi/Received: 28.09.2020 **Kabul tarihi/Accepted:** 15.12.2020

Sunulduğu Kongre: Çalışmamız daha önce 2. International Eurasian Congress of Social Pediatrics'de 29 Haziran 2019 tarihinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Valproat, birçok nöbet tipinde sıklıkla kullanılan ve etkili olan antiepileptik bir ilaçtır¹. Valproatın tedavi dozlarında hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkiler görülmektedir². Hematolojik yan etkiler arasında trombositopeni, lökopeni, anemi, kemik iliği baskılanması, makrositoz, uzamış kanama süresi, trombosit disfonksiyonu, hipofibrinogenemi, faktör XIII eksikliği, miyelodisplastik sendrom ve artmış hemoglobin (Hb) F seviyeleri bulunur^{3,4}.

Trombositopeni en yaygın hematolojik yan etkidir, genellikle doza bağımlıdır ve geçicidir. Yüksek valproat plazma seviyeleri ile trombositopeni arasında bir korelasyon vardır. Trombositopeni, doz azaltımı ile birkaç gün içinde düzelmeye başlar⁵. Farklı çalışmalarda valproata bağlı trombositopeni insidansı %5 ile %40 arasında bildirilmiştir⁶⁻⁸. Makrositoz, valproat tedavisi alanlarda görülebilen ve doza bağımlı olmadığı düşünülen bir yan etkidir. Makrositozun iyileşmesi, ilacın kesilmesinden sonra aylar alabilir^{9,10}. Ek olarak valproat, tek bir hücreyi veya tüm hücre serisini etkileyen kemik iliği depresyonuna ve miyelodisplaziye neden olabilir. Valproatın kemik iliği üzerindeki baskılayıcı etkisi ilacın kesilmesi ile geriler, ancak iyileşme döneminde destek tedavisi gerekebilir^{11,12}. Valproat tedavisi sırasında geçici lökopeni görülebilir ve çalışmalarda %15-26 oranında geliştiği gösterilmiştir^{10,13}.

Bu çalışmada valproatın dozu, serum düzeyi ve kullanım süresi ile hematolojik yan etkiler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız geriye dönük bir çalışmadır. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Polikliniği tarafından epilepsi tanısı alan ve en az 3 aydır valproat kullanan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Hasta dosyalarından valproat kullanım dozları, tedavi süresi, Hb, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve serum valproat düzeyleri kaydedildi. Valproat dışında ilaç kullanan ve diğer sistemik ve/veya hematolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Trombosit sayısı için alt sınır 150.000/mm³ olarak alındı. Normal Hb değerleri 10,5-15 g/dL, beyaz küre sayıları 5.100-15.000 hücre/uL ve MCV sayıları 76-90,1 mikro mm³ değerleri olarak kabul edildi.

Patolojik sınırdaki hematolojik değerlerin (trombositopeni, anemi, makrositoz, lökopeni) takibi ve normale dönme süreleri hasta dosyalarından kaydedildi. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi protokolüne göre yapıldı. Bu çalışma pediatri uzmanlık tezinin makalesidir ve Kasım 2003'de (10.021.2003) Eğitim Planlama Kurulu'ndan gerekli izin alınarak yapılmıştır. Hastaların valproat kullanım süresi, valproat dozu ve serum valproat düzeyleri ile trombositopeni, anemi, lökopeni ve makrositoz arasındaki ilişki araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 12 (SPSS IBM, Türkiye) programı kullanılmıştır. Valproat süresi, dozu, serum düzeyi ile anemi, lökopeni, trombositopeni ve makrositoz arasındaki ilişkiyi araştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı ve p<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Yaş ve cinsiyet için parametrik olmayan testler kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma kriterlerini karşılayan 112 hastadan tedavi olarak sadece valproat kullanan, serum valproat düzeyi ve hemogram sonuçları alınabilen 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 30'u (%37,5) kızdı. Ortalama yaş 8,2±4,8 yıl (1-16 yıl), ortalama tedavi süresi 19,93±16,4 ay (3 ay-10 yıl) idi. Valproat kullanım dozu 20 ile 60 mg/kg/gün arasında değişmekteydi. Hastaların serum valproat düzeyleri 33 ile 194 µ/mL arasında değişiyordu. Normal valproat serum seviyeleri 50 ile 100 µ/mL arasındaydı, 6 hastanın serum valproat seviyeleri normalin altındaydı. Beş hastanın serum valproat seviyeleri normalin üzerindeydi, ikisi 187 ve 194 µ/mL gibi çok yüksekti.

Hastaların 34'ünde (%42) en az bir hematolojik yan etki saptandı. Bu yan etkiler makrositoz (%18,7), trombositopeni (%17,5), lökopeni (%12,5) ve anemi (%7,5) idi. Hastaların 14'ünde (%17,5) trombositopeni saptandı. Trombositopeni ile valproat kullanım süresi arasında ilişki bulunmazken, kullanım dozu, serum valproat seviyesi ve trombositopeni ile anlamlı ilişki bulundu (Tablo 1).

Hastaların 15'inde (%18,7) makrositoz vardı ve makrositoz ile sadece serum valproat düzeyi arasında ilişki saptandı (Tablo 2).

On hastada lökopeni (%12) ve 6 hastada anemi (%7,5) saptandı. Lökopeni ve anemi ile valproatın süresi, dozu ve serum seviyesi arasında bir ilişki bulunmadı.

Tablo 1. Valproat dozu, süresi, serum düzeyi ile trombosit sayısı arasındaki ilişki

	Hasta sayısı	Valproat kullanımının ortalama süresi (ay)	Valproat dozu (mg/kg/gün)	Valproat serum düzeyi (µ/mL)
Trombosit sayısı <150.000/mm ³	14	20,6	29,6	99,3
Trombosit sayısı >150.000/mm ³	66	19,8	22,5	65,9
p	-	0,176	<0,001	<0,001

Tablo 2. Valproat dozu, süresi, serum düzeyi ile makrositoz arasındaki ilişki

	Hasta sayısı	Valproat kullanımının ortalama süresi (ay)	Valproat dozu (mg/kg/gün)	Valproat serum düzeyi (µ/mL)
MCV <90 mikro mm ³	65	19,7	23,8	67
MCV >90 mikro mm ³	15	21	23,7	92,4
p	-	0,532	0,587	<0,001
MCV: Ortalama eritrosit hacmi				

TARTIŞMA

Bu çalışmada valproatı tek bir antiepileptik ilaç olarak kullanan 80 hastanın %42'sinde en az bir hematolojik yan etki geliştiği ve valproata bağlı hematolojik yan etkilerin nadir olmadığı bulunmuştur. Öte yandan bu yan etkilerin ciddi klinik sorunlara neden olmadığı görüldü. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak en sık görülen hematolojik yan etki makrositozdur^{10,14}. Makrositoz ile serum valproat düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulundu, ancak makrositoz nedeniyle doz azaltılmadı. En sık ikinci yan etki olan trombositopeni %17,5 oranında tespit edildi ve en düşük trombosit sayısı 33.000/mm³ olarak ölçüldü. Trombositopenili hastaların hiçbirinde kanama diyatezi gelişmedi ve trombosit süspansiyonu gerekmedi. Hastaların 2'sinde (194 ve 187 µ/mL) valproat dozu çok yüksek bulundu ve bu hastaların tedavisine valproat dışında başka bir ilaçla devam edildi. Diğer 12 hastanın tedavi dozlarında %20 azalma yapıldı.

Trombosit sayılarının 7 hastada 1 hafta sonra, 5 hastada 2 hafta sonra normale döndüğü görüldü. Valproat dozları azaltılmış hastalarda nöbet nüksü olmadığından tedavilerine azaltılmış dozlarla devam edildi. Trombositopeni ile tedavi süresi arasında bir ilişki olmadığı için hastaların tedavi sırasında herhangi bir zamanda gelişebileceği ve bunun öngörülemediği görülmektedir. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak, valproat dozu ile serum seviyesi ve trombositopeni arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur^{8,10,15}.

Lökopeni hastalarında bu yan etkinin tedavi süresi, doz ve serum seviyesinden bağımsız olduğu gözlemlendi. Önceki çalışmalarda lökopeninin geçici olduğu gösterilmiştir^{15,16}. Hastalarımızda lökopeni yaşamı tehdit edici bulunmadı ve hastaların ilaç dozları değiştirilmedi. Hastalar, beyaz kan hücre sayısı artana ve lökopeni geçici bulunana kadar takip edildi.

Valproata bağlı gelişen anemi, valproatın DNA metabolizması üzerindeki toksik etkisi nedeniyle oluşur ve önceki çalışmalarda belirtildiği gibi öngörülemez^{13,17,18}. Çalışmamızda anemi ile valproatın süresi, dozu ve serum düzeyi arasında ilişki bulunmadı. Ancak derin anemi gelişen bir hasta destek tedavisi için hastaneye yatırıldı ve tedavisi başka bir antiepileptik ilaçla değiştirildi.

Valproat kullanımı sırasında hematolojik yan etkilerin ortaya çıkması durumunda izlenecek yol konusunda fikir birliği yoktur. Genel yaklaşım, trombositopeni geliştiğinde tedavi dozlarında

küçük azaltmalar (%10-25) yapmak, nöbet kontrol altında ise aynı dozda devam etmek, nöbet kontrolü yoksa dozu kademeli olarak artırmaktır¹⁰. Şiddetli anemisi olan hastalarda, hastanın yakın takibi ve kemik iliği baskılanması varsa başka bir ilaçla tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Hastalarımızda trombositopeni geliştiğinde doz azaltımı yeterliydi. Derin kemik iliği baskılanması gelişen bir hastada tedaviye başka bir antiepileptik ile devam edildi.

Valproat tedavisi sırasında hastaların ne sıklıkta test edilmesi gerektiği konusunda farklı görüşler vardır^{10,19,20}. Valproat tedavisi sırasında hematolojik yan etkiler öngörülemediğinden, özellikle mental motor geriliği olan hastalar olabileceği düşünülerek, hastaların takibi ve valproatın yan etkileri hakkında ailelerin bilgilendirilmesinin önemli olduğunu düşünüyoruz. Bu yan etkiler ortaya çıktığında doktora başvurmanın yaşamı tehdit eden komplikasyonların gelişimini engelleyebileceği düşünülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız retrospektif bir çalışmaydı ve trombosit disfonksiyonu, hipofibrinojenemi ve faktör XIII eksikliği gibi tüm hematolojik yan etkileri araştıramadık, bu da çalışmamızın bir kısıtlımasıdır.

SONUÇ

Epilepsi tedavisinde kullanılan valproatın hematolojik yan etkilerinin nadir olmadığı ve bu yan etkilerin tahmin edilemediği görülmektedir. Bu nedenle bu hastaların takibinde tam kan sayımının değerlendirilmesi yeterli olacaktır ve ailelerin yan etkiler konusunda bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırma Pınar Yılmazbaş'ın Pediatri Uzmanlık Tezi olup Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi (73799008-799) tarafından onaylanmıştır.

Hasta Onayı: Onay formu tüm katılımcılar tarafından dolduruldu.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.Ş., P.Y., Konsept: P.Y., N.Ş., Dizayn: P.Y., N.Ş., Veri Toplama veya İşleme: P.Y., Analiz veya Yorumlama: P.Y., Literatür Arama: N.Ş., P.Y., Yazan: P.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Aicardi J. Epilepsi and other seizure disorders in disease of the nervous system in childhood. Aicardi J (ed), 2nd edition. London, Mac Keith Press, 1998; p. 575-623.
2. Baudou E, Benevent J, Montastruc JL, Touati G, Hachon LeCamus C. Adverse Effects of Treatment with Valproic Acid during the Neonatal Period. *Neuropediatrics*. 2019;50:31-40.
3. Shorvon S. Antiepileptic Drugs In: Handbook of epilepsy treatment. Shorvon S (ed), Oxford, Blackwell Science, 2000; p. 146-51.
4. Amitai M, Sachs E, Zivony A, Remez R, Ben Baruch R, Amit BH, et al. Effects of long-term valproic acid treatment on hematological and biochemical parameters in adolescent psychiatric inpatients: a retrospective naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30:241-8.
5. Buoli M, Serati M, Botturi A, Altamura AC. The Risk of Thrombocytopenia During Valproic Acid Therapy: A Critical Summary of Available Clinical Data. *Drugs R D*. 2018;18:1-5.
6. Kumar R, Vidaurre J, Gedela S. Valproic Acid-Induced Coagulopathy. *Pediatr Neurol*. 2019;98:25-30.
7. Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Oka E, Ohtahara S. Treatment of intractable childhood epilepsy with high-dose valproate. *Epilepsia*. 1992;33:158-64.
8. Kurahashi H, Takami A, Murotani K, Numoto S, Okumura A. Decreased platelet count in children with epilepsy treated with valproate and its relationship to the immature platelet fraction. *Int J Hematol*. 2018;107:105-11.
9. Davis RB, Sunder TR, Barakat HA, May R. Valproate Alters the Membrane Phospholipids of Erythrocytes. *Epilepsia*. 1991;32:11-2.
10. May RB, Sunder TR. Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. *Epilepsia*. 1993;34:1098-101.
11. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22:62-5.
12. Ganick DJ, Sunder T, Finley JL. Severe hematologic toxicity of valproic acid. A report of four patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990;12:80-5.
13. Barr RD, Copeland SA, Stockwell ML, Morris N, Kelton JC. Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Arch Dis Child*. 1982;57:681-4.
14. Ozkara C, Dreifuss FE, Apperson Hansen C. Changes in red blood cells with valproate therapy. *Acta Neurol Scand*. 1993;88:210-2.
15. Zeller JA, Schlesinger S, Runge U, Kessler C. Influence of valproate monotherapy on platelet activation and hematologic values. *Epilepsia*. 1999;40:186-9.
16. Symon DN, Russell G. Sodium valproate and neutropenia. *Arch Dis Child*. 1983;58:235.
17. MacDougall LG. Pure red cell aplasia associated with sodium valproate therapy. *JAMA*. 1982;247:53-4.
18. Ganick DJ, Sunder T, Finley JL. Severe hematologic toxicity of valproic acid. A report of four patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990;12:80-5.
19. Eshiet UI, Ubaka CM, Ukwe CV. Infrequent Monitoring of the Effects of Valproate and Carbamazepine Therapy in Patients With Epilepsy in Nigeria. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2020;12:1179573520925934.
20. Li C, Su L, Lao M, Zhu S, Ding M. Anemia secondary to the use of sodium valproate for preventing postoperative seizures in a 79-year-old man: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:13626.