



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**LEVATİRESETAM MONOTERAPİSİ ALAN EPİLEPTİK ÇOCUK VE  
ERGENLERDE TAM KAN SAYIMI, LENFOSİT ALT GRUPLARI VE  
İMMUNGLOBULİN SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Pınar KİPER MISIRLIOĞLU**

**ADANA, 2016**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**LEVATİRESETAM MONOTERAPİSİ ALAN EPİLEPTİK ÇOCUK VE  
ERGENLERDE TAM KAN SAYIMI, LENFOSİT ALT GRUPLARI VE  
İMMUNGLOBULİN SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Pınar KİPER MISIRLIOĞLU**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. İlknur EROL**

**ADANA, 2016**

## TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yolumu aydınlatan, tez yazım sürecimin her aşamasında tecrübeleri, akademik birikimi ve manevi desteği ile yanımda olan, vicdanını, doktorluğunu ve çalışma disiplini örnek aldığım çok değerli tez hocam sayın Prof. Dr. İlknur Erol'a,

Pediyatri eğitimimin ilk gününden son gününe kadar hayatın her alanında okumanın, insan olarak ve doktor olarak bireysel gelişim ile mesleki hayatta dikkatli olmanın önemini vurgulayan, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam sayın Prof. Dr. Aytül Noyan'a,

Öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum, bilgi birikimini ve tecrübelerini her fırsatta bizimle paylaşan, eğitimim de büyük katkısı olan çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Faik Sarıalioğlu'na,

Bize her zaman arkadaş gibi yaklaşan, eleştirilerinden faydalandığım değerli hocalarıma,

Birlikte çalıştığımız süre boyunca her türlü desteği ile yanımda olan ve her zaman yanımda olacağını bildiğim sevgili Uzm. Dr. Tülin Savaş'a

Ağabey, abla gibi çalıştığımız, klinik anlamda onlardan çok şey öğrendiğim başta Uzm. Dr. Yasemin Özkale olmak üzere tüm uzman ağabey ve ablalarıma,

Pediyatri'nin keyfini ve zorluklarını birlikte yaşadığımız çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Tezin oluşmasında katkılarını esirgemeyen biyoistatistik uzmanı sayın Çağla Sarıtürk'e,

Tezimin başlangıç aşamasından son aşamasına kadar her türlü bilgi birikimi ve fikirleri ile destek olan sayın Doç. Dr. İlknur Kozanoğlu'na ve zahmetli laboratuvar çalışmalarında katkısı büyük olan Hematoloji Laboratuvarı Akım Sitometri Operatörü Sayın Gülşah Ünver'e,

Tez çalışmam sırasında ki destekleri için Pediyatrik Nöroloji polikliniğinden mesai arkadaşlarım Dr. Serkan Yıldırım, yardımcı sağlık personeli Ayşe Taban ve Yeliz Aydın'a,

Çalışmamız için gerekli olan monoklonal antikorları Bectan Dickson (BD) firmasından temin etmemize maddi katkıda bulunan Sanovel firmasına ve değerli yöneticilerine,

Bu değerli mesleği edinmemde rolleri büyük olan, hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini arkamda hissettiğim ve benimle gurur duyduklarını her fırsatta dile getiren sevgili babam, annem, abim ve kardeşime, hayatımızın en zor dönemlerinden biri olan asistanlık dönemimde manevi desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim ve ikinci aileme,

Teřekkür ederim



## ÖZET

### **Levatiresetam Monoterapisi Alan Epileptik Çocuk ve Ergenlerde Tam Kan Sayımı, Lenfosit Alt Grupları ve İmmünglobulin Seviyelerinin İncelenmesi**

Epilepsi çocuk ve ergenlerde sık görülen ciddi nörolojik problemlerden biri olup, toplumun %1-3'ünü etkilemektedir. Levatirasetam geniş spektrumlu, yeni jenerasyon, etkinliği ve tolerabilitesi çocuk ve ergenlerde gösterilmiş antiepileptik bir ilaçtır. Levatiresetam kullanan hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığının arttığı ve artmış enfeksiyon riskinin lenfopeni, lökopeni, hümorale ve hücresele immünitede ki değışiklikler ile açıklanabileceğine dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı epilepsi tanılı çocuk ve ergenlerde levatiresetam monoterapisinin interiktal dönemde tam kan sayımı parametreleri, immünglobulin seviyeleri ve lenfosit alt grupları üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya toplam 31 epilepsi tanılı çocuk ve ergen (23'ü jeneralize, 8'i fokal nöbet; yaş aralığı 4-16 yaş; ortalama  $8,82 \pm 3,92$  yaş) ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 43 kontrol dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu son bir ay ile bir yıl içinde geçirmiş olduğu enfeksiyon sıklığı ve çeşidi açısından sorgulanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda tam kan sayımı parametreleri (hemoglobine, lenfosit, lökosit, nötrofil ve trombosit), lenfosit alt grupları ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD4/CD8$  oranı,  $CD19^+$ ,  $CD56^+$ , NKT hücreleri ve T regülatuar hücreleri) ve immünglobulin seviyeleri (IgA, IgG, IgM ve IgE) ölçülmüştür.

Hasta ve kontrol grubu arasında son bir ay ile son bir yıl içinde geçirilmiş enfeksiyon sıklığı ve çeşidi açısından fark gözlenmemiştir. Her iki grupta da tam kan sayımı parametreleri, lenfosit alt grupları ve immünglobulin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Epilepsi grubunda fokal ve jeneralize nöbetleri olan hastaların tam kan sayımı ve immünglobulin seviyeleri arasında fark bulunmazken, lenfosit alt grupları arasında  $CD4/CD8$  oranının fokal nöbetleri olan hastalarda anlamlı düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,006$ ).

Sonuç olarak bu çalışma epileptik çocuk ve ergenlerde levatiresetam monoterapisinin interiktal dönemde tam kan sayımı, hümorale ve hücresele immünite üzerine etkisinin birlikte incelendiği ilk çalışmadır. Bu çalışmada epileptik çocuk ve ergenlerde levatiresetam monoterapisinin interiktal dönemde enfeksiyon sıklığını arttırmadığı, hümorale ve hücresele immün sistem üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** epilepsi, levatiresetam, çocuk ve ergen, hücresele ve hümorale immün sistem

## ABSTRACT

### **Effect of Levatirecetam Monotherapy on Complete Blood Count, Immunoglobulin Levels and Lymphocyte Subsets in Children and Adolescents with Epilepsy.**

Epilepsy is one of the most serious neurological condition in children and adolescents that affects 1-3% of the population. Levatirecetam is broad-spectrum, new generation antiepileptic drug that was shown to be effective and well-tolerated in children and adolescents. There are limited number of studies that report increased incidence of upper respiratory tract infection in patients on levatirecetam treatment which explained by leukopenia, lymphopenia and changes in humoral or cellular immunity. The aim of this study is to investigate the effects of levatirecetam monotherapy on complete blood count parameters, immunoglobulin levels and lymphocyte subsets in children and adolescents with epilepsy.

A total of 31 children and adolescents with epilepsy (23 generalized, 8 focal seizures; age range, 4-16 years; mean,  $8,82 \pm 3,92$ ) and 43 aged- and sex- matched controls were included in the study. All the patients were investigated for frequency and types of infections in the past month and past year. Complete blood count parameters (haemoglobin, lymphocyte, leukocyte, neutrophil, platelet), immunoglobulin levels (IgA, IgM, IgG, IgE) and lymphocyte subsets (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 ratio, CD19, CD56, NKT cells and Treg cells) were measured in patients with epilepsy and those in controls.

Both groups were similar in terms of frequency and types of infections in the past month and past year. There were no significant differences in complete blood count parameters, lymphocyte subsets, and immunoglobulin levels between patients with epilepsy and those in controls. In the epilepsy group, while complete blood count parameters and immunoglobulin levels were similar in patients with focal and generalized seizure, CD4/CD8 ratio was significantly lower in patients with focal seizure ( $p=0,006$ ).

In conclusion, this is the first study which evaluate the effect of levatirecetam monotherapy both on complete blood count, humoral and cellular immunity during interictal period in children and adolescents with epilepsy. It was shown that levatirecetam monotherapy did not increase the incidence of infection and there were no significant effects on humoral or cellular immune system in epileptic children and adolescents.

**Keywords:** epilepsy, levatirecetam, adolescent and children, cellular and humoral immunity

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜRLER.....	I
ÖZET .....	III
ABSTRACT .....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
KISALTMA ve SİMGELER DİZİNİ .....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Epilepsi .....	2
2.1.1. Epilepsi Hastalığının Tanımı .....	2
2.1.2. Epilepsi Hastalığının Epidemiyolojisi.....	2
2.1.3. Epilepsi Hastalığının Etiyopatogenezi .....	3
2.1.4. Epilepsi Hastalığının Sınıflandırılması.....	3
2.1.5. Epilepsi Hastalığının Tedavisi .....	11
2.1.5.1. Levetirasetam.....	12
2.1.5.2. Levatiresetamın Metabolizması ve Doz Uygulaması.....	14
2.1.5.3. Levatiresetamın Farmakokinetiği.....	15
2.1.5.4. Levatiresetamın Diğer İlaçlar ile Etkileşimleri.....	15
2.1.5.5. Levetirasetam Tedavisinin Etkinliği.....	16
2.1.5.6. Levatiresetamın 0-28 günlük Hastalarda Kullanımı.....	17
2.1.5.7. Levatiresetamın Yan Etkisi .....	18
2.2. İmmün Sistem .....	18
2.2.1. Doğal İmmünite .....	19

2.2.2. Kazanılmış İmmünite .....	20
2.2.3. Lenfositler .....	21
2.2.3.1. B Lenfositler .....	22
2.2.3.2. T Lenfositler .....	23
2.2.3.3. Yardımcı T Lenfositler .....	25
2.2.3.4. Supresör T Lenfositler .....	26
2.2.3.5. Regülatuar T Lenfositler (Treg).....	27
2.2.3.6. Doğal Öldürücü Hücreler (NK Hücreleri) .....	28
2.2.3.7. Akım Sitometri.....	28
2.2.4. İmmünglobulinler .....	30
2.2.4.1. İmmünglobulin G .....	31
2.2.4.2. İmmünglobulin M.....	31
2.2.4.3. İmmünglobulin A.....	311
2.2.4.4. İmmünglobulin D.....	322
2.2.4.5. İmmünglobulin E.....	32
2.3. Epilepsi, Anti Epileptik İlaçlar ve İmmün Sistem .....	33
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	34
3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi.....	34
3.2. Çalışma Grubu.....	34
3.3. Tam Kan Sayımı ve Akım Sitometri Metodu .....	35
3.4. Lenfosit Alt Grupları Analizi İçin Çalışma Planı.....	36
3.5. Regülatuar T Lenfosit Analizi için Çalışma Prosedürü.....	37
3.6. Lenfosit Alt Grupları Analizi .....	38
3.7. Regülatuar T Lenfosit Hücre Analizi .....	38
3.8. İmmünglobulinlerin Çalışma Yöntemi.....	41
3.9. İstatistiksel Metod ve Örneklem Hesabı.....	42



<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>44</b>
<b>4.1. Çalışma Grubunun Özellikleri.....</b>	<b>44</b>
<b>4.2. Epilepsi Grubunun Özellikleri .....</b>	<b>44</b>
<b>4.2.1. Levatiresetam Kullanımı ile Enfeksiyon Arasındaki İlişki .....</b>	<b>46</b>
<b>4.2.2. Fokal ve Jeneralize Nöbeti Olan Hastaların Değerlendirilmesi.....</b>	<b>46</b>
<b>4.2.3. Genetik, Yapısal/Metabolik ve Nedeni Bilinmeyen Epilepsisi Olan Hastaların Değerlendirmesi.....</b>	<b>49</b>
<b>4.3. Levatiresetam Kullanan Hastalar ve Kontrol Grubunun Enfeksiyon Geçirme Sıklığı .....</b>	<b>53</b>
<b>4.4. Levatiresetam Kullanan Hastalar ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Değerlendirilmesi.....</b>	<b>54</b>
<b>4.5. Levatiresetam Kullanan Hastalar ve Kontrol Grubunun İmmünglobulin Seviyelerinin Değerlendirilmesi.....</b>	<b>54</b>
<b>4.6. Levatiresetam Kullanan Hastalar ve Kontrol Grubunun Lenfosit Alt Grubunun Değerlendirilmesi .....</b>	<b>54</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>59</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>71</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>73</b>

## KISALTMA ve SİMGELER DİZİNİ

<b>µl</b>	: Mikrolitre
<b>Ab</b>	: Antikor
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>AEİ</b>	: Antiepileptik İlaçlar
<b>Ag</b>	: Antijen
<b>ASH</b>	: Antijen Sunan Hücreler
<b>ASYE</b>	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
<b>BD</b>	: Bectan Dickson
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CD</b>	: Başkalaşma Kümesi- Cluster Differentiation
<b>CrCL</b>	: Kreatinin Klirensi
<b>CYP450</b>	: Sitokrom p450
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>FDA</b>	: Gıda ve İlaç Kurumu-Food and Drug Administration
<b>FK</b>	: Febril Konvülsiyon
<b>FoxP3</b>	: Transkripsiyon Faktörü, Forkhead/Winged-Helix Transcription Factor box P3
<b>FSM</b>	: Flow Sitometri- Akım Sitometri
<b>g</b>	: Merkez kaç kuvveti
<b>GABA</b>	: Gama Amino Bütirik Asit
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit, Makrofaj- Koloni Stimule Edici Faktör
<b>Ig</b>	: İmmunglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>ILAE</b>	: Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik 'International League Against Epilepsy'

<b>IV</b>	: İntrevenöz
<b>iTreg</b>	: İndüklenmiş (İnduced) Regülatör T Lenfositler
<b>K</b>	: Potasyum
<b>KBZ</b>	: Karbamazepin
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>LEV</b>	: Levatiresetam
<b>mg</b>	: Miligram
<b>MHC</b>	: Major Histokompatibilite Kompleksi
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>NK</b>	: Natural Killer - Doğal Öldürücü
<b>NKT</b>	: Natural Killer + T lenfosit
<b>nTreg</b>	: Natural Regülatuar T Lenfositler
<b>PBS</b>	: Fosfat Buffer Salın
<b>sn</b>	: Saniye
<b>SS</b>	: Side Scatter
<b>SV2A</b>	: Sinaptik Vezikül Proteini
<b>Th</b>	: Helper T lenfosit
<b>THR</b>	: T Hücre Reseptörü
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrotizan Faktör
<b>Treg</b>	: Regülatuar T Lenfositler
<b>Ts</b>	: Sitotoksik T lenfosit
<b>UK-SPC</b>	: Birleşik Krallık - Güvenlik Sertifikası 'United Kingdom-Supplementary Protection Certificates'
<b>US FDA</b>	: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi 'United States Food and Drug Administration'

**ÜSYE** : Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

**VPA** : Valproik Asit



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Levatiresetam formülü .....	12
Şekil 2.2.1. Doğal Bağışıklık ve Kazanılmış Bağışıklık .....	19
Şekil 2.2.2. Hümorale ve Hücrele İmmünite .....	21
Şekil 2.2.3. Periferik Dolaşımında ki Lenfositler ve Görevleri.....	24
Şekil 2.2.4. Mikropların CD4 <sup>+</sup> ve CD8 <sup>+</sup> T Hücrelerce Tanınmasında MHC İlişkili Antijen Sunumunun Rolü .....	26
Şekil 2.2.5. Akım Sitometri Cihazı ve Çalışma Prensibi .....	29
Şekil 3.1. Kontrol Grubu Lenfosit Alt Grupları Analizi Grafikle Anlatım Örneği .....	40
Şekil 3.2. Kontrol Grubu Treg Hücre Analizi Grafikle Anlatım Örneği.....	41
Şekil 4.1. Hasta Grubu Lenfosit Alt Grupları Analizi Grafikle Anlatım Örneği.....	57
Şekil 4.2. Hasta Grubu Treg Hücre Analizi Grafikle Anlatım Örneği .....	58

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo No</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Epileptik Nöbetlerin Klasifikasyonu (ILAE 1981) .....	5
<b>Tablo 2.2.</b> Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (ILAE 1989).....	6
<b>Tablo 2.3.</b> Epileptik Nöbetlerin Klasifikasyonu (ILAE 2010) .....	8
<b>Tablo 2.4.</b> Nöbet esnasında bilinçte ki kötüleşme derecesine bağlı olarak fokal nöbetlerin tanımlamaları.....	8
<b>Tablo 2.5.</b> Etyolojisine göre epilepsiler .....	9
<b>Tablo 2.6.</b> Elektroklinik sendromlar ve diğer epilepsiler (ILAE 2010).....	10
<b>Tablo 3.1.</b> Akım Sitometri ile Lenfosit Alt Grupları Analizinde Kullanılan Antikorların Renk, Klon ve Miktarı .....	37
<b>Tablo 3.2.</b> Akım Sitometri ile T Regülatör Hücre Analizinde Kullanılan Antikorların Renk, Klon ve Miktarı.....	38
<b>Tablo 3.3.</b> Lenfosit Alt Gruplarının Yaşlara Göre Ortalama Değerleri.....	39
<b>Tablo 3.4.</b> İmmünglobulinlerin Yaşlara ve Cinsiyete Göre Normal Değerleri.....	43
<b>Tablo 4.1.</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri .....	44
<b>Tablo 4.2.</b> Epilepsi Nöbetlerinin Klasifikasyonu (ILAE 2010).....	45
<b>Tablo 4.3.</b> Epilepsi Hastalarının Etyolojisine Göre Sınıflandırılması (ILAE 2010).....	45
<b>Tablo 4.4.</b> Epilepsi Hastalarının Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsiler Açısından Sınıflandırılması (ILAE 2010) .....	45
<b>Tablo 4.5.</b> Levatiresetam Tedavisinin Kullanım Süresi, Başlangıç ve Son Dozu .....	45
<b>Tablo 4.6.</b> Levatiresetam Kullanım Süresi, Tedavi Başlangıç ve Son Doz ile Son Bir Yıl İçinde Enfeksiyon Geçirme Sıklığı Arasındaki İlişki.....	46
<b>Tablo 4.7.</b> Fokal ve Jeneralize Nöbeti Olan Hastaların Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	47
<b>Tablo 4.8.</b> Fokal ve Jeneralize Nöbeti Olan Hastaların İmmünglobulin Seviyeleri Değerlendirilmesinin Karşılaştırılması.....	48

<b>Tablo 4.9.</b> Fokal ve Jeneralize Nöbeti Olan Hastaların Lenfosit Alt Grubu Değerlendirilmelerinin Karşılaştırılması .....	49
<b>Tablo 4.10.</b> Genetik, Yapısal/Metabolik ve Nedeni Bilinmeyen Epilepsisi Olan Hastaların Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	50
<b>Tablo 4.11.</b> Genetik, Yapısal/Metabolik ve Nedeni Bilinmeyen Epilepsisi Olan Hastaların İmmünglobulin Seviyeleri Değerlendirilmesi.....	51
<b>Tablo 4.12.</b> Genetik, Yapısal/Metabolik ve Nedeni Bilinmeyen Epilepsisi Olan Hastaların Lenfosit Alt Grubu Değerlendirilmesi .....	52
<b>Tablo 4.13.</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Son Bir Ay İçinde Geçirmiş Olduğu Enfeksiyon Çeşitleri .....	53
<b>Tablo 4.14.</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Son Bir Yıl İçinde Geçirmiş Olduğu Enfeksiyon Sıklığı .....	53
<b>Tablo 4.15.</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....	55
<b>Tablo 4.16.</b> Hasta ve Kontrol Grubunun İmmünglobulin Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....	55
<b>Tablo 4.17.</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Lenfosit Alt Gruplarının Değerlendirilmesi.....	56
<b>Tablo 4.18.</b> Hasta ve Kontrol Gruplarının CD4CD25foxP3 % Oranı ve Mikrolitredeki Hücre Sayısının Değerlendirilmesi .....	56

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi çocuk ve ergenlerde sık görülen ciddi nörolojik problemlerden biri olup, toplumun %1-3'ünü etkilemektedir. Antiepileptik ilaçların (AEİ) bu yaş grubunda sık kullanılmasına rağmen çocuklar üzerindeki etkinlik ve güvenilirliği net bilinmemektedir. Kullanılmakta olan 34 çeşit AEİ'nin sadece 13'ünün çocuklar için Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration/FDA) onayı bulunmaktadır (1). Levetirasetam geniş spektrumlu, yeni jenerasyon, etkinliği ve tolerabilitesi çocuk ve erişkin hastalarda gösterilmiş bir AEİ'tir (2). 1999 yılında parsiyel epilepsisi olan erişkinlerde kullanılmak üzere, 2004 yılında parsiyel nöbet öyküsü olan 4 yaş altındaki çocuklarda kombine tedavi de kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. 2012 yılında ise bir aydan büyük çocuklarda kombine tedavi de kullanılmak üzere FDA onayı almıştır (1).

Epileptik hastalarda AEİ kullanımının immünolojik sistem üzerine etkisi olduğu bildirilmiştir ve çeşitli klinik çalışmalar levatiresetam tedavisi altındaki epileptik hastalarda nedeni açıklanamayan farenjit ve rinit gibi hastalıklarda artış olduğunu göstermiştir (2, 3). Levatiresetam monoterapisi alan çocuklarda lenfosit sayısında düşme olduğunu gösteren ve artmış enfeksiyon riskinin lenfopeni ile ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (3, 4). Başka bazı çalışmalar ise levatiresetam tedavisinin immün sistemin antiviral fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir (5).

Bu çalışma epilepsi tanılı çocuk ve ergenlerde levatiresetam monoterapisinin interiktal dönemde tam kan sayımı, immünglobulin seviyeleri ve lenfosit alt grupları üzerine etkisi araştırılmak üzere planlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epilepsi**

#### **2.1.1. Epilepsi Hastalığının Tanımı**

Epileptik nöbet; merkezi sinir sistemi (MSS)'nde belirli bir işlevi olan nöron topluluğunun artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hipereksitabilite) kaynaklanan ani ve anormal deşarj sonucu ortaya çıkan ve bu nöronların somatik ve/veya psişik işlevleri ile ilgili geçici ve yineleyici bozuklukları olarak tanımlanan serebral bir disfonksiyondur. Epileptik nöbetler değişik derecelerde stres ve uyarana maruz kalan epileptik olmayan hastalarda da oluşabilir, bu nedenle tek bir nöbet ya da kolaylaştırıcı faktör ile uyarılan nöbetler epilepsi tanısı almamalıdır. "Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik" (International League Against Epilepsy; ILAE ) aralarında en az 24 saat olmak üzere, en az iki tetiklenmemiş nöbetin olması durumunu epilepsi olarak tanımlamaktadır (6, 7).

#### **2.1.2. Epilepsi Hastalığının Epidemiyolojisi**

Epilepsi çocukluk ve ergenlik çağında en sık, erişkinlerde ise beyin damar hastalıklarının ardından ikinci sıklıkta rastlanan nörolojik hastalık olarak tanımlanmaktadır. Doğumdan 20 yaşına kadar olan zaman diliminde epilepsinin ortaya çıkma riski yaklaşık % 1 civarında olup, bu oran 75 yaşında % 3'e kadar çıkmaktadır. Yani epilepsinin insidansı hayatın ilk yılı içinde ve 65 yaşından sonra iki kez pik yapmaktadır. Bütün nöbetlerin yaklaşık % 75'i 20 yaş altında görülürken, en yüksek insidans 10 yaş altındadır (8-10). Gelişmiş ülkeler de epilepsi prevalansı 6/1000 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranın 18.5/1000 olduğu görülmüştür (9). Epilepsi insidans ve prevalans değerleri görüldüğü gibi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında bir takım farklılıklar göstermekte ve genel olarak gelişmekte olan ülkelerde epilepsi görülme sıklığı daha yüksek olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde sağlık ile ilgili alt yapı yetersizlikleri, semptomatik ve perinatal sebeplere bağlı epilepsi oranlarında artışa yol açmaktadır (8).

Ülkemizden epilepsi prevalansı ile ilgili yapılmış olan çalışma sayısı sınırlıdır. Serdaroęlu ve arkadaşları 0-16 yaş grubunda epilepsi prevalansını 8/1000 olarak bildirmişlerdir. Trabzon ilinde ise 15 yaş üzeri aktif epilepsi prevalansı 5.3/1000, inaktif epilepsi prevalansı ise 1.14/1000 olarak bildirilmiştir (11).

### **2.1.3. Epilepsi Hastalığının Etiyopatogenezi**

Beynin fonksiyonel aktivitesi uyarılma ve inhibisyon arasındaki karşılıklı etkileşiminin sonucunda ortaya çıkar (12, 13). Beyinde uyarıcı ve inhibe edici mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması nöronal uyarılabilirlikte meydana gelen artış sonucu epileptogeneze yol açan mekanizmaların tetiklenmesine yol açabilir. Epilepsi hem uyarıcı hem de inhibe edici sinaptik girişlerdeki değişimlerin sonucu olarak meydana gelmektedir (14).

Normal nöronal fonksiyonlar için gerekli olan çeşitli iyon kanalları, nöronlara farklı eşik değerleri, uyarılabilirlik özellikleri ve ateşleme modelleri sağlar. Voltaj kapılı sodyum (Na), potasyum (K) ve kalsiyum (Ca) gibi kanallar, zar üzerinde fonksiyonel olarak önemli alanları paylaşır. Bir nöronun sinaptik girişe nasıl yanıt vereceği, o hücrenin bütünleştirme ve ateşleme zonundaki farklı tip voltaj kapılı kanalların oranları ile belirlenir. Hücre zar uyarılabilirliğindeki oynamalar voltaj kapılı iletide meydana gelen değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkar (15-17). Voltaj bağımlı iyon kanalları, presinaptik, postsinaptik reseptörler ve diğer düzenleyici mekanizmalar, intrakortikal bağlantılar ve nöronal ağın uyarılabilirliğini düzenlemek için diğer yapısal değişkenler ile ilişki kurarak nöronal aktivasyonu ve inhibisyonu kontrol altında tutmaya çalışır. Ancak, aşırı nöronal uyarılmanın ortaya çıkardığı epileptiform aktivite durumunda bu kontrol kaybolur. Uyarılma ve inhibisyon dengesini bozan herhangi bir değişiklik, potansiyel bir epileptogenik mekanizma olarak tanımlanır. Nöronal uyarılmanın artması sonucu ortaya çıkan nöbetlerin tetiklenmesi, senkronizasyonu, yayılması ve sonlandırılması için gerekli sinaptik, sinaps dışı ve hücre içi mekanizmaların birbiriyle ilişkili olduğu bilinmektedir (18-20). Nöronal elektriksel aktivitenin başlıca glutamat ve gama amino bütirik asit (GABA) olmak üzere birçok nörotransmitter veya nöromodülatör tarafından da düzenlendiği ve bu düzenleyici maddelerin iyon kanalları üzerine etki yaparak başta nöronal uyarılabilirlik ve inhibisyon olmak üzere birçok nöronal özelliği ve aktiviteyi değiştirebildiği de bilinmektedir (21, 22).

### **2.1.4. Epilepsi Hastalığının Sınıflandırılması**

Epilepsi yeni tanımlandığında sınıflandırma, yaş, cins, nöbet özellikleri ile sınırlıyken, sonraki 50 yılda elektroensefaloграфи (EEG) ve görüntüleme olanaklarının artması, insan genom çalışmaları ve bazı epilepsi sendromlarının genlerle ilişkisinin

saptanması nedeni ile sınıflandırmada ve terminolojide değişiklikler yapılmıştır. İlaç tedavisinin, nöbet tipine ve sendromuna uygun verilmesi gerektiğinden epileptik fenomenleri sınıflandırmak önemlidir. Bununla birlikte değişik epilepsilerin birçok yönünü kapsayacak tek bir düzenleme yoktur. Tekrarlayan nöbetlerle karakterli ve epilepsiyi kapsayan birçok kronik hastalık olduğu için epileptik nöbet tiplerinin ampirik olarak sınıflandırılması gerekliliği ile, ilk kez 1969 yılında uluslararası epilepsi uzmanları toplanmış ve epileptik nöbetlerin sınıflandırılma çalışmaları başlamıştır (23). Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik (ILAE) sınıflama komisyonunun uzun yıllar süren çalışmaları sonucunda 1969 sınıflaması yeniden gözden geçirilerek 1981 yılında Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik Sınıflaması yayınlanmıştır (Tablo 2.1). Bu sınıflandırmada nöbetler sadece iki kriter temelinde gruplandırılmaktadır; nöbetin klinik özellikleri ve EEG özellikleri. Parsiyel nöbetler hastanın atak anındaki bilinç durumuna göre basit parsiyel nöbetler ‘bilincin korunduğu’ ve kompleks parsiyel nöbetler ‘bilincin kaybolduğu’ olarak ayrılmıştır. 1981 sınıflandırılmasında infantil spazmlar jeneralize nöbet grubundan çıkarılmış ve epilepsi sendromu olarak değerlendirilmiştir (24). Bu sınıflandırma bilincin ileri derecede karmaşık bir kavram olması nedeni ile basit ve kompleks ayrımının yapılmasının zor olması, fokal bir nöbetin hızlı yayılımı nedeni ile jeneralize gibi algılanabilmesi, süt çocukluğu ve çocukluk dönemindeki nöbet hastalıklarının tanı ve prognozundaki çok önemli olan yaş faktörünün ihmal edilmiş olması nedeni ile yoğun eleştiriler almıştır (25, 26). Ardından epileptik sendromları şekillendirecek bir sınıflandırma yapmak için çalışmalar yoğunlaştırılmış ve ILAE 1989 yılında epileptik sendromları bir arada toplayan uluslararası epilepsi ve epileptik sendrom sınıflamasını ortaya çıkarmıştır (27, 28) (Tablo 2.2).

1989 sınıflandırmasında parsiyel epilepsiler yerine lokalizasyon ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve epileptik sendromlar tanımı kullanılmış ve bu sendromlar etyolojilerine göre idiopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak tanımlanmıştır. Jeneralize epilepsiler ve sendromlarda hem epilepsi tipine hemde etyolojilerine göre idiopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak tanımlanmıştır (23). Fokal ya da jeneralize olarak gruplandırılmayan epilepsiler ve epileptik sendromlar ise ayrı bir grupta sınıflandırılarak hem jeneralize hem fokal nöbetlerle olanlar ve kesin jeneralize veya fokal özellikleri olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Ayrıca febril konvülsiyon, izole nöbetler veya izole status epileptikus ya da akut metabolik veya toksik olay varlığında olan nöbetler özel duruma bağlı nöbetler başlığı altında sınıflandırılmıştır (23).

**Tablo 2.1. Epileptik Nöbetlerin Klasifikasyonu (ILAE 1981)**

**1-Parsiyel (Fokal, lokal) Nöbetler**

A. Basit parsiyel nöbetler (BPN)

1. Motor semptomlu
  - a. Fokal motor
  - b. Jacksonian
  - c. Versif
  - d. Postural
  - e. Fonotuar
2. Somatosensoryel veya Özel Duyusal Semptomlu
  - a. Somatosensoryel
  - b. Vizuel
  - c. Odituar
  - d. Olfaktor
  - e. Gustator
  - f. Vertijinoz
3. Otonomik Semptomlu
4. Psikik Semptomlu
  - a. Disfazik
  - b. Dismnezi
  - c. Kognitif
  - d. Affektif
  - e. İlluzyonlar
  - f. Yapısal halusinasyonlar

B. Kompleks parsiyel nöbetler (KPN)

1. BPN → Ardından bilinç kaybı
  - a. BPN bulguları şeklinde başlayan
  - b. Otomatizmalarla giden
2. Başlangıçta bilinç kaybı
  - a. Sadece bilinç kaybı olan
  - b. Otomatizmalarla giden

C. Parsiyel Nöbet → Sekonder Jeneralize Nöbet (SjN)

1. BPN şeklinde başlayıp sekonder jeneralize olan
2. KPN şeklinde başlayıp sekonder jeneralize (Sj) olan
3. BPN → KPN → SjN

**2. Jeneralize Nöbetler**

A. Absans Nöbetleri

1. Tipik Absans
  - a. Sadece bilinç kaybı
  - b. Hafif klonik komponentli
  - c. Atonik komponentli
  - d. Tonik komponentli
  - e. Otomatizmalı
  - f. Otonomik komponentli
2. Atipik Absans

B. Miyoklonik Nöbetler

C. Klonik Nöbetler

D. Tonik Nöbetler

E. Tonik-klonik Nöbetler

F. Atonik Nöbetler

**3. Sınıflandırılmayan**

**Tablo 2.2. Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (ILAE 1989)**

---

<b>1.Lokalizasyona bağılı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsi ve sendromlar</b>
<b>1.1 İdiopatik (başlangıç yaşına göre)</b>
-Sentrottemporal dikenli beniyin çocukluk çağı epilepsisi
-Oksipital paroksizmleri olan çocukluk çağı epilepsileri
-Primer okuma epilepsisi
<b>1.2 Semptomatik</b>
-Kronik progresif epilepsi parsiyalis kontinyu (Kojewnikow Sendromu)
-Özel biçimlerde ortaya çıkan nöbetlerle karakterize sendromlar
-Temporal, frontal, parietal, oksipital lob epilepsileri
<b>1.3 Kriptojenik epilepsiler</b>
-Temporal, frontal, parietal, oksipital lob epilepsileri
<b>2.Jeneralize epilepsiler ve sendromlar</b>
<b>2.1 İdiopatik epilepsiler</b>
-Bebeklik dönemi benign miyoklonik epilepsisi
-Çocukluk çağı/Juvenil absans epilepsi
-Uyanıklıkta ortaya çıkan jeneralize tonik-klonik nöbetler
-Özel şekilde ortaya çıkan nöbetler
-Diğer idiyopatik jeneralize epilepsiler
<b>2.2 Kriptojenik veya semptomatik epilepsiler</b>
-West Sendromu (İnfantil spazm)
-Lennox-Gastaut Sendromu
-Miyoklonik astatik nöbetlerle karakterize epilepsiler
-Miyoklonik absansla karakterize epilepsiler
<b>2.3 Semptomatik epilepsiler</b>
<b>2.3.1 Non-spesifik etyolojili</b>
-Erken miyoklonik ensefalopati
-Supresyon burstleri ile giden erken infantil epileptik ensefalopati
-Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
<b>2.3.2 Spesifik nörolojik hastalıklara bağılı epilepsiler</b>
<b>3.Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar</b>
<b>3.1 Hem jeneralize hem fokal olan nöbetler</b>
-Bebeklik dönemi ciddi miyoklonik epilepsi
-Akkiz epileptik afazi(Landau-Kleffner Sendromu)
-Diğer sınıflandırılmayan epilepsiler
<b>3.2.Fokal veya jeneralize görünüşün belirgin olmadığı durumlar</b>
<b>4.Özel duruma bağılı epilepsiler</b>
-Febril konvülsiyonlar
-İzole nöbetler veya status epileptikus
-Akut toksik veya metabolik nedenlere bağılı nöbetler

---

Ancak zaman içerisinde yapılan sınıflandırmaların yeni gelişen klinik bilgiler ve EEG'nin yaygın kullanımı ile yetersiz kalması nedeni ile nöbetlerin klinik ve elektrografik sınıflandırılmasının yeniden düzenlenmesi ihtiyacı doğmuştur ve 1998 yılında Lüders ve arkadaşları tarafından semiyolojik nöbet sınıflaması yapılmıştır. Bu sınıflandırma epileptik nöbetler için yalnızca ıktal klinik semiyolojiye dayanan bir sınıflandırmadır ve nöbet tipi ile özel EEG anomalisi arasında birebir ilişkiye gerek duyulmaması ile avantajlıdır (Semiological Seizure Classification, SSC).

2001 yılında Dr. Engel genel olarak kabul edilmiş nöbet tiplerinin listelenmesi biçiminde ve eskiden var olan ikiye ayırmaya dayalı gruplandırmadan kaçınılan yeni bir sınıflandırma yayınlamıştır (29, 30). Son yıllarda genetik, moleküler biyoloji, video-EEG ve nörogörüntüleme yöntemleri ile ilgili yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen bilgiler ışığında epileptik nöbetler ve epilepsi sınıflaması ILAE tarafından 2010 yılında yeniden düzenlenmiştir. Bu yeni sınıflandırmada epileptik nöbetler ve epilepsiler klinik ve elektrografik özelliklerine, başlangıç yaşına ve etiyolojilerine göre gruplandırılmıştır. Epileptik nöbetler jeneralize, fokal ve sınıflandırılmayanlar olarak tanımlanmıştır (Tablo 2.3.) (31). Yayılımına göre ise nöbetler; tek hemisferde sınırlı kalıyorsa fokal, her iki hemisfere yayılım gösteriyorsa jeneralize, fokal ya da jeneralize olduğuna ait yeterli kanıtın olmadığı epileptik spazm vb. nöbetler ise bilinmeyenler olarak sınıflandırmıştır (32). 2010 sınıflandırılmasında neonatal nöbetler ayrı bir grup olarak sınıflandırılmamıştır. Absans nöbetler sınıflandırılması basitleştirilerek miyoklonik absans ve göz kapağı miyoklonileri ile giden absans olarak gruplandırılmıştır. Spazm tarzı nöbetler ise süt çocukluğu dönemi dışında ve fokal ya da jeneralize epilepsilerde de görüldüğünden epileptik spazm olarak adlandırılmış ve sınıflandırılmayanlar alt grubu içerisine dahil edilmiştir. Bu sınıflandırmada fokal nöbetler basit ve parsiyel olarak ayrılmamış, bilinçte ki değişiklik derecesine göre bilinç değişikliğinin eşlik etmediği, bilinç değişikliğinin eşlik ettiği ve bilateral konvulziv nöbetler biçiminde gruplandırılmıştır.(Tablo 2.4.).

2010 sınıflandırılmasında epilepsiler altta yatan nedene göre genetik, yapısal/metabolik ve bilinmeyen nedenlerle olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2.5.)

Genetik epilepsiler, nöbetlerin ana semptom olduğu, bilinen ya da tahmin edilen genetik bozuklukla ilişkili epilepsiler olarak tanımlanmıştır (Örneğin Dravet sendromunda SCN1A mutasyonu ya da güçlü aile öyküsü gibi). Yapısal/metabolik epilepsiler ise edinsel nedenler (inme, travma, enfeksiyon) ya da kortikal gelişim anomalileri gibi nedenler ile ilişkili epilepsiler olarak tanımlanmıştır. Tuberoskleroz kompleks hastalığı genetik bir hastalık olmasına karşın kortikal gelişimsel anomaliler nedeni ile bu grupta sınıflandırılmıştır. Bilinmeyen nedeni olan grup ise bugün için nedeni bilinmeyen, henüz tanımlanmamış genetik ya da diğer hastalıklar ile ilişkili epilepsiler olarak sınıflandırılmıştır (32).

**Tablo 2.3. Epileptik Nöbetlerin Klasifikasyonu (ILAE 2010)**

**A. Jeneralize nöbetler**

1. Tonik-klonik
2. Absans
  - a. Tipik
  - b. Atipik
  - c. Özel durumlarla olan absans
    - i. Miyoklonik absans
    - ii. Göz kapağı miyoklonisi
3. Miyoklonik
  - a. Miyoklonik
  - b. Miyoklonik tonik
  - c. Miyoklonik atonik
4. Klonik
5. Tonik
6. Atonik

**B. Fokal nöbetler**

**C. Nedeni bilinmeyen**

- Epileptik spazm

**Tablo 2.4. Nöbet<sup>a</sup> esnasında bilinçte ki kötüleşme derecesine bağlı olarak fokal nöbetlerin tanımlamaları**

**Bilinç ve uyanklık halinde bozulma olmaksızın**

Gözlemlenebilir otonomik veya motor komponentler (Bu durum genel olarak basit parsiyel nöbetin içeriği ile uyumludur.)

Fokal, motor ve otonomik terimleri nöbetin klinik prezentasyonuna bağlı olarak tanımlama için yeterli olabilir.

Subjektif olarak duysal veya bilişsel fenomenleri içerebilir. Bu terim 2001'deki kılavuzlarda vurgulanan bir terim olan aura konseptine karşılık gelir.

**Bilinç ve uyanklık halinde bozulma ile birlikte (Bu durum genel olarak kompleks parsiyel nöbetin içeriği ile uyumludur)**

Diskognitif terimi bu konseptin tanımı için kullanılmaktadır.

**Bilateral, konvülfif<sup>b</sup> nöbete dönüşüm** (Tonik, klonik veya tonik ve klonik komponentler içerir). Bu açıklama 'sekonder jeneralize nöbet' kavramının yerini alır.

<sup>a</sup> Kullanımda olan net olarak tariflenen ve önerilen birden çok tanımlama vardır

<sup>b</sup> Konvülfif terimi sözlükte uzanmak terimi olarak kabul edilir, ancak, tıbbın değişik disiplinlerinde kullanılır ve birçok farklı dillere çevrilir. Bu nedenle burda kullanımı uygun bulunmuştur.

## Tablo 2.5. Etyolojisine göre epilepsiler

- 
- **Genetik**
    - Kanalopatiler ve GLUT 1 eksikliği vb. (Bu grup önceki terminolojide idiopatik olarak sınıflandırılmıştı).
  - **Yapısal metabolik**
    - Tuberoskleroz ve kortikal malformasyonlar vb. (bu grup önceki terminolojide genellikle semptomatik olarak sınıflandırılmıştı).
  - **Nedeni bilinmeyenler**
- 

2010 İLAE sınıflandırmasında epilepsiler gruplandırılırken hastalık ve sendrom ayrımı yapılmaksızın her iki teriminde kullanılmasına karar verilmiş ve elektroklinik sendromlar ve diğer epilepsiler başlığı altında sınıflandırılmıştır (32). Elektroklinik sendromlar güçlü gelişimsel ve genetik bileşenleri ve elektroklinik karakteristikleri ile sınıflandırılabilen epilepsileri içermektedir. Elektroklinik sendromlar başlangıç yaşına göre neonatal, süt çocukluğu, çocukluk, ergen/erişkin ve spesifik yaş ilişkisi olmayanlar olarak gruplandırılmıştır (Tablo 2.6.). Buna karşın elektroklinik sendrom tanımlamasını karşılamayan değişik lezyon ya da nedenlere bağlı aynı grup içinde sınıflandırılacak epilepsiler ise belirgin özelliklerine göre kümelenerek sınıflandırılmıştır (Örneğin Rasmussen sendromu ya da Hipokampal skleroz ile ilişkili mesiyal temporal lob epilepsisi) (32). Yapısal-organik nedenler ile ilişkili epilepsiler ise bir diğer alt grubu oluşturmakta olup kortikal malformasyonlar, nörokutan sendromlar, tümör, travma ve enfeksiyon gibi nedenler ile ilişkili epilepsileri içermektedir. Diğer alt gruplar ise vasküler (perinatal yaralanma, inme vb.), nedeni bilinmeyen epilepsiler ve epilepsi olarak tanı almayan epileptik nöbetler (benign neonatal konvülsiyon, febril konvülsiyon) olarak ayrılmıştır. 2010 sınıflandırmasında benign epilepsi olarak tanımlanan grupta davranışsal, kognitif bozukluklar ya da ani ölümler eşlik edebildiği için benign, katastrofik terimi de kötü huylu hastalık çağrışımı yaptığı için bu tanımlamalar çıkarılmıştır. Bu sınıflandırmada her türlü epilepsi ve nöbette kognitif ve davranışsal bozukluklar oluşabileceğinden, 2006 sınıflandırmasında tanımlanan epileptik ensefalopati terimi de kullanılmamıştır.

Berg 2012 yılında İLAE 2010 sınıflandırılması için yapılan eleştirilere cevap vermiştir. İLAE 1981 ve 1989 sınıflandırması gibi uzun yıllardır kullanılmakta olan sınıflandırmaların yerine 2010 sınıflandırmasının hemen kabul edilebileceğini beklemediklerini belirttikten sonra, bazı eleştirileri haksız bulduklarını bildirmiştir. Genetik bilimcilerin, epidemiyolojistlerin ve beyin cerrahlarının 2010 sınıflandırmasına kendi öncelikleri açısından baktıklarını ve bu nedenle bu eleştirileri kabul etmelerinin mümkün olmadığını bildirmişlerdir (33).



**Tablo 2.6. Elektroklinik sendromlar ve diğer epilepsiler (ILAE 2010)**

**Elektroklinik sendromların yaşlara göre gruplandırılması**

**Neonatal dönem**

- Beniyn familial neonatal nöbet (BFNE)
- Erken miyoklonik epilepsi (EME)
- Ohtahara sendromu

**İnfant dönem**

- İnfantların fokal migratuvar epilepsi
- West sendromu
- İnfantların miyoklonik epilepsisi (MEI)
- Benign infantil epilepsi
- Benign familial infantil epilepsi
- Dravet sendromu
- Nonprogressif miyoklonik ensefalopati

**Çocukluk dönemi**

- Febril nöbet ve Febril nöbet plus (infantil dönemde de başlayabilir)
- Çocukluğun erken başlangıçlı oksipital epilepsisi (Panayitoplus sendromu)
- Miyoklonik atonik nöbet ile beraber olan epilepsi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi (CAE)
- Sentrot temporal dikenlerle seyreden benign epilepsi (BECTS)
- Otozomal dominant frontal lob nokturnal epilepsisi (ADNFLE)
- Geç başlangıçlı oksipital epilepsi (Gastaut tip )
- Miyoklonik absans birlikte olan epilepsi
- Lennox gastout sendromu (LGS)
- Uykuda sürekli diken dalga ile karakterize epileptik ensefalopati (CSWS)
- Landou Kleffner sendromu (LKS)

**Ergen ve Erişkinler**

- Juvenil absans epilepsi (JAE)
- Juvenil miyoklonik epilepsi (JME)
- Sadece jeneralize tonik klonik nöbet ile seyreden epilepsi
- Progresif miyoklonik epilepsi (PME)
- Otozomal dominant odituar özellikli epilepsi (ADEAF)
- Diğer familial temporal lob epilepsileri

**Farklı yaşlarda ortaya çıkabilenler**

- Ailesel fokal epilepsiler
- Refleks epilepsi

**Farklı gruplandırılanlar**

- Hipokampal skleroz ile birlikte olan temporal orta lob epilepsisi (MTLE +HS)
- Rasmussen sendromu
- Hipotalamik hamartom ile birlikte olan gülme nöbetleri
- Hemikonvülsiyon – hemipleji epilepsisi
- Bu kategorilerin içine yerleştirilemeyen epilepsiler öncelikle metabolik ve yapısal bir durumun varlığına göre daha sonra nöbetin başlangıç şekline (jeneralize, fokal) göre gruplandırılır

**Organik-metabolik hastalıklar ile birlikte olan epilepsiler**

- Kortikal gelişim malformasyonları (hemimegalaensefali, heterotropi vb.)
- Nörokutanöz sendromlar (tuberoskleroz kompleksi, Sturge- Weber vb.)
- Tümörler
- Enfeksiyonlar
- Travma

**Vasküler nedenler**

- Perinatal yaralanma
- İnme

**Nedeni bilinmeyen epilepsiler**

**Epilepsi olarak tanı almayan epileptik nöbetler**

- Benign neonatal konvülsiyon (BNS)
- Febril konvülsiyon

Sonuç olarak epilepsi tüm özellikleri ile birlikte sınıflandırılması zor bir hastalıktır. Epilepsi genetiği, etyopatogenezi, görüntüleme yöntemleri ve tedavideki değişiklikler ile birlikte şüphesiz yeniden sınıflandırılacaktır. Hali hazırda birçok çalışma 1989 ve hatta 1981 sınıflandırmasına göre yürütülmekte ancak literatürde yeni çalışmalarda 2010 sınıflandırılmasının da yaygın olarak kullanıldığı gözlenmektedir (34-37) .

### **2.1.5. Epilepsi Hastalığının Tedavisi**

Epilepsi hastalarının tedavisinde hedef, nöbet eliminasyonu veya nöbet sayısının azaltılması ve uygun maliyetli yaklaşımın yanı sıra ilaç etkileşimleri ile yan etkilerinden kaçınılması mümkün olan en iyi yaşam kalitesinin sağlanmasıdır. Yaşam kalitesinin en iyi belirleyicisi tam nöbet kontrolüdür ve bu nedenle farmakolojik tedavinin temel hedefi nöbet kontrolünün sağlanması olmalıdır. Antiepileptik ilaç seçiminde ilk ve en önemli bölüm ilacın nöbet tipi için uygun olduğundan emin olunmasıdır. Bireysel olarak hastalara en uygun antiepileptik ilaç seçimi için epilepsinin, hastanın ve mevcut antiepileptik ilaçların özelliklerinin ayrıntılı bilinmesine ihtiyaç vardır. Yeni tanı konmuş epilepsi hastalarında antiepileptik tedaviye başlanırken, tedaviye monoterapi ile başlanması gerektiği belirtilmektedir. Monoterapi ile epilepsi hastalarında yaklaşık %60-70 oranında başarılı nöbet kontrolü sağlanabildiği bildirilmektedir (38). Kombinasyon tedavisi ile karşılaştırıldığında monoterapide uyum daha iyi, yan etkiler daha azdır ve maliyeti düşüktür. Bundan dolayı, genel olarak kombine tedaviler denenmeden önce sıklıkla hastanın nöbet tipi için uygun olan ilk basamak AEİ'nin monoterapisi denenmelidir (39).

Sendroma ve nöbet tipine uygun seçilen tek ilaç ile tedavi uygulaması, en düşük etkili dozla başlanması, dozun tam nöbet kontrolü sağlanana ya da yan etkiler görülene dek artırılması, ilaç kan düzeyinin toksik etki veya tedaviye uyumsuzluk şüphesi olması durumunda kontrol edilmesi, ilk ilaca yanıt alınmazsa ikinci uygun seçim ile monoterapi; buna da yanıt alınmazsa uygun ilaç kombinasyonuna gidilmesi gerektiği bildirilmektedir. Aynı zamanda kullanılacak diğer ilaçlarla ilacın etkisinin kaybolabileceği ya da toksik düzeye ulaşabileceğinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir (40).

Epilepside ilaç tedavisi epilepsiye yol açan nedenin ortadan kaldırılmasından çok, nöbetlerin kontrolü ve nöbetlerin baskılanması şeklindedir (41). İdeal bir AEİ'ta olması beklenen başlıca özellikler, emiliminin taşıyıcıya bağlı olarak gerçekleşmemesi, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaması, vücutta metabolize edilmemesi, ilaç

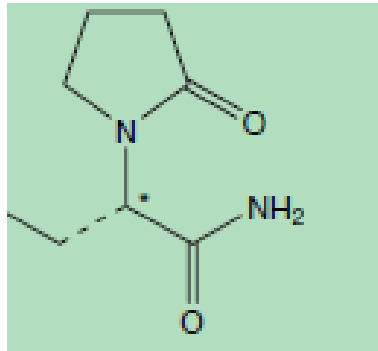
etkileşimlerinin olmaması, olabildiğince az yan etkiye sahip olması ve doğal olarak belli bir epileptik sendrom için etkili olduğunun kanıtlanmış olmasıdır (42).

Günümüzde kullanılmakta olan 34 çeşit AEİ'nin sadece 13'ü çocuklar için FDA onaylıdır (1). Çocuklarda epilepsi tedavisi hastalığın değişik başvuru şekilleri ve gruplamaları olması nedeni ile zorluklar içerir (43). Çocukların nöbet tipleri ve epileptik sendromları erişkinlerden farklı seyrederek ve beraberinde eşlik eden zihinsel ve davranışsal problemler olabilir (44). İlaçların süt çocuğu, çocuk, ergen ve erişkinlerdeki farmakokinetiği farklı olmak ile birlikte yaş ile birlikte ilaçların biyoyararlanımı, yarılanma ömrü, yeterli serum seviyesine geliş süresi ve eliminasyonu farklılık gösterebilir (45).

Epilepsi tedavisinde klasik AEİ'ler uzun yıllardır kullanılmakta olup; bu ilaçlar iyi tanımlanmış, yan etki profilleri ve potansiyel ilaç etkileşimleri de iyi anlaşılmıştır. 1990'lardan bu yana ise klasik antiepileptikler kadar etkili ancak daha az yan etkileri olan yeni kuşak AEİ'ler kullanılmaya başlanmıştır (46). Yeni AEİ'lerin, standart AEİ'lara üstünlüğü gösterilememiştir. Yan etkilerinin, ilaç etkileşimlerinin az olması ve enzim indüksiyonuna sıklıkla yol açmamaları nedeniyle şimdilik daha avantajlı görünmektedirler. Klasik AEİ'ler arasında fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, valproik asit; yeni antiepileptikler arasında lamotrijin, vigabatrin, tiagabin, topiramet, gabapentin, okskarbazepin, levatiresetam gibi ilaçlar bulunmaktadır (47).

### 2.1.5.1. Levatirasetam

Levatirasetam (LEV), (S)-alpha-ethyl-2 oxo-1-pyrrolidine acetamide içeriğinde; 170,21 molekül ağırlığına sahip, tam beyaz olmayan kristalli bir toz olup formülasyonu;  $C_8 H_{14} N_2 O_2$  dur (48). (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Levatiresetam formülü

Pirasetamın etil analogunun S-enantiomeri olan LEV'in etki mekanizması tam aydınlatılamamak ile birlikte, özellikle presinaptik düzeyde sinaptik vezikül proteini SV2A'ya spesifik olarak bağlanarak bu proteinin ekzostizu üzerinden nörotransmitter salınımını düzenlediği ileri sürülmektedir (49, 50). Levatiresetam diğer AEİ'lerin üç ana etki mekanizması olan Na<sup>+</sup> kanal blokajı, Ca<sup>+</sup> salınımın inhibisyonu veya GABA erjik inhibisyon gibi yollarla etki göstermemektedir (48).

Levatiresetam 1999 yılında parsiyel epilepsisi olan erişkinlerde kullanılmak üzere FDA onayı almış ikinci kuşak AEİ olup, 2004 yılında parsiyel nöbet öyküsü olan 4 yaş altındaki çocuklarda kombine tedavide kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Avrupada erişkinler için 2000 yılında, çocuklar için de 2005 yılında kullanım onayı almıştır (51).

Levatiresetam tedavisinin lisans aldığı kullanım endikasyonları (48);

1. 16 yaş ve üzerinde sekonder jeneralize nöbetlerin eşlik ettiği ya da etmediği parsiyel nöbetlerde kullanılmak üzere (United Kingdom-Supplementary Protection Certificates /UK-SPC).
2. Sekonder jeneralize nöbetlerin eşlik ettiği veya etmediği parsiyel nöbetleri olan erişkinler ve dört yaşından büyük çocuklarda kombine tedavide kullanılmak üzere (UK-SPC).
3. Erişkinlerde miyoklonik epilepsi ve 12 yaş üzeri ergenlerde juvenil miyoklonik epilepside kombine tedavide kullanılmak üzere (UK-SPC).
4. Erişkinlerde primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin ve 12 yaş üzeri ergenlerde idiyomatik jeneralize nöbetlerin kombine tedavisinde kullanılmak üzere (UK-SPC).
5. Dört yaş üzeri çocuklarda parsiyel epilepsi kombine tedavisinde (FDA).
6. Altı yaş ve üzerinde primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde ve idiyomatik epilepsi kombine tedavisinde (FDA).
7. 12 yaş ve üzerinde miyoklonik epilepsi ve juvenil miyoklonik epilepsi kombine tedavisinde kullanılmak üzere (FDA).

Bu endikasyonlara ek olarak 2012 yılında ise bir aydan büyük çocuklarda kombine tedavide kullanılmak üzere FDA onayı almıştır (1).

Epilepsi tedavisinde lisansı olmamak ile birlikte kullanılabildiği epileptik durumlar (48);

1. Absans epilepsi
2. Benign rolandik epilepsi
3. Juvenil miyoklonik epilepsi
4. Miyoklonik epilepsi
5. Miyoklonus (hipoksi sonrası ve ensefalit sonrası)
6. Nöropatik ağrı/kronik ağrı
7. Progresif miyoklonik epilepsi (Unverricht-Lundborg sendromu)
8. İnfantların şiddetli miyoklonik epilepsisi (Dravet sendromu)
9. Status epileptikus

#### **2.1.5.2. Levatiresetamın Metabolizması ve Doz Uygulaması**

Levatiresetam suda eriyen, oral yolla verildikten sonra hızla ve tama yakın absorbe olan, lineer farmakokinetiği olan bir AEİ'tir. Düşük oranda, yaklaşık %10'u plazma proteinlerine bağlanır ve oral biyoyararlanımı >%95 dir (52).

Metabolizması sitokrom p450 (CYP450) enzimlerinden bağımsızdır, eliminasyon yarı ömrü 7 saat dolayındadır; fakat böbrek yetersizliğinde bu süre uzamaktadır. Diğer antiepileptik ilaçlarla, antibiyotiklerle ya da antikoagülanlarla bilinen etkileşimi yoktur (53).

Levatiresetamın yaklaşık %66'sı glomerüler filtrasyondan geçerek tübüler rezorbsiyona uğrar bu yüzden renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapmak gerekmektedir (54). Karaciğerde metabolize olmadığı için karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur (48).

Levatiresetamın 250 mg, 500 mg, 750 mg ve 1000 mg lık tabletleri, 100 mg/ml'lik oral solüsyonu ve intravenöz formu bulunmaktadır. Pediatrik başlangıç dozu 10 mg/kg/gün, iki doz şeklinde olup 40-60 mg/kg/gün e kadar çıkılabilmektedir (55). Erişkinlerde 1000-3000 mg/gün, maksimum günlük 3000 mg doz olacak şekilde kullanılmaktadır (48).

### **2.1.5.3. Levatiresetamın Farmakokinetiği**

Parsiyel epilepsili çocuklarda yapılmış olan farmakokinetik çalışmalar çoğunlukla benzer sonuçlar vermiş olup, LEV'in kararlı plazma konsantrasyonuna ulaşma hızı 4-12 yaş arası çocuklarda; mean t max 1.4-2.3 saat (56, 57), erişkinlerde; mean t max 1.3 saat (58) olarak bulunmuş, bununla birlikte eliminasyon yarı ömrünün çocuklarda 5-6 saatten daha kısa, erişkinlerde 6-8 saat olduğu gösterilmiştir (58).

Levatiresetamın renal atılımı 2 ay-12 yaş çocuklarda erişkinlere göre %40 daha fazla olup 6 ay altı çocuklarda, 6 ay üzerinde ki çocuklara göre klirensi çok az bir miktarda düşük olduğu tespit edilmiştir (1.23 ml/dk/kg – 1.57 ml/dk/kg) (56-58).

Genel olarak yapılmış olan çalışmalar LEV'in oral formu üzerine olup gün geçtikçe çocuklar üzerinde LEV'in intravenöz (İV) form etkinliği ile ilgili veriler artmaktadır. Retrospektif bir çalışmada kompleks parsiyel nöbetli 2 ay-18 yaş arasında 30 hastaya akut nöbet anında veya status epileptikus tablosunda iken İV LEV verilmiş ve hepsinde klinik ve EEG yanıtı olarak düzelme gözlenmiştir (59). Çocuklarda refrakter status epileptikus tedavisinde İV LEV ve valproik asit (VPA) tedavisi etkinliğinin aynı olduğu ancak LEV yan etkisinin VPA ya göre daha az olduğu bildirilmiştir (60). Almanya'dan yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada ise LEV İV formunun akut başlangıçlı status epileptikus tedavisinde oldukça etkili ve güvenilir bir ilaç olduğu gösterilmiştir (61). Neticede LEV'in İV formu akut tekrarlayan nöbetlerde ve status epileptikus tablosunda güncel tedavi protokollerine girmiştir.

### **2.1.5.4. Levatiresetamın Diğer İlaçlar ile Etkileşimleri**

Levatiresetam %10'dan daha az oranda plazma proteinlerine bağlandığı ve karaciğerde sitokrom p450 sistemi üzerinden metabolize olmadığı için ilaç etkileşimi beklenmemektedir (1). Günümüzde kullanılmakta olan AEİ dışı ilaçların (oral kontraseptifler, warfarin, digoksin, antibiyotikler vb.) LEV klirensini etkilediğine ya da LEV'in mevcut antiepileptik dışı ilaçların klirensini etkilediğine dair bildirilmiş bir veri bulunmamaktadır (48).

İlaç etkileşimleri ile ilgili 0 -17 yaş arası çocuklarda yapılmış olan iki çalışmada LEV ile birlikte karbamazepin (KBZ), VPA, topiramet, lamotrijin kullanan 187 hasta incelenmiş, diğer bir çalışmada ise LEV ile birlikte klonazepam kullanan 103 hasta

incelenmiş ve LEV'in tüm bu ilaçların plazma düzeylerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (62, 63).

#### **2.1.5.5. Levatirasetam Tedavisinin Etkinliği**

Levatirasetam kombine tedavisinin parsiyel nöbetli 1 ay-16 yaş arası çocuklarda etkinliği ile ilgili yapılmış olan geniş çaplı, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, levatirasetamın etkili ve iyi tolere edilen bir antiepileptik olduğu gösterilmiştir (64).

Levisohn ve arkadaşları LEV kombine tedavisi almakta olan 4-16 yaş arası 198 hastayı, bir ay - dört yaş arası 116 hastayı, Glauser ve arkadaşları ise LEV kombine tedavisi almakta olan dört yaş- 16 yaş arası 98 hastayı incelemiştir. Bu çalışmalarda nöbetlerin azalma sıklığının sırası ile ilk grupta %43, ikinci grupta %62 ve son grupta ise %50'den fazla olduğu saptanmıştır. Galsuer ve arkadaşların yaptığı çalışmada plasebo grubunda nöbet azalma oranı %20, Levishon ve ark yaptığı çalışmada ise bu oran %40 olduğu tespit edilmiştir (64-66).

Levatirasetam kombine tedavisinin dört yaşından küçük çocuklarda güvenilirliğini ve etkinliğini araştırmak üzere yapılmış olan çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 12 ay altında 12 hasta, 12-24 ay arasında 20 hasta ve 24-48 ay arasında ise 28 hasta alınmıştır. Hastaların %50'sinden fazlasında belirgin düzelme gözlenirken, iki hastada somnolans ve irritabilite bildirilmiştir (66)

Levatirasetam 16 yaşından büyük çocuk ve erişkinlerde sekonder jeneralize olan ya da olmayan fokal nöbetlerde monoterapi olarak lisans almıştır ancak lisansı olmasa da çocuklarda giderek artan sıklıkta monoterapi olarak kullanılmaktadır. Bir çalışmada sıfır-16 yaş arasındaki çocuklarda LEV monoterapisinin kullanılma durumunun değerlendirilmesi amacı ile literatür derlemesi yapılmıştır. Bu araştırmada; bir derleme, bir görüş bildiri ve 32 çalışma incelenmiştir. Bu çalışmalar; dört randomize kontrollü çalışma, on açık uçlu prospektif çalışma, sekiz retrospektif çalışma ve on olgu sunumundan oluşmaktadır. Levatirasetam monoterapi ile ilgili çocuklarda resmi kanıtlar sınırlı olmak ile birlikte monoterapinin rolandik epilepside oldukça etkili olduğu görülmektedir. Tüm yayınlanmış çalışmalarda LEV'in hem etkinliği hemde tolerabilitesinin diğer AEİ'lara göre oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (67).

Geniş çaplı 16 yaş altı, parsiyel epilepsili 86 hastanın olduğu retrospektif bir çalışmada 6 aylık süreçte LEV veya KBZ monoterapisi almış olan hastalar incelenmiş, levatiresetam monoterapisi alan 66 hastanın 48'i (%73) 6 aylık dönemde nöbetsiz iken KBZ tedavisi alan 20 hastanın 13 ünün (%65) nöbetsiz olduğu gözlenmiş ve bu hastalarda LEV tedavisinin KBZ'den daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir (68).

Levatiresetamın rolandik epilepsi, yavaş uykuda sürekli diken dalga sendromu (CSWS), hemiplejik serebral palsili fokal epilepsi, Gastaut tipi oksipital epilepsi, Panayiotopoulos Sendromu, juvenil miyoklonik epilepsi, absans epilepsi, parsiyel ve jeneralize nöbeti olan epileptik çocuklarda monoterapi olarak etkili ve tolere edilebilir bir tedavi olduğu gösterilmiştir (69-75). Yüzbir epileptik süt çocuğunun incelendiği bir çalışmada LEV'in süt çocukluğunda iyi tolere edilen bir AEİ olduğu bildirilmiştir (76).

Sonuç olarak henüz veriler yetersiz olmakla birlikte çocuklarda; değişik tip nöbet ve/veya epilepsi sendromunda LEV monoterapisinin başlandığı ve etkili olduğu görülmektedir.

#### **2.1.5.6. Levatiresetamın 0-28 günlük Hastalarda Kullanımı**

Yenidoğanlarda LEV kullanımı henüz kabul görmemiş olsa da bu yaş grubunda da kullanılmaya başlanmaktadır. Yenidoğan döneminde LEV kullanımı, güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bir prospektif, açık uçlu çalışmada parsiyel ve jeneralize nöbeti olan 38 yenidoğan hastada (gestasyonel yaşı 23-42 hafta) İV LEV kullanılmış, 30 hastanın nöbet kontrolü ilk bir haftada sağlanırken, dört hafta sonunda 27 hasta nöbetsiz takip edilmiştir. Sadece bir hastada somnolans görülmüştür (77). Prospektif, açık uçlu bir başka çalışmada, LEV monoterapisi alan altı yenidoğan (gestasyonel yaşı 31-41 hafta) incelenmiş, hastaların dördünün nöbetlerinin üç ay içinde tamamen kontrol altına alındığı ve sadece bir hastada somnolans görüldüğü bildirilmiştir (78).

Yeterli randomize çalışmalar olmamakla birlikte LEV'in yenidoğanlarda etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olabileceği görülmektedir (67, 78-81).



### **2.1.5.7. Levatiresetamın Yan Etkisi**

Levatiresetamın yan etkilerini hangi mekanizma ile yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak MSS'ne ait yan etkilerin SV2A proteinin aşırı etkilenmesinin voltaj sensitif iyon kanallarını da etkilediği düşünülmektedir. En sık görülen yan etkileri; uyku hali, yorgunluk hissi, iştahsızlık, ataksi, baş dönmesi, sinirlilik, davranış değişiklikleridir. Çocuklarda özellikle daha sık görülmekte olan davranış değişiklikleri; anksiyete, ajitasyon, karşit gelme, agresyon, duygusal labilite, depresyon şeklinde olabilir, ilacın yavaş titre edilmesi ve birlikte B6 vitamini verilmesi davranışsal yan etkileri azaltabilmektedir (48).

Davranışsal yan etkiler en sık ilaç kesme sebebi olup, monoterapiden ziyade politerapi alan hastalarda daha sık gözlenmektedir. Davranışsal yan etkiler pozitif ya da negatif olabilir. Pozitif davranışsal yan etkiler; artmış enerji, uyanıklık hali vb. negatif yan etkiler ise agresyon, irritabilite, hiperaktivite ve tedirginlik olarak gözlenebilir (55). Hastanın LEV kullanmadan önce davranışsal problem öyküsü olması, öğrenme güçlüğüünün olması ve psikiyatrik bozuklukları LEV kullanımı sırasında meydana gelebilecek davranışsal problemleri artırabilir (82, 83).

Yayınlanmış olan çeşitli vaka sunumlarında LEV'in nadir de olsa pansitopeni, anoreksi, alopesi, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositopeniye sebep olduğu bildirilmiştir (84-88). Nadir yan etkileri olarak alerjik reaksiyon ve çok nadiren karaciğer yetmezliği ve intihar girişimi bildirilmiştir (48).

Avrupa ve Amerika'dan LEV kullanan erişkin hastalar ve kontrol grubunu grubunu içeren 4 geniş çaplı, iyi kontrollü çalışma derlenmiş ve çalışmanın sonunda LEV kullanan hastalarda rinit ve farenjit gibi ÜSYE'ların sık görüldüğü bildirilmiştir (3, 89, 90). Levatiresetam kombine tedavisi kullanan okul öncesi çocuklarda yapılan çalışmalarda, enfeksiyon, ateş, karın ağrısı, mide bulantısı, ishal, artan öksürük, rinit ve otitis media gibi yan etkilerin plasebo grubuna göre yüksek bulunduğu bildirilmiştir (64).

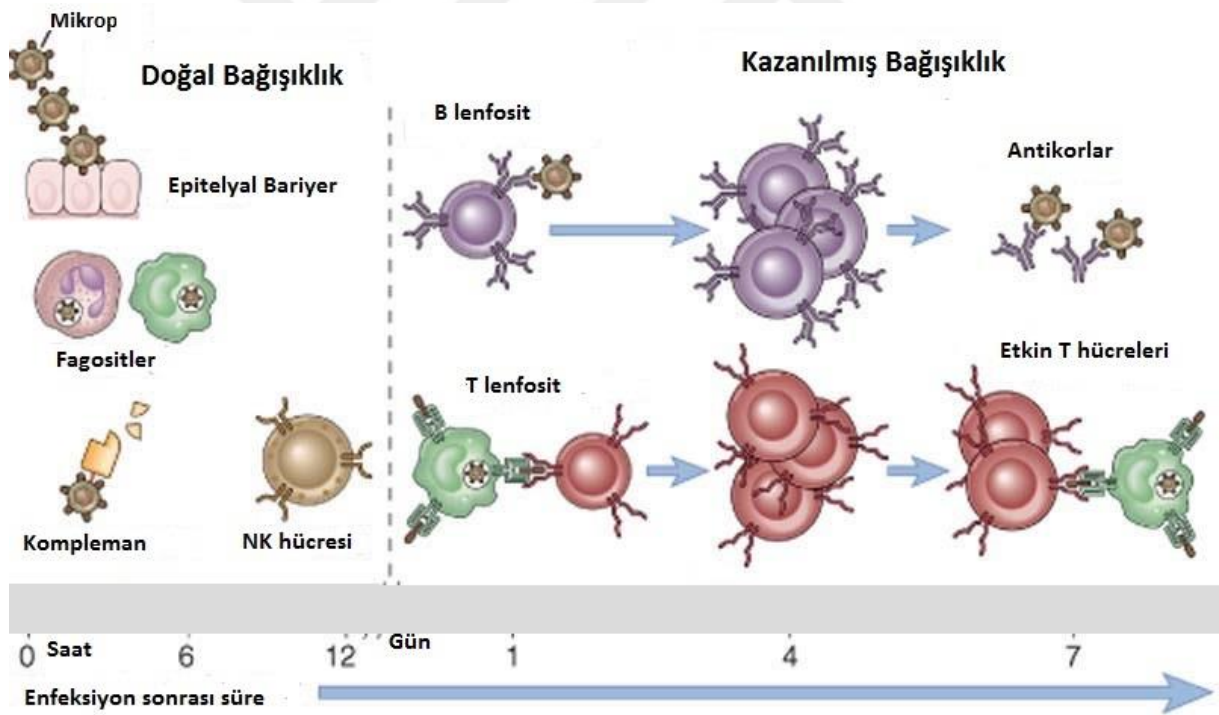
## **2.2. İmmün Sistem**

İmmünite organizmanın kendisine yabancı olan çevresel ajanlara karşı kendisini korumak için geliştirdiği ve kullandığı mekanizmaların tümüdür. Antijenlerin organizmaya girmesi ile başlayan reaksiyonlara immün yanıt, bu yanıtta görev alan organ ve hücrelere immün sistem adı verilir. İmmün sistem özgül olması, kendinden olanı tanması ve

olmayı ayırt edebilmesi ve belleğinin olması nedeni ile vücuttaki diğer savunma sistemlerinden ayrılır ve ‘doğal immünite’ ve ‘kazanılmış immünite’ olarak iki başlıkta incelenir (91). (Şekil 2.2.1.)

### 2.2.1. Doğal İmmünite

Bireyin daha önce hiç karşılaşmadığı etkenlere karşı geliştirdiği savunma mekanizmasıdır. Spesifik değildir, doğum itibarı ile bireylerde bulunur, mikropların girişini engelleyen ve konak dokuya girmiş olan mikropları yok eden sistemdir. Spesifik olmadığı için enfeksiyonlara karşı geliştirdiği direnç geniş spektrumludur. Mukoz membranlar, deri, kan ve dokularda yer alan fagositik hücreler, eozinofiller, ‘natural killer’ hücreler (NK), makrofajlar, akut faz proteinleri ve komplemanlar doğal immünitenin birer parçasıdır (92).



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, Updated 6th Edition.  
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Şekil 2.2.1. Doğal Bağışıklık ve Kazanılmış Bağışıklık

### 2.2.2. Kazanılmış İmmünite

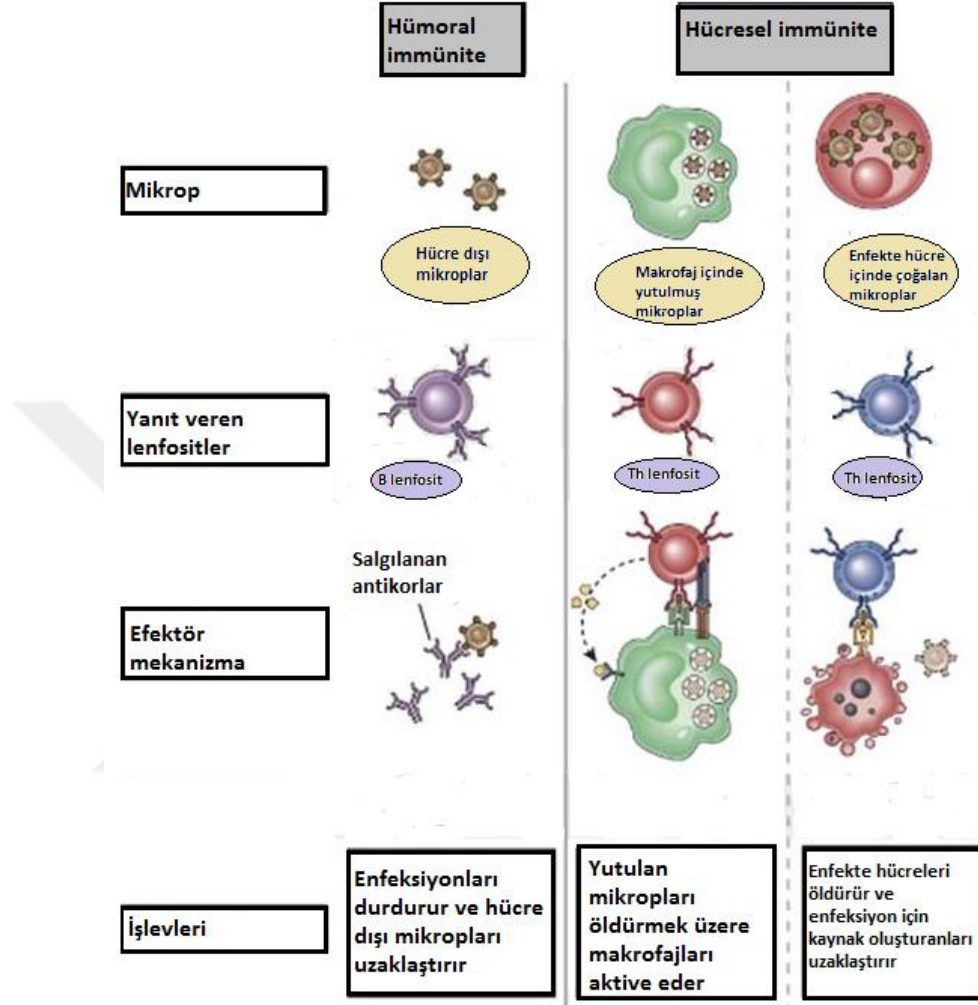
Kazanılmış immünite, organizmanın daha önce karşılaştığı yabancı maddeye karşı primer ve sekonder cevabına göre oluşur. Enfeksiyona yol açan maddelere karşı savunma oluşturmak kazanılmış immün sistemin görevi olup, lenfositler ve antikor cevabı ile bu savunma gerçekleştirilmektedir (91). Etkene yönelik hümmoral ve/veya hüccresel düzeyde savunma mekanizması gelişir (Şekil 2.3.). Hümmoral immünite B lenfositlerin ürettiği antikorlar, hüccresel immünite ise T lenfositlerden oluşmaktadır. Hümmoral immünitede antikorlar dolaşıma ve mukoza sıvılarına salgılanarak kanda, gastrointestinal sistemde, solunum yollarında mukozal düzeyde mevcut olan mikropları ve mikrobik toksinleri etkisiz hale getirerek enfeksiyonun yerleşmesini engeller. Antikorlar enfekte hüccrenin içinde yaşayan ve bölünen hüccrelere erişemez ve bu kısımda hücre içi mikroplarla savaş yani 'hüccresel immünite' devreye girer. T lenfositler fagositik veziküller tarafından yutulan mikropları yok etmek için fagositleri aktive eder, sitoplazmasında enfeksiyona yol açan mikropları barındıran konak hüccreleri öldürür (92).

Hümmoral immünite polisakkarid yapılu ve kapsüllü mikroorganizmalara karşı savunmada hüccresel immüniteden daha önemli rol oynar çünkü T hüccreler yalnızca protein yapısındaki antijenleri tanıyarak yanıt verirken B lenfositler çeşitli molekülleri tanıyarak özgül antikorlar üretebilmektedir (91).

Kazanılmış immün sistemde daha önce maruz kalınan bir antijen ile karşılaşıldığında artmış immün yanıt verilirken başka bir antijen benzer yapıda dahi olsa aynı immün yanıtın verilmemesi immün yanıtın özgülüğünü göstermektedir. Özgülüğün temeli lenfositlerin pek çok farklı klondan oluşmasına ve her klondaki lenfositlerin ayrı bir antijen reseptör dağılımına sahip olmasına dayanmaktadır. Kazanılmış immünitede lenfositler, her antijene özgül olan epitop denen belirleyici bölümlerine karşı oluşan reseptörler ile antijenleri tanıyabilir. Aynı antijen ile yeniden karşılaşıldığında oluşan cevap daha hızlı ve daha güçlüdür, bu da T ve B lenfositlerce taşınan immünolojik bellek ile meydana gelmektedir. Kazanılmış immünite ile konak kendi elemanlarına karşı tolerans geliştirir ve kendinden olan ile olmayan antijenleri ayırt edebilme özelliğine sahiptir (91).

İmmün yanıt birbirini izleyen; antijenin tanınması, lenfositlerin aktivasyonu, antijenin ortadan kaldırılması, immün cevabın sonlandırılması ve bellekten oluşan reaksiyonlar zincirinden oluşur. Lenfositlerin aktivasyonu antijenlerin tanınmasıyla tetiklendiği için edinsel immün yanıtlar antijene özgüdür. Antijen reseptörleri belli bir

özgüllüğü olan lenfositlerin herbir klonunun tek bir reseptöre sahip olması ve diğer tüm klonların reseptörlerinden farklılık göstermesi ile geniş dağılım göstermektedir (91).



Şekil 2.2.2. Hümmoral ve Hücreyel İmmünite

### 2.2.3. Lenfositler

Lenfositler kemik iliğı kök hücresinde; olgunlaşmamış hücrelerin çoğalması, antijen gen ekspresyonu ve faydalı antijen reseptörlerini taşıyan lenfositlerin seçimi aşamalarından geçerek olgunlaşır. Antijen reseptörü taşımakta başarısız olan lenfositler apoptozise uğrar. Olgunlaşmamış T lenfositleri kendi major histokompatibilite kompleksini (MHC) tanımak üzere 'pozitif seçim' ile seçilir. T ve B lenfositlerin kemik iliğı ve timusta olgunlaşma sürecinde kendi antijenlerine karşı aşırı reaksiyon gösterebilen tehlikeli lenfosit grubu da 'negatif seçim' ile yok edilir. Bu süreci tamamlamış olan

lenfositler kan sirkülasyonu yoluyla dalak, lenf düğümleri, tonsiller ve mukoza altı lenfoid dokular gibi sekonder lenfoid dokulara göç ederler (91).

Vücutta farklı antijenik yapıları tanıyıp ayırt edebilen tek hücre tipi olduğu için kazanılmış immün yanıtın karakteristik özelliklerinden olan spesifite ve bellekten sorumlu hücrelerdir. Morfolojik olarak birbirlerine çok benzemelerine karşın monoklonal antikor panelleri ile tanınabilen yüzey proteinleri (CD – Cluster of differentiation) ile birbirlerinden ayırt edilebilmektedirler (91).

İmmün sistemin temel hücre gruplarından olan lenfositler periferik kanda lökositlerin %20-30 kadarını oluştururlar ve yaş gruplarına göre farklı oranlarda saptanmaktadır. Periferik dolaşımında var olan lenfosit alt gruplarını kabaca T, B ve NK hücreler olarak gruplandırabiliriz (Şekil 2.4.). Kanda dolaşan lenfositlerin ortalama %80 i T lenfositler, %10'u B lenfositler ve %10'u NK hücrelerden oluşmaktadır (93, 94). B lenfositler kemik iliğinde olgunlaşırken T lenfositler timusta olgunlaşır. Olgun lenfositler antijen ile karşılaştıklarında periferik dolaşıma geçer, lenfoid dokulara göç eder, olası bir tehlike anında (mikrobiyal aktivasyon) proliferasyon olarak efektör hücrelere ve bellek hücrelerine dönüşür. B lenfositlerin efektör hücresi plazma hücresi iken T lenfositlerin efektör hücreleri CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> hücrelerdir (91) .

Lenfositlerin görevleri tiplerine göre değişmekle birlikte, oluşacak immün yanıtta tüm alt tipler kolektif olarak çalışmaktadırlar. B lenfositler humoral immün yanıtta etkili olurken, T lenfositler ise daha çok hücre sel bağışıklıkta etkilidir (92).

### **2.2.3.1. B Lenfositler**

B lenfositler fetal karaciğerde ve erişkinde kemik iliğinde yapılırlar, antijenlerle uyarılmanın neticesinde antikor üretebilen hücrelerdir. Kemik iliğinde bulunan antijenler kan proteinleri ve membran molekülleri gibi tüm hücrelerde ortak ve vücutta bol miktarda ekspres edilen hücrelerdir, kemik iliğinde bulunan olgunlaşmamış B hücrelerinden bu antijenlere yüksek affinite gösterenlerin olgunlaşması durdurulur ve apoptozis ile yıkılır. Olgun B lenfositler bireylerin karşılaşabileceği tüm mikrobiyal antijenleri tanıma özelliğine sahiptir (91). Periferik dokulardaki B hücreleri sınırlı sayıda antijenlere (Ag) yanıt vermeye şartlanmıştır. İlk Ag-B hücresi etkileşimi "birincil bağışıklık yanıtı" olarak bilinir ve B hücreleri bu Ag'e yanıt vererek farklılaşır ve klonal proliferasyona uğrar. B hücrelerinin bir kısmı "bellek hücrelerine" dönüşürken, diğerleri antikor (Ab) sentezleyen

"plazma hücrelerine" farklılaşır. B hücrelerinden oluşan plazma hücreleri de uyaran antijene spesifik immünglobulin sentezler (95, 96).

Hümmoral immün yanıt dalak, lenfoid foliküller, lenf düğümleri ve mukozal lenfoid dokulardaki antijene özgül B lenfositlerin antijeni tanımasıyla başlar. Antijene bağlı membran immünglobulin (Ig) reseptörlerinin biraraya gelmesi, reseptörle ilişkili sinyal moleküllerince iletilen biyokimyasal sinyalleri tetikler. Yardımcı T hücreler farklı ağır zincir sınıflardan antikor üreterek ve IgM+IgD üretecek olan B lenfositleri uyarır, bu sayede hümmoral immün yanıt değişik mikroorganizmalarla mücadele etmeye elverişli hale gelir (91).

B lenfositlerin bir kısmı antikor salgılayan hücelere ve bellek hücelere dönüştükten sonra uzun süre yaşarken bir kısmı da apoptozise uğrayarak ölürlür. Bu kayıp hümmoral immün yanıtın fizyolojik olarak azalmasına neden olur. İmmün yanıtta üretilmiş olan IgG antikorunu vücutta dolaşırken kan ve dolaşımda hala bulunmakta olan antijene bağlanarak immün kompleksler oluşturmaya devam eder (91).

### **2.2.3.2. T Lenfositler**

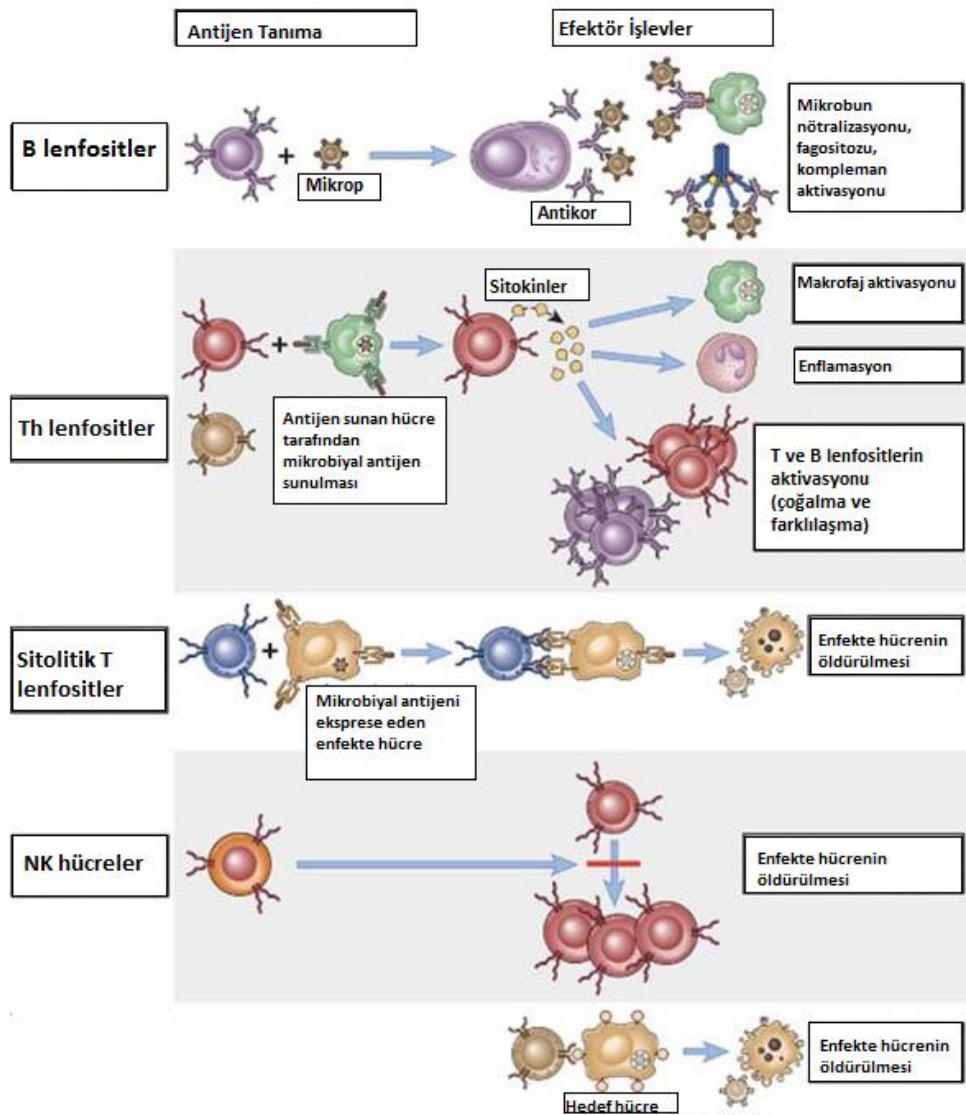
T lenfositler henüz olgunlaşmamış T öncül hüceleri iken kemik iliğini terk ederler. Bu hücelerin çoğu CD4 ve CD8 eksprese etmedikleri için çift-negatif T hüceleri ya da pro-T hüceleri olarak adlandırılır. Kan yolu ile timusa gidip orada interlekin (IL) -7 etkisi ile çoğalır, seçilir ve farklılaşır. Yaşamını sürdüren hüceler hem CD4 hemde CD8 eş-reseptörlerini eksprese edip çift-pozitif T hücre olarak adlandırılır (91).

Timusta olgunlaşan, işlevsel özellik kazanan T hücelerinden kendi MHC-peptit kompleksini güçlü tanıyan T hüceleri apoptozise uğrar, böylece kendi öz antijenine karşı immün yanıt oluşturma potansiyeli olan hüceler negatif seçicilik ile temizlenmiş olur (91).

Antijenik peptidlerin tanınması hücre membranında bulunan T hücre reseptörü (THR) ile olur. THR, MHC molekülleriyle kompleks halde sunulan antijenin tanınmasında görev alır. Antijene yanıt olarak çoğalan T hüceleri mevcut ajan ortadan kalktıktan sonra fonksiyonel olarak inaktifleşir ve aynı mikropla tekrar karşılaştığında hızlıca yanıt verebilen, aylar-yıllar boyunca dolaşımda kalan bellek T hücelerine dönüşür (91). Timus korteksinde ilk olarak THR eksprese edilir ve CD4<sup>+</sup> MHC sınıf II sınırlı, CD8<sup>+</sup> MHC sınıf I sınırlı T lenfositlere dönüşürler (97).

Antijen ile aktive lenfositlerin bir kısmı uzun ömürlü bellek T hücrelerine farklılaşır ve bellek T hücreleri sitokin üretmeye veya enfekte hücreleri öldürmeye devam etmezler. Tekrar aynı etken ile karşılaşıldığında antijeni tanıyıp hızla yanıt verirler. Enfeksiyon halinden 1-2 hafta sonra yanıt azalır ve bağışık yanıtın tek göstergesi olarak bellek hücreler ortamda bulunur (91).

T lenfositler bu işlem sırasında aynı zamanda taşıdıkları yüzey belirteçlerine göre işlevsel olarak da ayrılırlar; yardımcı T lenfositler (Th) ( $CD4^+, CD8^-$ ), baskılayıcı/sitotoksik T lenfositler (Ts) ( $CD4^- CD8^+$ ). Th lenfositler aktivatör, baskılayıcı T lenfositler ise Th ve B lenfositlerin fonksiyonlarını baskılayan hücrelerdir.



Şekil 2.2.3. Periferik Dolaşımda ki Lenfositler ve Görevleri

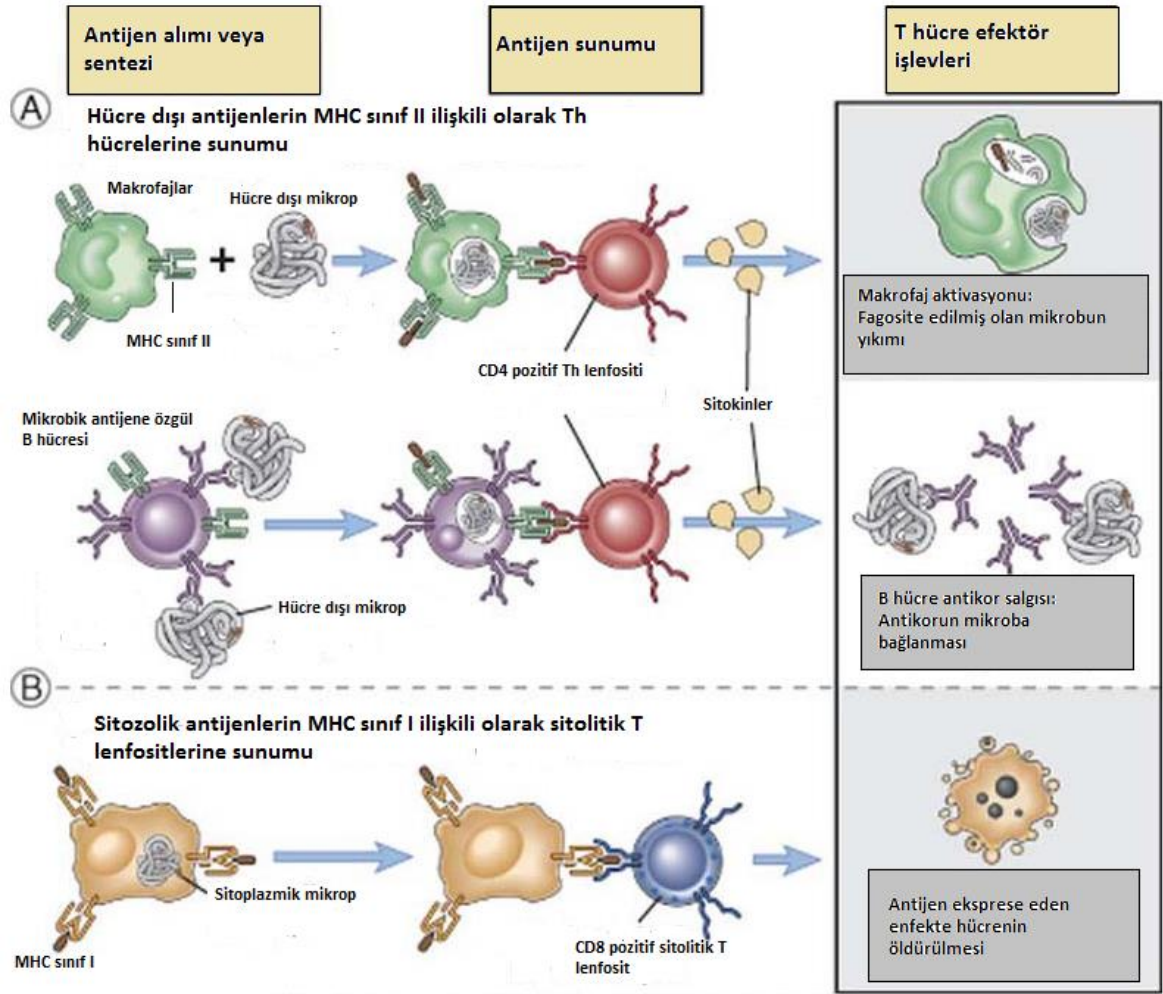
### 2.2.3.3. Yardımcı T Lenfositler

Th hücreler  $CD4^+$  yüzey belirteci taşır, immün sistemin yönetici hücresi olarak görev yapar. Antikor yapıcı B lenfositler, Ts lenfositleri başta olmak üzere diğer immün hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyip, aktivitelerini şiddetlendirirler. Th lenfositlerinin görevi; timusa bağımlı antijenlerin uyarımı karşısında B lenfositlere yardım ederek, onların plazma hücrelerine dönüşmesini ve immün yanıt ürünü olan antikor sentezlemelerini uyarmak ayrıca Ts lenfositlerini uyarmaktır (98).

$CD8^+$  T hücrelerinin aktivasyonu sınıf I MHC ilişkili peptitlerin tanınması ile stimule olur ve Th hücrelerinin uyarımına ihtiyaç duymaktadır. Viral enfeksiyonlarda antijen sunan hücreler (ASH) antijenleri; sınıf I MHC molekülleri ile sitozolde ve sınıf II MHC molekülleri ile vezikülde sunabilir. Bu durumda hem  $CD8^+$  hemde  $CD4^+$  hücreleri birbirlerini aktive eder (Şekil 2.2.4.)  $CD4^+$  hücrelerin yardımı ile  $CD8^+$  hücrelerin klonal genişlemesi, efektör ve bellek sitotoksik T lenfositlere farklılaşması sağlanmış olur (91).

Th hücreleri salgıladıkları sitokinler ve yanıtlarına göre Th1 ve Th2 olarak iki gruba ayrılırlar. Her ikisinde B hücresinin çoğalmasına ve poliklonal antikor salgılamasına yardımcı olurlar. Th2 sadece Ig E sekresyonunda yardımcıdır. Th1, geç tip aşırı duyarlılık ve MHC ile sınırlı sitotoksik T lenfositleri indüklemeye yardımcı olabilir. Th1, IL-2, TNF-beta ve IFN alfa salgılayan, Th2 ise IL4, IL5, IL6, IL10, IL13 salgılar ve her iki alt grupta IL-3, GM-CSF, TNF-alfa salgılar (99).





**A:** Makrofajlar ve B lenfositleri ile hücre dışı çevreden endositozla alınan mikropların protein antijenleri, yolağın sınıf II MHC kısmına yönelir. Sonuç olarak bu proteinler  $CD4^+$  Th hücrelerince tanınır.  $CD4^+$  Th de fagosite edilen mikropları öldürmek üzere makrofajları aktive etmek ve hücre dışı mikrop ya da toksinlere karşı antikor üretmek üzere B hücrelerini aktive etmekte görevlidir (91).

**B:** Enfekte hücrenin sitoplazmasında yaşayan mikropların antijenleri antijen işleminin sınıf I MHC kısmına yönelir ve bu proteinler enfekte hücreyi öldürmek ile görevli  $CD8^+$  T hücrelerince tanınır (91)

### Şekil 2.2.4. Mikropların $CD4^+$ ve $CD8^+$ T Hücrelerince Tanınmasında MHC İlişkili Antijen Sunumunun Rolü

#### 2.2.3.4. Supresör T Lenfositler

Ts lenfositler direkt olarak kendileri veya salgıladıkları lenfokinler aracılığı ile virüs, parazit, bakteri gibi enfekte hücreler ile yabancı hücrelere saldırıp hücrel immün yanıtta görev alırlar (98, 100).

Ts lenfositlerin membranında CD8 yüzey belirteci bulunmaktadır. B lenfositlerin olgunlaşmasını baskılayarak görev alırlar. Ts lenfositler Th lenfositlerin aktivitesini baskılayarak immün sistemin aşırı çalışmasını engelleyip dengeyi sağlarlar (97, 101, 102).

İmmün sistemin düzenli çalışması için Th/Ts lenfositleri arasındaki oranın sabit dengede bulunması gerekmektedir (98, 100)

### **2.2.3.5. Regülatör T Lenfositler (Treg)**

Regülatör T lenfositler (Treg) ilk kez Sakaguchi ve arkadaşları tarafından 1995 yılında CD4<sup>+</sup> lenfositlerin alt grubu olarak tanımlanmıştır (103). Treg hücreleri timusta üretildikten sonra periferel dolaşıma çıkar ve periferde CD4<sup>+</sup> T hücrelerin %5-10'unu oluşturmaktadır. Bu hücreler aynı zamanda IL-2 reseptörü alfa zincirini (CD25) içermektedir (104). Treg hücrelerinin ana görevi; periferel toleransın korunması- dengenin sağlanması, otoimmün hastalıkların engellenmesi ve kronik inflamatuvar hastalıkların sınırlandırılmasıdır. Bununla birlikte Treg hücrelerinin allerji, greft versus host hastalığı ve organ naklinde toleransın sürdürülmesinde görev aldığı da son yıllarda gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalar Treg hücrelerinin düzeyinde azalma ile birlikte otoimmün hastalıklarda artış olduğunu göstermiştir (105). CD4, CD25 ve transkripsiyon faktörü 'Forkhead/winged-helix transcription factor box P3' (FoxP3) ile birlikte inhibitör mediatörler olarak IL-10, IL-35 ve TGF-beta Treg hücre fonksiyonlarında görevlidir. FoxP3 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T hücrelerin gelişim ve fonksiyonunu belirlemekte kritik göreve sahiptir. Treg hücreleri CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T hücrelerinin, dentritik hücrelerin, NK hücrelerin, NKT hücrelerin ve B lenfositlerin görevlerini inhibe edebilme özelliğine de sahiptir. Treg hücrelerinin en önemli görevi tümör hücrelerine karşı immün toleransın geliştirilmesi ve anti-tümör immünitenin süprese edilmesidir. Treg hücreleri iki ana gruba ayrılmakta; timusta üretilen doğal-naturel Treg (nTregs) ve periferde uyarılmış olan Treg (iTregs) (105). İn vitro yapılmış olan çalışmalar Treg hücrelerinin regülatuar görevlerini yerine getirebilmeleri için THR'lere ve MHC sınıf II reseptörlere ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (106). Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda timusta geliştirilen CD25 hücreleri, periferde CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T hücreleri olarak salınarak nTreg hücreleri adını almaktadır (103).

Son yıllarda yapılan çalışmalar Treg hücrelerinin kanserli hastalarda artmış olduğunu göstermekte; bu hastaların kanlarında ve çeşitli tümör dokularında Treg hücrelerinin yüksek oranda gösterildiği bildirilmektedir. Treg hücre frekansı fazla olan kanserli hastaların kötü prognoza ve azalmış yaşam süresine sahip olduğu bildirilmektedir. Treg hücrelerinin deprese edilmesi ya da immün sistem üzerindeki inhibitör etkisinin

ortadan kaldırılması ile anti tümör etkinliğin arttırılabileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte Treg hücrelerinin kanserli hastalarda artmış olmasının hangi moleküler ve hücrel mekanizmalarla gerçekleştiği hala netlik kazanmamıştır (107).

#### **2.2.3.6. Doğal Öldürücü Hücreler (NK Hücreleri)**

Doğal öldürücü (NK) hücreler normal periferik kan lenfositlerinin %2-10 kadarını oluştururlar. Kendilerine özgü yüzey antijenine sahiptirler ancak immünglobulin veya T hücre reseptörü gibi B ve T hücrelerine özgü antijen reseptörü taşımazlar ve bu yüzden antijen özgüllüğü ve MHC moleküllerine bağımlı bir antijen tanıma özelliği yoktur. Doğal öldürücü hücreler CD56 yüzey belirteci taşımaktadır. Buna ilave olarak T hücrelerinin %5 inden daha azını oluşturan bir alt NK hücre grubu vardır. Hem CD3 hem de CD56 belirteci taşır ve NKT hücresi olarak adlandırılır. Bu NKT hücreleri alfa ve beta THR taşır ve MHC benzeri moleküller tarafından sunulan glikolipid ve diğer peptit olmayan antijenleri tanır. Ancak NKT hücrelerinin işlevleri iyi anlaşılamamıştır (108).

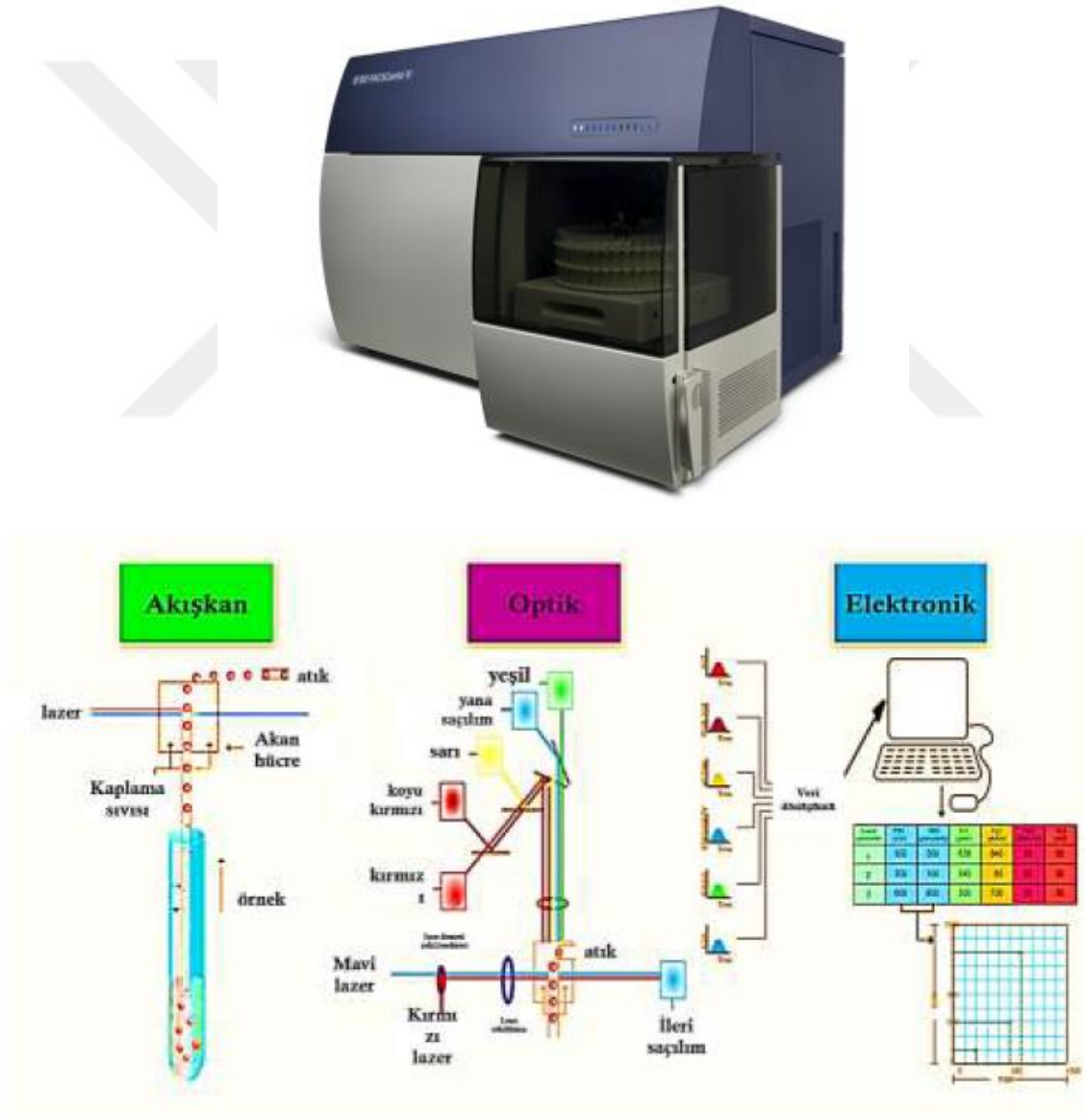
Doğal öldürücü hücreler virüsle enfekte hücre ya da tümör hücresi gibi hedef hücrelere doğrudan saldırarak etki gösterir. Antijen özgüllüğü olmadığı için NK hücreler doğal bağışıklık kapsamında etkinlik gösteren hücre grubu olarak kabul edilirler. Bu hücrelerin, enfeksiyonlara karşı etkinlik gösterebilmeleri için makrofajların salgılayacakları sitokin uyarısına ihtiyaçları vardır. Yüzeylerinde bazı IgG moleküllerini bağlamaya yarayan Fc reseptörleri bulunur ve bu reseptörler sayesinde antikorla kaplanmış hücreler NK'lar tarafından tanınırlar. NK hücrelerin sitolitik aktiviteleri, enfekte hücreleri yıkan sitotoksik T hücrelerinin etki mekanizması gibidir. Enfekte hücreler NK hücreleri tarafından parçalanır ve böylece enfeksiyonun hücrel kaynağı kurutulup, virus enfeksiyonu gibi zorunlu hücre içi mikroorganizmaların eradikasyonu sağlanmış olur (91).

#### **2.2.3.7. Akım Sitometri**

Günümüzde akım sitometrilerinin (Flow sitometri –FSM ) tıpta kullanım alanına girmesiyle çok sayıda hücrenin fiziksel ve biyolojik özelliklerinin kantitatif ve kalitatif ölçümlerinin hızlı, doğru ve hassas olarak yapılabilmesi mümkün olmuştur. Bu yöntem ile çok sayıda hücrede aynı anda birçok parametre objektif olarak değerlendirilebilmektedir. Bu sistem, süspansiyon halindeki hücrelerde yüzey antijenlerinin belirlenmesi, B hücreleri

ile T lenfosit alt gruplarının tayini, lösemi ve lenfoma tiplmesi, DNA analizi, fagositoz, otoantikör tayini ve kromozom analizi gibi birçok konuda kullanılmaktadır (109, 110).

Flow sitometri (FSM), bir akışkan içinde tek sıra halinde geçen hücrelerin farklı fiziksel özelliklerini yüksek hızda ölçmeye yarayan bir tekniktir. Batıda son 10-15 yıldır rutinde kullanılmaya başlanan FSM, özellikle onkoloji alanında vazgeçilmez teknikler arasına girmiştir. Ayrıca immün yetmezlik hastalıkları, otoimmün hastalıklar, solid organ ve kemik iliği transplantasyonu vakalarında klinisyene faydalı bilgiler vermektedir (111-114). Şekil 2.2.5. de akım sitometri cihazı ve çalışma prensibi şemasal anlatımı gösterilmiştir (115, 116).



Şekil 2.2.5. Akım Sitometri Cihazı ve Çalışma Prensibi

#### 2.2.4. İmmünglobulinler

İmmünglobulinler (Ig), B hücrelerinin ürünleri olup yabancı antijenlere karşı oluşan ve onlarla selektif olarak reaksiyona girebilen belirgin şekilde heterojen, neredeyse sınırsız antijen bağlama kapasiteli glikoprotein yapısında moleküllerdir ve total plazma proteinlerinin % 20'sini oluştururlar. Antikor özelliği taşırlar ve plazma hücreleri tarafından sentezlenirler. Bileşen olarak yaklaşık %90'ı polipeptid, %10'u karbonhidrat yapısındadır. Bu moleküller temelde benzer yapı gösterirler ve bir Ig molekülü "monomer" adı da verilen en az bir temel birimden oluşmuştur. Her molekül ikişer ağır ve ikişer hafif zincir olmak üzere dört polipeptid zincirinden oluşur; monomerler J polipeptidi ile birleşerek polimerik immünglobülin moleküllerini oluşturur.

İmmünglobulinler, ağır zincirlerinin C bölgesindeki antijenik farklılıklarına göre g,a,m,d ve s olmak üzere 5 ayrı izotipe ayrılır. Bu IgG, IgM, IgA, IgD, IgE'de sırası ile mü, gama, alfa, delta, epsilon ağır zincirleri bulunur. (117). İnsandaki bu beş Ig sınıfında kappa ve lambda olmak üzere sadece iki tip hafif zincir bulunur. Böylece on farklı tip Ig molekülü oluşabilir. Bunlardan IgG, IgD, IgE sadece monomerik yapıda bulunur. Diğer yandan IgM pentamerik ya da monomerik bulunabilir. IgA monomer, dimer ve trimer şeklinde bulunabilir ve salgısal komponent (SC) epitel hücrelerinde üretilir ve Ig sentezinden sonra Ig molekülüne eklenir (118).

Yapısal olarak B lenfositler IgM ve IgD yüzey reseptörlerine sahiptir. Antijene ilk veya primer yanıtta IgM ve IgD salgırlar. Lenfositler daha sonra ağır zincir tipini değiştirirken, değişken bölgeler aynı kalır. Bu hücreler plazma hücrelerine dönüşünce, aynı antijenin ikinci dozu daha büyük ve sekonder, temel olarak IgG olmak üzere IgA, IgE yanıtına neden olur (119).

Serum Ig ölçümlerinin doğru yorumlanabilmesi için bireylerin yaşam süresi boyunca meydana gelen biyolojik değişkenlerinin farkında olunması gerekir. Bu değişkenlerin en önemlileri yaş, cinsiyet ve ırktır. Yenidoğanlarda sirkülasyondaki Ig'lerin seviyeleri diğer bütün yaş gruplarından çok daha düşüktür. Yenidoğanda bütün Ig'ler uterusu anneden fetüse pasif olarak transfer edilir. Çocukluk boyunca artan Ig seviyeleri, ergenlik döneminde daha stabil konsantrasyonlara varır (120). Herhangi bir yaşta IgG, IgA ve IgM konsantrasyonlarının normal aralığı referans aralığının en düşük limitinden en yüksek limitine on kat kadar değişebilir (121).

#### **2.2.4.1. İmmunglobulin G**

Mol ağırlığı 150 kD olan bazik ünitiden yapılmış monomerdir. Total Ig'ler, n yaklaşık %75'ini oluşturur. Antijenik farklılıklarına göre IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 olmak üzere 4 alt sınıfa ayrılır. Bunların çoğunluğunu IgG1 (%65), en azını ise IgG4 (%4) oluşturur. Birçok hücre yüzeyinde IgG (özellikle IgG1 ve IgG3) için Fc reseptörleri bulunur. Bu reseptör aracılığı ile IgG molekülleri immun komplekslerin ve partiküler antijenlerin opsonizasyonunu güçlendirirler. IgG plasentadan geçebilen tek Ig'dir. IgG, beyin omurilik sıvısına (BOS) enflamasyon durumunda bile çok az geçebilir bu yüzden BOS'un Ig konsantrasyonu çok düşüktür. Klasik yoldan kompleman fiksasyonunu, antibakteriyel lizisi sağlar. Antiviral ve antitoksik aktiviteye sahiptir. Etkili bir opsonin olup bu işlev için komplemana ihtiyaç duymaz (122).

Bu tür Ig'ler için makrofaj, nötrofil, trombosit ve lenfositlerde Fc reseptörleri vardır. Trombosit ve lenfositlerde IgG2 Fc reseptörleri; IgG3 Fc reseptörleri makrofaj, nötrofil, trombosit ve lenfositlerde; trombosit ve lenfositlerde ise IgG4 Fc reseptörleri bulunur (123).

#### **2.2.4.2. İmmunglobulin M**

Mol ağırlığı 900 kD olan pentamerdir. IgM1 ve IgM2 olarak iki alt sınıfının olduğu gösterilmiştir. Sentezi IgG ve IgA' ya oranla daha azdır. Yarı ömrü 5 gündür. IgM doğal ve kazanılmış immünitede önemli rol oynar. Klasik yoldan kompleman aktive etme yeteneği en fazla olan Ig'dir. Güçlü bir aglütinasyon yapma yeteneğinin yanında opsonizasyon ile fagositozu da kolaylaştırır. IgM, IgG gibi makrofaj ve nötrofillere bağlanmaz. IgM immün sistemin ilk sentezlediği ve dolayısıyla serumda ilk önce beliren antikordur. Bunlar aylar içinde kaybolarak, yerlerini uzun süre koruyucu etkinlik gösteren IgG sınıfı antikörlere bırakırlar. Bu nedenle serumda IgG'ye göre daha yüksek titrede spesifik IgM antikörlarının saptanması akut bir enfeksiyonu gösterir (123).

#### **2.2.4.3. İmmunglobulin A**

Mol ağırlığı monomer için 160 kD, dimer için 400 kD olan, plazmada %90 monomer, vücut sekresyonlarında çoğunluğu dimer olarak bulunan bir Ig'dir. Mukozal ortamda işlevini yerine getirmesiyle diğer Ig'lerden ayrılır. IgA yapımı, mukozadaki

antijenlerin dolaşan plazmositleri uyarmasıyla başlar. Olgunlaşmanın sonunda plazmosit gelişerek, IgA ve polipeptit yapısındaki J zincirini yapar; bunlar beraberce ‘Salgısal komponentin’ bulunduğu epitel hücresine girer. İki IgA monomeri J zinciri ile birbirine bağlanır ve bu dimerik yapının etrafı, antikoru enzimatik etkilerden koruyan ‘Salgısal komponent’ tarafından sarılır. IgA, antijenik farklılık gösteren IgA1 ve IgA2 olmak üzere 2 alt sınıfa ayrılır. IgA esas olarak mukoza sekresyonlarının major Ig’i olup, mukus ile örtülü dış yüzeylerde organizmanın lokal immün savunmasından sorumludur. Gözyaşı, tükürük, trakea, bronş, burun, vajen, barsak sekresyonları, safra ve sütte bol miktarda bulunur. IgA gastrointestinal traktustaki lenfoid yapılar başta olmak üzere, sekretuar dokularda submukozadaki plazma hücreleri tarafından yapılır.

IgA mikroorganizmaların pilileri ile mukozaya adhezyonunu önler, antijen aglütinasyonuna yol açar, immün kompleksleri dolaşımdan uzaklaştırır, hücre içi virüslerin nötralizasyonunu sağlar ve toksinleri nötralize eder. Salgısal IgA’ nın antijen ile bağlanması enflamasyona yol açmaz (124, 125).

#### **2.2.4.4. İmmunglobulin D**

Mol ağırlığı 180 kD olan bir monomerdur. Total Ig’lerin %0,2-1 kadarını oluşturur. Özellikle fetus ve yenidoğan B lenfositlerin yüzeyinde IgM ile birlikte en fazla bulunan Ig’dir. Yarı ömrü 3 gündür. Hızla katabolize olur. Komplemanı alterne yolla aktive edebilir (123).

#### **2.2.4.5. İmmunglobulin E**

Mol ağırlığı 190 kD olan bir monomerdur. IgE sınıfı antikorlar mast hücrelerine ve bazofillere bağlanarak onları duyarlı hale getirirler. Serum Ig’lerinin %0,0004-0,001’ünü oluşturur. Yarı ömrü 2 gündür. Bazofiller üzerinde Fc reseptörleri bulunur (123).

IgE, allerjik reaksiyonlarda görev alır, solunum ve sindirim mukozalarının dış yüzeyinde bulunur ve komplemanı alterne yolla aktive eder.

### 2.3. Epilepsi, Anti Epileptik İlaçlar ve İmmün Sistem

Bağışıklık sistemi, şu ana kadar anlattığımız gibi, kendinden olanı yaşatma, kendinden olmayanı ise bertaraf etmek gibi basit bir temelde çalışan; çok sayıda elemanın karışık bir yapı içinde çalıştığı bir bütündür. Bu bütünün herhangi bir aşamasındaki bir aksaklık, bağışıklık sisteminde bozukluk olarak karşımıza çıkar (126).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar epileptik nöbetlerin hücrel ve hümoral immün sistem parametreleri üzerine etkili olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan immünolojik olayların epilepsi patogenezi ve seyri konusunda etkili olduğu da bilinmektedir (127). Akut nöbet sonrasında periferik kanda lenfosit, granülosit ve NK hücre sayılarında artış ve CD4/CD8 oranların da azalma olduğu da gösterilmiştir (128). Epilepsi ve epileptik nöbet ile ilgili immünolojik çalışmalar devam etmek ile birlikte, hastaların büyük çoğunluğunda AEİ kullanımı da olduğundan, bu ilaçların immün sistem üzerinde ki etkileri dışlanamamaktadır. Epileptik hastalarda antiepileptik kullanımının immünolojik sistem üzerine etkisi olduğu da bildirilmiştir (127). Klasik AEİ'lerin tam kan sayımı parametreleri, lenfosit alt grupları ve immünglobulin seviyelerine etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır. Literatürde LEV monoterapisinin Ig seviyeleri ve lenfosit alt grupları üzerine etkisinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. İmmün sistem üzerine etkilerinin anlaşılmaya çalışıldığı ve bugün için immün sistemi regüle ettiğine inanılan Treg hücrelerinin bu hasta grubunda etkilerini gösteren tek bir çalışma mevcuttur (129). Özetle mekanizması net olarak aydınlatılamamış olsa da, epilepsi hastalığının kendisi ve kullanılmakta olan AEİ'lerin immünite üzerine etkisinin olduğu gözlenmektedir.



### 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

#### 3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Levatiresetam Monoterapisinin Tam Kan Sayımı, İmmunglobulin Seviyeleri ve Lenfosit Alt Grupları Üzerine Etkisinin İncelenmesi çalışması için “Valproic Acid Treatment Is Associated With Altered Leukocyte Subset Development” (130) çalışması esas alınarak örneklem hesabı yapılmıştır. Bu çalışmanın *The Absolute Lymphocyte Number* ölçüm sonuçlarına göre elde ettiğimiz program sonuç çıktıları aşağıda özetlenmiştir. Örneklem hesabı için Win-Epi 2.0 programı kullanılmıştır, %95 Güven aralığı, %80 güç ile hesaplanan örneklem hesabına göre hasta grubu 31, kontrol grubu 43 hasta olarak belirlenmiştir.

#### 3.2. Çalışma Grubu

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji polikliniğinde Haziran 2008 ve Şubat 2015 tarihleri arasında epilepsi tanısı almış ve en az bir yıldır LEV monoterapisi almakta olan, Şubat 2015 tarihinden sonra Çocuk Nöroloji poliklinik kontrollerine gelen ve çalışmaya katılmayı kabul eden ardışık, 4-16 yaş arası 31 hasta grubu ile Eylül 2015 ve Nisan 2016 tarihleri arasında genel pediatri polikliniği'ne başvuran 4-16 yaş arası 43 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Bilinen kronik hastalığı (böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, immün yetmezlik, otoimmün hastalık, hematolojik hastalık vb.) olan, immünolojik sistem üzerine etkisi olabileceği düşünülen ilaç kullanımı olan, çalışmaya başlama sırasında herhangi bir enfeksiyon geçiriyor olan, gelişme geriliği, malnütrisyonu olan, son altı ay içinde interferon, Ig veya steroid gibi immün sistem üzerinde immün modülatör etkisi olan tedavileri almış olan, son iki hafta içinde ameliyat ya da travma gibi stres faktörü ile karşılaşmış olan, son üç gün içinde nöbet geçirmiş olan hastalar, serum Ig seviyeleri ve lenfosit alt gruplarının düzeyleri etkilenebileceğinden çalışma dışı bırakıldı.

Yapılandırılmış standart bir form ile hasta ve kontrol grubundaki tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, tıbbi ve aile öyküleri, ailede immün yetmezlik öyküsü olup olmadığı, daha önce kullanmış olduğu herhangi bir ilaç olup olmadığı, son bir yıl içinde geçirmiş olduğu enfeksiyon varlığı/sıklığı, son bir ay içinde geçirmiş olduğu enfeksiyon varlığı/sıklığı ve

kullanmış olduğu ek ilaç varlığı kayıt edildi. Son bir yıl ve bir ay içerisinde enfeksiyon geçirmiş olan hastalar, geçirdikleri her enfeksiyon için ayrıntılı olarak sorgulandı. Geçirilmiş enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, akut gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu olarak sınıflandırıldı. Larinksin üzerinde kalan solunum yolları (burun, tonsiller, adenoid, farinks, larinks ve paranazal sinüsler, kulak) enfeksiyonları üst solunum yolu enfeksiyonu olarak tanımlandı. Larinks ve altında kalan solunum yolları (trakea, bronşlar, bronşiyoller ve alveoller) enfeksiyonları alt solunum yolu enfeksiyonu olarak tanımlandı. On dört günden kısa süren gastrointestinal sistem enfeksiyonları akut gastroenterit olarak tanımlandı. Alt ve üst üriner sistem ile ilişkili enfeksiyonların tümü idrar yolu enfeksiyonu olarak tanımlandı. Tüm hastalara çalışmaya alındıkları sırada ayrıntılı sistemik ve nörolojik muayene yapıldı.

Aynı standart form ile hasta grubunun, son bir yıl içinde ki nöbet sıklığı, klinik olarak nöbet ve epilepsi tipi (ILAE-2010 sınıflandırmasına göre), LEV kullanma süresi, başlangıç dozu ve halen kullanmakta olduğu doz kayıt edildi.

Çalışmaya başlamadan önce Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan 13 Mart 2015 tarih ve 15/21 sayılı karar ile etik kurulu onayı alındı.

Araştırmada yer alan tüm hastalardan ve ebeveynlerinden, araştırmayla ilgili yazılı ve sözel olarak bilgi verilerek, bilgi verildiğine ve tıbbi kayıtlarının kullanılmasına dair aydınlatılmış onam alındı.

### **3.3. Tam Kan Sayımı ve Akım Sitometri Metodu**

Olgulardan tam kan sayımı ve lenfosit alt grup analizi için iki adet periferik kan örneği EDTA (mor kapaklı) içeren tüplere alındı ve örneklerin iki saat içinde Hematoloji Araştırma Laboratuvarı'na ulaştırılması sağlandı. Örnekler laboratuvara ulaştıktan sonra kabul işlemi gerçekleşti. Tüm örneklerden kan sayımı cihazı (Sysmex XN-1000, Tokyo, Japon) ile tam kan sayımı çalışıldı.

Tam kan sayımı parametreleri değerlendirilirken yaş gruplarına göre normal aralıklar içerisinde olup olmamasına göre normal, yüksek ve düşük olarak gruplandırıldı;

Hemoglobin yaşa göre normal değerleri; 4-6 yaş (11,5-12,5 g/dL), 6-12 yaş (11,5-13,5 g/dL), 12-16 yaş (12-14 g/dL),

Lökosit yaşa göre normal değerleri; 4-6 yaş ( 5-14,5 x 10<sup>3</sup> µl), 6-10 yaş (4,5-13,5 x 10<sup>3</sup> µl), 10-16 yaş (4,5-13 x 10<sup>3</sup> µl)

Nötrofil yaşa göre normal değerleri; 4-6 yaş ( 1,5-8,5 x 10<sup>3</sup> µl), 6-10 yaş (1,5-8 x 10<sup>3</sup> µl), 10-16 yaş (1,8-8 x 10<sup>3</sup> µl),

Lenfosit yaşa göre normal değerleri; 4-6 yaş (1,5-7 x 10<sup>3</sup> µl), 6-8 yaş (1,5-6,5 x 10<sup>3</sup> µl), 8-10 yaş (1,5-5,2 x 10<sup>3</sup> µl), 10-16 yaş (1-4,8 x 10<sup>3</sup> µl)

Trombosit tüm yaş grupları için 172-450 x 10<sup>3</sup> µl değerleri alındı (131).

Akım sitometrik çalışma için iki tüp dizayn edildi; birinci tüpte lenfosit alt grupları, ikinci tüpte T regülatör hücre monoklonalları kullanılarak akım sitometrik aplikasyonu yapıldı. Tüm monoklonal antikorlar Bectan Dickson (BD) firmasından temin edildi. Akım sitometrik çalışmalar için sekiz renkli ve üç laserli FACS Canto II (BD Bioscience, San Jose, USA) cihazı kullanıldı ve analizler FACS DIVA (BD, Bio Science) yazılımı kullanılarak çözümlendi. Akım sitometrik inceleme ile lenfosit alt grupları ve T regülatuar hücre yüzde ve mikrolitredeki (µl) sayıları hesaplandı.

### **3.4. Lenfosit Alt Grupları Analizi İçin Çalışma Planı**

Bectan Dickson tüpe kan eklendi ve tablo 3.1. de belirtilen monoklonal antikorlardan CD8<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup> (BD Bioscience, San Jose, California, USA) belirtilen miktarlarda eklendi. Üzerine 100 uL tam kan eklenerek hafifçe vortekslendi ve 20 dakika oda sıcaklığında, karanlıkta inkübe edildi. Süre sonunda hafifçe vortekslendi ve lizis solusyonundan (BD FACS™ Lysing Solution, BD Bioscience, San Jose, California, USA) 1/10 saf su ile dilüe edildi, 2 ml eklenerek 10 dakika oda sıcaklığında, karanlıkta inkübe edildi. Süre sonunda 300 g'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldı ve hafifçe vortekslendikten sonra üzerine Fosfat Buffer Salin (PBS) solusyonundan 2ml eklendikten sonra 300 g (g= merkez kaç kuvveti, 9.81 m/sn) de 5 dakika santrifüj edildi, son aşamada ise süpernatant atıldı ve üzerine 500 µl serum fizyolojik solusyonundan eklendi ve her tüp için 100.000 hücre okuması yapıldı.

**Tablo 3.1. Akım Sitometri ile Lenfosit Alt Grupları Analizinde Kullanılan Antikorların Renk, Klon ve Miktarı**

ANTİKOR	RENK	KLON	MİKTAR
CD8 <sup>+</sup>	FITC	SK1	10 µl
CD56 <sup>+</sup>	PE	NCAM16.2	10 µl
CD19 <sup>+</sup>	APC	SJ25C1	5 µl
CD4 <sup>+</sup>	PE-Cy7	SK3	5 µl
CD3 <sup>+</sup>	V500	SP34-2	5 µl
CD45 <sup>+</sup>	APCH7	2D1	5 µl

### 3.5. Regulator T Hücre Analizi için Çalışma Prosedürü

Bectan Dickson tüpü içerisine 100 µl tam kan ve yüzey boyanan antikorlar CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup> (BD Bio Science, San Jose, California, USA) konularak 20 dakika oda sıcaklığında, karanlıkta inkübe edildi. Süre sonunda 2 ml fiksasyonsuz lizis solüsyonu eklendi ve 10 dakika oda sıcaklığında, karanlıkta inkübe edildikten sonra tüp 300 g de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant kısmı döküldü. Pellete 500 µl 1/10 sulandırılmış BD CellFix (BD CellFIX™, BD Bioscience) koyuldu ve 5 dakika oda sıcaklığında, karanlıkta inkübe edildi. Üzerine 2 ml %5'lik Fetal Bovine Serum'lu (FBS) PBS eklendi ve vortekslenildi. Tekrar 300 g de 5 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant kısmı döküldü. Pellete 500 µl 1/10 sulandırılmış permeabilizasyon solüsyonu konuldu ( Perm 2, FACST™ Permeabilizing Solution 2 (10 X), BD Bioscience) ve 10 dakika oda sıcaklığında, karanlıkta inkübe edildikten sonra üzerine 2 ml %5'lik FBS'li PBS eklendi ve vortekslenildi. Tekrar 300 g de 5 dak santrifüj edildi ve süpernatant kısmı döküldü. Pellete intrasitoplazmik antikorlar (foxP3) Tablo 3.2'de belirtilen miktarda konuldu, 20 dakika oda sıcaklığında, karanlıkta inkübasyona bırakıldı. Üzerine 2 ml %5'lik FBS'li PBS eklendi ve vortekslenikten sonra tekrar 300 g'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant kısmı döküldü. Süpernatant atıldı, pellete 500 µl izotonik solüsyon eklendi, vortekslenildi ve her tüp için 100.000 hücre okuması yapıldı.

**Tablo 3.2. Akım Sitometri ile T Regülatuar Hücre Analizinde Kullanılan Antikorların Renk, Klon ve Miktarı**

ANTİKOR	RENK	KLON	MİKTAR
CD3 <sup>+</sup>	V500	SP34-2	5 µl
CD4 <sup>+</sup>	PE-Cy7	SK3	5 µl
CD25 <sup>+</sup>	APC	2A3	5 µl
CD45 <sup>+</sup>	APCH7	2D1	5 µl
FOX P3	PE	259D	20 µl

### 3.6. Lenfosit Alt Grupları Analizi

CD45/SS (Side Scatter) grafiğinden lenfositler kapılandı ve hücreler ikinci grafik olan CD3<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup> grafiğine tanıtılarak T ve B lenfositler analiz edildi. Aynı şekilde NK hücrelerini analiz etmek için lenfositler CD56<sup>+</sup> grafiğine, Th ve Ts lenfositler için ise CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> grafiklerine tanıtıldı (Şekil 3.1.). CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> den negatif olan hücreler Double negatif CD3<sup>+</sup> olarak kabul edilirken hem CD3<sup>+</sup> hem de CD56<sup>+</sup> pozitif olan hücreler NKT lenfositler olarak kabul edildi. Akım sitometrik analiz sonucu her bir hücre grubunun yüzde değerleri not edildi ve hastalara ait lökosit sayıları dikkate alınarak mikrolitredeki değerler hesaplandı.

### 3.7. Regülatör Hücre Analizi

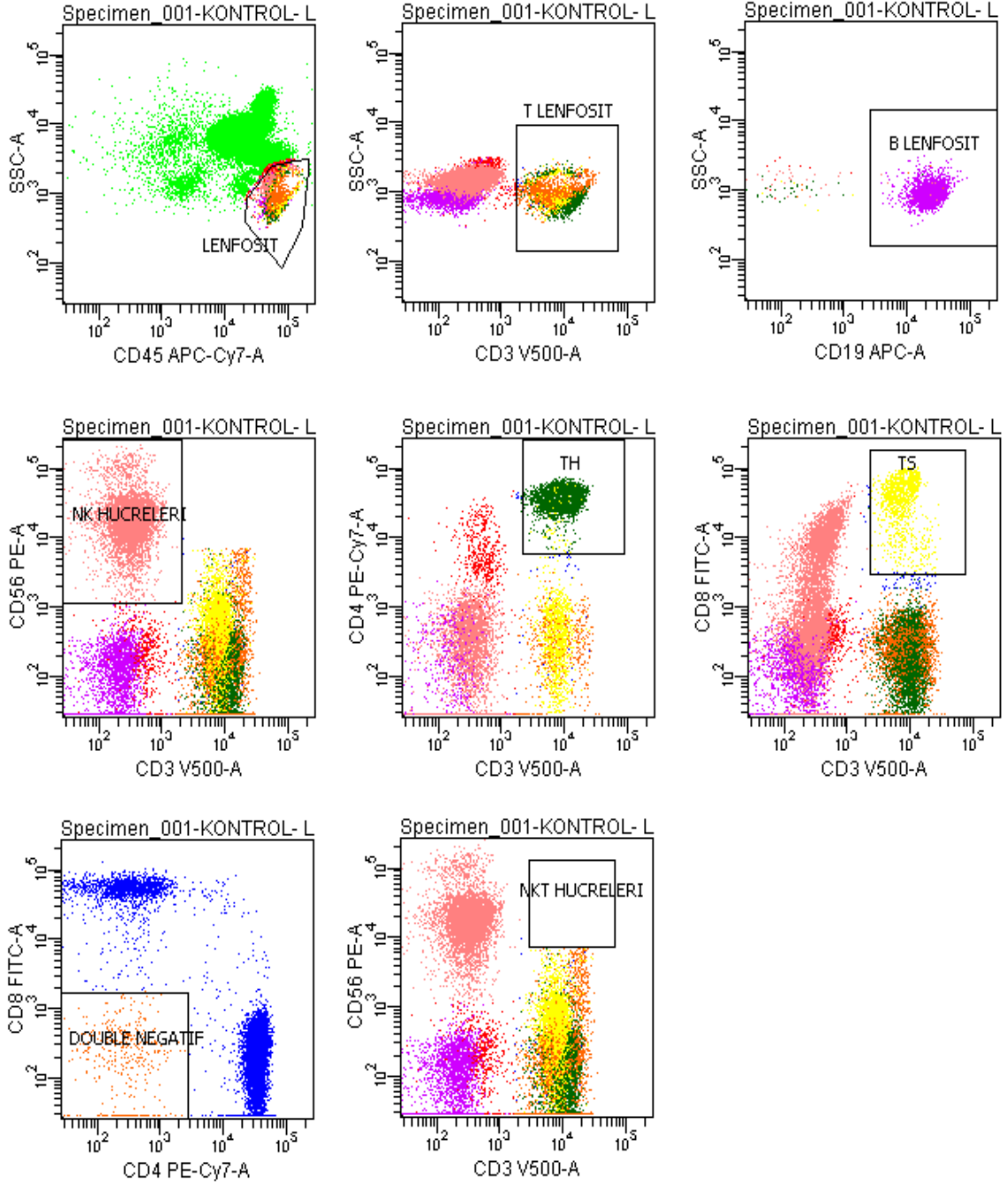
Treg hücre analizi için CD45/SS grafiğinden lenfositler kapılandı. Lenfositler CD3/SS grafiğine tanıtılarak T lenfositler seçildi ve CD4/SS grafiği ile ise Th lenfositler seçildi. Th lenfositler CD25 ve foxP3 grafiğine tanıtılarak Treg hücreler tespit edildi (Şekil 3.2.). Akım sitometrik analiz sonucu her bir hücre grubunun yüzde değerleri not edildi ve hastalara ait lökosit sayıları dikkate alınarak mikrolitredeki Treg değerler hesaplandı.

Akım sitometri yöntemi ile çalışılan lenfosit alt gruplarının çocuk yaş grubunda standart bir değeri olmayıp, ay ve yaşlara göre farklı ortalamaları vardır (132) (Tablo 2.8.). Lenfosit alt grupları değerlendirilmesi için hastalar uygun yaş grupları dağılımı içinde değerlendirilerek sonuçlar normal, yüksek, düşük olarak gruplandırıldı.

**Tablo 3.3. Lenfosit Alt Gruplarının Yaşlara Göre Ortalama Değerleri**

Lenfosit alt grupları	Yaş grupları									
	Neonatal (n=20)	1hf-2ay (n=13)	2-5 ay (n=46)	5-9ay (n=105)	9-15ay (n=70)	15-24ay (n=33)	2-5 y (n=33)	5-10y (n=35)	10-16y (n=23)	Erişkin (n=51)
CD19 <sup>+</sup> B lenfosit	%12 (5-22)	%15 (4-26)	%24 (14-39)	%21 (13-35)	%25 (15-39)	%28 (17-41)	%24 (14-44)	%18 (10-31)	%16 (8-24)	%12 (6-19)
CD3 <sup>+</sup> T lenfosit	%62 (28-76)	%72 (60-85)	%63 (48-75)	%66 (50-77)	%65 (54-76)	%64 (39-73)	%64 (43-76)	%69 (55-78)	%67 (52-78)	%72 (55-83)
CD3 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> T lenfosit	%41 (17-52)	%55 (41-68)	%45 (33-58)	%45 (33-58)	%44 (31-54)	%41 (25-50)	%37 (23-48)	%35 (27-53)	%39 (25-48)	%44 (28-57)
CD3 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> T lenfosit	%24 (10-41)	%16 (9-23)	%17 (11-25)	%18 (13-26)	%18 (12-28)	%20 (11-32)	%24 (14-33)	%28 (19*34)	%23 (9-35)	%24 (10-39)
CD3 <sup>+</sup> de CD4/CD8 oranı	1.8 (1.0-2.6)	3.8 (1.3-6.3)	2.7 (1.7-3.9)	2.5 (1.6-3.8)	2.4 (1.3-3.9)	1.9 (0.9-3.7)	1.6 (0.9-2.9)	1.2 (0.9-2.6)	1.7 (0.9-3.4)	1.9 (1.0-3.6)
CD3 <sup>+</sup> /HLA-DR <sup>+</sup> T lenfosit	%2 (1-6)	%5 (1-38)	%3 (1-9)	%3 (1-7)	%4 (2-8)	%6 (3-12)	%6 (3-13)	%7 (3-14)	%4 (1-8)	%5 (2-12)
CD3 <sup>+</sup> /CD16-56 <sup>+</sup> T lenfosit	%20 (6-58)	%8 (3-23)	%6 (2-14)	%5 (2-13)	%7 (3-17)	%8 (3-16)	%10 (4-23)	%12 (4-26)	%15 (6-27)	%13 (7-31)

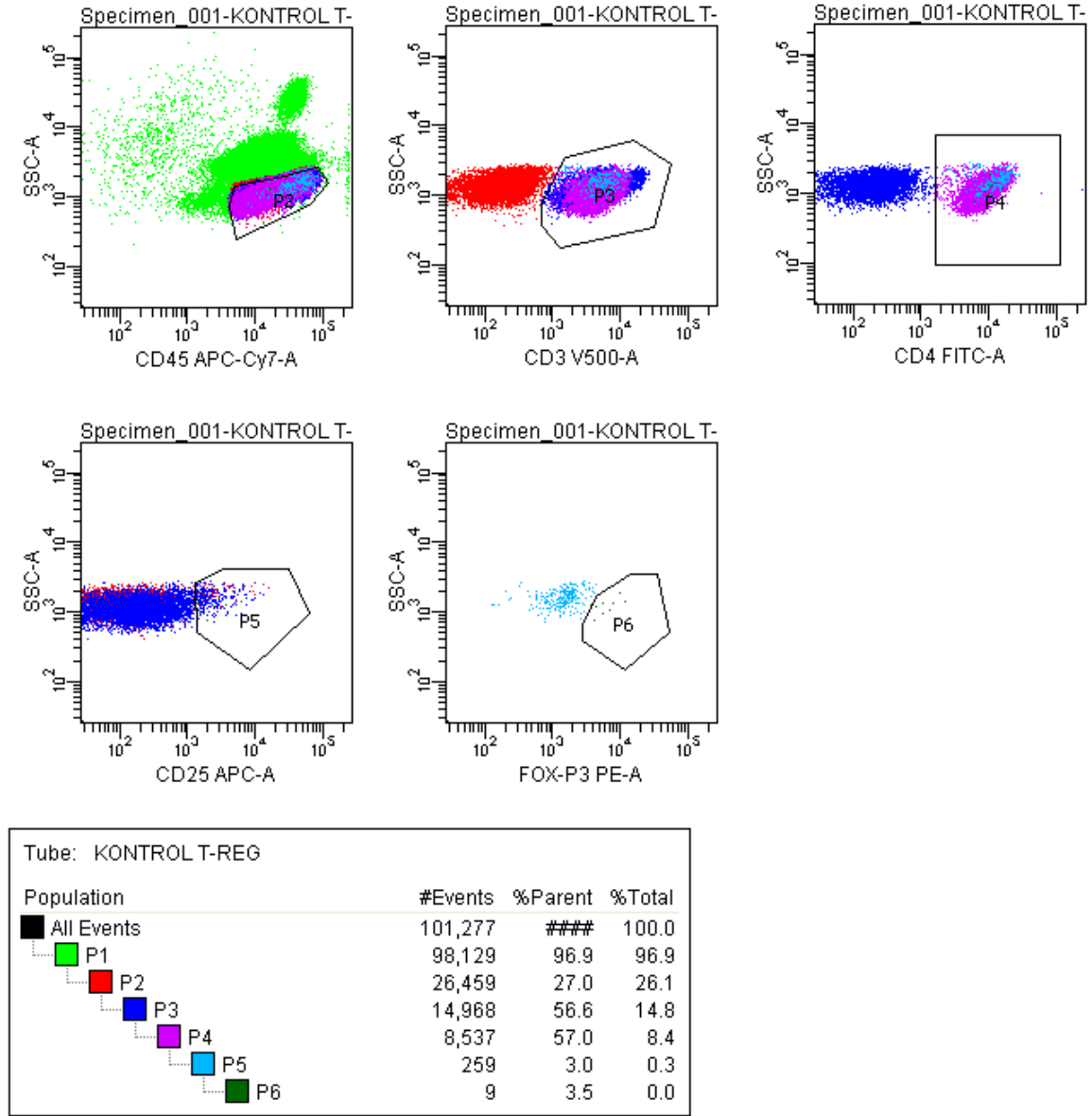
Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood reference values for lymphocyte subpopulations  
W. Marieke Comans-Bitter ve ark. Copyright © 1997 by Mosby-Year Book, Inc



Tube: KONTROL-LAG

Population	#Events	%Parent	%Total
All Events	100,768	###	100.0
P1	99,891	99.1	99.1
LENFOSIT	22,767	22.8	22.6
T LENFOSIT	13,699	60.2	13.6
DOUBLE NEGATIF	1,424	10.4	1.4
B LENFOSIT	3,012	13.2	3.0
NK HUCRELERI	5,429	23.8	5.4
TH	8,379	36.8	8.3
TS	3,865	17.0	3.8
NKT HUCRELERI	175	0.8	0.2

Şekil 3.1. Kontrol Grubu Lenfosit Alt Grupları Analizi Grafiksel Anlatım Örneği



**Şekil 3.2. Kontrol Grubu Treg Hücre Analizi Grafiksel Anlatım Örneği**

### 3.8. İmmünglobulinlerin Çalışma Yöntemi

Olgulardan immünglobulin seviyeleri çalışılmak üzere sarı kapaklı jelli tüplere 3cc kan örneği alındı. Uygun koşullarda laboratuvara transferi gerçekleşen örneklerin kabulünden sonra serumların ayrılması için santrifügasyon (Centrifuge 5810R, Eppendorf AG, Hamburg, Germany) işlemi (3000 rpm 10 dakika) yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarına ait serumlarda Siemens marka ticari kitlerle Ig A,G,M ve E seviyeleri ölçüldü.

İmmünglobulin A, G ve M ölçümleri Dimension® RxL Max klinik biyokimya otoanalizörü (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, USA) kullanılarak



yapılmıştır. Dimension® RxL Max klinik biyokimya otoanalizörü için kullanılan Ig A,G ve M yöntemleri insan serum ve plazmasındaki Ig A,G ve M'i kantitatif olarak ölçmede kullanılan *in vitro* diyagnostik testlerdir.

İmmunglobulin A, G ve M ölçüm yöntemi Ig'lerin poliklonal antikoru ile çökeltme esasına dayanan son nokta saptamasının kullanıldığı türbidimetrik ölçüm prensibine dayanır. Serumdaki Ig A, G ve M, poliklonal antikoru ile reaksiyona girerek immün kompleksler oluşturur. Sonuçta ortaya çıkan türbidite ölçülür. Türbiditedeki artış örnekteki Ig konsantrasyonuyla orantılıdır.

İmmunglobulin E ölçümleri ise Immulite 2000 XPi immunoassay sistemi (Siemens Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) ile gerçekleştirildi. Immulite 2000 XPi immunoassay sistemi için kullanılan total Ig E yöntemi insan serumunda Ig E'nin kantitatif tayinine yönelik *in vitro* diyagnostik bir testtir ve katı fazlı immunometrik kemilüminesans ölçüm prensibine dayanır.

İmmunglobulin A, G ve E seviyeleri yaşa göre, IgM'nin seviyesi ile cinsiyete göre değişmektedir (Tablo 3.4). Çalışmamızda normal değerler bu ayrıma göre yapıp düzeyler normal, yüksek ve düşük olarak değerlendirildi (120).

### **3.9. İstatistiksel Metod ve Örneklem Hesabı**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında parametrik dağılım ön şart varsayımı sağlayan değişkenlerde Bağımsız grup T testi, parametrik dağılım ön şart varsayımı sağlamayan değişkenler de Mann Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlı ölçüm karşılaştırılmalarında Repeated Measures Analizi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyona Spearman'nın korelasyon katsayısı ya da Pearson'ın Korelasyon testi ile bakıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

**Tablo 3.4. İmmünglobulinlerin Yaşlara ve Cinsiyete Göre Normal Değerleri**

	<b>Yaş/Cinsiyet</b>	<b>Referans Değer (mg/dL)</b>
<b>İmmünglobulin A (IgA)</b>	1-3ay	1,3-53
	4-6 ay	4,4-84
	7-12 ay	11-106
	2-5 yaş	14-159
	6-10 yaş	33-236
	>10 yaş	70-312
<b>İmmünglobulin E (IgE)</b>	Kız	0-170 IU/mL
	Erkek	0-230 IU/mL
<b>İmmünglobulin G (IgG)</b>	1ay	251-906
	2-4 ay	176-601
<b>İmmünglobulin M (IgM)</b>	5-12 ay	172-1069
	1-5 yaş	345-1236
	6-10 yaş	608-1572
	>10 yaş	639-1349
	1-4 ay	17-105
<b>İmmünglobulin M (IgM)</b>	5-9 ay	33-126
	10-12 ay	41-173
	2-8 yaş	43-207
	9-10 yaş	52-242
	>10 yaş	56-352

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grubunun Özellikleri

Çalışmaya 11'i kız (%35,5) ve 20'si erkek (%64,5) toplam 31 epilepsi hastası ve kontrol grubu olarak 20'si kız (%46,5) ve 23'ü erkek (53,5) toplam 43 sağlıklı çocuk ve ergen alındı. Epilepsi ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu ( $p=0,23$ ). Her iki grup olgularının yaşları 4-16 arasında olup, epilepsili hastaların yaş ortalaması  $8,82 \pm 3,92$  yaş ve kontrol grubu yaş ortalaması  $8,96 \pm 3,39$  yaş olup, epilepsi ve kontrol grubu arasında yaş dağılımı açısından fark saptanmamıştır ( $p= 0,86$ ). Olguların cinsiyete ve yaşa göre dağılımı Tablo 4.1'de görülmektedir.

**Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri**

Gruplar	Epilepsi (n=31)	Kontrol (n=43)	p
Yaş	8,82±3,92	8,96±3,39	0,86
Cinsiyet (kız/erkek)	11/20	20/23	0,23

Cinsiyet karşılaştırması için Ki kare testi ( $p < 0,05$ ), yaş karşılaştırması için Student t testi kullanılmıştır ( $p < 0,05$ ).

### 4.2. Epilepsi Grubunun Özellikleri

Epilepsi olgularının nöbet tipine bakıldığında; 23 hastanın (%74,2) jeneralize, sekiz hastanın (%25,8) fokal nöbeti olduğu görüldü (Tablo 4.2.).

Etyolojisine göre epilepsi tiplerine bakıldığında; 16 hastanın (%51,6) genetik, dokuz hastanın (%29) yapısal–metabolik ve altı hastanın (%19,4) nedeni bilinmeyen grupta yer aldığı gözlemlendi (Tablo 4.3.).

Elektrokllinik sendromlar ve diğer epilepsiler sınıflandırmasına bakıldığında; beş hastanın (%16,1) febril nöbet ve febril nöbet plus, üç hastanın (%9,7) çocukluğun erken başlangıçlı oksipital epilepsisi (Panayitoplus sendromu), bir hastanın (%3,2) miyoklonik atonik nöbet ile birlikte olan epilepsi, 11 hastanın (%35,5) sentrotemporal dikenlerle seyreden benign epilepsi (BECTS), iki hastanın (%6,5) otozomal dominant (OD) frontal lob nokturnal epilepsisi (ADNFLE), bir hastanın (%3,2) ailesel fokal epilepsiler, iki hastanın (%6,5) enfeksiyonlar, üç hastanın (%9,7) perinatal yaralanma, bir hastanın (%3,2) inme ve iki hastanın (%6,5) nedeni bilinmeyen epilepsiler olarak gruplandırıldığı gözlemlendi (Tablo 4.4.).

**Tablo 4.2. Epilepsi Nöbetlerinin Klasifikasyonu (ILAE 2010)**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Jeneralize Nöbetler</b>	23	74.2
<b>Fokal Nöbetler</b>	8	25.8

**Tablo 4.3. Epilepsi Hastalarının Etiyolojisine Göre Sınıflandırılması (ILAE 2010)**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Genetik</b>	16	51.6
<b>Yapısal metabolik</b>	9	29.0
<b>Nedeni bilinmeyen</b>	6	19.4

**Tablo 4.4 Epilepsi Hastalarının Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsiler Açısından Sınıflandırılması (ILAE 2010)**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Febril nöbet ve febril nöbet plus</b>	5	16,1
<b>Çocukluğun erken başlangıçlı oksipital epilepsisi (Panayitoplus sendromu)</b>	3	9,7
<b>Miyoklonik atonik nöbet ile birlikte olan epilepsi</b>	1	3,2
<b>Sentrottemporal dikenlerle seyreden benign epilepsi (BECTS)</b>	11	35,5
<b>Otozomal dominant frontal lob nokturnal epilepsisi (ADNFLE)</b>	2	6,5
<b>Ailesel fokal epilepsiler</b>	1	3,2
<b>Enfeksiyonlar</b>	2	6,5
<b>Perinatal yaralanma</b>	3	9,7
<b>İnme</b>	1	3,2
<b>Nedeni bilinmeyen</b>	2	6,5

Hasta grubunda yer alan 31 epilepsili olgunun LEV tedavisini kullanım süre ortancası 2 /yıl (1-4 yıl) tespit edildi. Levatiresetam tedavisin başlangıç doz ortancası 22 mg/kg/gün (10-40 mg/kg/gün) ve çalışmaya alındıklarında kullanılmakta olan son doz ortancası 22 mg/kg/gün (12-40 mg/kg/gün) olduğu gözlemlendi. (Tablo 4.5.)

**Tablo 4.5. Levatiresetam Tedavisinin Kullanım Süresi, Başlangıç ve Son Dozu**

	<b>Levetirasetam kullanım süresi/yıl</b>	<b>Tedaviye başlangıç dozu (mg/kg/gün)</b>	<b>Kullanmakta olduğu son doz (mg/kg/gün)</b>
<b>Ortanca</b>	2	22	22
<b>Minimum</b>	1	10	12
<b>Maksimum</b>	4	40	40

Epilepsi hastaları çalışmaya alınmadan önceki bir yıl içindeki nöbet sıklığı açısından değerlendirildiğinde; 18 hastanın (%58,1) hiç nöbet geçirmediği, 12 hastanın (%38,7) bir kez nöbet geçirdiği ve bir hastanın (%3,2) dört kez nöbet geçirdiği gözlemlendi. Son bir yıl içindeki en son nöbetin bir ay önce geçirilmiş olduğu tespit edildi.

Çalışmaya alınan hastaların 8'inde (%25,8) ilk ilaç olarak VPA ile tedaviye başlandığı ve LEV ile kombine tedaviye geçildikten sonra nöbet kontrolü sağlanarak VPA tedavisinin kesildiği ve hastaların en az bir yıldır LEV monoterapisinde olduğu, 23 hastanın (%74,2) tedavisine ilk ilaç olarak LEV ile başlandığı tespit edildi.

#### 4.2.1. Levatiresetam Kullanımı ile Enfeksiyon Arasındaki İlişki

Epilepsi hastalarının LEV kullanım süresi (yıl), LEV tedavisine başlama dozu ve son dozu ile son bir yıl içinde enfeksiyon geçirme sıklığı arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 4.6.)

**Tablo 4.6. Levatiresetam Kullanım Süresi, Tedavi Başlangıç ve Son Doz ile Son Bir Yıl İçinde Enfeksiyon Geçirme Sıklığı Arasındaki İlişki**

Enfeksiyon geçirme sıklığı		Hiç geçirmemiş	Bir kez geçirmiş	İki ve daha fazla geçirmiş	P
Levatiresetam kullanım süresi/yıl	Ortanca (minimum-maksimum)	2(1-4)	1 (1-2,5)	1,75 (1-4)	0,26
Tedavi başlangıç dozu mg/kg/gün	Ortanca (minimum-maksimum)	20 (15-30)	20 (10-35)	25,5 (10-40)	0,52
Kullanmakta olduğu son doz	Ortanca (minimum-maksimum)	20 (13-36)	25 (15-40)	21 (12-29)	0,24

Kruskal Wallis testi kullanılarak yapılmıştır

#### 4.2.2. Fokal ve Jeneralize Nöbeti Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Nöbet tipine göre fokal ve jeneralize nöbet olarak iki gruba ayrılmış olan hastaların son bir ay (p=0,56) ve son bir yıl (p=0,39) içinde geçirmiş olduğu enfeksiyon sıklığı arasında fark saptanmadı.

Nöbet tipine göre fokal ve jeneralize nöbet olarak iki gruba ayrılmış olan hastaların; yaş gruplarına göre tam kan sayımı parametrelerinin normal düzeyleri dikkate alınarak

normal, yüksek ve düşük olarak gruplandırıldı. Hastaların hemoglobin ( $p= 0,45$ ), lökosit ( $p= -$ ), lenfosit ( $p=1,00$ ), nötrofil ( $p=1,00$ ), trombosit ( $p=0,80$ ) değerlendirmeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.7.)

**Tablo 4.7. Fokal ve Jeneralize Nöbeti Olan Hastaların Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

		Gruplar		p
		Fokal nöbet n(%)	Jeneralize nöbet n (%)	
<b>Hemoglobin düzey değerlendirilmesi</b>	Normal	7 (%87,5)	22 (%95,7)	0,45
	Düşük	1 (%12,5)	1 (%4,3)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Lökosit düzey değerlendirilmesi</b>	Normal	8 (%100)	23 (%100)	-
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Lenfosit düzey değerlendirilmesi</b>	Normal	7 (%87,5)	21 (%91,3)	1,00
	Düşük	1 (%12,5)	2 (%8,7)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Nötrofil düzey değerlendirilmesi</b>	Normal	8 (%100)	21 (%91,3)	1,00
	Düşük	0 (%0)	2 (%8,7)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Trombosit düzey değerlendirilmesi</b>	Normal	7 (%87,5)	20 (%87)	0,8
	Düşük	1 (%12,5)	2 (%8,7)	
	Yüksek	0 (%0)	1 (%4,3)	

Ki kare testi kullanılarak yapılmıştır.

Nöbet tipine göre fokal ve jeneralize nöbet olarak iki gruba ayrılmış olan hastaların; yaş gruplarına ve cinsiyete göre Ig A, Ig M, Ig G ve Ig E seviyelerinin normal düzeyleri dikkate alınarak normal, yüksek ve düşük olarak gruplandırıldı. Hastaların Ig A ( $p= 1,00$ ), Ig M ( $p= 1,00$ ), Ig G ( $p= 0,19$ ), Ig E ( $p= 1,00$ ) değerlendirmeleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır (Tablo 4.8.).

**Tablo 4.8. Fokal ve Jeneralize Nöbeti Olan Hastaların İmmünglobulin Seviyeleri Değerlendirilmesinin Karşılaştırılması**

		Gruplar		
		Fokal nöbet	Jeneralize nöbet	P
		n (%)	n (%)	
<b>Ig A seviyesi değerlendirilmesi</b>	Normal	7 (%87,5)	21 (%91,3)	1,00
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	1 (%12,5)	2 (8,7)	
<b>Ig M seviyesi değerlendirilmesi</b>	Normal	8 (%100)	21 (%91,3)	1,00
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	0 (%0)	2 (%8,7)	
<b>Ig G seviyesi değerlendirilmesi</b>	Normal	7 (%87,5)	22 (%95,7)	0,19
	Düşük	0 (%0)	1 (%4,3)	
	Yüksek	1 (%12,5)	0 (%0)	
<b>Ig E seviyesi değerlendirilmesi</b>	Normal	5 (%62,5)	13 (%56,5)	1,00
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	3 (%37,5)	10 (%43,5)	

Ki kare testi kullanılarak yapılmıştır.

Nöbet tipine göre fokal ve jeneralize nöbet olarak iki gruba ayrılmış olan hastaların; yaş gruplarına göre CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, NKT hücre düzeylerinin ve CD4/CD8 oranının normal aralığı dikkate alınarak normal, yüksek ve düşük olarak gruplandırıldı. Hastaların CD3<sup>+</sup> (p= 0,55), CD4<sup>+</sup> (p= 0,41), CD8<sup>+</sup> (p= 0,15), CD19<sup>+</sup> (p= 1,00), CD56<sup>+</sup> (p= -), NKT hücre (p= 1,00), düzeylerinin değerlendirilmesi karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. CD4/CD8 oranının (p=0,006), değerlendirilmesi karşılaştırıldığında fokal nöbet geçirenlerde, jeneralize nöbet geçirenlere göre bu oranın istatistiksel anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 4.9.)

**Tablo 4.9. Fokal ve Jeneralize Nöbeti Olan Hastaların Lenfosit Alt Grubu Değerlendirilmelerinin Karşılaştırılması**

		Gruplar		
		Fokal nöbet	Jeneralize nöbet	P
		n (%)	n (%)	
<b>CD3<sup>+</sup></b> <b>değerlendirmesi</b>	Normal	8 (%100)	19 (%82,6)	0,55
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	0 (%0)	4 (%17,4)	
<b>CD4<sup>+</sup></b> <b>değerlendirmesi</b>	Normal	6 (%75)	22 (%95,7)	0,41
	Düşük	2 (%25)	0 (%0)	
	Yüksek	0 (%0)	1 (%4,3)	
<b>CD8<sup>+</sup></b> <b>değerlendirmesi</b>	Normal	6 (%75)	22 (%95,7)	0,15
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	2 (%25)	1 (%4,3)	
<b>CD4/CD8 oran</b> <b>değerlendirmesi</b>	Normal	3 (%37,5)	21 (%91,3)	<b>0,006</b>
	Düşük	5 (%62,5)	2 (%8,7)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	
<b>CD19<sup>+</sup></b> <b>değerlendirmesi</b>	Normal	7 (%87,5)	19 (%82,6)	1,00
	Düşük	1 (%12,5)	4 (%17,4)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	
<b>CD56<sup>+</sup></b> <b>değerlendirmesi</b>	Normal	8 (%100)	23 (%100)	-
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	
<b>NKT</b> <b>değerlendirilmesi</b>	Normal	8 (%100)	22 (%95,7)	1,00
	Düşük	0 (%0)	1 (%4,3)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	

Ki kare testi kullanılarak yapılmıştır.

Hastalar fokal ve jeneralize nöbet olarak gruplandırılarak, CD4CD25foxP3 yüzde değeri (p= 0,88) ve mikrolitrede ki hücrelerin sayısal değeri (p= 0,29) karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.

#### **4.2.3. Genetik, Yapısal/Metabolik ve Nedeni Bilinmeyen Epilepsisi Olan Hastaların Değerlendirmesi**

Epilepsi etyolojisine göre genetik, yapısal/metabolik ve nedeni bilinmeyen epilepsi olarak üç gruba ayrılmış olan hastaların; yaş gruplarına göre tam kan sayımı



parametrelerinin normal düzeyleri dikkate alınarak normal, yüksek ve düşük olarak gruplandırıldı. Hastaların hemoglobin (p= 0,29), lökosit (p= - ), lenfosit (p= 0,29 ), nötrofil (p= 0,69 ), trombosit (p= 0,53) değerlendirmeleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.10.)

**Tablo 4.10. Genetik, Yapısal/Metabolik ve Nedeni Bilinmeyen Epilepsisi Olan Hastaların Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

		Gruplar			
		Genetik	Yapısal- Metabolik	Nedeni bilinmeyen	p
		n(%)	n (%)	n (%)	
<b>Hemoglobin düzey değerlendirmesi</b>	Normal	16 (%100)	8 (%88,9)	5 (%83,3)	0,29
	Düşük	0 (%0)	1 (%11,1)	1 (%16,7)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Lökosit düzey değerlendirmesi</b>	Normal	16 (%100)	9 (%100)	6 (%100)	-
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Lenfosit düzey değerlendirmesi</b>	Normal	15 (%93,8)	7 (77,8)	6 (%100)	0,29
	Düşük	1 (%6,2)	2 (%22,2)	0 (%0)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Nötrofil düzey değerlendirmesi</b>	Normal	15 (%93,8)	8 (%88,9)	6 (%100)	0,69
	Düşük	1 (%6,2)	1 (%11,1)	0 (%0)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Trombosit düzey değerlendirmesi</b>	Normal	15 (%93,8)	7 (%77,8)	5 (%83,3)	0,53
	Düşük	1 (%6,2)	1 (%11,1)	1 (%3,2)	
	Yüksek	0 (%0)	1 (%11,1)	0 (%0)	

Ki kare testi kullanılarak yapılmıştır.

Epilepsi etyolojisine göre genetik, yapısal/metabolik ve nedeni bilinmeyen epilepsi olarak üç gruba ayrılmış olan hastaların; yaş gruplarına ve cinsiyete göre Ig A, Ig M, Ig G ve Ig E seviyelerinin normal düzeyleri dikkate alınarak normal, yüksek ve düşük olarak gruplandırıldı. Hastaların Ig A (p= 0,48), Ig M (p= 0,29), Ig G (p= 0,26), Ig E (p= 0,22) değerlendirmeleri karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11. Genetik, Yapısal/Metabolik ve Nedeni Bilinmeyen Epilepsisi Olan Hastaların İmmünglobulin Seviyeleri Değerlendirilmesi**

		Gruplar			p
		Genetik n (%)	Yapısal- Metabolik n (%)	Nedeni bilinmeyen	
<b>Ig A seviyesi değerlendirmesi</b>	Normal	14 (%87,5)	9 (%100)	5 (%83,3)	0,48
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	2 (%12,5)	0 (%0)	1 (%16,7)	
<b>Ig M seviyesi değerlendirmesi</b>	Normal	16 (%100)	8 (%88,9)	5 (%83,3)	0,29
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	0 (%0)	1 (%11,1)	1 (%16,7)	
<b>Ig G seviyesi değerlendirmesi</b>	Normal	15 (%93,8)	9 (%100)	5 (%83,3)	0,26
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	1 (%16,7)	
<b>Ig E seviyesi değerlendirmesi</b>	Normal	9(%56,2)	7 (%77,8)	2 (%33,3)	0,22
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	7 (%43,8)	2 (%22,2)	4 (%66,7)	

Ki kare testi kullanılarak yapılmıştır.

Epilepsi etyolojisine göre genetik, yapısal/metabolik ve nedeni bilinmeyen epilepsi olarak üç gruba ayrılmış olan hastaların; yaş gruplarına göre CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, NKT hücre düzeylerinin ve CD4/CD8 oranının normal aralığı dikkate alınarak normal, yüksek ve düşük olarak gruplandırıldı. Hastaların CD3<sup>+</sup> (p= 0,11), CD4<sup>+</sup> (p= 0,19), CD8<sup>+</sup> (p= 0,29), CD19<sup>+</sup> (p= 0,19), CD56<sup>+</sup> (p= -), NKT hücre (p= 0,61), düzeylerinin ve CD4/CD8 oranının (p= 0,3), değerlendirilmesi karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır (Tablo 4.12.).

**Tablo 4.12. Genetik, Yapısal/Metabolik ve Nedeni Bilinmeyen Epilepsisi Olan Hastaların Lenfosit Alt Grubu Değerlendirilmesi**

		Gruplar			P
		Genetik n (%)	Yapısal/metabolik n (%)	Nedeni bilinmeyen n (%)	
<b>CD3<sup>+</sup> değerlendirmesi</b>	Normal	12 (%75)	9 (%100)	6 (%100)	0,11
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	4 (%25)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>CD4<sup>+</sup> değerlendirmesi</b>	Normal	15 (%93,8)	7 (%77,8)	6 (%100)	0,19
	Düşük	0 (%0)	2 (%22,2)	0 (%0)	
	Yüksek	1 (%6,2)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>CD8<sup>+</sup> değerlendirmesi</b>	Normal	15 (%93,8)	7 (%77,8)	6 (%100)	0,29
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	1 (%6,2)	2 (%22,2)	0 (%0)	
<b>CD4/CD8 oran değerlendirmesi</b>	Normal	12 (%75)	6 (%66,7)	6 (%100)	0,3
	Düşük	4 (%25)	3 (%33,3)	0 (%0)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>CD19<sup>+</sup> değerlendirmesi</b>	Normal	14 (%87,5)	6 (%66,7)	6 (%100)	0,19
	Düşük	2 (%12,5)	3 (%33,3)	0 (%0)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>CD56<sup>+</sup> değerlendirmesi</b>	Normal	16 (%100)	9 (%100)	6 (%100)	-
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>NKT değerlendirilmesi</b>	Normal	15 (%93,8)	9 (%100)	6 (%100)	0,61
	Düşük	1 (%6,2)	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	

Ki kare testi kullanılarak yapılmıştır.

Hastalar epilepsi etyolojisine göre genetik, yapısal-metabolik ve nedeni bilinmeyen epilepsi olarak gruplandırılarak, CD4CD25foxP3 yüzde değeri (p= 0,27) ve mikrolitrede ki hücrelerin sayısal değeri (p=0,34) karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Hasta grubunda, son bir yılda nöbet geçiren ve geçirmeyen hastaların CD4CD25foxP3 yüzde değeri ve mikrolitrede ki hücrelerin sayısal değeri karşılaştırıldığında fark tespit edilmedi.

### 4.3. Levatiresetam Kullanan Hastalar ve Kontrol Grubunun Enfeksiyon Geçirme Sıklığı

Hasta ve kontrol grubu son bir ay içindeki enfeksiyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubunda 10 (%25,6), hasta grubunda ise 11 (%32,3) hastanın enfeksiyon geçirmiş olduğu tespit edilip her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,11$ ). Hasta ve kontrol grubunun son bir ay içinde geçirmiş olduğu enfeksiyon çeşidi ve dağılımı tablo 4.12. de görülmektedir. Her iki grup arasında enfeksiyon çeşidi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ( $p= 0,39$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13. Hasta ve Kontrol Grubunun Son Bir Ay İçinde Geçirmiş Olduğu Enfeksiyon Çeşitleri**

n=74	Grup		Grup		p
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	
<b>Son 1 ay içindeki enfeksiyon çeşitleri</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Üst solunum yolu enfeksiyonu	8	80	8	72,7	0.39
Alt solunum yolu enfeksiyonu	1	10	10	9,1	
İdrar yolu enfeksiyonu	0	0	2	18,2	
Akut gastroenterit	1	10	0	0	

Ki kare testi kullanılarak yapılmıştır ( $p < 0,05$ )

Son bir yıl içinde hasta grubunda 21 (%67,7), kontrol grubunda ise 28 (%65,1) olgunun enfeksiyon geçirmiş olduğu gözlenmiş olup, gruplar arasında istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır ( $p= 0,82$ ) (Tablo 4.14.). Geçirilmiş olan enfeksiyon sıklığı açısından bakıldığında, hasta grubunda toplamda 21 kez, kontrol grubunda 28 kez enfeksiyon atağı tespit edildi. Gruplar enfeksiyon geçirme sıklığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı. ( $p= 0,27$ )

**Tablo 4.14. Hasta ve Kontrol Grubunun Son Bir Yıl İçinde Geçirmiş Olduğu Enfeksiyon Sıklığı**

n=74	Grup		Grup		p
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	
<b>Son 1 yıl içindeki enfeksiyon sıklığı</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Hiç geçirmemiş	10	32,3	15	34,9	0.82
Bir kez	13	41,9	15	34,9	
İki ve daha fazla	8	25,8	13	30,2	

Ki kare testi kullanılarak yapılmıştır.

#### **4.4. Levatiresetam Kullanan Hastalar ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Değerlendirilmesi**

Levatiresetam kullanan hastalar ve kontrol grubu hastaları yaş gruplarına göre tam kan sayımı parametrelerinin normal düzeyleri dikkate alınarak normal, yüksek ve düşük olarak gruplandırıldı. Hastaların hemoglobin ( $p= 0,29$ ), lökosit ( $p= 0,47$ ), lenfosit ( $p= 0,30$ ), nötrofil ( $p= 1,00$ ), trombosit ( $p= 0,37$ ) değerlendirmeleri karşılaştırıldığında fark saptanmadı. (Tablo 4.15.)

#### **4.5. Levatiresetam Kullanan Hastalar ve Kontrol Grubunun İmmünglobulin Seviyelerinin Değerlendirilmesi**

Levatiresetam kullanan hastalar ve kontrol grubu hastaların yaş ve cinsiyete göre Ig A, Ig M, Ig G ve Ig E seviyelerinin normal düzeyleri dikkate alınarak normal, yüksek ve düşük olarak gruplandırıldı. Hastaların Ig A ( $p= 0,27$ ), Ig M ( $p= 1,00$ ), Ig G ( $p= 0,93$ ), Ig E ( $p= 0,81$ ) değerlendirmeleri karşılaştırıldığında fark saptanmadı (Tablo 4.16)

#### **4.6. Levatiresetam Kullanan Hastalar ve Kontrol Grubunun Lenfosit Alt Grubunun Değerlendirilmesi**

Levatiresetam kullanan hastalar ve kontrol grubu hastalarının yaş gruplarına göre  $CD3^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD56^+$ ,  $CD19^+$ , NKT hücre düzeylerinin ve  $CD4/CD8$  oranının normal aralığı dikkate alınarak normal, yüksek ve düşük olarak gruplandırıldı. Hastaların  $CD3^+$  ( $p= 0,75$ ),  $CD4^+$  ( $p= 0,69$ ),  $CD8^+$  ( $p= 0,39$ ),  $CD19^+$  ( $p= 1,00$ ),  $CD56^+$  ( $p= 0,21$ ), NKT hücre ( $p= 1,00$ ), düzeylerinin ve  $CD4/CD8$  oranın ( $p= 0,56$ ), değerlendirilmesi karşılaştırıldığında fark saptanmadı (Tablo 4.17.).

**Tablo 4.15. Hasta ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

		Gruplar		
		Hasta n (%)	Kontrol n (%)	P
Hemoglobin düzey değerlendirmesi	Normal	29 (%93,5)	35 (%81,4)	0,29
	Düşük	2 (%6,5)	7 (%16,3)	
	Yüksek	0 (%0)	1 (%2,3)	
Lökosit düzey değerlendirmesi	Normal	31 (%100)	41 (%95,3)	0,47
	Düşük	0 (%0)	1 (%2,3)	
	Yüksek	0 (%0)	1 (%2,3)	
Lenfosit düzey değerlendirmesi	Normal	28 (%90,3)	42 (%97,7)	0,30
	Düşük	3 (%9,7)	1 (%2,3)	
	Yüksek	0	0	
Nötrofil düzey değerlendirmesi	Normal	29 (%93,5)	40 (%93)	1,00
	Düşük	2 (%6,5)	3 (%7)	
	Yüksek	0	0	
Trombosit düzey değerlendirmesi	Normal	27 (%87,1)	41 (%95,3)	0,37
	Düşük	3 (%9,7)	1 (%2,3)	
	Yüksek	1 (%3,2)	1 (%2,3)	

Ki kare testi kullanılarak yapılmıştır.

**Tablo 4.16. Hasta ve Kontrol Grubunun İmmünglobulin Seviyeleri Değerlendirilmesi**

		Gruplar		
		Hasta n (%)	Kontrol n (%)	P
Ig A seviyesi değerlendirmesi	Normal	28 (%90,3)	41 (%95,3)	0,27
	Düşük	0 (%0)	1 (%2,3)	
	Yüksek	3 (%9,7)	1 (%2,3)	
Ig M seviyesi değerlendirmesi	Normal	29 (%93,5)	40 (%93)	1,00
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	2 (%6,5)	3 (%7)	
Ig G seviyesi değerlendirmesi	Normal	29 (%93,5)	40 (%93)	0,93
	Düşük	1 (%3,2)	1 (%2,3)	
	Yüksek	1 (%3,2)	2 (%4,7)	
Ig E seviyesi değerlendirmesi	Normal	18 (%58,1)	27 (%62,8)	0,81
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	13 (%41,9)	16 (%37,2)	

Ki kare testi kullanılarak yapılmıştır.

**Tablo 4.17. Hasta ve Kontrol Grubunun Lenfosit Alt Grupları Değerlendirilmesi**

		Gruplar		P
		Hasta n (%)	Kontrol n (%)	
<b>CD3<sup>+</sup> değerlendirmesi</b>	Normal	27 (%87,1)	35 (%81,4)	0,75
	Düşük	0 (%0)	0 (%0)	
	Yüksek	4 (%12,9)	8 (%18,6)	
<b>CD4<sup>+</sup> değerlendirmesi</b>	Normal	28 (%90,3)	26 (%83,7)	0,69
	Düşük	2 (%6,5)	4 (%9,3)	
	Yüksek	1 (%3,2)	3 (%7)	
<b>CD8<sup>+</sup> değerlendirmesi</b>	Normal	28 (%90,3)	35 (%81,4)	0,39
	Düşük	0 (%0)	2 (%4,7)	
	Yüksek	3 (%9,7)	6 (%14)	
<b>CD4/CD8 oran değerlendirmesi</b>	Normal	24 (%77,4)	35 (%81,4)	0,56
	Düşük	7 (%22,6)	7 (%16,3)	
	Yüksek	0 (%0)	1 (%2,3)	
<b>CD19<sup>+</sup> değerlendirmesi</b>	Normal	26 (%83,9)	36 (%83,7)	1,00
	Düşük	5 (%16,1)	7 (%16,3)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	
<b>CD56<sup>+</sup> değerlendirmesi</b>	Normal	31 (%100)	39 (%90,7)	0,21
	Düşük	0 (%0)	2 (%4,7)	
	Yüksek	0 (%0)	2 (%4,7)	
<b>NKT değerlendirilmesi</b>	Normal	30 (%96,8)	41 (%95,3)	1,00
	Düşük	1 (%3,2)	2 (%4,7)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	

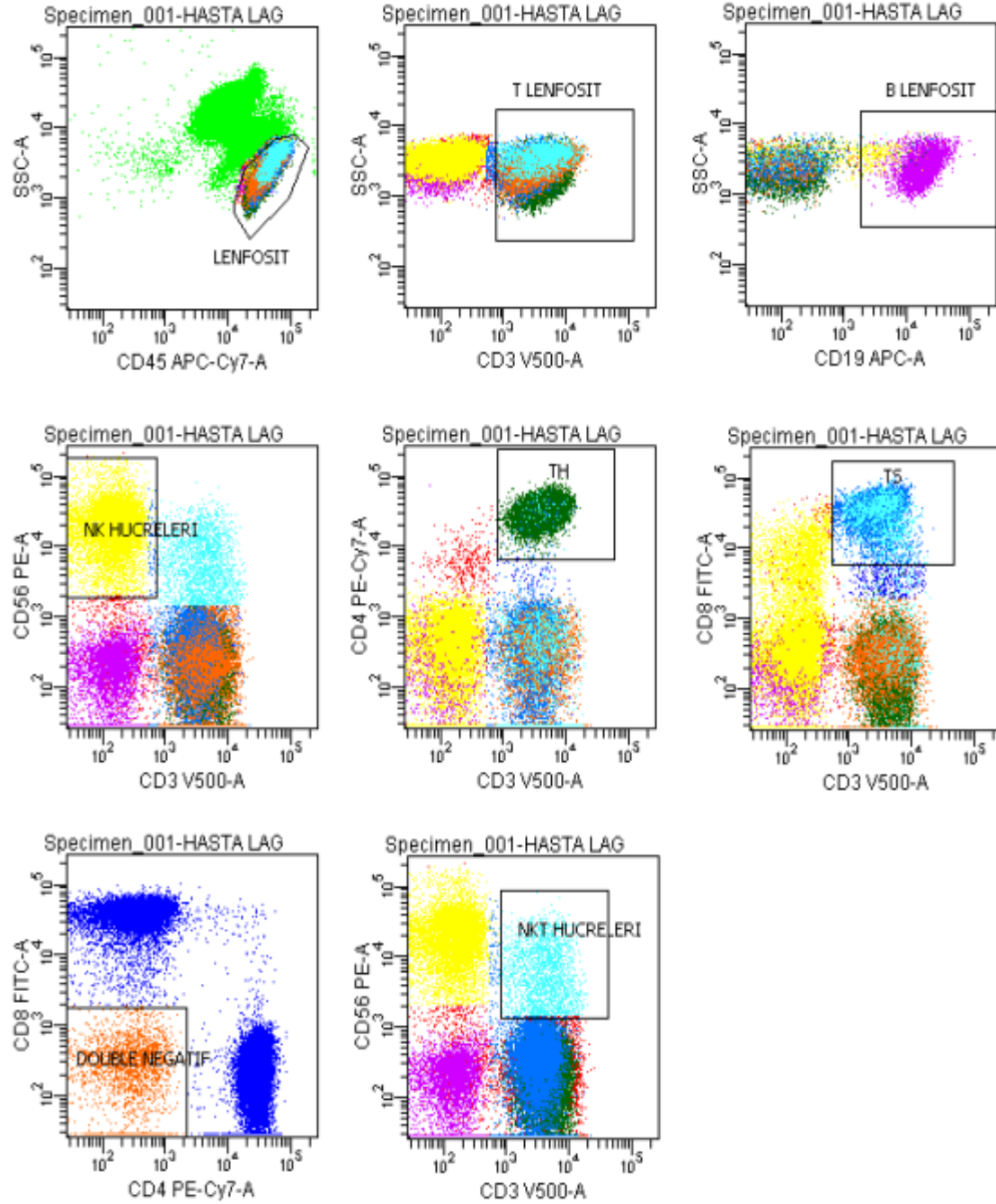
Ki kare testi kullanılarak yapılmıştır.

Hasta ve kontrol grubu arasında CD4CD25foxP3 yüzde değeri (p= 0,78) ve mikrolitrede ki hücrelerin sayısal değeri (p=0,70) karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda CD4CD25foxP3 ortalama değeri  $5.37 \pm 0.6 (x10^3)$   $\mu$ l iken, kontrol grubunda CD4CD25foxP3  $5.81 \pm 0.8 (x10^3)$   $\mu$ l tespit edildi (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18. Hasta ve Kontrol Gruplarının CD4CD25foxP3 % Oranı ve Mikrolitredeki Hücre Sayısının Değerlendirilmesi**

	Hasta n=31 Ort±SD	Kontrol n=43 Ort±SD	p
<b>CD4CD25foxP3 (%)</b>	0.07±0.05	0.08±0.06	0.78
<b>CD4CD25foxP3 (<math>\mu</math>l)</b>	5.37±0.6	5.81±0.8	0.70

Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır.

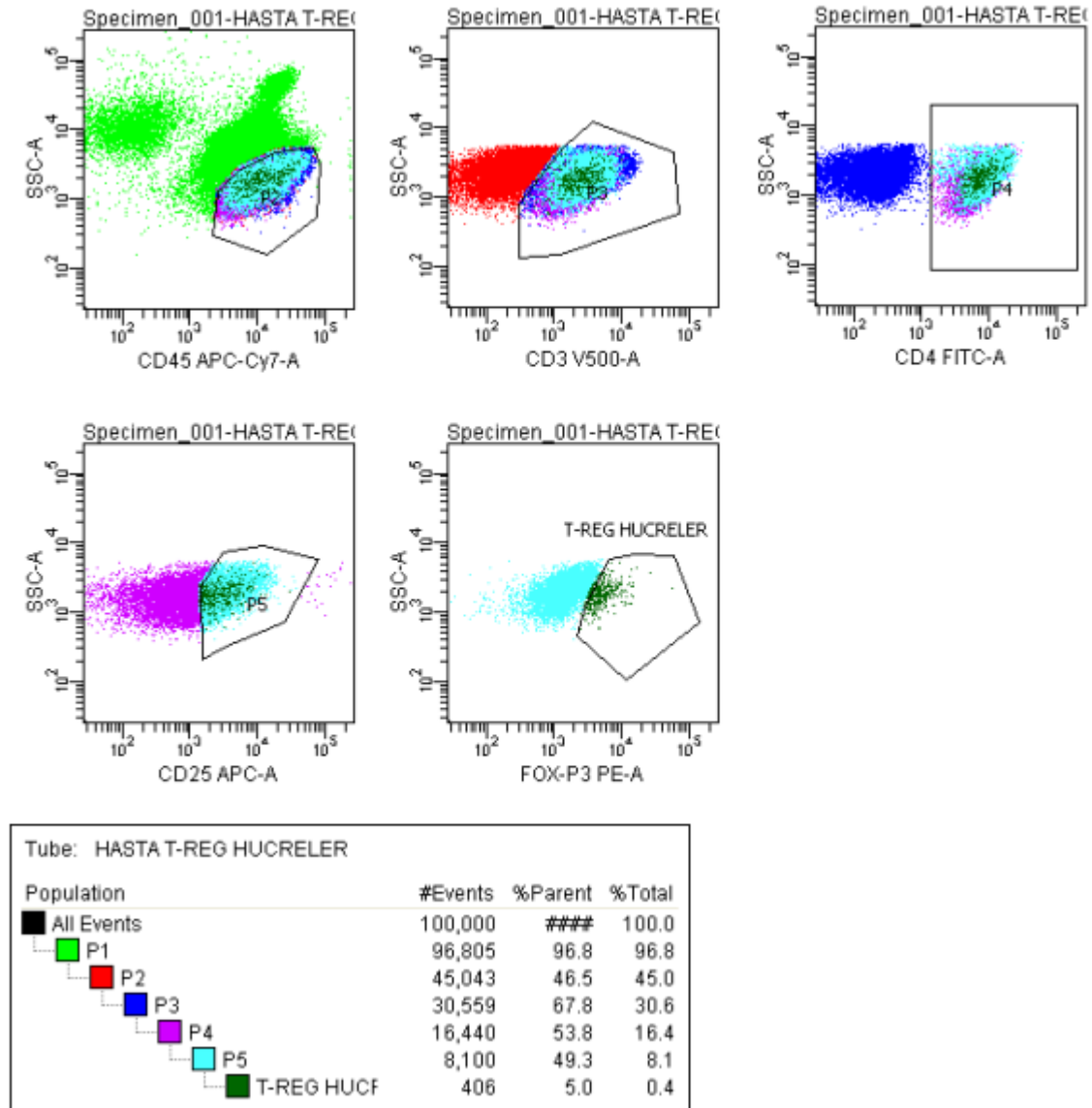


Tube: HASTA LAG

Population	#Events	%Parent	%Total
All Events	100,000	###	100.0
P1	98,046	98.0	98.0
LENFOSIT	47,172	48.1	47.2
T LENFOSIT	32,805	69.5	32.8
DOUBLE NEGATIF	4,189	12.8	4.2
B LENFOSIT	4,962	10.5	5.0
NK HUCRELERI	8,643	18.3	8.6
TH	16,967	36.0	17.0
TS	11,396	24.2	11.4
NKT HUCRELERI	1,876	4.0	1.9

Şekil 4.1. Hasta Grubu Lenfosit Alt Grupları Analizi Grafiksel Anlatım Örneği





Şekil 4.2. Hasta Grubu Treg Hücre Analizi Grafiksel Anlatım Örneği

## 5. TARTIŞMA

Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik, aralarında en az 24 saat olmak üzere, en az iki tetiklenmemiş nöbetin olması durumunu epilepsi olarak tanımlamaktadır. Beyinde uyarıcı ve inhibe edici mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması nöronal uyarılabilirlikte meydana gelen artış sonucu epileptogeneze yol açabilir. Epilepsi hem uyarıcı hem de inhibe edici sinaptik girişlerdeki değişimlerin sonucu olarak meydana gelmektedir (14). Epilepsi tüm özellikleri ile birlikte sınıflandırılması zor bir hastalıktır. Epilepsi genetiği, etyopatogenezi, görüntüleme yöntemleri ve tedavideki değişiklikler ile birlikte 1969 yılından beri değişik defalar sınıflandırılmıştır. Son yıllarda 2010 sınıflandırılması yayınlanmış ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (34-37). Çalışmamızda epileptik hastalar ILAE 2010 sınıflandırmasına göre gruplandırılmıştır.

Enfeksiyona yol açan maddelere karşı savunma oluşturmak kazanılmış immün sistemin görevi olup, lenfositler ve antikor cevabı ile bu savunma gerçekleştirilmektedir. Etkene yönelik hümmoral ve/veya hümmresel düzeyde savunma mekanizması gelişir. Hümmoral immünite B lenfositlerin ürettiği antikorlar, hümmresel immünite ise T lenfositlerden oluşmaktadır (91). Walker ilk kez 1969 yılında doğumsal immün sistem ile epilepsi arasında ilişki olduğuna değinmiş ve bu konu ile ilgili çalışmaların genişletilmesi gerektiğini söylemiştir (133). Callenbach ve arkadaşları 232 yeni tanı epileptik çocuğun birinci nöbetinden ortanca 69 gün sonra (0 gün - 6 yıl) serum Ig seviyelerini incelemişler; IgA, IgG1, IgG2 ve IgG4 seviyelerinin yaş gruplarına göre normalden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar yeni tanı epileptik çocuklarda medikal tedavi başlamadan önce hümmoral immünitenin bozulduğunu desteklemektedir. Ayrıca hümmoral immünitede görülen bu değişikliklerin epilepsi etyolojisi ve epilepsi sendrom tiplerinden bağımsız olduğu da gözlenmektedir. Bu çalışma literatürde epileptik nöbet ile gelen çocuklarda AEİ başlanmadan önce Ig seviyelerinin çalışıldığı ilk çalışmadır (134). Bazı başka çalışmalar AEİ kullanmayan epileptik hastalarda hümmoral immünitede değişiklikler olabileceğini tanımlamışlardır (135-137). Diğer taraftan Lenti ve arkadaşları tedavi edilmemiş epileptik erişkinlerde hümmoral immünitede değişiklik saptamamışlardır. Ancak bu çalışmada, nöbet zamanı ile serum Ig seviyeleri ve çalışma zamanı arasındaki ilişkiden bahsedilmemiştir (138). Halen epileptik çocuklarda erken evrede bozulmuş hümmoral immünitenin altında yatan neden aydınlatılamamıştır. Enfeksiyonların immün sistemi uarması neticesinde IgG alt grupları ya da IgA seviyelerindeki artışın açıklanabileceği ileri sürülmüştür. Geçirilmiş enfeksiyonlar neticesinde artmış Ig seviyelerinin kan beyin

bariyerini bozabileceğini ve MSS'inde bu antikörlerin nöbet nedeni olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak Callenbach ve arkadaşları çalışmalarında lökosit seviyelerinde enfeksiyon düşündürecek bir bulgu saptamadıklarından, çalışmalarının bu hipotezi desteklemediğini bildirmişlerdir. Hastalar beş yıl sonra tekrar değerlendirildiklerinde başlangıçta bakılan Ig seviyelerinin düşük ya da yüksek olmasının epilepsi süreci ya da dirençli epilepsiye dönüşüm hakkında da bilgi vermediğini tespit etmişlerdir (134). Sonuç olarak humoral immünyetede epileptik nöbet sonrası görülen değişikliklerin enfeksiyon gibi ekzojen bir nedene mi yoksa MSS ile immün sistem arasında ki karşılıklı etkileşime mi bağlı olduğu aydınlatılamamıştır. Merkezi sinir sistemi ile immün sistem arasında mevcut olan karşılıklı ilişki ile immün mekanizmaların epilepsi ve epileptik nöbetlerin patogenezi üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (134). Chen ve arkadaşları kainik asit ile uyarılan nöbetleri olan farelerde B lenfosit ve T lenfosit alt gruplarının değişik şekillerde hipokampal nörodejenerasyon üzerine etkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada CD8<sup>+</sup> lenfositlerin nöroeksitotoksik fonksiyon üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca CD4<sup>+</sup> lenfositler ve B lenfositlerin kainik asit nedenli eksitotoksik hasarda koruyucu etkisi olduğunu da bildirmişlerdir (139). Çalışmamızda LEV kullanan hastalar içinde fokal nöbetleri olan grubun CD4/CD8 oranının jeneralize nöbeti olan gruba göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı.

Tuncer ve arkadaşları febril konvülsiyonlu çocuklarda lenfosit alt gruplarına bakarak febril konvülsiyon (FK) patogenezi üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmaya 48 FK'lu ve 50 sağlıklı çocuk alınmıştır. Febril konvülsiyonlu çocuklarda CD4<sup>+</sup> seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük bulunduğu ancak CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> ve CD56<sup>+</sup> değerleri arasında belirgin farklılık olmadığını saptamışlar, patogenezi ile ilişkilendirebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (140). Nowak ve arkadaşları jeneralize ve fokal epilepsisi olan 101 erişkin hasta grubu ve 36 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmalarında, lenfosit alt grupları ve serum sitokin seviyelerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda epileptik hastalarda monosit, NK hücreler, ve IL-6 seviyesinde artış saptamışlardır. Fokal nöbeti olan grupta B lenfosit yüzdesinde azalma tespit etmişlerdir. Fokal ve jeneralize nöbeti olan hastalar arasında lenfosit alt grupları ve serum sitokin seviyeleri arasında fark saptamamışlardır (141). Çalışmamızda fokal ve jeneralize nöbeti olan hastalarda hematolojik parametreler, Ig düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Buna karşın fokal nöbeti olan hastalarda CD4/CD8 oranının jeneralize nöbeti olan hastalara göre anlamlı düşük olduğu tespit edildi. Enfeksiyon geçirme sıklığı açısından

fokal ve jeneralize nöbeti olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar fokal nöbet geçiren hastalarda interiktal dönemde T lenfosit fonksiyonlarında kısmi bozukluk olabileceğini desteklemek ile birlikte, hasta sayısının kısıtlı olması nedeni ile daha fazla sayıda epileptik hastanın incelendiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

İmmünolojik fenomenlerin fokal epilepsisi olan hastalarda etkilenmiş olduğu değişik çalışmalarda tanımlanmıştır (141, 142). Bauer ve arkadaşları, çeşitli AEİ kullanmakta olan temporal lob epilepsili, 18-65 yaş arası 22 hastanın nöbetten hemen sonra ve 24 saat sonra lenfosit alt gruplarını incelemişlerdir. Hastaların 14'ünün hipokampal skleroz nedeni ile takipli olduğunu gözlemişlerdir. Hastalarda lenfosit alt grupları, serum epinefrin düzeyi, lökosit, nötrofil, lenfosit ve NK hücre seviyelerini çalışmışlardır. Nöbet anından hemen sonra alınan örneklerde lökosit, nötrofil, lenfosit, NK hücreler ve epinefrin düzeyinde artış ve CD4<sup>+</sup> T lenfosit seviyesinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Hipokampal sklerozu olan hastalarda bu değişikliklerin daha belirgin olduğunu tespit etmişlerdir. Nöbet sonrası değişikliklerin sadece kompleks parsiyel nöbeti olan hastalarda anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (n=17). Nöbet sonrası 24. saat kontrolünde ise değişikliklerin normal değerlere döndüğü gösterilmiştir. Yazarlar postiktal immünolojik değişikliklerin epinefrin salınımı ile ilgili olabileceğini, mezial temporal lob epilepsisi olan hastalarda immun cevabın daha yüksek olmasının mezial temporal yollar ile sempatik sinir sisteminin yakın ilişki içerisinde olmasına bağlanabileceğini belirtmişlerdir (128). Başka bir çalışmada interiktal dönemde hipokampal sklerozlu erişkin epileptik hastalarda CD4<sup>+</sup> T lenfosit düzeyinde azalma olmadığı gösterilmiştir (141). Çalışmamızda son bir yıl içinde nöbet geçiren hastalar incelendiğinde çalışmaya alınma zamanı ile nöbet geçirme zamanı arasında en az bir ay süre olduğu görülerek nöbet geçirme neticesinde oluşabilecek akut değişiklikler dışlandı. Çalışmamızda, interiktal dönemde fokal nöbetleri olan grubun CD4/CD8 oranının jeneralize nöbeti olan gruba göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı.

Uluslararası epilepsi derneği 2010 yılında etyolojilerine göre epilepsi sınıflandırmasını yeniden düzenlemiş ve idiopatik, semptomatik ve kriptojenik (ILAE 1989) yerine genetik, yapısal veya metabolik ve nedeni bilinmeyenler olarak adlandırmıştır. Nedeni bilinmeyen epilepsi eski sınıflamadaki kriptojenik yerine kullanılmaktadır. Bugün için gösterilmiş bir nedeni olmayan ancak muhtemel genetik ya da bilinmeyen bir hastalığa bağlı gelişen epilepsiler nedeni bilinmeyen epilepsiler olarak adlandırılmaktadır. Nedeni bilinmeyen epilepsi erişkin hastaların %30-35'ini ve çocuk

hastaların %23-35'ini oluşturmaktadır (32, 143). Çalışmamızda da epileptik hastaların %19,4'ünün nedeni bilinmeyen grupta olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda epileptik hastalar etyolojilerine göre gruplandırıldığında hematolojik parametreler, Ig düzeyleri, ve lenfosit alt grup analizleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Callenbach ve arkadaşları çalışmalarında hastalarını epilepsi etyolojisine göre (ILAE 1989) idiopatik (n:164, %58), kriptojenik (n:44, %16) ve semptomatik (n:74, %26) epilepsi olarak gruplandırmıştır. İmmünglobulin seviyeleri düşük ve yüksek olan hastalar epilepsi etyolojisine göre karşılaştırıldığında anlamlı fark saptamamışlardır (134).

Doğal immün yanıt ve epilepsi ile ilişkili çalışmalar devam etmekle birlikte epileptik hastaların aynı zamanda AEİ kullanıyor olmaları nedeni ile mevcut immün sistem etkileşiminin epilepsinin kendisinden mi yoksa AEİ'lerden mi kaynaklandığı henüz netlik kazanmış değildir. Sınırlı sayıda çalışmada epileptik nöbet geçiren çocuklarda ilaç başlamadan önce de hümmoral immünitenin etkilendiği görülmüştür (134). Shiihara ve arkadaşları West sendromunda immün patolojiyi göstermek amacı ile 76 West sendromlu çocuk ve 26 sağlıklı kontrol hastasında periferik kanda adrenokortikotropik hormon (ACTH) tedavisi öncesi ve sonrasında lenfosit alt gruplarını ve serum sitokin seviyelerini incelemiştir. Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi CD3<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> ve CD19<sup>+</sup> CD95<sup>+</sup> hücrelerinin kontrole göre düşük olduğunu göstermişlerdir. Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi IL-1 reseptör antagonisti ve bir takım sitokinlerin yükseldiğini belirtmişlerdir. Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi kriptojenik ve semptomatik West sendromlu olguların lenfosit alt grubu ve sitokin seviyeleri arasında fark saptamamışlardır. Adrenokortikotropik hormon tedavisi sonrası ise CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4/CD8 oranı, IL1 beta, IL-12 ve makrofaj inhibitör protein 1 beta'nın artmış olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar West sendromunda immünolojik değişikliklerin olduğunu ve ACTH tedavisi ile bu değişikliklerin düzenlendiğini bildirmişlerdir (144). Benzer biçimde AEİ'lerinde epileptik hastalarda immün sistem üzerine düzenleyici etkisi olabileceği düşünülmektedir (145). Antiepileptik ilaçların immün sistem üzerine olan etkisi halen çelişkili olmak ile birlikte, VPA, KBZ, fenitoin, vigabatrin, diazepam ve LEV'in immün sistem aktivitesini hümmoral ve hücresele immüniteyi etkileyerek, bazı moleküllerin ve sitokinlerin sentez ve salınımını düzenleyerek değiştirdiği düşünülmektedir (145). Ancak fenitoin, KBZ, VPA gibi AEİ'lerin hümmoral ve hücresele immünite üzerinde yaptığı değişikliklerin incelendiği çalışma sonuçları birbiri ile çelişki göstermektedir (146-148).

Günümüzde epilepsi tedavisinde kullanılan bir kısmı eski jenerasyon, bir kısmı yeni olmak üzere FDA onaylı birçok AEİ bulunmaktadır. Levatiresetam; geniş spektrumlu, etkinliği ve tolerabilitesi çocuk ve erişkin hastalarda çeşitli çalışmalar ile gösterilmiş yeni jenerasyon bir AEİ'tir (2, 52). Etkinliğini presinaptik düzeyde sinaptik vezikül proteini SV2A'ya spesifik olarak bağlanarak bu proteinin ekzositozu üzerinden nörotransmitter salınımını düzenleyerek gerçekleştirmektedir (53). Çeşitli klinik çalışmalar LEV tedavisi almakta olan hastalarda nedeni açıklanamayan farenjit ve rinit gibi hastalıklarda artış olduğunu göstermiştir (3, 89, 90). Bu hastalarda görülen artmış ÜSYE nedeni henüz aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda LEV kullanan hastalarda enfeksiyon geçirme sıklığında artış gözlenmemiştir. Levatiresetam kullanan hastaların ilacı kullanım süresi, tedavi başlama dozu ve devam dozu ile enfeksiyon geçirme sıklığı arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuçlar LEV tedavisi süre ve dozunun artmış enfeksiyon sıklığı ile ilişkili olmadığını göstermiştir.

Harden Avrupa ve Amerika'dan toplam 769 LEV kullanan erişkin hasta ile 439 kontrol grubunu içeren 4 geniş çaplı, iyi kontrollü çalışmayı derlemiştir. Çalışmanın sonunda LEV kullanan hastalarda rinit ve farenjit gibi ÜSYE'lerin sık görüldüğünü bununla birlikte hastaların hematolojik parametrelerinde anlamlı bir değişikliğe rastlanmadığını bildirmiştir (3, 89, 90, 149, 150). Buna karşın Bachmann ve arkadaşları, AEİ kullanan 251 erişkin hastanın olduğu bir çalışmada hemoglobin, lökosit ve trombosit düzeylerini incelemişler, LEV monoterapisi almakta olan toplam 52 erkek ve kadın hastanın kontrol grubuna göre trombosit düzeyinde düşüklük olduğunu, sadece kadın hastalar incelendiğinde lökosit ve hemoglobin düzeyinde artış olduğunu ancak sadece erkek ya da erkek ve kadın hastaların birlikte olduğu grupta istatistiksel anlamda fark olmadığını saptamışlardır. Yazarlar çalışmalarında en önemli bulgunun LEV monoterapisi alan hastaların trombosit düzeyinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu ve bu durumun mekanizması net olmamak ile birlikte SV2A proteini ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (4). Dinopoulos ve arkadaşları LEV kullanan çocuklarda ÜSYE sıklığının fazla görülmesinden yola çıkarak LEV monoterapisi almakta olan 22 çocuk hastanın serum lökosit, lenfosit, nötrofil, monosit, hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeylerini prospektif olarak incelemişlerdir. Hastalarda tedavi başlamadan önce ve sonra bu parametrelerin kan düzeylerine bakmışlar ve tedavi sonrası altıncı ayda serum lenfosit düzey düşüklüğü dışında herhangi bir bulgu saptamamışlardır. Yazarlar LEV kullanan epileptik çocuklarda artmış ÜSYE riskinin lenfopeni ile ilişkili olabileceği sonucuna

ulaşmışlardır (2). Kliniğimizden yapılan bir çalışmada, Mart 2007-2014 yılları arasında epilepsi tanısı ile LEV monoterapisi başlanan ardışık çocuk ve ergen hastalar retrospektif olarak hematolojik parametreler açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada LEV monoterapisinin beyaz küre sayımlarında birinci ayda bir azalmaya neden olduğu, tedavinin altıncı ayında ise normale döndüğü gösterilmiştir (151). Çalışmamızda en az bir yıldır LEV monoterapisi almakta olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum hemoglobin, lökosit, lenfosit, nötrofil ve trombosit düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hümorale immünite B lenfositlerin ürettiği Ig'ler aracılığı ile sağlanmaktadır. İmmünglobulinler, yabancı antijenlere karşı oluşan ve onlarla selektif olarak reaksiyona girebilen belirgin şekilde heterojen, neredeyse sınırsız antijen bağlama kapasiteli glikoprotein yapısında moleküllerdir. Fenitoin, KBZ, VPA gibi AEİ'lerin hümorale immün sistem üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (135, 146-148). 1971 yılında fenitoinin IgA düzeyinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. İzleyen yıllarda fenobarbital ve KBZ gibi eski jenerasyon AEİ'lerin de IgA eksikliğine neden olabileceği bildirilmiştir. Başka bazı çalışmalarda ise KBZ tedavisinin IgA seviyesinde değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (152, 153). Antiepileptik ilaç kullanımına bağlı Ig düzey düşüklüğünün patofizyolojisi aydınlatılamamıştır. Ancak Castro ve arkadaşları bazı HLA tipleri ile ilaca bağlı Ig eksikliği arasında ilişki saptamışlardır. HLA-A2 fenitoinine bağlı IgA yetmezliği ile HLA-B1 KBZ'e bağlı IgA eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (154). Fenitoin ve KBZ immün sistem üzerine etkili olduğu düşünülen ilk AEİ'dir (155-157). Fenitoin tedavisinin panhipogamaglobulinemi ile ilişkili olabileceği de bildirilmiştir (158). Lamotrijinin panhipogamaglobulinemiye neden olduğu ve yaygın immün yetmezlik gibi seyreden olgular bildirilmiştir (159).

Svalheim ve arkadaşları 211 epileptik erişkin ve 80 sağlıklı erişkinde Ig seviyelerini incelemişlerdir. Kırk yedisi LEV, 90'ı KBZ, 74'ü lamotrijin monoterapisini en az altı aydır kullanmakta olan epileptik hastaların IgA, IgM ve IgG (G1, G2, G3, G4) seviyeleri incelenmiştir. Lamotrijin alan hem erkek hemde kadın hastalarda total IgG ve IgG1 seviyelerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Lamotrijin kullanan kadınlarda IgG2 ve IgG4 düşük tespit edilmiştir. Lamotrijin kullanan erkeklerde ise IgA ve IgM seviyelerinin düşük olduğu gözlenmiştir. Levatiresetam kullanan erişkin kadın ve erkeklerde Ig seviyelerinde değişiklik tespit edilmemiştir. Karbamazepin kullanan erkeklerde total IgG ve IgG1 seviyelerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Yazarlar lamotrijin ve KBZ kullanmakta olan

hastalardan sık enfeksiyon geçirenlerde ilaç seviyelerinin kontrol edilmesini, gerekirse ilaç değişikliği yapılmasını ve immün yetmezlikli hastalara bu ilaçlar başlanırken dikkatli olunmasını önermişlerdir. Svalheim ve arkadaşları LEV'ın erişkin hastalarda hümorale immünite üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir (160).

Callenbach ve arkadaşları 282 yeni tanı epileptik çocuk hastanın 127'sinin (%45) AEİ başlanmadan önce ve başlandıktan 9-18 ay sonra serum Ig seviyelerini incelemişlerdir. Hangi epileptik ilacı kullandığına bakılmaksızın yapılan değerlendirmede, IgA ve IgG4 seviyelerinde tedavi öncesi döneme göre anlamlı azalma, IgG1 ve IgG3 seviyelerinde ise anlamlı artış olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak IgA ve IgG4 seviyelerinin yaşa göre değerleri dikkate alındığında, IgA ve IgG4 düşüklüğü olanlar arasında istatistiksel anlamda fark saptamamışlardır. İmmünglobulin seviyeleri üzerine AEİ'lerin etkisini değerlendirmek için monoterapi alan hastalar ayrıca incelenmiş, 34 hastanın KBZ, 60 hastanın ise VPA monoterapisi almakta olduğu diğer hastaların kombine tedavi altında olduğu tespit edilmiştir. Karbamazepin kullanan hastalarda IgA ve IgG4 seviyelerinin düşük olduğu ancak zaman içinde normal değerlere ulaştığını saptamışlardır. Valproik asit tedavisi almakta olan hastalarda IgA seviyesinde azalma, IgG1 seviyesinde ise artma olduğu, zaman içinde normale döndüğünü gözlemişlerdir. Karbamazepin ve VPA alan gruplar karşılaştırıldığında, KBZ alan grupta IgM seviyelerinin anlamlı düşük, IgG1 seviyelerinin ise VPA grubunda anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir. Callenbach ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada hastaların geçirmiş olduğu enfeksiyon çeşidi ve sıklığı değerlendirilmemiştir. Yazarlar KBZ ve VPA tedavisinin Ig izotipleri ve IgG alt grupları üzerinde değişikliklere neden olduğunu bildirmişlerdir. Ancak epileptik çocuklarda enfeksiyon sıklığının kaydedildiği ve AEİ almayan çocuklar ile karşılaştırıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (134).

Bazı başka çalışmalar ile KBZ ve VPA kullanan hastalarda IgG alt gruplarında azalma olduğu desteklenmiştir (161). Ashrafi ve arkadaşları 61 yeni tanı almış epileptik hastada Ig seviyeleri ve IgG alt gruplarını tedaviye başlamadan önce ve tedavinin altıncı ayında incelemişlerdir. Nöbet geçirme ile tedaviye başlamadan önce ki örnek alınması arasında en az 30 gün olduğu bildirilmiştir. Anti epileptik ilaç kullanımının altıncı ayında, altı hastada en az bir IgG alt grup seviyesinde ve KBZ kullanan 27 hastadan beşinde en az bir IgG alt grubunda azalma saptamışlardır. Valproik asit kullanan 20 hastadan sadece birinde IgG2 alt grubunda azalma gözlemişlerdir. Fenobarbital tedavisi almakta olan hasta grubunda ise herhangi bir değişiklik saptamamışlardır. Buna karşın Ig alt grup düşüklüğü



olan hastalarda enfeksiyon gözlememişler ve IgG alt grup eksikliği olan hastaların asemptomatik olduğunu ancak AEİ kullanım öncesi ve sonrası hastaların Ig seviyelerinin incelenmesi gerektiğini bildirmişlerdir (162). Çalışmamızda en az bir yıldır LEV monoterapisi almakta olan hastalarda Ig seviyelerinde kontrol grubuna göre farklılık saptanmamıştır. Levatiresetam kullanan hastalarda enfeksiyon sıklığı ve çeşidinin kontrol grubu ile benzer olduğu gözlenmiştir.

Azar ve arkadaşları 19 yaşında beyin absesi nedeni ile takip edilmekte iken nöbeti önlemek için LEV tedavisi başlanmış olan bir hasta sunmuşlardır. Hastanın beyin absesi etyolojisi araştırılmak üzere LEV tedavisi öncesi bakılan Ig seviyeleri normal iken iki ay sonra bakılan Ig seviyelerinde belirgin azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Buna karşın B lenfosit, T lenfosit ve NK hücre sayılarının normal olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar LEV tedavisini topiramet ile değiştirmiş ve izlemde 25 ay içinde Ig seviyelerinin tedricen artarak normale döndüğünü gözlemişlerdir. Bu olgu literatürde LEV'a bağlı hipogammaglobulinemi gelişen ilk ve tek olgu olup, LEV'in hipogammaglobulinemiye neden olabileceğine dikkat çekmek amacı ile sunulmuştur (163). Çalışmamızda en az bir yıldır LEV monoterapisi alan hastalarda Ig seviyelerinde anormallik saptanmamıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında birer hastada IgA seviyesinde hafif düşüklük saptanmış olup bu hastaların enfeksiyon sıklığı açısından diğer hastalardan farklarının olmadığı gözlenmiştir.

Hücrel immünite T lenfositlerden oluşmakta ve hücre içi mikroplarla savaşta görev almaktadır. T lenfositler fagositik veziküller tarafından yutulan mikropları yok etmek için fagositleri aktive eder ve sitoplazmasında enfeksiyona yol açan mikropları barındıran konak hücreleri öldürür. Antiepileptik ilaçların hücrel immünite üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmekte ve sonuçlar birbiri ile çelişmektedir (127, 128, 141). Bauer ve arkadaşları temporal lob epilepsisi olan hastalarda nöbetten hemen sonra lökosit, nötrofil, lenfosit, NK hücreler ve epinefrin düzeyinde artış ve CD4<sup>+</sup> T lenfosit seviyesinde azalma olduğunu, VPA tedavisi almakta olan hastalarda CD4<sup>+</sup> T lenfosit düzeyindeki azalmanın çok daha belirgin olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar LEV kullanan hastalarda ise total lökosit, nötrofil ve lenfosit sayısında anlamlı değişiklik saptamamışlardır. Temporal lob epilepsisi olan hastaların tümü incelendiğinde NK hücre düzeyinde artış görülürken bu artışın LEV kullanan hastalarda daha az olduğunu tespit etmişlerdir. Nöbet sonrası 24. saat kontrolünde ise tüm hastalarda değişikliklerin normal değerlere döndüğünü bildirmişlerdir. Sonuç olarak hücrel immünitede nöbet nedeni ile oluşan değişiklikler üzerinde VPA tedavisinin artırıcı, LEV tedavisinin ise azaltıcı

etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışma LEV tedavisi alan hastalarda artmış solunum yolu enfeksiyonu riskini açıklamakta yetersiz kalmıştır. Hasta sayısının sınırlı, ilaç kullanma süresinin ve dozunun değerlendirilmemiş olması, hastaların KBZ, topiramet ve lamotrijin gibi immün sistem üzerine etkisi olduğu bilinen başka AEİ ek olarak kullanıyor olmaları nedeni ile sonuçlar şüphe ile karşılanmıştır (128).

Başka bir çalışmada ise aktif epilepsisi olan 101 erişkin hasta ve 36 sağlıklı bireyde interiktal dönemde periferik kanda proinflamatuvar sitokinler ve lenfosit alt grupları incelenmiştir. Lamotrijin kullanan hastalarda B lenfosit yüzdesinde artış, VPA kullanan hastalarda ise CD4<sup>+</sup> T lenfosit düzeyinde artış saptanmıştır. Yazarlar LEV kullanan hastalarda CD8<sup>+</sup> T lenfosit düzeyinde azalma olduğunu ancak azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (141). Bu çalışma ile LEV kullanan hastalarda randomize, çift kör çalışmalarla daha önce gösterilmiş olan artmış solunum yolu enfeksiyon riski açıklanamamıştır (164, 165). Yazarlar AEİ'lerin sistemik immün sistem üzerine olan etkilerinin patofizyolojik mi yoksa epifenomen mi olduğuna karar verilemeyeceğini bildirmişlerdir. Çalışmanın sonuçları hasta sayısının sınırlı olması, ilaç kullanım dozu ve süresinin dikkate alınmamış olması, değişik AEİ ilaçların ek olarak kullanılıyor olması nedeni ile şüphe ile karşılanmaktadır (141). Çalışmamız LEV monoterapisi kullanmakta olan epileptik çocuklar ve ergenler üzerinde yapılmış olup yaş, cinsiyet, ilaç kullanım süresi ve dozunun istatistiksel değerlendirilmede dikkate alınmış olması güvenilirliğini arttırmıştır.

Guenther ve arkadaşları aktif epilepsisi olan 15 yaş üzeri, 15'i VPA (12 si monoterapi) ve 21'i LEV (17 si monoterapi) kullanan hastaların tedavi öncesi dönemde ve tedavinin üçüncü ayında CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> ve CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> lenfosit düzeylerini incelemişlerdir. Valproik asit kullanan hastalarda tedavinin üçüncü ayında total beyaz küre ve nötrofil sayısında ve CD4<sup>+</sup> lenfosit yüzdesinde anlamlı azalma saptanırken, sitokin seviyelerinde ise belirgin değişiklik tespit edilmemiştir. Bu değişikliklerin klinik önemi belirsizdir. Levatiresetam kullanan hastalarda ise lökosit, nötrofil, total lenfosit ve sitokin seviyelerinde değişiklik saptanmazken, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> hücre yüzdesinde anlamlı azalma saptamışlardır (127). Önceki bazı çalışmalarda LEV tedavisi altındaki hastalarda artmış ÜSYE riski lökosit sayısındaki azalma ile ilişkilendirilmiştir (2). Bu çalışma lökosit sayılarının normal olması nedeni ile önceki çalışmaları desteklememiştir. Yazarlar LEV kullanan hastalarda artmış ÜSYE sıklığını, CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> lenfosit sayılarının normal olması nedeni ile Ts hücrelerin sitotoksik fonksiyonlarında ki bozukluğa bağlamışlardır

(127). Birçok çalışmada sitokinlerin epilepsi ve nöbet gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle AEİ'lerin inflamatuvar süreçler üzerine etkisinde tedavide etkili olabileceği düşünülmektedir (166, 167). Guenther ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışma LEV ve VPA almakta olan hastalarda sitokin seviyelerinde belirgin bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Ancak bu çalışmanın sonuçlarının yorumlanması hasta sayısının düşük olması, VPA ve LEV kullanan gruplarda sırası ile üç ve dört hastada ek AEİ kullanılmış olması nedeni ile sınırlıdır (127).

CD8<sup>+</sup> lenfositlerin birincil görevi enfekte hücreleri parçalayarak bireyi viral enfeksiyonlara karşı korumaktır. Enfekte hücrelerin parçalanması CD8<sup>+</sup> lenfositlerden perforin bağımlı degranülasyon aracılığı ile gerçekleştirilir. Perforin salınımı ise hücre yüzeyinde ki CD107a/b göstergesinin artması, TNF alfa ve IFN gama gibi çözümlü faktörlerin sekresyonu ile ölçülmektedir (168-170). Valproik asit tedavisi artmış enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmemekle birlikte, VPA güçlü bir histon deasetilaz inhibitörüdür. Histon düzenlenmesi bellek CD8<sup>+</sup> lenfositlerin efektör fonksiyonlarını regüle etmektedir. Dolayısı ile VPA CD8<sup>+</sup> lenfositlerin fonksiyonları üzerine etkilidir. Diğer taraftan VPA'nın lösemi hücrelerinde in vivo ve in vitro apoptozisi uyardığı bilinmektedir (171, 172). Levatiresetamın CD8<sup>+</sup> lenfositlerin fonksiyonları ve apoptozis üzerine etkisi bilinmemektedir. Li ve arkadaşları 15 sağlıklı erişkinde LEV ve VPA tedavisinin CD8<sup>+</sup> lenfositlerin proliferasyonu, apoptozisi, CD107a/b mobilizasyonu ve perforin salınımı üzerine etkisini incelemişlerdir. Hastalardan alınan kan örneklerine in vitro şartlarda değişik dozlarda LEV (5 ve 50 mg/L) ve VPA (10 ve 100 mg/L) eklenerek, apoptozisi değerlendirmek için bir ile 24 saat arası ve sitotoksik fonksiyonun incelenmesi için virüs peptitleri de içeren karışım içinde iki saat inkübe edilmiştir. Çalışma sonucunda yazarlar VPA tedavisinin CD8<sup>+</sup> lenfositlerin sitotoksik fonksiyonları üzerine etkisi olmadığını ancak yüksek dozda VPA'nın spontan apoptozisi azalttığını göstermişlerdir. Buna karşın yüksek dozda LEV'in, CD8<sup>+</sup> lenfositlerin perforin salınımını azalttığını, LEV kullanımının CD8<sup>+</sup> lenfositlerin apoptotik etkisine ve proliferasyonuna bir etkisi olmadığını tespit etmişlerdir. Yazarlar LEV'in CD8<sup>+</sup> lenfositlerin degranülasyon etkisini düşürerek artmış ÜSYE'na neden olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca CD8<sup>+</sup> lenfositlerde SV2A proteinin bulunduğunu ve bu proteinde meydana gelen inhibisyonunda bu etkiye neden olabileceğini düşünmüşlerdir (5). Çalışmamızda CD8<sup>+</sup> lenfositlerin sitotoksik fonksiyonları incelenmemiştir. Levatiresetam kullanan hastalarda tam kan sayımı, immünglobulin seviyeleri ve lenfosit alt grubu düzeylerinin normal olduğu görülmüştür.

Çalışma grubumuzda enfeksiyon sıklığı ve çeşidi kontrol grubundan farklı bulunmadığından, CD8<sup>+</sup> lenfositlerin sitotoksik fonksiyonlarının da etkilenmediği düşünülebilir. Çalışmamızda ortalama LEV dozu 22 mg/kg/gün olduğundan daha yüksek dozda LEV kullanan hastalar üzerinde lenfositlerin sitotoksik fonksiyonlarının araştırılacağı bir çalışma ile bu durum aydınlatılabilecektir.

Treg hücreleri, periferal toleransın korunması, immün dengenin sağlanması, otoimmün hastalıkların engellenmesi ve kronik inflamatuvar hastalıkların sınırlandırılmasında görevlidir. Allerji, greft versus host hastalığı ve organ naklinde toleransın sürdürülmesinde rol oynamasından dolayı son yıllarda bu hücrelere duyulan ilgi giderek artmaktadır. Treg hücreleri CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T hücrelerinin, dentritik hücrelerin, NK hücrelerin, NKT hücrelerin ve B lenfositlerin görevlerini inhibe edebilme özelliğine de sahiptir. FoxP3 transkripsiyon faktörü olup, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T hücrelerin gelişim ve fonksiyonunu belirlemede kritik göreve sahiptir (105). Literatürde epilepsi hastalarında Treg hücrelerinin incelendiği yalnızca bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında periferik kandaki Treg hücrelerinin epileptik çocuklarda anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiş olup periferik kandaki bu anormal değerlerin epilepsi patogenezinde etkili olabileceği bildirilmiştir (129). Bu çalışma dışında literatürde epileptik hastalarda ilaç kullanımı ve Treg hücreleri arasında ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu Treg hücre değerleri açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Epileptik hastalar nöbet tipi açısından karşılaştırıldığında fokal ve jeneralize nöbeti olan hastalarda da Treg hücre değerleri açısından fark tespit edilmemiştir.

Levatiresetam kullanan hastalarda randomize, çift kör çalışmalarla ÜSYE sıklığının arttığı ve artmış enfeksiyon riskinin lenfopeni, lökopeni, hümorale ve hücresele immünitede ki değişiklikler ile açıklanabileceği bildirilmiştir (2, 127, 134, 141). Bu çalışmada en az bir yıldır LEV monoterapisi almakta olan 4-16 yaş arası epileptik çocuk ve ergen ile yaş ve cinsiyet olarak benzer sağlıklı çocuk ve ergen tam kan sayımı parametreleri, hümorale ve hücresele immünite açısından incelenmiştir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında son bir ay ve son bir yıl içinde geçirilmiş enfeksiyon sıklığı ve çeşidi açısından fark gözlenmemiştir. Her iki grupta tam kan sayımı parametreleri (hemoglobine, lenfosit, lökosit, nötrofil ve trombosit), Ig seviyeleri (IgA, IgG, IgM ve IgE) ve lenfosit alt grupları (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4/CD8 oranı, CD19<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, NKT hücreleri ve Treg hücreleri) arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Epileptik hastalarda lenfosit alt grupları nöbet tipine göre

karşılaştırıldığında fokal nöbeti olanlarda CD4/CD8 oranının jeneralize nöbeti olanlara göre anlamlı düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamız epileptik çocuk ve ergenlerde LEV monoterapisinin interiktal dönemde tam kan sayımı parametreleri, hümorale ve hücresele immünite üzerine etkisinin birlikte incelendiği ilk çalışmadır. Bu çalışma LEV'in Treg hücreleri üzerine etkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda LEV monoterapisinin enfeksiyon sıklığını artırmadığını, hümorale ve hücresele immün sistem üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.



## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada LEV monoterapisi alan çocuklar ve ergenlerde interiktal dönemde tam kan sayımı, Ig seviyeleri ve lenfosit alt grupları incelenmiştir.

1. Levitiresetam kullanan hastaların ilacı kullanma ortancası 2/yıl, tedaviye başlama ve son doz ortancası 22 mg/kg/gün tespit edildi.
2. Epileptik hastaların çalışmaya alınma zamanı ile nöbet geçirme zamanı arasında en az bir ay süre olduğu gözlemlendi. Böylece akut nöbet geçirme neticesinde oluşabilecek değişiklikler dışlandı.
3. Levitiresetam kullanan hastaların ilacı kullanım süresi, tedavi başlama dozu ve son doz ile enfeksiyon geçirme sıklığı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlar LEV tedavisi süre ve dozunun artmış enfeksiyon sıklığı ile ilişkili olmadığını destekledi.
4. Epilepsi grubunda fokal ve jeneralize nöbetleri olan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında hastaların son bir ay ve son bir yıl içinde geçirmiş olduğu enfeksiyon sıklığı arasında fark saptanmadı
5. Epilepsi grubunda fokal ve jeneralize nöbetleri olan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında, tam kan sayımı ve Ig seviyeleri arasında fark bulunmazken, lenfosit alt grupları arasında CD4/CD8 oranının fokal nöbetleri olan hastalarda daha düşük olduğu tespit edildi (**p=0,006**). Bu sonuç fokal nöbet geçiren hastalarda interiktal dönemde T lenfosit fonksiyonlarında kısmi bozukluk olabileceğini desteklemek ile birlikte, hasta sayısının kısıtlı olması nedeni ile daha fazla sayıda epileptik hastanın incelendiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir.
6. Epilepsi grubu etyolojisine göre genetik, yapısal/metabolik ve nedeni bilinmeyen olarak karşılaştırıldığında tam kan sayımı, Ig seviyeleri ve lenfosit alt grupları arasında anlamlı fark saptanmadı
7. Levitiresetam kullanan hastalar ile kontrol grubunun son bir ay ve son bir yıl içinde geçirmiş olduğu enfeksiyon sıklığı ve çeşitleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç LEV tedavisinin epileptik çocuklarda enfeksiyon sıklığını artırmadığını göstermiştir.

8. Levatiresetam kullanan hastalar ile kontrol grubunun tam kan sayımı parametreleri değerlendirilmeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç levatiresetam tedavisinin hematolojik parametreler üzerine etkisi olmadığını düşündürmüştür.
9. Levatiresetam kullanan hastalar ile kontrol grubunun Ig seviyeleri değerlendirilmeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi. Bu sonuç levatiresetam tedavisinin Ig seviyeleri üzerine etkisi olmadığını düşündürmüştür.
10. Levatiresetam kullanan hastalar ile kontrol grubunun lenfosit alt gruplarının değerlendirilmeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç levatiresetam tedavisinin lenfosit alt grupları üzerine etkisi olmadığını düşündürmüştür.
11. Levatiresetam kullanan hastalar ile kontrol grubunun Treg hücrelerinin yüzde değeri ve mikrolitredeki sayısal değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi. Bu çalışma LEV kullanan hastalarda Treg seviyelerinin incelendiği ilk çalışma olup levatiresetam tedavisinin Treg hücreleri üzerine etkisi olmadığını düşündürmüştür.

## 7. KAYNAKLAR

1. Cormier J , Chu CJ, *Safety and efficacy of levetiracetam for the treatment of partial onset seizures in children from one month of age*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013. **9**: p. 295-306.
2. Dinopoulos A, Attilakos A, Paschalidou M, Tsirouda M, Garoufi A, Moustaki M, Siafakas N , Papaevangelou V, *Short-term effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy: A prospective study*. Epilepsy research, 2014. **108**(4): p. 820-823.
3. Harden C, *Safety profile of levetiracetam*. Epilepsia, 2001. **42**(s4): p. 36-39.
4. Bachmann T, Bertheussen K, Svalheim S, Rauchenzauner M, Luef G, Gjerstad L , Taubøll E, *Haematological side effects of antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy*. Acta Neurologica Scandinavica, 2011. **124**(s191): p. 23-27.
5. Li G, Nowak M, Bauer S, Schlegel K, Stei S, Allenhöfer L, Waschbisch A, Tackenberg B, Höllerhage M , Höglinger GU, *Levetiracetam but not valproate inhibits function of CD8+ T lymphocytes*. Seizure, 2013. **22**(6): p. 462-466.
6. VJ M, *Seizures in childhood*, in *Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed*. Philadelphia: WB Saunders Co, K.R. Behrman RE, Jenson HB Editor. 2004.
7. *Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy*. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Epilepsia, 1993. **34**(4): p. 592-596.
8. *ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: future directions*. International League Against Epilepsy. Epilepsia, 1997. **38**(5): p. 614-618.
9. de Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N, Carpio A, Cossio OH, Danesi MA, Dumas M, Meinardi H, Ordinario A, Senanayake N, Shakir R , Sotelo J, *Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology*. Epilepsia, 1996. **37**(11): p. 1121-1127.
10. Rocca WA, Savettieri G, Anderson DW, Meneghini F, Grigoletto F, Morgante L, Reggio A, Salemi G, Patti F , Di Perri R, *Door-to-door prevalence survey of epilepsy in three Sicilian municipalities*. Neuroepidemiology, 2001. **20**(4): p. 237-241.
11. Velioglu SK, Bakirdemir M, Can G , Topbas M, *Prevalence of epilepsy in northeast Turkey*. Epileptic Disord, 2010. **12**(1): p. 22-37.
12. McCormick DA, Shu Y, Hasenstaub A, Sanchez-Vives M, Badoual M , Bal T, *Persistent cortical activity: mechanisms of generation and effects on neuronal excitability*. Cereb Cortex, 2003. **13**(11): p. 1219-1231.
13. Amit DJ , Brunel N, *Model of global spontaneous activity and local structured activity during delay periods in the cerebral cortex*. Cereb Cortex, 1997. **7**(3): p. 237-252.
14. M K, *Nöronal uyarılabilirliğin kontrolü: uyarıcı ve inhibe edici sinaptik geçiş*, in *Epilepsi, Nobel Tıp Kitabevleri*, Y.S. Bora İ, Gürses C, Editor. 2008. p. s.15-27.
15. Li Y , Bennett DJ, *Persistent sodium and calcium currents cause plateau potentials in motoneurons of chronic spinal rats*. J Neurophysiol, 2003. **90**(2): p. 857-869.
16. Misonou H, Mohapatra DP , Trimmer JS, *Kv2.1: a voltage-gated k+ channel critical to dynamic control of neuronal excitability*. Neurotoxicology, 2005. **26**(5): p. 743-752.
17. Catterall WA, *From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels*. Neuron, 2000. **26**(1): p. 13-25.



18. Papazian DM , Bezanilla F, *Voltage-dependent activation of ion channels*. Adv Neurol, 1999. **79**: p. 481-491.
19. Clark S , Wilson WA, *Mechanisms of epileptogenesis*. Adv Neurol, 1999. **79**: p. 607-630.
20. Stefan H, Lopes da Silva FH, Loscher W, Schmidt D, Perucca E, Brodie MJ, Boon PA, Theodore WH , Moshe SL, *Epileptogenesis and rational therapeutic strategies*. Acta Neurol Scand, 2006. **113**(3): p. 139-155.
21. Cline H, *Synaptogenesis: a balancing act between excitation and inhibition*. Curr Biol, 2005. **15**(6): p. R203-205.
22. Hille B, *Modulation of ion-channel function by G-protein-coupled receptors*. Trends Neurosci, 1994. **17**(12): p. 531-536.
23. Alexis Arzımanoğlu MD, Renzo Guerrini, M.D., Jean Aicardi, M.D., F.R.C.P., *Epileptik Nöbetlerin ve Epilepsilerin Sınıflandırılması*, in *Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi*, E.E. A.Dervent, Editor. 2007. p. 7-14.
24. Egli M, Mothersill I, O'Kane M , O'Kane F, *The axial spasm—the predominant type of drop seizure in patients with secondary generalized epilepsy*. Epilepsia, 1985. **26**(5): p. 401-415.
25. Gastaut H , Broughton RJ, *Epileptic seizures: clinical and electrographic features, diagnosis and treatment*. 1972: Charles C. Thomas Publisher.
26. Gastaut H, Aguglia U , Tinuper P, *Benign versive or circling epilepsy with bilateral 3-cps spike-and-wave discharges in late childhood*. Annals of neurology, 1986. **19**(3): p. 301-303.
27. *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. Epilepsia, 1981. **22**(4): p. 489-501.
28. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. Epilepsia, 1989. **30**(4): p. 389-399.
29. Engel J, Jr., *A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. Epilepsia, 2001. **42**(6): p. 796-803.
30. Engel J, Jr., *ILAE classification of epilepsy syndromes*. Epilepsy Res, 2006. **70 Suppl 1**: p. S5-10.
31. Bambal G ÇD, Ekici F *Epilepsi Oluşum Mekanizmaları*, Konuralp Tıp Derg. 2011; 3(3): 42-45, Baykan B, Bebek N, Gürses C. Epilepsi, 2010.
32. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, Nordli D, Plouin P , Scheffer IE, *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009*. Epilepsia, 2010. **51**(4): p. 676-685.
33. Berg AT, *Introduction: Changing terms and concepts for epilepsy*. Epilepsia, 2012. **53 Suppl 2**: p. 1-2.
34. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK , Koht J, *Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county-A population based study*. Epilepsia, 2015. **56**(5): p. 699-706.
35. Besocke AG, Rosso B, Cristiano E, Valiensi SM, Garcia Mdel C, Gonorazky SE , Romano LM, *Outcome of newly-diagnosed epilepsy in older patients*. Epilepsy Behav, 2013. **27**(1): p. 29-35.

36. Thammongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, Nation J, Draffin K, Stewart KG, Scheffer IE , Mackay MT, *Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond?* *Epilepsia*, 2012. **53**(3): p. e55-9.
37. Tekturk P, Baykan B, Ekizoglu E, Ulusoy C, Aydin-Ozemir Z, Icoz S, Kinay D , Tuzun E, *Calcium channel antibodies in patients with absence epilepsy.* *Int J Neurosci*, 2014. **124**(7): p. 486-490.
38. Yuan GQ, Gao DD, Lin J, Han S , Lv BC, *Treatment of recurrent epileptic seizures in patients with neurological disorders.* *Exp Ther Med*, 2013. **5**(1): p. 267-270.
39. Reynolds EH , Shorvon SD, *Monotherapy or polytherapy for epilepsy?* *Epilepsia*, 1981. **22**(1): p. 1-10.
40. Baykan B YEETGY, *Klinik Gelişim drg.* 2010; 23: 39-44.
41. Mikati MA, *Seizures in Childhood* in *Nelson Textbook of PEDIATRICS*, , M. Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, MD, Bonita F. Stanton, MD, Nina F. Schor, MD, PhD, Joseph W. St. Geme III, MD, Richard E. Behrman, MD, Editor. 2013. p. 2013-2039.
42. Filiz Onat EE, *Antiepileptik İlaçlar*, in *EPİLEPSİ*, P.D.S.N.Y. Prof. Dr. İbrahim BORA, Doç. Dr. Candan GÜRSES, Editor. 2008. p. 595.
43. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A , Carpenter D, *Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007.* *Epileptic Disord*, 2007. **9**(4): p. 353-412.
44. Donner EJ , Snead OC, 3rd, *New generation anticonvulsants for the treatment of epilepsy in children.* *NeuroRx*, 2006. **3**(2): p. 170-180.
45. Glauser TA , Dulac O, *Preliminary efficacy of levetiracetam in children.* *Epileptic Disord*, 2003. **5 Suppl 1**: p. S45-50.
46. Kurt S KH, Kaplan Y. Epilepsili hastalarda karbamazepin ve okskarbazepin tedavisinin serum lipid düzeylerine etkisi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008;45:32-5.
47. Berkovic SF, *Treatment with anti-epileptic drugs.* *Aust Fam Physician*, 2005. **34**(12): p. 1017-20.
48. By Philip N. Patsalos BBFDB, *Levetiracetam*, in *The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs*. 2010. p. 124-133.
49. Namara JO. Epilepsilerde İlaç Tedavisi IG-GTFT, Brunton L, Lazo J, Parker K. (edt.), İstanbul 2009.
50. Howland RD MMETKİ, In: Lippincott' s Illustrated Reviews Farmakoloji (3. Baskı), 2006.
51. Lee YJ, Kang HC, Kim HD , Lee JS, *Efficacy and safety of adjunctive levetiracetam therapy in pediatric intractable epilepsy.* *Pediatr Neurol*, 2010. **42**(2): p. 86-92.
52. Verrotti A, D'Adamo E, Parisi P, Chiarelli F , Curatolo P, *Levetiracetam in childhood epilepsy.* *Paediatr Drugs*, 2010. **12**(3): p. 177-186.
53. Namara JO. Epilepsilerde İlaç Tedavisi IG-GTFT, Brunton L, Lazo J, Parker K. (edt.), İstanbul 2009.
54. Hovinga CA, *Levetiracetam: a novel antiepileptic drug.* *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2001. **21**(11): p. 1375-1388.
55. Egunsola O, Choonara I , Sammons HM, *Safety of Levetiracetam in Paediatrics: A Systematic Review.* *PloS one*, 2016. **11**(3): p. e0149686.

56. Glauser TA, Mitchell WG, Weinstock A, Bebin M, Chen D, Coupez R, Stockis A , Lu ZS, *Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy*. *Epilepsia*, 2007. **48**(6): p. 1117-1122.
57. Pellock JM, Glauser TA, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Coupez RM , Shields WD, *Pharmacokinetic study of levetiracetam in children*. *Epilepsia*, 2001. **42**(12): p. 1574-1579.
58. Patsalos P, *Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics*. *Pharmacology & therapeutics*, 2000. **85**(2): p. 77-85.
59. Kirmani BF, Crisp ED, Kayani S , Rajab H, *Role of intravenous levetiracetam in acute seizure management of children*. *Pediatr Neurol*, 2009. **41**(1): p. 37-39.
60. Isguder R, Guzel O, Ceylan G, Yilmaz U , Agin H, *A Comparison of Intravenous Levetiracetam and Valproate for the Treatment of Refractory Status Epilepticus in Children*. *J Child Neurol*, 2016.
61. Lang N, Esser W, Evers S, Kellinghaus C, Nguento A, Schlegel U, Gaida B, Gburek-Augustat J, Altenmuller DM, Burghaus L, Hoffmann F, Fiedler B, Bast T, Rehfeld T, Happe S, Seitz RJ, Boor R , Stephani U, *Intravenous levetiracetam in clinical practice--Results from an independent registry*. *Seizure*, 2015. **29**: p. 109-113.
62. Dahlin MG, Wide K , Ohman I, *Age and comedications influence levetiracetam pharmacokinetics in children*. *Pediatr Neurol*, 2010. **43**(4): p. 231-235.
63. Otoul C, De Smedt H , Stockis A, *Lack of pharmacokinetic interaction of levetiracetam on carbamazepine, valproic acid, topiramate, and lamotrigine in children with epilepsy*. *Epilepsia*, 2007. **48**(11): p. 2111-2115.
64. Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Gauer LJ , Lu Z, *Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures*. *Neurology*, 2006. **66**(11): p. 1654-1660.
65. Levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ, Yang H , Jones J, *Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial*. *Epilepsia*, 2009. **50**(11): p. 2377-2389.
66. Pina-Garza JE, Nordli DR, Jr., Rating D, Yang H, Schiemann-Delgado J , Duncan B, *Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures*. *Epilepsia*, 2009. **50**(5): p. 1141-1149.
67. Weijenberg A, Brouwer OF , Callenbach PM, *Levetiracetam Monotherapy in Children with Epilepsy: A Systematic Review*. *CNS Drugs*, 2015. **29**(5): p. 371-382.
68. Perry S, Holt P , Benatar M, *Levetiracetam versus carbamazepine monotherapy for partial epilepsy in children less than 16 years of age*. *Journal of child neurology*, 2008.
69. Sharpe DV, Patel AD, Abou-Khalil B , Fenichel GM, *Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy*. *Seizure*, 2008. **17**(1): p. 64-68.
70. Verrotti A, Coppola G, Manco R, Ciambra G, Iannetti P, Grosso S, Balestri P, Franzoni E , Chiarelli F, *Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures*. *Seizure*, 2007. **16**(3): p. 271-275.
71. Verrotti A, Parisi P, Loiacono G, Mohn A, Grosso S, Balestri P, Tozzi E, Iannetti P, Chiarelli F , Curatolo P, *Levetiracetam monotherapy for childhood occipital epilepsy of gastaut*. *Acta Neurol Scand*, 2009. **120**(5): p. 342-346.
72. Harbord MG, *Levetiracetam in children and adolescents with epilepsy and hemiplegic cerebral palsy*. *Journal of paediatrics and child health*, 2011. **47**(5): p. 302-304.

73. Verrotti A, Cerminara C, Domizio S, Mohn A, Franzoni E, Coppola G, Zamponi N, Parisi P, Iannetti P, Curatolo P, *Levetiracetam in absence epilepsy*. Dev Med Child Neurol, 2008. **50**(11): p. 850-853.
74. Chen XQ, Zhang WN, Yang ZX, Zhao M, Cai FC, Huang SP, Gao L, Pang BD, Chen X, Zou LP, *Efficacy of levetiracetam in electrical status epilepticus during sleep of children: a multicenter experience*. Pediatr Neurol, 2014. **50**(3): p. 243-249.
75. García C, Rubio G, *Efficacy and safety of levetiracetam in the treatment of Panayiotopoulos syndrome*. Epilepsy research, 2009. **85**(2): p. 318-320.
76. Arzimanoglou A, Losch C, Garate P, Bentz J, *Safety of levetiracetam among infants younger than 12 months - Results from a European multicenter observational study*. Eur J Paediatr Neurol, 2016. **20**(3): p. 368-375.
77. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J, *Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures*. european journal of paediatric neurology, 2011. **15**(1): p. 1-7.
78. Fürwentsches A, Bussmann C, Ramantani G, Ebinger F, Philippi H, Pöschl J, Schubert S, Rating D, Bast T, *Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: a pilot study*. Seizure, 2010. **19**(3): p. 185-189.
79. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J, *Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures*. Eur J Paediatr Neurol, 2011. **15**(1): p. 1-7.
80. Merhar SL, Schibler KR, Sherwin CM, Meinzen-Derr J, Shi J, Balmakund T, Vinks AA, *Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures*. J Pediatr, 2011. **159**(1): p. 152-154.e3.
81. Allegaert K, Lewi L, Naulaers G, Lagae L, *Levetiracetam pharmacokinetics in neonates at birth*. Epilepsia, 2006. **47**(6): p. 1068-1069.
82. Brodtkorb E, Klees TM, Nakken KO, Lossius R, Johannessen SI, *Levetiracetam in adult patients with and without learning disability: focus on behavioral adverse effects*. Epilepsy Behav, 2004. **5**(2): p. 231-235.
83. Cramer JA, De Rue K, Devinsky O, Edrich P, Trimble MR, *A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials*. Epilepsy & Behavior, 2003. **4**(2): p. 124-132.
84. Alzahrani T, Kay D, Alqahtani SA, Makke Y, Lesky L, Koubeissi MZ, *Levetiracetam-induced pancytopenia*. Epilepsy Behav Case Rep, 2015. **4**: p. 45-47.
85. Feng XF, Chen YX, Liu L, Xiao N, *Retention rates of levetiracetam in Chinese children and adolescents with epilepsy*. Eur J Paediatr Neurol, 2015. **19**(2): p. 143-148.
86. Zou X, Hong Z, Zhou D, *Hair loss with levetiracetam in five patients with epilepsy*. Seizure, 2014. **23**(2): p. 158-160.
87. Sethi NK, Sethi PK, Torgovnick J, Arsura E, Cukierwar F, *Asymptomatic elevation of liver enzymes due to levetiracetam: a case report*. Drug Metabol Drug Interact, 2013. **28**(2): p. 123-124.
88. Meschede A, Runge U, Sabolek M, *Thrombocytopenia during levetiracetam therapy*. Epilepsy Res, 2008. **80**(1): p. 91-92.
89. Ben-Menachem E, Falter U, *Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected*

- study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. Epilepsia, 2000. 41(10): p. 1276-1283.*
90. Betts T, Waegemans T , Crawford P, *A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. Seizure, 2000. 9(2): p. 80-87.*
  91. Abul K. Abbas M, Andrew H. Lichtman, MD, PhD, in *Temel İmmünoloji, İmmün Sistemin Fonksiyonları ve Bozuklukları. 2007.*
  92. Abbas K.Abul LHA, Pober Jordan S.Pober. Cellular and Molecular Immunology.WB Saunders , 1993.pp.1-13.
  93. Globerson A , Effros RB, *Ageing of lymphocytes and lymphocytes in the aged. Immunol Today, 2000. 21(10): p. 515-521.*
  94. Rich RR. The human immune response. Clinical Immunology PaPERR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. Mosby Elsevier, ABD, say. 3 – 17, 2008.
  95. WHO Scientific Group: Primary immunodeficiency diseases: Report of a WHO ScientificGroup. Clin Exp Immunol 99:1.
  96. University of Leicester Microbiology and Immunology 2002 HIwmmlauMbhDFFCMIII, Department of Microbiology Southern Illinois University at Carbandale. 1997-2004.
  97. Abbas AK LAARaAMTLIAA, Lichtman AH. Cellular and MolecularImmunology, 5th ed. W.B.Saunders Company, 2003:105-127.
  98. Özbal Y. TİA, Nobel Tıp Kitabevi, 2000.
  99. Puck JM, *Molecular and genetic basis of X-linked immunodeficiency disorders. J Clin Immunol, 1994. 14(2): p. 81-89.*
  100. Bilgehan H. TMvBB.
  101. Adkins B, *T-cell function in newborn mice and humans. Immunol Today, 1999. 20(7): p. 330-335.*
  102. Adedeji MO, *Monoclonal antibody--defined lymphocyte subsets in normal Nigerians. Angiology, 1989. 40(11): p. 977-981.*
  103. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M , Toda M, *Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. J Immunol, 1995. 155(3): p. 1151-1164.*
  104. Shimizu J, Yamazaki S, Takahashi T, Ishida Y , Sakaguchi S, *Stimulation of CD25(+)/CD4(+) regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance. Nat Immunol, 2002. 3(2): p. 135-142.*
  105. Chen X, Du Y, Lin X, Qian Y, Zhou T , Huang Z, *CD4+CD25+ regulatory T cells in tumor immunity. Int Immunopharmacol, 2016. 34: p. 244-249.*
  106. Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, Sakaguchi N, Itoh M, Iwata M, Shimizu J , Sakaguchi S, *Immunologic self-tolerance maintained by CD25+ CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. International immunology, 1998. 10(12): p. 1969-1980.*
  107. Ghiringhelli F, Puig PE, Roux S, Parcellier A, Schmitt E, Solary E, Kroemer G, Martin F, Chauffert B , Zitvogel L, *Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-*

- beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation.* J Exp Med, 2005. **202**(7): p. 919-929.
108. Abbas AK ve ark. Cells and Tissues of the Adaptive System CaMII Ete.
  109. Norman A, *Flow cytometry.* Med Phys, 1980. **7**(6): p. 609-615.
  110. Deniz G. YMT, Yillar G. Flow Sitometri ve Tipta Kullanımı.2004.
  111. Nicholson J, *Use of flow cytometry in the evaluation and diagnosis of primary and secondary immunodeficiency diseases.* Archives of pathology & laboratory medicine, 1989. **113**(6): p. 598-605.
  112. Coon J, Landay A , Weinstein RS, *Advances in flow cytometry for diagnostic pathology.* Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 1987. **57**(5): p. 453.
  113. Huh YO , Huck L, *Oncology applications of flow cytometry.* Clin Lab Sci, 1992. **5**(1): p. 25-27.
  114. Shapiro H, *Practical Flow Cytometry. 2.* New York: Alan R. Liss. 1988, Inc.
  115. Kanev MO , Muranlı FDG, *Flow sitometri ve kullanım alanları.* Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2016. **20**(1): p. 33-38.
  116. <https://prezi.com/4wqeuvsd9qff/cell-separationflow-cytometry/>.
  117. Duane W.Sears.Immunglobulins Structure and Function.In.Immunology. W.H.Freeman&Co.andSumanas.
  118. Hannel I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Deneys V , DeBruyère M, *Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations.* Immunology today, 1992. **13**(6): p. 215-218.
  119. Attaelmannan M , Levinson SS, *Understanding and identifying monoclonal gammopathies.* Clinical chemistry, 2000. **46**(8): p. 1230-1238.
  120. Jenson BK, *Nelson Textbook of Pediatrics 17th Edition, Reference Laboratory Values, Table 710-6, Pgs.2408.*
  121. McPherson RA , Pincus MR, *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods.* 2016: Elsevier Health Sciences.
  122. Aalberse RC , Schuurman J, *IgG4 breaking the rules.* Immunology, 2002. **105**(1): p. 9-19.
  123. Carroll MC , Fischer MB, *Complement and the immune response.* Current opinion in immunology, 1997. **9**(1): p. 64-69.
  124. Cunningham –Rundles C. Disorders of the IgA System. In Stiehm ER (ed ). Immunologic Disorders in infant and children 4th edition. WB Saunders Company P, 296-338, 1996.
  125. Mills J: Mechanisms of Immunity of Infection in Stites DP TA, Parslow TG( ed ).Medical Immunology 9th edition. Appleton- Lnage, 679-683, 1996.
  126. Vetrie D, Vořechovský I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, Hammarström L, Kinnon C, Levinsky R , Bobrow M, *The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases.* 1993.
  127. Guenther S, Bauer S, Hagge M, Knake S, Olmes DG, Tackenberg B, Rosenow F , Hamer HM, *Chronic valproate or levetiracetam treatment does not influence cytokine levels in humans.* Seizure, 2014. **23**(8): p. 666-669.

128. Bauer S, Koller M, Cepok S, Todorova-Rudolph A, Nowak M, Nockher WA, Lorenz R, Tackenberg B, Oertel WH, Rosenow F, Hemmer B , Hamer HM, *NK and CD4+ T cell changes in blood after seizures in temporal lobe epilepsy*. *Exp Neurol*, 2008. **211**(2): p. 370-377.
129. Li C, Ma W , Wang H, [*Changes of regulatory T cells in the peripheral blood of children with epilepsy*]. *Zhongguo dang dai er ke za zhi= Chinese journal of contemporary pediatrics*, 2011. **13**(11): p. 889-892.
130. Bartels M, van Solinge WW, den Breeijen HJ, Bierings MB, Coffe PJ , Egberts TC, *Valproic acid treatment is associated with altered leukocyte subset development*. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2012. **32**(6): p. 832-834.
131. Prof. Dr. Teoman Soysal PDHÖ, Prof. Dr. A. Muzaffer Demir, Doç. Dr. İlknur Kozanoğlu, *Türk Hematoloji Derneği, Hematoloji Laboravtuvarı Kılavuzu*, [www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr). Ekim 2014.
132. Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, Neijens HJ, Hop WC, Groeneveld K, Hooijkaas H , van Dongen JJ, *Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhoodReference values for lymphocyte subpopulations*. *The Journal of pediatrics*, 1997. **130**(3): p. 388-393.
133. Walker A, *Allergic phenomena as basic mechanism in epilepsy*. *Basic mechanisms of the epilepsies*. Churchill, London, 1969. **812**.
134. Callenbach P, Jol-Van Der Zijde C, Geerts A, Arts W, Van Donselaar C, Peters A, Stroink H, Brouwer O , Van Tol M, *Immunoglobulins in children with epilepsy: the Dutch Study of Epilepsy in Childhood*. *Clinical & Experimental Immunology*, 2003. **132**(1): p. 144-151.
135. Başaran N, Hincal F, Kansu E , Cidotğer A, *Humoral and cellular immune parameters in untreated and phenytoin-or carbamazepine-treated epileptic patients*. *International journal of immunopharmacology*, 1994. **16**(12): p. 1071-1077.
136. Garzon P, Gonzalez-Cornejo S, Roman-Maldonado S , Navarro-Ruiz A, *Valproic acid and phenytoin effects on serum proteins and immunoglobulins of epileptic patients*. *General Pharmacology: The Vascular System*, 1985. **16**(4): p. 411-413.
137. Bostantjopoulou S, Hatzizisi O, Argyropoulou O, Andreadis S, Deligiannis K, Kantaropoulou M, Kazis A, Kyrazis G , Routsonis K, *Immunological parameters in patients with epilepsy*. *Functional neurology*, 1993. **9**(1): p. 11-15.
138. Lenti C, Masserini C, Peruzzi C , Guareschi CA, *Effects of carbamazepine and valproate on immunological assessment in young epileptic patients*. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 1991. **12**(1): p. 87-91.
139. Chen Z, Yu S, Zhu Y, Mix E, Winblad B, Ljunggren H-G , Zhu J, *Kainic acid-induced excitotoxic hippocampal neurodegeneration in C57BL/6 mice: B cell and T cell subsets may contribute differently to the pathogenesis*. *Brain, behavior, and immunity*, 2004. **18**(2): p. 175-185.
140. Tuncer O, Karaman S, Çaksen H, Öner AF, ODABAŞ D, Yılmaz C , ATAŞ B, *Lymphocytes subsets in children with febrile convulsions*. *International Journal of Neuroscience*, 2007. **117**(7): p. 919-925.
141. Nowak M, Bauer S, Haag A, Cepok S, Todorova-Rudolph A, Tackenberg B, Norwood B, Oertel WH, Rosenow F , Hemmer B, *Interictal alterations of cytokines and leukocytes in patients with active epilepsy*. *Brain, behavior, and immunity*, 2011. **25**(3): p. 423-428.

142. Eeg-Olofsson O, Osterland C, Guttmann R, Andermann F, Prchal J, Andermann E , Janjua N, *Immunological studies in focal epilepsy*. Acta neurologica scandinavica, 1988. **78**(5): p. 358-368.
143. van Campen JS, Jansen FE, Brouwer OF, Nicolai J , Braun KP, *Interobserver agreement of the old and the newly proposed ILAE epilepsy classification in children*. Epilepsia, 2013. **54**(4): p. 726-32.
144. Shiihara T, Miyashita M, Yoshizumi M, Watanabe M, Yamada Y , Kato M, *Peripheral lymphocyte subset and serum cytokine profiles of patients with West syndrome*. Brain and Development, 2010. **32**(9): p. 695-702.
145. Beghi E , Shorvon S, *Antiepileptic drugs and the immune system*. Epilepsia, 2011. **52 Suppl 3**: p. 40-44.
146. Seager J, Wilson J, Jamison D, Hayward A , Soothill J, *IgA deficiency, epilepsy, and phenytoin treatment*. The Lancet, 1975. **306**(7936): p. 632-635.
147. Aarli JA, *Changes in serum immunoglobulin levels during phenytoin treatment of epilepsy*. Acta Neurologica Scandinavica, 1976. **54**(5): p. 423-430.
148. Gilhus N , Lea T, *IgG subclasses in epileptic patients treated with phenytoin*. Journal of neurology, 1989. **236**(3): p. 149-152.
149. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ , Leppik I, *Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial*. Neurology, 2000. **55**(2): p. 236-242.
150. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E , Loiseau P, *Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures*. European Levetiracetam Study Group. Epilepsia, 2000. **41**(9): p. 1179-1186.
151. Erol I, Misirlioglu P, Savas T , Sariturk C, *P16–2356: The effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy*. European Journal of Paediatric Neurology, 2015. **19**: p. S99.
152. Marcoli M, Gatti G, Ippoliti G, Lombardi M, Crema A, Zocchi M, De Ponti F, Lecchini St , Frigo G, *Effect of chronic anticonvulsant monotherapy on lymphocyte subpopulations in adult epileptic patients*. Human & Experimental Toxicology, 1985. **4**(2): p. 147-157.
153. Başaran N, Kansu E , Hincal F, *Serum immunoglobulins, complement levels and lymphocyte subpopulations in phenytoin-treated epileptic patients*. Immunopharmacology and immunotoxicology, 1989. **11**(2-3): p. 335-346.
154. Castro APBM, Redmershi MdG, Pastorino AC, Paz JAd, Fomin ABF , Jacob CMA, *Secondary hypogammaglobulinemia after use of carbamazepine: case report and review*. Revista do Hospital das Clinicas, 2001. **56**(6): p. 189-192.
155. Sorrell TC , Forbes I, *Depression of immune competence by phenytoin and carbamazepine. Studies in vivo and in vitro*. Clinical and experimental immunology, 1975. **20**(2): p. 273.
156. Sorrell T, Forbes I, Burness F , Rischbieth R, *Depression of immunological function in patients treated with phenytoin sodium (sodium diphenylhydantoin)*. The Lancet, 1971. **298**(7736): p. 1233-1235.
157. Gilhus NE, Strandjord RE , Aarli JA, *The effect of carbamazepine on serum immunoglobulin concentrations*. Acta Neurologica Scandinavica, 1982. **66**(2): p. 172-179.



158. Pereira LF , Sanchez JF, *Reversible panhypogammaglobulinemia associated with phenytoin treatment*. Scandinavian journal of infectious diseases, 2002. **34**(10): p. 785-787.
159. Smith J, Fernando T, McGrath N , Ameratunga R, *Lamotrigine-induced common variable immune deficiency*. Neurology, 2004. **62**(5): p. 833-834.
160. Svalheim S, Mushtaq U, Mochol M, Luef G, Rauchenzauner M, Frøland S , Taubøll E, *Reduced immunoglobulin levels in epilepsy patients treated with levetiracetam, lamotrigine, or carbamazepine*. Acta Neurologica Scandinavica, 2013. **127**(s196): p. 11-15.
161. Go T, *Carbamazepine-induced IgG1 and IgG2 deficiency associated with B cell maturation defect*. Seizure, 2004. **13**(3): p. 187-190.
162. Ashrafi M-R, Hosseini S-A, Biglari M, Abolmaali S, Malamiri RA, Mombeini H, Pourpak Z, Saladjegheh N, Rezaei N , Samadian A, *Effect of anti-epileptic drugs on serum level of IgG subclasses*. Iranian journal of pediatrics, 2010. **20**(3): p. 269.
163. Azar AE , Ballas ZK, *Reversible panhypogammaglobulinemia associated with the antiepileptic agent levetiracetam*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2008. **101**(1): p. 108-109.
164. Briggs DE , French JA, *Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients*. Expert opinion on drug safety, 2004. **3**(5): p. 415-424.
165. Cereghino J, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer L, Leppik I , Group USLS, *Levetiracetam for partial seizures Results of a double-blind, randomized clinical trial*. Neurology, 2000. **55**(2): p. 236-242.
166. Młodzikowska-Albrecht J, Steinborn B , Zarowski M, *Cytokines, epilepsy and epileptic drugs--is there a mutual influence?* Pharmacological reports: PR, 2006. **59**(2): p. 129-138.
167. Vezzani A, *Inflammation and epilepsy*. Epilepsy Currents, 2005. **5**(1): p. 1-6.
168. Betts MR, Price DA, Brenchley JM, Loré K, Guenaga FJ, Smed-Sorensen A, Ambrozak DR, Migueles SA, Connors M , Roederer M, *The functional profile of primary human antiviral CD8+ T cell effector activity is dictated by cognate peptide concentration*. The Journal of Immunology, 2004. **172**(10): p. 6407-6417.
169. Walker CM, Moody DJ, Stites DP , Levy JA, *CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication*. Science, 1986. **234**(4783): p. 1563-1566.
170. Van Lier RA, Ten Berge IJ , Gamadia LE, *Human CD8+ T-cell differentiation in response to viruses*. Nature Reviews Immunology, 2003. **3**(12): p. 931-939.
171. Kawagoe R, Kawagoe H , Sano K, *Valproic acid induces apoptosis in human leukemia cells by stimulating both caspase-dependent and-independent apoptotic signaling pathways*. Leukemia research, 2002. **26**(5): p. 495-502.
172. Kuendgen A, Schmid M, Schlenk R, Knipp S, Hildebrandt B, Steidl C, Germing U, Haas R, Dohner H , Gattermann N, *The histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia*. Cancer, 2006. **106**(1): p. 112-119.