

Çocukluk çağı epilepsilerinde PIV ve SII oranlarının valproik asit düzeyleri ile ilişkisi

Relationship PIV and SII with Valproic acide levels in childhood epilepsy

Beste Kıpçak Yüzbaşı¹  Esin Avcı Çiçek²  Olcay Güngör¹ 

Hülya Aybek²  Hande Şenol³ 

- ¹ Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye
- ² Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye
- ³ Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Received / Başvuru Tarihi: 20.10.2025

Accepted / Kabul Tarihi: 25.12.2025

ÖZET

Amaç: Valproik asit çocukluk çağı epilepsilerinde sık kullanılan bir terapötik ajandır. Valproik asit toksik dozlarının takibi hepatotoksikite ve ensefalopati gibi ciddi yan etkilerinden ötürü önemlidir. Çalışmamızda inflamatuvar belirteçler olan panimmün inflamasyon (PIV) ve sistemik immün inflamasyon (SII) ile valproik asit düzeylerinin ilişkileri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif veri değerlendirmesi olarak tasarladığımız çalışmamızda, Ocak 2023-Aralık 2024 arasında hastane bilgi sisteminden alınan valproik asit sonucu etkin olmayan (<50 mg/L), etkin düzeyde (50-100 mg/L) olan ve toksik düzeyde (>100 mg/L) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Hemogram sonuçları ve bu sonuçlardan hesaplayarak elde ettiğimiz SII ve PIV ile NLO, platelet/lenfosit oranı (PLO), Nötrofil sayısız Lenfosit sayısı/Platelet sayısı oranı (NLPO) ve sistemik inflamatuvar cevap indeksi (SIRI) karşılaştırılmıştır. SPSS 25.0 paket programıyla analiz edilmiştir.

Bulgular: 154 hasta bireye ait toplam 4596 veri değerlendirildi. Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında 1-2. gruplar arası platelet sayısı (p=0,0001), 1-3. gruplar karşılaştırıldığında bazofil (p=0,037), platelet sayısı (p= 0,0001), PLO (p= 0,001), PIV oranı (p=0,027) ve SII oranı (p=0,003), 2-3. grup karşılaştırıldığında ise platelet sayısı (p= 0,0001), PLO (p= 0,001), PIV (p=0,027) ve SII oranı (p=0,003) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Çalışmamız, SII ve PIV oranlarının valproik asit toksik düzeylerini tahmin ettirmede etkin olduğunu göstermiştir. 3. Basamağa ulaşımı zor olan epilepsili çocukların kolay ulaşılabilen birinci basamak testleri ile toksik doz takibi literatüre katkı olarak sunulmaya çalışıldı.

Anahtar Sözcükler: Valproik asit, İnflamatuvar oranlar, Çocukluk çağı epilepsi, Veri analizi, Toksik doz

Yazışma adresi: Esin Avcı Çiçek

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi/Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye
e-posta: eavci@pau.edu.tr

Etik onay: Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Etik Kurulu 03.06.2025 tarihli ve E-60116787-020-703297 sayılı kurul kararı

ABSTRACT

Aim: Valproic acid is a commonly used therapeutic agent in childhood epilepsies. Monitoring toxic doses of valproic acid is important due to serious adverse effects such as hepatotoxicity and encephalopathy. In this study, we aimed to investigate the relationship between valproic acid levels and inflammatory markers, including the pan-immune inflammation value (PIV) and the systemic immune-inflammation index (SII).

Materials and Methods: This retrospective study evaluated data obtained from the hospital information system between January 2023 and December 2024. Valproic acid results were classified into three groups: subtherapeutic (<50 mg/L), therapeutic (50–100 mg/L), and toxic (>100 mg/L). Hemogram parameters and derived inflammatory indices—SII, PIV, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil $\times$ lymphocyte / platelet ratio (NLPR), and systemic inflammatory response index (SIRI)—were compared among groups. Statistical analyses were performed using SPSS version 25.0.

Results: A total of 4,596 data points from 154 patients were evaluated. When groups were compared, platelet count was significantly different between Groups 1 and 2 ($p=0.0001$). In comparisons between Groups 1 and 3, basophil count ($p=0.037$), platelet count ($p=0.0001$), PLR ($p=0.001$), PIV ($p=0.027$), and SII ($p=0.003$) were statistically significant. Between Groups 2 and 3, platelet count ($p=0.0001$), PLR ($p=0.001$), PIV ($p=0.027$), and SII ($p=0.003$) showed statistically significant differences.

Conclusion: Our study demonstrated that SII and PIV ratios are effective in predicting valproic acid toxic levels. This study aimed to contribute to the literature by presenting easily accessible primary care tests for epileptic children who have difficulty accessing tertiary care, thus monitoring toxic doses.

Keywords: Valproic acid, Inflammatory indices, Childhood epilepsy, Data analysis, Toxic dose

GİRİŞ

Çocukluk çağında en sık görülen nörolojik bozukluklardan biri olan epilepsi, klinik olarak 24 saatten uzun aralıklarla ortaya çıkan iki veya daha fazla provoke edilmemiş nöbet ile tanımlanmaktadır (1). En yüksek insidans yaşamın ilk yıllarında görülmektedir (2). Pediatrik başlangıçlı epilepsiler, erişkin epilepsilerinden farklı olarak gelişimsel, psikiyatrik ve davranışsal komorbiditeler açısından daha yüksek risk taşımaktadır (3). Epilepsi, uzun süreli tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır (4). Genel olarak epilepsi; fokal, jeneralize, başlangıcı bilinmeyen ve sınıflandırılmayan olmak üzere dört ana gruba ayrılmaktadır (5). Valproik asit (VPA), pediatrik epilepsi sendromlarında ve özellikle idiyopatik jeneralize epilepside, diğer antiepileptik ilaçlara kıyasla nispeten daha etkili bulunması nedeniyle sık kullanılan geniş spektrumlu bir antiepileptik ajandır (6). Oral yolla alınan VPA, gastrointestinal emilimin ardından karaciğerde hepatik enzimler aracılığıyla primer metabolizmaya uğramakta, daha sonra glukuronik asit ile konjuge edilerek renal klerens yoluyla

vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Yeni tanı konmuş epilepsili çocuklarda en sık reçete edilen antiepileptik ilaçlardan biridir. Terapötik aralıkta nadir görülen yan etkilerine rağmen, VPA toksik dozlarda trombositopeni, çeşitli metabolik bozukluklar, hepatotoksisite ve hiperamonyemik ensefalopati gibi ciddi yan etkilere neden olabilmektedir (7). VPA'nın toksik düzeylerde inflamasyonla ilişkisi hücresel düzeyde tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerin başlattığı hücresel hasarın bu ciddi yan etkilere yol açtığı önceki çalışmalarda vurgulanmıştır (8). VPA'ya bağlı ensefalopatide, beyin toksisitesi ve buna bağlı olarak ensefalopatinin gelişmesinde öne sürülen mekanizma; amonyağın glutamin formunda hücre içine girmesi ve ardından mitokondride yeniden amonyağa ve glutamata dönüşerek oksidatif strese neden olmasıdır (9).

Her ne kadar randomize klinik çalışmalar terapötik ilaç izleminin klinik sonuçlar üzerine olumlu etkisini net olarak ortaya koyamamış olsa da, serum antiepileptik ilaç düzeylerinin klinik durumla birlikte

değerlendirilmesinin hasta yönetiminde değerli olduğu bildirilmektedir. Serum ilaç düzeylerine ek olarak biyokimyasal ve hemogram parametrelerinin izlenmesinin, yan etkilerin anlaşılması ve prognostik süreçte klinik müdahalelere yön vermesi açısından faydalı olabileceği belirtilmektedir (10,11).

Histon deasetilaz inhibitörü olarak VPA, histon H3 ve H4 asetilasyonunu artırarak lenfoid ilişkili gen ekspresyonunu desteklemekte, miyeloid seri farklılaşmasını ise baskılamaktadır. Bu durum lenfosit sayısında artış ve nötrofil sayısında azalma ile sonuçlanmaktadır (12). Ayrıca VPA'nın düzenleyici T hücrelerinin sayı ve fonksiyonlarını artırdığı, monosit-makrofaj ve dendritik hücre olgunlaşmasını modüle ettiği ve bağışıklık hücre dengesi üzerinde lenfosit lehine bir etki oluşturduğu bildirilmiştir (13).

Son yıllarda literatürde, hemogramdan elde edilen hücre sayıları ve bu hücrelerden hesaplanan inflamatuvar oranların kronik hastalıkların izleminde kullanılabilirliği giderek daha fazla tartışılmaktadır. Bu kapsamda, epilepsi tanısı almış ve antiepileptik tedavi kullanan hastalarda nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranı (PLO) gibi birçok parametre değerlendirilmiştir (14–16).

Patsalos ve Hiemke, en iyi terapötik etkinliğin VPA için 50–100 mg/L serum düzeyleri arasında sağlandığını bildirmiştir (10,17). Bu doğrultuda çalışmamızda; serum VPA düzeyi <50 mg/L olan hastalar Grup 1, 50–100 mg/L arasında olanlar Grup 2, >100 mg/L olanlar ise toksik doz grubu (Grup 3) olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmamızda, 2–18 yaş arası VPA kullanan epilepsili çocuk hastalarda hemogram verilerinden elde edilen hücre sayıları ile bu hücrelerden hesaplanan PLO, nötrofil sayısı $\times$ lenfosit sayısı / platelet sayısı oranı (NLPO), sistemik inflamatuvar cevap indeksi (SIRI), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) ve pan-immün inflamatuvar indeks (PIV) değerlendirilmiştir. Bu oranların VPA'nın terapötik ve toksik dozlarındaki farklılıklarını

ortaya koymak ve özellikle toksik doz grubundaki tahmin ettirme gücünü inceleyerek birinci basamakta kullanılan kolay erişilebilir testlerin klinik faydasını değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmada, Ocak 2023–Aralık 2024 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Servisi ve Polikliniği'ne başvuran, eş zamanlı VPA ve hemogram sonucu bulunan, 2–18 yaş arası çocuk hastalara ait veriler Laboratuvar Bilgi Sistemi (LBS) üzerinden elde edilmiştir. Eş zamanlı VPA ve hemogram sonucu bulunmayan hastaların verileri çalışmaya dahil edilmemiştir.

Serum VPA düzeyleri Cobas 801 analizöründe (Roche Cobas Sistemleri, Mannheim, Almanya) homojen enzim immünoassay yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Tam kan sayımı analizleri Mindray BC-6800 otoanalizöründe (Mindray CAL8000 sistemleri, Şanghay, Çin) optik dansite ve empedans yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. VPA ölçümleri için varyasyon katsayısı (CV) değerleri genel olarak <%10 iken, hemogram parametrelerine ait CV değerleri %5–6 arasında değişiklik göstermiştir. Dış kalite değerlendirme sonuçları incelendiğinde, ± 2 Z-skoru dışında kalan herhangi bir sonuç saptanmamıştır.

Hemogram parametreleri; hemoglobin (g/dL), eritrosit sayısı (RBC, M/ μ L), eritrosit dağılım genişliği (RDW-SD, fL), platelet sayısı (PLT, K/ μ L), beyaz küre (WBC), nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil sayıları (K/ μ L) olarak kaydedilmiştir. Bu veriler kullanılarak platelet/lenfosit oranı (PLO), nötrofil $\times$ lenfosit / platelet oranı (NLPO), sistemik inflamatuvar cevap indeksi (SIRI = nötrofil $\times$ monosit / lenfosit), pan-immün inflamatuvar indeks (PIV = nötrofil $\times$ platelet $\times$ monosit / lenfosit) ve sistemik immün inflamasyon indeksi (SII = platelet $\times$ nötrofil / lenfosit) belirtilen formüller kullanılarak hesaplanmıştır.

Serum VPA düzeyleri <50 mg/L etkin olmayan doz, 50–100 mg/L terapötik doz ve >100 mg/L toksik doz olarak sınıflandırılmıştır (10,17). Belirlenen tarihler arasında başvuran ve çalışma kriterlerini karşılayan tüm tanımlı çocuk hastalara ait mevcut veriler analize dahil edilmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS 25.0 paket programı (IBM SPSS Statistics 25, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (IQR: 25.–75. persentil) olarak, kategorik değişkenler sayı ve yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda tek yönlü varyans analizi, sağlanmadığı durumlarda ise Kruskal–Wallis testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerin ayırt edicilik gücünü ve tanısal performanslarını belirlemek amacıyla ROC analizi uygulanmış, en uygun kesim noktası Youden indeksi kullanılarak belirlenmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışma için gerekli etik onay, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 03.06.2025, Karar No: E-60116787-020-703297).

BULGULAR

LBS'den Ocak 2023–Aralık 2024 tarihleri arasında belirlenen kriterlere uygun toplam 4596 veri elde edilmiştir. Verileri değerlendirilen çocuk hastaların 64'ü kız, 90'ı erkek

olup yaşları 2–18 yıl arasında değişmekteydi. LBS'den 154 çocuk hastaya ait toplam 309 eş zamanlı VPA ve hemogram sonucu alınmıştır. Bazı hastaların birden fazla başvurusu bulunması nedeniyle, aynı hastaya ait birden fazla eş zamanlı VPA ve hemogram sonucu mevcuttu. Serum VPA düzeylerine göre yapılan sınıflandırmada, <50 mg/L olanlar 1. grup, 50–100 mg/L arasında olanlar 2. grup ve >100 mg/L olanlar toksik doz grubu (3. grup) olarak tanımlanmıştır. Buna göre 1. grupta 98, 2. grupta 184 ve 3. grupta 27 ölçüm yer almıştır. Gruplar arası karşılaştırmalara ait ayrıntılı veriler Tablo 1'de sunulmuştur. Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, 1. ve 2. gruplar arasında platelet sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). 1. ve 3. grupların karşılaştırılmasında bazofil sayısı ($p=0,037$), platelet sayısı ($p=0,0001$), PLO ($p=0,001$), PIV ($p=0,027$) ve SII ($p=0,003$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 2. ve 3. gruplar karşılaştırıldığında ise platelet sayısı ($p=0,0001$), PLO ($p=0,001$), PIV ($p=0,027$) ve SII ($p=0,003$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. SIRI ve NLPO indeksleri üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 1).

Hematolojik parametreler ve bu parametrelerden elde edilen inflamatuvar oranlar için yapılan ROC analizinde, eğri altında kalan alan (AUC) değerleri Tablo 2'de sunulmuştur. Buna göre en yüksek AUC değeri platelet sayısına ait olup 0,72 olarak saptanmıştır. Bunu sırasıyla PLO (0,695), SII (0,689) ve PIV (0,658) izlemiştir. PIV ve SII için ROC eğrileri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hemogram testleri ve testlerden elde edilen oranların valproik asit düzeyine göre ayrılmış üç grup içinde karşılaştırılması

Table 1. Comparison of hemogram parameters and derived ratios among three groups stratified by Valproic acid level

Hemogram testleri ve oranlar	n	Valproik Asit Düzeyi			p
		<50 mg/L (1) 98	50- 100 mg/L (2) 184	>100 mg/L (3) 27	
Bazofil sayısı (K/uL)	A.O. ± S.S.	0,034 ± 0,0169	0,0334± 0,0216	0,0248 ± 0,0126	0,037* (kw=6,598) (1-3)
	Med (IQR)	0,03 (0,02 - 0,04)	0,03 (0,02 - 0,04)	0,02 (0,015 - 0,03)	
Eozinofil sayısı (K/uL)	A.O. ± S.S.	0,25 ± 0,22	0,22 ± 0,2	0,22 ± 0,26	0,161 (kw=3,655)
	Med (IQR)	0,19 (0,11 - 0,33)	0,15 (0,09 - 0,31)	0,12 (0,07 - 0,32)	
Hemoglobin(g/dL)	A.O. ± S.S.	12,71 ± 1,54	12,75 ± 1,29	12,71 ± 1,19	0,977 (F=0,023)
	Med (IQR)	12,8 (11,55 - 13,75)	12,7 (12 - 13,6)	12,6 (11,7 - 13,6)	
Lenfosit sayısı (K/uL)	A.O. ± S.S.	3,1 ± 1,06	2,94 ± 1,13	3,13 ± 1,01	0,43 (kw=1,689)
	Med (IQR)	2,91 (2,33 - 3,71)	2,75 (2,18 - 3,49)	2,77 (2,48 - 3,85)	
Monosit(K/uL)	A.O. ± S.S.	0,57 ± 0,21	0,61 ± 0,27	0,58 ± 0,19	0,515 (kw=1,325)
	Med (IQR)	0,54 (0,44 - 0,66)	0,55 (0,45 - 0,69)	0,56 (0,47 - 0,7)	
Nötrofil Sayısı (K/uL)	A.O. ± S.S.	3,68 ± 1,94	3,63 ± 2,01	3,02 ± 1,33	0,443 (kw=1,627)
	Med (IQR)	3,17 (2,47 - 4,05)	3,15 (2,43 - 4,21)	2,87 (2,36 - 3,95)	
Platelet sayısı (K/uL)	A.O. ± S.S.	285,4 ± 75,21	247,38 ± 82,85	199,64 ± 63,54	0,0001* (kw=29,644) (1-2, 1-3, 2-3)
	Med (IQR)	273 (224,5 - 341,5)	240 (186,5 - 296,5)	205 (156,5 - 227,5)	
Eritrosit (RBC) sayısı (M/uL)	A.O. ± S.S.	4,56 ± 0,5	4,48 ± 0,5	4,33 ± 0,5	0,103 (F=2,295)
	Med (IQR)	4,54 (4,23 - 4,87)	4,45 (4,17 - 4,82)	4,32 (4,04 - 4,61)	
Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW-SD) (fL)	A.O. ± S.S.	13,98 ± 1,5	13,83 ± 1,54	13,85 ± 1,41	0,553 (kw=1,186)
	Med (IQR)	13,7 (12,9 - 14,65)	13,5 (12,9 - 14,2)	13,5 (12,8 - 14,9)	
Beyaz küre (WBC) sayısı (K/uL)	A.O. ± S.S.	7,64 ± 2,41	7,43 ± 2,54	6,98 ± 1,75	0,596 (kw=1,035)
	Med (IQR)	7,08 (6,2 - 8,7)	6,93 (5,9 - 8,29)	6,79 (5,55 - 8,05)	
Nötrofil /Lenfosit oranı (NLO)	A.O. ± S.S.	1,32 ± 0,81	1,46 ± 1,13	1,08 ± 0,66	0,234 (kw=2,907)
	Med (IQR)	1,18 (0,71 - 1,61)	1,15 (0,79 - 1,63)	1,05 (0,58 - 1,41)	
Platelet/Lenfosit oranı (PLO)	A.O. ± S.S.	101,15 ± 37,59	94,9 ± 44,9	70,46 ± 32,72	0,001* (kw=14,361) (1-3, 2-3)
	Med (IQR)	98,25 (73,9 - 121,57)	87,38 (66,46 - 110,36)	67,79 (43,7 - 90)	
Nötrofil*Lenfosit/Platelet oranı (NLPO)	A.O. ± S.S.	0,49 ± 0,31	0,67 ± 0,7	0,6 ± 0,47	0,096 (kw=4,683)
	Med (IQR)	0,44 (0,24 - 0,64)	0,47 (0,3 - 0,79)	0,52 (0,28 - 0,7)	
SIRI (Nötrofil*Monosit/Lenfosit oranı)	A.O. ± S.S.	0,82 ± 0,84	0,99 ± 1,26	0,68 ± 0,61	0,322 (kw=2,266)
	Med (IQR)	0,57 (0,4 - 0,93)	0,64 (0,4 - 0,97)	0,55 (0,35 - 0,8)	
PIV (Nötrofil*Monosit*Platelet/Lenfosit Oranı)	A.O. ± S.S.	242,25 ± 267,36	258,83 ± 376,12	150,13 ± 189,8	0,027* (kw=7,216) (1-3, 2-3)
	Med (IQR)	152,01 (94,35 - 262,93)	140,35 (93,37 - 254,43)	93,07 (49,66 - 181,44)	
SII (Platelet*Nötrofil/Lenfosit Oranı)	A.O. ± S.S.	382,01 ± 289,51	363,9 ± 324,75	228,19 ± 198,7	0,003* (kw=11,478) (1-3, 2-3)
	Med (IQR)	314,33 (196,15 - 457,08)	264,28 (191,91 - 392,97)	155,6 (102,44 - 301,13)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. yüzdeler); F: Tek Yönlü varyans analizi; kw: Kruskal Wallis Varyans analizi; 1-2: 50 altı ve 50-100 arası gruplar arası anlamlı farklılık; 1-3: 50 altı ve 100 üzeri arası gruplar arası anlamlı farklılık; 2-3: 50-100 ve 100 üzeri arası gruplar arası anlamlı farklılık

Tablo 2. Hemogram sonuçları ve bu sonuçlardan elde edilen oranların 95% güven aralığında eğri altında kalan alanları**Table 2.** Areas under the curve with 95% confidence intervals for hemogram parameters and derived ratios

Analitler	EAA	Std, Hata	p	%95 G.A, Alt - Üst
Bazofil sayısı (K/uL)	0,646	0,054	0,015*	0,54 - 0,753
Eozinofil sayısı (K/uL)	0,569	0,064	0,255	0,443 - 0,694
Hemoglobin(g/dL)	0,509	0,057	0,887	0,397 - 0,62
Lenfosit sayısı (K/uL)	0,461	0,055	0,52	0,352 - 0,57
Monosit(K/uL)	0,476	0,06	0,691	0,359 - 0,593
Nötrofil Sayısı (K/uL)	0,576	0,056	0,21	0,466 - 0,686
Platelet sayısı (K/uL)	0,72	0,049	0,0001*	0,623 - 0,817
Eritrosit (RBC) sayısı (M/uL)	0,606	0,06	0,08	0,488 - 0,723
Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW-SD) (fL)	0,5	0,066	0,998	0,371 - 0,629
Beyaz küre (WBC) sayısı	0,538	0,058	0,532	0,425 - 0,651
Nötrofil / Lenfosit oranı (NLO)	0,598	0,058	0,106	0,484 - 0,712
Platelet / Lenfosit oranı (PLO)	0,695	0,057	0,001*	0,583 - 0,808
Nötrofil x Lenfosit/Platelet oranı (NLPO)	0,478	0,061	0,721	0,36 - 0,597
SIRI (Nötrofil x Monosit / Lenfosit oranı)	0,57	0,058	0,247	0,457 - 0,683
PIV (Nötrofil x Monosit x Platelet / Lenfosit Oranı)	0,658	0,061	0,009*	0,538 - 0,777
SII (Platelet x Nötrofil / Lenfosit Oranı)	0,689	0,06	0,002*	0,573 - 0,806

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı ayırt edicilik; EAA: eğri altında kalan alan (AUC); %95 G.A: %95 Güven Aralığı

TARTIŞMA

Retrospektif olarak kurgulanan bu çalışmada, hemogram parametrelerinden elde edilen SII ve PIV, VPA düzeylerinin 50–100 mg/L ile >100 mg/L olma durumunu ayırt etmede etkili olduğu gösterilmiştir. Kumar ve arkadaşlarının yayımladığı bir derlemede, VPA tedavisinin çeşitli koagülopatik yan etkilere yol açtığı ve bunlar arasında en sık görülenin trombositopeni olduğu bildirilmiştir (18). Buoli ve arkadaşları, “VPA” ve “trombositopeni” anahtar kelimeleri ile en az dört veri tabanında yaptıkları taramada 159 özet metni incelemiş ve dokuz çalışma dışında kalan tüm araştırmalarda, uzun süreli VPA tedavisinin (>9 ay) trombosit sayısında 130.000/ μ L ve altına düşüşe neden olduğunu ortaya koymuştur (19). Delgado ve arkadaşları, 306 çocuk hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada %21 oranında trombositopeni geliştiğini, 64 hastanın 32’sinde trombosit sayısının mm³’te 100.000’in altında olduğunu ve sekiz hastada kanama bulgularının görüldüğünü bildirmiştir. Araştırmacılar, ilaç dozundaki azalma ile trombosit sayısındaki artışın doğru orantılı olduğunu belirtmişlerdir (20).

Bu çalışmada da VPA düzeylerine göre oluşturulan üç grup karşılaştırıldığında platelet sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ve >100 mg/L VPA düzeyine sahip grupta ortalama platelet sayısı mm³’te 199,64 $\pm$ 63,54 olarak bulunmuştur. Bu bulgu, VPA tedavisinin trombosit sayısı üzerindeki etkilerine ilişkin mevcut literatürle uyumludur. VPA tedavisinin trombosit sayısı ve fonksiyonu üzerinde çeşitli etkileri olduğu bilinmektedir. Tedavi alan hastalarda yapılan kemik iliği incelemelerinde megakaryosit sayısının normal veya artmış bulunması, trombositopeninin kemik iliği baskılanmasından ziyade periferik trombosit yıkımının artmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca VPA’nın trombosit membranı üzerine doğrudan toksik etki göstererek malondialdehit üretimini azaltması, trombosit bütünlüğünü ve yaşam süresini olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte VPA’nın, fibrinojen bağlanması azalması ve P-selektin ekspresyonunun artması yoluyla trombosit agregasyonunu bozarak trombosit disfonksiyonuna neden olduğu, bu etkinin araşidonik asit yolu ve siklooksijenaz

aktivitesinin inhibisyonu sonucu tromboksan A sentezinin azalması ve ATP salınımının bozulması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (21).

Veri analizi ile gerçekleştirilen bu çalışmada, platelet ve lenfosit sayılarının oranlanmasıyla hesaplanan PLO, VPA düzeyi >100 mg/L olan grupta diğer iki gruba kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Literatürde antiepileptik ilaç kullanan bireylerde PLO oranını inceleyen tek çalışma olan Çağ ve arkadaşlarının çalışmasında, 17 karbamazepin, 21 VPA ve 22 levetirasetam kullanan hasta grubu 40 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış; bu çalışmanın aksine PLO açısından anlamlı fark saptanmamıştır (14). VPA kullanan hastalarda PLO'yu özel olarak değerlendiren başka bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Epilepsi hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı ve PLO oranlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise PLO'nun epilepsi hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir; ancak bu çalışmada hastaların yalnızca VPA değil farklı tedavi modaliteleri de kullandığı belirtilmiştir (22). Hosseini ve arkadaşları, PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında yaptıkları taramada, NLO epilepsi hastaları ile sağlıklı bireyleri ayırt etmede tanısıl bir değere sahip olmadığını öne sürmüşlerdir (23). Bu çalışmada da VPA düzeylerine göre üç gruba ayrılarak yapılan NLO analizinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada nötrofil, monosit ve lenfosit sayıları kullanılarak hesaplanan SIRI açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Literatürde SIRI indeksinin epilepsi hastalarında değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlanmamış olup, bu açıdan elde edilen bulguların karşılaştırılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Mevcut literatürde SIRI'nin daha çok kanser hastalıklarında prognoz ve mortaliteyi öngörmeye, ayrıca vasküler endotelial hasar ile seyreden romatolojik hastalıklar ve koroner arter hastalıkları gibi klinik durumlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (24–26).

Bu çalışmada SII ve PIV değerleri üç farklı VPA doz grubunda karşılaştırıldığında, toksik doz grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Literatürde SII ve PIV oranlarını VPA düzeyleri ile birlikte değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönüyle, VPA düzeylerine göre gruplandırılarak kurgulanan bu çalışma, SII ve PIV oranlarının toksik VPA düzeyleri ile ilişkisini ilk kez ortaya koymaktadır. Bu oranların laboratuvar bilgi sistemlerine entegre edilmesi, özellikle VPA'nın toksik dozlarının öngörülmesinde laboratuvar uzmanları ve klinisyenler için yol gösterici olabilir.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif tasarım nedeniyle preanalitik evreye ait olası hatalar değerlendirilememiştir. Hastaların ayrıntılı nörolojik muayene kayıtlarına ulaşamadığından eşlik eden ilaç kullanımları ve olası ilaç-düze etkileşimleri değerlendirilememiştir. Ayrıca C-reaktif protein (CRP) düzeyleri rutin olarak istenmediğinden inflamasyonun katkısı doğrudan analiz edilememiştir.

Özellikle kırsal bölgelerde yaşayan, ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına erişimde ekonomik ve fiziksel güçlükler yaşayan ancak birinci basamak sağlık hizmetlerine ulaşabilen VPA kullanan hastalarda, basit hemogram testleri aracılığıyla ilaç düzey takibinin kolaylaştırılması mümkün olabilir. Büyük veri analizleri ile elde edilen anlamlı ilişkilerin, sağlık sistemlerinde giderek artan veri yükünün etkin şekilde işlenmesi ve hasta ile sağlık çalışanlarının yararına kullanılması açısından kaçınılmaz olduğu düşünülmektedir (27).

Çıkar çatışması: Yazarların beyan edecekleri herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek: Bu araştırma için herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Neligan A, Adan G, Nevitt SJ, et al. Prognosis of adults and children following a first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):CD013847.
2. Fine A, Wirrell EC. Seizures in children. *Pediatr Rev*. 2020;41(7):321-347.
3. Nickels K, Joshi C. Pediatric epilepsy management: special considerations. *Semin Neurol*. 2025;45(2):189-197.
4. Ethemoglu Ö. Erişkin epilepsi hastalarında insülin direnci ve obezitenin değerlendirilmesi. *Harran Üniv Tıp Fak Derg*. 2018;15(2):55-58.
5. Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, Abdulla F, Al Baradie R, Alonso Vanegas M, et al. Updated classification of epileptic seizures: position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2025; Epub ahead of print.
6. Toledo M, Mostacci B, Bosak M, Jedrzejczak J, Thomas RH, Salas-Puig J, et al. Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy. *J Neurol*. 2021;268(8):2735-2748.
7. Liang T, Lin C, Ning H, Qin F, Zhang B, Zhao Y, et al. Pre-treatment risk predictors of valproic acid-induced dyslipidemia in pediatric patients with epilepsy. *Front Pharmacol*. 2024;15:1349045.
8. Kadam R, Palkar M, Pingili RB. Mechanisms involved in the valproic acid-induced hepatotoxicity: a comprehensive review. *Toxicol Mech Methods*. 2025;35(6):565-580.
9. Nava-Mateos JJ, Roiz-Rey P, Díaz Álvarez-Mediavilla J, Cebrián-Novella D, Gómez-Del Olmo V, Ceberio-Hualde L. Treatment of encephalopathy by means of valproic acid with carglumic acid: two case reports and a review of the literature. *Rev Neurol*. 2017;65(9):409-414.
10. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs: best practice guidelines for therapeutic drug monitoring. *Epilepsia*. 2008;49(7):1239-1276.
11. Şahin S, Kamaşak T, Acar Arslan E, Durgut BD, Cansu A. Epilepsili çocuklarda antiepileptik ilaçların tam kan sayımı üzerine etkileri. *Turkish J Pediatr Dis*. 2019;13(6):429-434.
12. Bartels M, van Solinge WW, den Breeijen HJ, Bierings MB, Coffey PJ, Egberts TC. Valproic acid treatment is associated with altered leukocyte subset development. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(6):832-834.
13. Popović G, Rakočević S, Čolić M, Kozić L, Drakul M, Mališ V, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of valproate and carbamazepine. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2025;47(4):553-562.
14. İlhan Çağ, Altun Y, Altunışık E. Do antiepileptic drugs have any effect on neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio? *Med Sci Discov*. 2019;6(4):76-81.
15. Lin F, Zhang LP, Xie SY, Huang HY, Chen XY, Jiang TC, et al. Pan-immune-inflammation value: a new prognostic index in operative breast cancer. *Front Oncol*. 2022;12:830138.
16. Bolayır A. Evaluation of monocyte/lymphocyte, neutrophil/lymphocyte, and platelet/lymphocyte ratios in patients with temporal lobe epilepsy. *Arch Epilepsy*. 2022;28(1):29-34.
17. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-2):e1.
18. Kumar R, Vidaurre J, Gedela S. Valproic acid-induced coagulopathy. *Pediatr Neurol*. 2019;98:25-30.
19. Buoli M, Serati M, Botturi A, Altamura AC. The risk of thrombocytopenia during valproic acid therapy. *Drugs R D*. 2018;18(1):1-5.
20. Delgado MR, Riela AR, Mills J, Browne R, Roach ES. Thrombocytopenia secondary to high valproate levels in children with epilepsy. *J Child Neurol*. 1994;9(3):311-314.
21. Olaizola I, Brodde MF, Kehrel BE, Evers S. The impact of levetiracetam and valproate on platelet functions. *J Clin Med*. 2023;12(3):933.
22. Aslan A, Çevik E. Critical analysis of blood parameters in epilepsy patients. *Ann Clin Anal Med*. 2020;11(3):193-196.
23. Hosseini S, Mofrad AME, Mokarian P, Nourigheimasi S, Azarhomayoun A, Khanzadeh S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in epilepsy: a systematic review. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:4973996.
24. Han J, Yang L, Lou Z, Zhu Y. Association between systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index in acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol*. 2023;26(5):655-662.
25. Wu Q, Zhao H. Prognostic role of pretreatment systemic inflammation response index in gastric cancer. *World J Surg Oncol*. 2024;20(1):333.
26. Jiang Y, Zhou L. Prognostic value of systemic inflammation response index in patients with glioma. *Front Immunol*. 2025;16:1576845.
27. Qiao H, Chen Y, Qian C, et al. Clinical data mining: challenges, opportunities, and recommendations for translational applications. *J Transl Med*. 2024;22:185.