

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**EPİLEPSİ HASTALARINDA NÖBET SIRASINDA VE
NÖBETSİZ DÖNEMDEKİ TAM KAN SAYIMI
PARAMETRELERİNİN NORMAL SAĞLIKLI BİREYLERİN
TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Tarık EROĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**Kasım 2015
BOLU**

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**EPİLEPSİ HASTALARINDA NÖBET SIRASINDA VE
NÖBETSİZ DÖNEMDEKİ TAM KAN SAYIMI
PARAMETRELERİNİN NORMAL SAĞLIKLI BİREYLERİN
TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Tarık EROĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKOĞLU**

**Kasım 2015
BOLU**

ÖZET

Epilepsi hastalarında nöbet sırasında ve nöbetsiz dönemdeki tam kan sayımı parametrelerinin normal sağlıklı bireylerin tam kan sayımı parametreleri ile karşılaştırılması.

Epilepsi popülasyonun yaklaşık % 1'ini etkileyen en sık görülen kronik hastalıkların başında gelmektedir. Epilepsi tedavi edilebilir bir hastalıktır ve tedavi maliyeti çeşitli hastalıklara göre daha düşüktür. Buna rağmen yeryüzünde 100 milyon epilepsi hastası olduğu tahmin edilmekte ve bu hastaların 35 milyonunun tedavi almadığı görülmektedir. Hastalığa yönelik farkındalığı artırmak amacıyla WHO (World Health Organization), ILAE (Uluslar arası Epilepsi İle Savaş Ligi ve IBE (Uluslar arası Epilepsi Bürosu), 1997'de global kampanyayı başlatmıştır.

Bu çalışmada epilepsili hastalarda hemogram parametreleri incelenmiştir. Epilepsi nöbeti esnasında ve nöbetsiz dönemde inflamasyon varlığı araştırılmış ve bunun göstergesi olan hemogram parametreleri değerlendirilmiştir. Bu çalışma esnasında çalışmaya katılma kriterleri epilepsi tanı kriterlerine uygun olmak, 18 yaş üstü olmak ve epilepsi nöbeti esnasında bilinen enfeksiyonu olmamak (CRP, ESR yüksekliği olmaması) şeklinde belirlenmiştir. Çalışmaya daha önce bilinen epilepsi tanısı almış 52 hasta ve kontrol grubu olarak demografik özellikleri eşleştirilmiş 48 sağlıklı normal gönüllü çalışmaya dahil edilmiş, hemogram parametreleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda epileptogenezde beyin dokusundaki inflamatuvar mekanizmaların rolü üzerinde durulmaktadır. Deneysel modelleri ve insan beyin dokusunda elde edilen veriler epilepside inflamasyonun rolünü göstermektedir. Literatürde, kompleks febril nöbet ve basit febril nöbet ayırımında, MPV nin bir biomarker olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda nötrofil lenfosit oranının kardiyovasküler hastalıklarla, solid tümörlerle ve inflamasyonla ilişkisi olduğu ve bunun prognostik öneminin bulunduğu savunulmaktadır. Yine literatürde kompleks febril nöbetli hastalarda RDW değeri basit febril nöbetli hastalarda yüksek bulunmuştur.

Bizim alışmamızda epilepsi tanılı hastalarda MPV yüksekliği kronik bir inflamasyonun olması açısından anlamlı görülmektedir. Hastalarımızda hem nöbetli hem de nöbetsiz dönemde nötrofil lenfosit oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hastaların hem nöbet anı hem de nöbetsiz durumda RDW değerleri normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Hastalarımızda nöbet sırasında ve nöbetsiz dönemde bakılan değerleri ile normal sağlıklı olguların HGB ve HTC değerleri arasında anlamlı fark olmamakla beraber MCV değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Epilepsi tanılı hastaların epileptik nöbet sonrası normal zamanlardaki kan parametrelerinin normal sağlıklı gönüllerin kan parametreleri ile karşılaştırmasında; WBC, NEU, lenfosit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark grlmştr.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, hemogram parametreleri, inflamasyon

ABSTRACT

Comparison of the complete blood count parameters of the epilepsy patients, in seizure and seizure-free periods, with the complete blood count parameters of the normal healthy subjects

Epilepsy is leading the most common chronic diseases, with the prevalence of 1% among the population. Epilepsy is a curable disease, which has lower treatment costs than various diseases. Despite this, 100 million epilepsy patients are estimated to exist all over the world and 35 million is believed not to have any treatments. To increase awareness on epilepsy, in 1997 WHO (World Health Organization) and ILAE (International League Against Epilepsy) initiated a global campaign in collaboration with IBE (International Bureau for Epilepsy).

In this study hemogram parameters of the epilepsy patients were evaluated. During the epileptic seizures and in seizure-free periods, existence of inflammation was investigated and hemogram parameters which are indicators for inflammation were evaluated. In this study inclusion criteria were assigned as full-filling the epilepsy diagnosis criteria, being over the age of 18 and having no infection during the epileptic seizure (no elevation of CPR and ESR levels). 52 patients with priorly known epilepsy diagnosis and 48 healthy volunteers, who were matched according to their demographic characteristics, were included in the study. Hemogram parameters were evaluated retrospectively.

Recent studies are focused on the role of the inflammatory mechanisms of the brain tissue in epileptogenesis. Outcomes from the experimental models and human brain tissue, showed the role of inflammation in epilepsy. In the literature it is claimed that MPV can be used as a biomarker in differentiation of complex febrile seizures with simple febrile seizures. Ratio of neutrophil-lymphocyte is shown to be in correlation with cardiovascular diseases, solid tumors and inflammation in latest studies and supported to have a prognostic value. And also in the literature it is

shown that RDW values of the patients with complex febrile seizures are higher than the patients with simple febrile seizures.

In our study MPV elevation in patients with the diagnoses of epilepsy, was found to be significant pointing out to have chronic inflammation. Neutrophil-lymphocyte ratio was not statistically significant when compared to the control group, both in seizure and seizure-free periods of the patients in our study.

RDW levels of the patients, both in seizure and seizure-free periods, were found to be elevated in comparison to the normal population. Although there was no significant difference between the patients and the normal healthy subjects regarding HGB and HTC values, MCV levels were found to be higher when compared to the values of the control group. When blood parameters of the epilepsy patients in normal post-seizure periods, were compared to the parameters of the healthy volunteers; WBC, neutrophil and lymphocyte values were noted to be significantly different.

Key Words: Epilepsy, hemogram parameters, inflammation

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimimde emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Nebil Yıldız, Prof. Dr. Serpil Yıldız'a ve tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Şule Aydın Türkoğlu'na teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam sırasında destek olan, birlikte çalıştığım asistan, hemşire ve tüm personel arkadaşlarıma katkıları için teşekkür ederim. Bana emeği geçen aileme şükranlarımı sunarım.

Dr.Tarık EROĞLU

2015 Bolu

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLOLAR	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.Tanım ve Tarihçe	4
2.2.Epilepsinin Epidemiyolojisi	5
2.2.1. İnsidans	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.2. Prevelans	6
2.3.Epilepsinin Sınıflandırılması	6
2.4.Epilepsi Fizyopatolojisi.....	12
2.5.Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri.....	13
2.6.Hemogram Parametreleri	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
3.1.Materyal Method	19
3.2.Bireylerin Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi	20
3.3.İstatistiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	38
7. KAYNAKLAR.....	39

TABLÖLER LİSTESİ

- Tablo 1.** Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması
- Tablo 2.** ILAE 2010 Nöbet Sınıflaması
- Tablo 3.** ILAE 2010 yılı Epilepsilerin Organizasyonu
- Tablo 4.** Epilepsi ve Sendromları Sınıflamaları ILAE 1981 ve 1989 ile 2010 nun Karşılaştırılması
- Tablo 5.** Vaka-kontrol cinsiyet olarak karşılaştırması
- Tablo 6.** Vaka kontrol yaş ortalaması
- Tablo 7.** Olguların nöbet sırasındaki hemogram değerlerinin cinsiyete göre dağılımı
- Tablo 8.** Olguların nöbetsiz dönemdeki hemogram değerlerinin cinsiyete göre dağılımı
- Tablo 9.** Nöbet sırası vaka-kontrol hemogram parametrelerinin karşılaştırması
- Tablo 10.** Nöbetsiz dönem vaka kontrol hemogram parametrelerinin karşılaştırması
- Tablo 11.** Nöbet ve nöbetsiz dönem vaka hemogram parametrelerinin karşılaştırması

SİMGELER ve KISALTMALAR

AF	: Atriyal Fibrilasyon
BP	: Basit parsiyel
BDH	: Beyin Damar Hastalıkları
EEG	: Elektroensefalografi
ETS	: Etosüksimid
ILAE	: International League Against Epilepsy
JAE	: Jüvenil absans epilepsi
JME	: Jüvenil miyoklonik epilepsi
JTK	: Jeneralize tonik klonik
KP	: Kompleks parsiyel
VPA	: Valproik asit
WHO	: World Health Organization
IBE	: Uluslararası Epilepsi Bürosu
PDK	: Parossizmal Depolarizasyon Kayması
GİS	: Gastrointestinal Sistem
PT	: Protrombin Zamanı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	: C Reaktif Protein
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
Htc	: Hematokrit
Hgb	: Hemoglobin
Neu	: Nötrofil
RDW	: Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği
PDW	: Trombosit Dağılım Genişliği
WBC	: Beyaz Hücre Sayısı
PLT	: Trombosit
RBC	: Red Blood Cell
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MPV	: Mean Platelet Volume
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
SSS	: Santral Sinir Sistemi
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekroz Faktör

1. GİRİŞ

Günümüzde kullandığımız epilepsi sözcüğü eski Yunanca'da "yakalamak", "kavramak" anlamına gelen eylemlerden türetilmiştir ve yalın anlamı "yakalama", "tutma" anlamına gelmektedir. Günlük dilimizde epilepsi karşılığı olarak günümüzde de kullandığımız "sar'a" sözcüğü Arapça kökenlidir ve "yere serme" demektir (1).

Epilepsi popülasyonun yaklaşık % 1'ini etkileyen en sık görülen kronik hastalıkların başında gelmektedir (2). Epilepsi tedavi edilebilir bir hastalıktır ve tedavi maliyeti çeşitli hastalıklara göre daha düşüktür. Buna rağmen yeryüzünde 100 milyon epilepsi hastası olduğu tahmin edilmekte ve bu hastaların 35 milyonunun tedavi almadığı görülmektedir. Hastalığa yönelik farkındalığı artırmak amacıyla WHO (World Health Organization), ILAE (Uluslararası Epilepsi İle Savaş Ligi ve IBE (Uluslararası Epilepsi Bürosu), 1997'de global kampanyayı başlatmıştır. Bu kampanya toplumda hastalığın kabul edilebilirliğini sağlamak, epilepsi eğitimi geliştirmek, epilepsi hastalarının ihtiyaçlarını belirlemek ve hükümetleri bu konuda inisiyatif almaya cesaretlendirmek amaçlanmıştır (3).

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin farklı nedenlerle artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hiperekstabilite) kaynaklanan epizodik serebral disfonksiyondur. Epilepsi nöbeti gri maddedeki artmış, hızlı elektriksel boşalmalardan köken alır ve klinikte belli bir süreye sınırlı olarak, bilinç, davranış, duygu, hareket ve algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bir bozukluk gösterir (4).

Epilepsinin etyolojisine bakıldığında altta yatan patofizyolojik mekanizmalar bilinmemekle (1) beraber Avrupa'da gerçekleştirilen saha insidans çalışma sonuçlarına göz atıldığında etyolojilerin beyin damar hastalıkları (BDH), travma, neoplazmlarda yoğunlaştığı görülmektedir (5). Ayrıca, serebrovasküler hastalıklar, erişkinde ve yaşlıda nöbetlerin en sık nedenlerinden biridir (6). Altmış yaşından sonra başlayan nöbetlerin %30-45'inde etyolojik faktör olarak

serebrovasküler olaylar gösterilmektedir (7). Epilepside serebrovasküler etyoloji sıklığı ise % 3-30 arasında değişmektedir. İnme geçiren hastalarda epileptik nöbet insidansı farklı çalışmalarda, çalışmaların farklı metotları temelinde % 2.3- 43 gibi geniş bir aralıkta yer almaktadır. (8). İnme sonrası epilepsi gelişme riski ise %3-4 arasındadır. Erken başlangıçlı nöbetleri olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde ve geç başlangıçlı nöbetleri olanların da yaklaşık yarısında epilepsi gelişme riski bildirilmektedir (9).

Tüm bunlar göz önüne alındığında, epilepsinin travma, neoplazmlar ve özellikle de serebrovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu görülmektedir. Bu bağlamda bu hastalıkları etkileyen nedenlerin, klinik tablonun ve enflamasyon durumlarının da epilepsi ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Burdan yola çıkıldığında enflamasyon durumlarının ve kan parameterlerinde ki değişikliklerin epilepsi sonrası da olabileceği düşünülebilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda epileptogenezde beyin dokusundaki inflamatuvar mekanizmaların rolü üzerinde durulmaktadır. Deneysel modelleri ve insan beyin dokusunda elde edilen veriler epilepside inflamasyonun rolünü göstermektedir. Literatürde, kompleks febril nöbet ve basit febril nöbet ayrımında, MPV nin bir biomarker olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda nörofil lenfosit oranının kardiyovasküler hastalıklar ve solid tümörler ile ilişkisini gösteren ve inflamasyonla ilişkili olup, prognostik öneme sahip olduğu savunulmaktadır (10).

Beyindeki kronik inflamasyonun beyin dokusunun hiperekstabilisine neden olup tekrarlayıcı epileptik nöbetlere neden olmakta ve bazı belirteçler üzerinde durulmaktadır. Bu biyomarkerlerin nöbet tipleri ve alternatif tedavi yaklaşımları açısından kullanılabileceği öne sürülmüştür. Hastalığın ilerlemesinde inflamasyonun rolü hakkındaki bilgiler arttıkça hastalık modifiye edici tedavi geliştirilmesi için spesifik anti inflamatuvar ilaçların kullanımı ve yeni tedavi yaklaşımları da gündeme gelebilecektir. (11;12).

Literatürde 2012 de özaydın ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada kompleks febril növet ve basit febril nöbet ayırımında MPV nin bir biomarker olarak kullanılabileğini ileri sürmüşlerdir (13).

Literatür tarandığında, epilepsi sonrası hastaların hemogram parametrelerindeki değişiklikler ile ilgili çalışmaların sayısının oldukça az olduğu görülmüş ve epilepside nöbet esnasında ve nöbetsiz dönemde hastaların hemogram parametrelerinde farklılık olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, epilepsi sonrası hemogram parametreleri ile ilgili yapılan bir çalışmaya ulaşılammış olması ve epilepsi bir enflamasyon süreci olarak ele alındığında, epilepsi sonrası hemogram parametrelerinin enflamasyon değerlerinde değişikliklerin olabileceği düşünülmüştür. Çalışma “Epilepsi hastalarında nöbet sırasında ve nöbetsiz dönemdeki tam kan sayımı parametrelerinin normal sağlıklı bireylerin tam kan sayımı parametreleri ile karşılaştırılması” olarak planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Epilepsi çok çeşitli semptomatoloji ve multifaktoriyel nedenlerle ortaya çıkan ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Fizyolojik çalışmalar göstermiştir ki nöbetler beyindeki nöronların anormal ve senkron hiperekativitesi sonucu oluşmaktadır. Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin farklı nedenlerle artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hiperekstabilite) kaynaklanan epizodik serebral disfonksiyondur. Epilepsi nöbeti gri maddedeki artmış, hızlı elektriksel boşalmılardan köken alır ve klinikte belli bir süreye sınırlı olarak, bilinç, davranış, duygu, hareket ve algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bir bozukluk gösterir (4;14).

Epilepsinin nöbet, sendrom, hastalık olarak farklı ifadeleri vardır. Nöbet; tek bir tetiklenmeyen nöbeti belirtir. Sendrom; belli nöbet tipleriyle birlikte ona eşlik eden klinik ve laboratuvar bulgularının tamamına denir. Epilepsi Hastalığı ise iyi tanımlanmış, bir tek etyolojisi olan duruma denmektedir (15).

Tarihin erken evrelerinde hastalıkları doğaüstü güçlere bağlama ve mistik yorumlama yaklaşımları yüzyıllar boyunca sürmüştür. İnsanlar bu dönemde sağlık sorunlarının çözümünde kurban, adak, fal, büyü gibi ritüelleri kullanmışlar fakat çözülemeyen sağlık sorunları karşısında doğaüstü açıklamalarla yetinmediği gerçekçi bazı yaklaşımlarında bulunduğu görülmüştür (1).

Epilepsi kelimesi eski Yunanca da ‘ kavramak, yakalamak, ele geçirmek’ anlamına gelen ‘Epilambanein’ eyleminden türetilmiştir. Tarihin değişik zamanlarında değişik toplumlarda nöbetleri ifade etmek için birçok değişik sözcük

kullanılmıştır. Halk arasında epilepsi nöbetini tanımlamak için kullanılan ve ‘yere sermek’ anlamına gelen sar’a kelimesi Arapça kökenlidir (1).

Epilepside fizyopatolojik gelişim açısından en önemli atılım İngiliz hekim J. Hughlings Jackson’ un çalışmalarıyla başlamıştır. Jackson 1873 yılındaki tanımlamasında ‘epilepsi, beynin bir bölümünün gri maddesinin ani, aşırı ve hızlı bir deşarjıdır; o lokal bir deşarjıdır’ şeklinde bioelektrik kayıt yöntemlerinin olmadığı bir dönemde fokal epilepsiyi açıklamıştır. Aynı dönemde deneysel epilepsinin ilk modeli Fritsch ve Hitzing isimli iki alman araştırmacının 1870 yılında köpekte motor korteksin elektriksel uyarılması ile başlatılabilen konvülzyon deneyleridir (16;17). Epileptolojide ilk büyük atılım H. Berger tarafından elektroensefalografinin 1929 yılında klinik uygulamaya konmasıyla başlamıştır. Sonraki yıllarda epilepsi sendrom ve nöbetlerle ilgili gelişmelerde hızlı bir ivme kazanmıştır. (1).

2.2. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Epilepsiye dair epidemiyolojik çalışmalar hastalığın dünyada yaygın bir şekilde görüldüğünü, yaş sınırı tanımadığını, hiçbir etnik fark ve cinsiyet ayrımı olmadığını göstermiştir (1). Buna rağmen epilepsiye dair epidemiyoloji ile ilgili çalışmaların sonuçları oldukça farklılık göstermektedir (18). Bu farklılıkların oluşmasında sorumlu olarak farklı metodoloji yöntemlerini gösterebiliriz (1). Bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerde, aynı metodu kullanarak yapılan bir takım çalışmalarda da sonuçların farklılık göstermesi çevresel ve genetik etkilere bağlı olarak epilepsi görülme sıklığını etkilendiğini düşündürmektedir (19;20). Epidemiyolojik çalışmalarda karşılaşılan, metodolojik farklılıkların yanı sıra diğer bir sorun ise terminolojik farklılıklardır (1).

2.2.1. İnsidans

Epilepsi insidansının az gelişmiş ülkelerde, çok gelişmiş ülkelere nazaran oldukça fazla olduğu görülmüştür. Gelişmiş ülkelerdeki insidans 40-70-/100.000 iken, gelişmekte olan ülkelerde 100-190/100.000’dir. (19). Dünya nüfusunun önemli

bir kısmının Asya,. Afrika, Güney Amerika’da yaşadığı düşünülürse, epilepsinin oldukça önemli bir sağlık sorunu olduğu görülmektedir (1). Epilepsi insidansı en sık 2 yaş altı ve 65 yaş üstü olarak izlenmekte (21). 20 yaş öncesi ve 65 yaş sonrası olmak üzere iki kez pik yapmaktadır (14). Epilepsi, çocuklarda erişkinlerden daha sık görülmektedir (22). Çalışmalar, herhangi bir popülasyondaki insanların %1,5 ile %5,0’nin herhangi bir zamanda nöbet geçireceğini öngörmektedir (23). Çalışmalar cinsiyet farklılığının epilepsi insidansı üzerine anlamlı etkisinin olmadığını savunmaktadır.

2.2.2. Prevelans

Epilepsi, dünyada %1 prevelansa sahip olduğu bilinen yaygın ve ciddi bir nörolojik hastalıktır (19). Epilepsi ile ilgili prevelans çalışmaları insidans çalışmalarına göre daha çok sayıdadır (18). Epilepsi prevelansında çok fazla çalışma ve farklı sonuçlar olmasına karşın, gelişmiş ülkeler için ortalama epilepsi prevelansının 6/1000 olduğu ve WHO protokolü ile gerçekleştirilen prevelans çalışmalarında, gelişmekte olan ülkelerde bu oranın ortalama 18,5/1000 olduğu hesap edilmektedir (21).

Gelişmiş ülkelerdeki prevelans çalışmalarında, yaşla birlikte prevelans değerlerinin giderek arttığı ve en yüksek değerlere ise ileri yaşlarda ulaşıldığı gözlenmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde, en yüksek değerler 2. ve 3. dekatlarda yoğunlaşmakta ve ileri yaşlarda oranlar daha düşük seyretmektedir (1). Epilepsi prevelansında, cinsiyet farkının etkisinin olmadığı yönünde birçok çalışma bulunmaktadır.

2.3. Epilepsinin Sınıflandırılması

1960'lı yıllardan itibaren epilepsi uzmanları bir araya gelerek, epileptik nöbetlerin ve epilepsi sınıflandırma sisteminin temellerini atmışlardır. International League Against Epilepsy (ILAE), ilk kez 1970'de epileptik nöbetlerin ve epilepsi sınıflandırma sistemini oluşturmuştur. 1981 yılında elektroensefalografik sınıflamasıyla son hali oluşturulmuştur. Bu sınıflandırma nöbetin parsiyel ya da jeneralize başlamasına göre yapılmıştır. Jeneralize nöbetlerin çok sayıda tipi varken. parsiyel nöbetler ise, bilincin korunmasına göre basit parsiyel (BP) vve ya bilinç kaybı olması halinde kompleks parsiyel (KP) olarak adlandırılır. Günümüzde kullanılan bu sınıflama, zamanla artarak eleştirildiği yönlerinin olmasına rağmen semiyoloji bakımından oldukça yararlıdır (1). Ancak günümüzde nöbetlerin anatomik temellerinin daha iyi anlaşılması, video-EEG monitörizasyonun yaygın kullanımı ve cerrahi öncesi yapılan oldukça karmaşık araştırmalar doğrultusunda sağlanan ilerlemelerle 1981'de önerilen nöbetlerin klinik ve elektrografik sınıflaması yetersiz hale gelmiştir. 1998'de Lüders ve arkadaşları tarafından önerilen semiyolojik nöbet sınıflaması (Semiological Seizure Classification, SSC) bu yetersizliği gidermeye yönelik olarak oluşturulmuştur (22). ILAE tarafından böyle bir sınıflamanın gerekliliği kabul edilmiş ama yaygın kullanım için net bir uzlaşuya varılamamıştır (23).

ILAE, 2001 yılında yayımladığı hem epileptik nöbetleri hem de epilepsileri kapsayan son sınıflama önerisini ILAE'nin internet sayfası (www.epilepsy.org) aracılığıyla eleştiriye açmış ve gelen eleştiriler sonucunda komisyon tarafından epilepsiler ve epileptik sendromların sınıflamasında ILAE'nin 1989 sınıflamasının kullanılmaya devam edilmesine karar verildiği bildirilmiştir (23).

Tablo 1: Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989)

I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar
1.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç) *Sanctrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi *Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi *Primer okuma epilepsisi
1.2. Semptomatik *Temporal lob epilepsisi *Frontal lob epilepsisi *Parietal lob epilepsisi *Oksipital lob epilepsisi *Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası *Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar
1.3. Kriptojenik
II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar
2.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç - yaş sırasına göre sıralanmıştır) *Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları *Selim yenidoğan konvülsiyonları *Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi *Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi) *Jüvenil absans epilepsisi *Jüvenil miyoklonik epilepsi *Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi *Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler *Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler
2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre) *West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe) *Lennox-Gastaut sendromu *Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi *Miyoklonik absanslı epilepsi
2.3. Semptomatik
2.3.1. Spesifik olmayan etyolojili *Erken miyoklonik ensefalopati *"Baskılanım - boşalım" lı erken infantil epileptik ensefalopati *Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
2.3.2. Spesifik sendromlar
III. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler
3.1. Jeneralize ve fokal nöbetli epilepsiler *Yenidoğan konvülsiyonları *Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi *Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi *Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu) *Diğer belirlenemeyen epilepsiler
3.2. Jeneralize veya fokal özelliği ayırtedilemeyenler
IV. Özel (özgün) sendromlar
4.1. Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle) *Febril konvülsiyonlar *İzole nöbet veya izole status epileptikus *Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

2010'da ILAE, epilepsiler ve nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik yeni düzenlemesini yaparak ortaya çıkış yaşına göre listeler oluşturmuş, ayrıca etyolojide yer alan 'kriptojen' kavramı yerine 'nedeni belirlenemeyen'; 'idiyopatik' yerine 'genetik' kavramlarını getirmiştir. Öte yandan 'kompleks nöbet' kavramı 'bilincin ve ya farkındalığın kaybolduğu nöbet' şeklinde değiştirilmiştir (Tablo 2 ve 3); diğer değişiklikler Tablo 3'te özetlenmiştir (24)

Tablo 2: ILAE 2010 Nöbet Sınıflaması

Jeneralize Nöbetler		
A.Tonik-Klonik	(herhangi bir	kombinasyonu)
B. Absans		
a. Tipik Absans		
b. Atipik absans		
c. Miyoklonik absans		
d. Göz kapama miyoklonisi		
C. Myoklonik		
a. Miyoklonik		
b. Miyoklonik atonik		
c. Miyoklonik tonik		
D. Klonik		
E. Tonik		
F. Atonik		
2. Fokal Nöbetler		
3. Bilinmeyen		
Epileptik spazm		

Tablo 3: ILAE 2010 yılı Epilepsilerin Organizasyonu

I. ELEKTROKLİNİK SENDROMLAR	
IA. NEONATAL PERİYOT	ID. ADOLESAN-ERİŞKİN DÖNEM
a. Bening neonatal nöbetler	a. Juvenil absans epilepsi(JAE)
b. Bening ailesel neonatal epilepsi (BFNE)	b. Juvenil myoklonik epilepsi (JME)
c. Ohtahara Sendromu	c. Sadece jeneralize tonik klonik nöbetle seyreden epilepsi
d. Erken myoklonik ensefalopati (EME)	d. İşitsel özellikli otozomal dominant epilepsi
e. Diğer temporal lob epilepsileri	
IB. İNFANTİL DÖNEM	IE. DEĞİŞİK YAŞ BAŞLANGIÇLI
a. Febril Nöbetler /Febril plus nöbetler	a. Farklı odaklı ailesel fokal epilepsi
b. Bening infantil epilepsi	b. Progresif myoklonik epilepsi (PME)
c. Bening familial infantil epilepsi (BFİE)	c. Refleks epilepsiler
d. West sendromu	
e. Dravet Sendromu	II. CERRAHİ SENDROMLAR
f. İnfantil Myoklonik epilepsi	a. Hipokampal sklerozun eşlik ettiği mezial temporal lob epilepsisi (MTS)
g. Nonprogresif hastalıklarda myoklonik ensefalopati	b. Rasmussen Sendromu
h. Migrating fokal nöbetler	d. Hemikonvulzyon-Hemipleji-Epilepsi
c. Hipotalamik hemartomun eşlik ettiği jelastik nöbetler	
IC. ÇOCUKLUK ÇAĞI	III. NONSENDROMİK EPİLEPSİLER
a. Febril nöbetler/febril artı nöbetler	IIIA. YAPISAL-METABOLİK NEDENLİ
b. Erken başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Panayitopoulos sendromu)	a. Kortikal gelişim malformasyonları (hemimegalensefali, heterotopi.vs.)
c. Myoklonik atonik epilepsi	b. Nörokutanöz sendromlar (tuberoskleroz kompleks, Struge-Weber.vs)
d. Çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇAE)	c. Tümör, enfeksiyon, travma, anjiom, antenatal ve perinatal sonuçlar, strok vs.
e. Sentrotemporal dikenli bening epilepsi (BECTS)	IIIB. BİLİNMEYEN
f. Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi (ADNFLE)	
g. Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi (Gastaut tip)	
h. Myoklonik absans nöbetli epilepsi	
1. Lennox-Gastaut Sendromu (LG)	
i. Uykuda sürekli diken yavaş dalga izlenen epileptik ensefalopati (CSWS)	
j. Landau-Kleffner Sendromu (LKS)	

Tablo 4: Epilepsi ve Sendromları Sınıflamaları ILAE 1981 ve 1989 ile 2010 nun Karşılaştırılması

Eski Terminoloji	Yeni Terminoloji
<i>Fokal ve Jeneralize</i>	
Nöbetler için	
Fokal (parsiyel): hem klinik hem de elektroensefalografik ilk değişiklik beynin bir hemisferindeki sınırlı nöronlarla ilişkili	Fokal nöbetler bir hemisferdeki network den kaynaklanır olarak kavramsallaştırılmıştır
Jeneralize: ilk klinik değişiklik her iki hemisferle ilişkili	Jeneralize nöbetler ‘bir noktadan bilateral dağınık networklere hızlıca yayılan’ olarak kavramsallaştı
Epilepsiler için	
Lokalizasyon ilişkili (fokal, parsiyel): fokal özellikteki epilepsiler	bir çok sendromda her iki tip epilepsi de izlendiği için böyle bir ayırım sınıflamada önerilmiyor
Jeneralize: jeneralize epilepsiler	
Etyoloji	
İdiopatik: bilinen bir nedeni olmayan olası genetik köken düşünülen	Genetik: nöbetlerin; bilinen veya tahmin edilen bir genetik defekte bağlı olduğu ve başlıca semptomun nöbet olduğu
Semptomatik: olası yada bilinen bir santral sinir sistemi hastalığına bağlı	Yapısal/metabolik: epilepsi riskini arttıran edinsel veya genetik orjinli durumlar
Kriptojenik: Nedeni belirlenemeyen olası semptomatik	Bilinmeyen; nedeni belirlenemeyen: Temelinde kanalopati gibi genetik veya yapısal-metabolik bir durum olan ancak henüz tanımlanmamış
<i>Fokal Nöbet Tipleri</i>	
Kompleks parsiyel: bilincin etkilendiği	Spesifik bir sınıflama önerilmiyor. Nöbetlerin semiyolojik özelliklerine göre tanımlanmalı
Basit parsiyel: bilincin korunduğu sekonder jeneralize (1981 sınıflamasında böyle bir terminoloji bulunmamakta ancak sık kullanılıyor)	
<i>Epilepsilerin Organizasyonel Yapılandırılması</i>	
Hiyerarşik olarak lokalizasyon ilişkili, jeneralize ve tanımlanmamış olarak sınıflandırılmış ve herbiri idiyopatik, semptomatik, kriptojenik olarak ayrılmış	Spesifik bir organizasyon önerilmiyor.

2.4. Epilepsi Fizyopatolojisi

İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve ateşlenme şekillerinde bazı karakteristik bozukluklar gözlemlenmiştir. Paroksizmal depolarizasyon kayması (PDK) olarak bilinen bu durumda membranı depolarize eden postsinaptik potansiyel anormal şekilde uzar ve sonuçta nöronlar gruplar halinde ateşlenebilir ve etrafındaki nöronları benzer şekilde ateşleyebilecek bir kapasiteye ulaşırlar. PDK'nın eksitator nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat ile inhibitör nörotransmitter gama-aminobütirik asit sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı varsayılmaktadır. Bunun dışında membranlarda bulunan iyon kanallarındaki bozuklukların paroksizmal depolarizasyon kaymasının ortaya çıkmasında etkili olduğu ileri sürülmektedir (15;25;26).

Epileptojenik odak olarak adlandırılan bu bölgede 'pacemaker' hücreler yer almaktadır. Bu hücreler tam olarak bilinmeyen nedenlerle, artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliği gösterirler. Sonuç olarak, fokal kortikal bir nöbet aktivitesinin oluşabilmesi için ilgili nöronlarda iki temel fizyopatolojik özellik bulunmalıdır. Bunlar;

1. Hipereksitabilite
2. Senkronizasyon

Nöbet aktivitesinin yayılması ise eksitasyon alanı etrafındaki inhibitör nöronların inaktivasyonu ile gerçekleşmektedir (15). Nöbete eşlik eden anormal deşarjların fizyolojisi hakkında bilinenler olmasına rağmen epileptogenezin hücresel mekanizmalarında ise bilinmeyen çoktur. İstirahat membran potansiyelinin insitabilitesine neden olan primer bir nöronal membran defekti üzerinde durulmaktadır. Bu mekanizmalar potasyum iletiminde bozukluk, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında defekt veya ATP bağımlı iyon transportunda bozukluktur (1).

2.5. Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri

Benzodiazepinler: Trombositopeni, lökopeni, agranülositoz ve pansitopeni gibi ağır hematolojik değişiklikler oldukça nadirdir. Oldukça eski ve az olan vaka raporlarında lorezepam ve klonozepamın (27). Trombositopeniyi indüklediği ve akut granülositopeni, akut trombositopenik purpura ve ilaca bağlı aktif antitrombosit antikor oluşumu bildirilmiştir (28).

Doza bağlı sedasyon, uyuklama, letarji, sersemlik hissi, çocuklarda davranış değişikliği ve hipersalivasyon, idiosinkratik olarak hepatikrenal toksisite yapar (29).

Karbamazepin: Karbamazepinin tetiklediği trombositopeni düşük sıklıkla tanımlanmış olup tedavi başlangıcından 10 ile 14. günler arasında gelişmiştir (30). Bu durum asemptomatik olabilir ve sadece rutin laboratuvar testlerinde saptanabilir ya da semptomatik olup, deri döküntüleri, ateş, artralji ve eklem şişliği ile karakterize olabilir (31;32). Karbamezepinin kesilmesinden birkaç gün sonra rezolüsyon olur (33). Doza bağlı diplopi, sersemlik hissi, baş ağrısı, ataksi, nistagmus, raş, hiponatrami, kilo artımı ve teratonijite, idiosinkratik olarak raş, stevens-johnson sendromu, hepatotoksisite, uzun süreli kullanımda ise osteomalazi yapar (29).

Karbamezepin tedavisi, çocuklarda yaklaşık olarak %12, erişkinlerde %7 oranında lökopeniye yol açar. Bu durum geçici ya da kalıcı olabilir ve genellikle karbamezepin tedavisini bırakmayı gerektirmez. Belirtiler tipik olarak tedavinin başlangıcındaki ilk 3 ayda ortaya çıkar. Tedavi öncesindeki WBC leri düşük yada düşük-normal hastalar, karbamezepinin tetiklediği lökopeni veya nötropeninin ortaya çıkmasında daha yüksek riske sahiptir. Pansitopeni nadir olmakla birlikte dozdan bağımsız etki tedaviye başlanan ilk 3 ya da 4 ay sonra ortaya çıkar. Aplastik anemi, agranülositoz ve trombositopeni durumlarında hızlı başlangıçları yüzünden günlük laboratuvar kontrolleri gerekli olabilir. Bazı araştırmacılar yüksek riskli hastalarda karbamezepin tedavisinin başlanmasını takip eden ilk 3 ayda WBC monitorizasyonunu önermektedirler. WBC 3 bin mikrolitre altı veya nötrofil 1000 mikrolitreden düşük olunca sık WBC monitorizasyonu ile karbamezepin dozunu düşürmek ya da karbamezepin tedavisini sonlandırmak gerekebilir (34;35).

Etosüksimit: Aplastik anemi ve agranülositoz oldukça nadirdir. Fakat ölümcül hematolojik değişiklikler etosüksimid tedavisinde potansiyel oluşturur. İlaç verilmesinden 1-2 hafta sonra (başlamasından sonra) agranülositoz açısından dikkatli olunmalıdır. ETS tedavisi sırasında kan sayımları ile rutin izleme yararlıdır ve yapılmalıdır (36). Doza bağlı GİS değişiklikler, uyuklama, letarji, mood değişiklikleri, baş ağrısı, görme bozukluğu, idiosinkratik olarak raş ve psikiyatrik semptomlar görülür (29).

Fenitoin: Fenitoin kullanıma bağlı ciddi kan diskarizileri nadir görülmekte, trombositopeni, lökopeni, nötropeni, agranülositoz, pansitopeni, kırmızı hücre aplazisi, aplastik anemi, makrositoz ve megaloblastik anemi görülebilir (37; 38). Doza bağlı ataksi, diplopi, GİS semptomları, tremor, teratojenite, idiosinkratik olarak, raş, stevens-johnson sendromu, dupuytren kontraktürü, hepatotoksisite, uzun süreli kullanımda yüz görünümünün bozulması, gingival hiperplazi, hirsutizm, serebellar sendrom, folat eksikliği, polinöropati görülür (29).

Fenobarbütal: Megaloblastik anemi, lökopeni, agranülositoz ve trombositopeni fenobarbital tedavisi ile ilişkilendirilebilir (27). Hayvan çalışmalarında; çoklu organ toksisitesi, hipokromik anemi sıçanlarda, geçici lökopeni, nötropeni, trombositopeni ve anemi köpeklerde (ağır akut zehirlenmede), koagülasyon kusurları kedilerde ve sekonder trombositopeni al yanaklı maymun da saptanmıştır (35; 39). Doza bağlı erişkinlerde sedasyon, letarji, dizartri, teratojenite, çocuklarda insmni ve irritabilite ve teratajenite, idiosinkratik olarak, konnektif doku bozukluğu, raş, hepatit, uzun süreli kullanımda dupuytren kontraktürü, libido azalması, osteomalazi, kognitif fonksiyonlarda bozulma görülür (29).

Valproik asit: Valproik Asit tedavisi alan hastaların % 5-60 arasında trombositopeni görülüyor, en sık hematolojik yan etkisidir. Çocukları erişkinlerden daha çok etkiler. Çünkü erişkinlerden daha sık ve daha yüksek dozlarda tedavi alırlar. Çalışmalar pediatrik hastalarda cerrahi girişimlerden sonra valproik asit monoterapisinin önemli ölçüde artmış kan kaybına sebep olduğu ve kan ürünlerinin verilmesini arttırdığını artmış kan kaybı riskinin göreceli olarak 23 kat olduğu belirlenmiş. Ancak PT/aPTT sürelerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Genellikle,

trombositopeni şiddetli değil ve herhangi bir kanama belirtileri olmadan görülür. Trombositlerin VPA azaltılması sonrası bir kaç gün içinde arttığı gözlemlendi. Başka Çok nadir komplikasyonlar, ölümcül subaraknoid kanama, ölümcül pulmoner kanama ve pansitopeni de bildirilmiştir (40).

Bu etkilerden trombositlerin kemik iliğinde üretimi üzerine doza bağımlı doğrudan toksik etkisi veya mha Trombositlere karşı periferik antikorlar sorumlu tutulmuştur. Doza bağlı tremor, kilo artımı, dispepsi, diyare, periferik ödem, saç dökülmesi, teratojinite, idiosinkratik olarak pankreatit, stevens-johnson sendromu, hepatotoksisite, polikistik over sendromu, ensefalopati görülür (41).

Felbamat:

Birkaç olgu sunumunda felbamat kullanımıyla ilişkili hematolojik anormallikler bildirilmiştir. Özellikle aplastik anemi ve daha düşük oranda trombositopeni bildirilmiştir. (42).

Gabapentin nötropeni, gabapentin tedavisinde nadir görülen bir yan etkidir (43). Doza bağlı anoreksi, insomnia, sersemlik hissi, baş ağrısı, ataksi, idiosinkratik olarak hepatotoksisite, raş görülür (29).

Lamotrijin: Birkaç çalışmada lamotrijinle ilişkili bulunmuş trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi, kemik iliği depresyonu, pansitopeni, asemptomatik dissemine intravasküler koagülasyon gibi hematolojik yan etkilerden bahsedilmektedir. Risk faktörleri olarak eş zamanlı başka antiepileptik ilaç kullanımı ve önerilen dozun aşımı belirtilmiştir (44).

Levetiresetam: Levetiresetam tedavisi % 4.6 oranında anemi,% 4.8 oranında lökopeni gibi düşük yüzdelere yol açtığı gözlenmiştir. (45), kanama zamanında plasebodan farklı bir anlamlı değişikliği yol açtığı gösterilmemiştir (46).

Doza bağılı sedasyon, yorgunluk, sersemlik hissi, idiosinkratik olarak psikiyatrik bozukluklar görülür (29).

Okskarbezepin: Okskarbezepin tedavisine bağılı yan etkiler nadir olmasına rağmen; lökopeni, özellikle yüksek dozlarda trombositopeni, nötropeni, pansitopeni ve hemolitik anemi olguları bildirilmiştir (47). Doza bağılı uyuklama, sersemlik hissi, baş ağrısı, diplopi, yorunluk, hiponatrami, GİS semptomları, idiosinkratik olarak raş, stevens-johnson sendromu görülür (29).

Zonisamid: Zonisamid tedavisi sırasında hematolojik değişiklikler nadir görülse de anemi, immünyetmezlik, trombositopeni, lökopeni, lenfadenopati, mikrositik anemi, peteşi ve ekimoz olguları bildirilmiştir (27). Doza bağılı baş ağrısı, sedasyon, sersemlik hissi, GİS semptomlar, yorgunluk, parestezi, ajitasyon, böbrek taşı kilo kaybı, idiosinkratik olarak raş, hepatik yetmezlik, hipertermi, psikiyatrik bozukluklar görülür. Uzun süreli kullanıma bağılı olarak böbrek taşı görülür (29).

2.6. Hemogram Parametreleri

Kan sayım cihazlarında genellikle aşağıdaki parametreler saptanmaktadır.

- ✓ **RBC (Red Blood Cell, Kırmızı kan hücresi, Eritrosit sayısı)**
 - Hgb (Hemoglobin)
 - Hct (Hemotokrit)
 - MCV (Mean Corpuscular Volume)
 - MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin)
 - MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin concentration)
 - RDW (Red Cell Distribution Width, Eritrosit Dağılım Genişliği)

- ✓ **WBC (White Blood Cell, Beyaz Kan Hücresi, Lökosit Sayısı)**
 - Lym % ve # (Lenfosit % ve sayısı)
 - Mono % ve # (Monosit % ve sayısı)
 - Gran % ve # (Granülosit % ve sayısı)

- Neu % ve # (nötrofil % ve sayı)
- Eos % ve # (eozonofil % ve sayı)
- Baso %ve # (Bazofil % ve sayı)

✓ **PLT (Platelet, Trombosit sayısı)**

- MPV (Mean Platelet Volume)
- PCT (Platekrit)
- PDW (Platelet Distribution Width, Trombosit dağılım genişliği) (48).

Eritrositler: Eritrositler çekirdeksiz, oksijen taşıyıcı protein olan hemoglobin ile dolu kan hücreleridir. Normal bir eritrosit hücresi bikonkav disk şeklindedir. Bu şekilde olması eritrositlerin yüzey hacim oranının fazla olmasını sağlayarak gaz alışverişini kolaylaştırır. Eritrositler oldukça esnek yapıya sahip hücrelerdir. Bu özelliklerinden dolayı düzensiz şekillere uyum sağlayarak, çok küçük çaplı kılcal damarlardan geçebilirler (49). Kandaki konsantrasyonları 3.5-5.5 milyon/mm³ arasındadır. Ortalama yaşam süreleri 120 gündür.

Hemoglobin: Eritrositler içerisinde bulunan O₂ taşımakla ilgili moleküldür. 2 alfa 2 beta globin zinciri, ortada bir hem grubu ve hem grubunun ortasında Fe⁺⁺ atomu içerir. O₂ hem grubuna bağlanarak taşınır. Hemoglobinin oksijene ilgisi pH, sıcaklık ve eritrosit 2,3 difosfoglisarat konsantrasyonundan etkilenir. Normal değerler;

Erkek: 13.8- 17.2 g/dl

Kadın: 12-15.6 g/dl

Hemotokrit: Kırmızı kan hücrelerinin oluşturduğu hacmin toplam kan hacmine oranıdır. Hemotokritin normal değerleri yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişmekte olup erişkin bir erkekte % 42-52, kadında% 36-46 olarak kabul edilir.

MCV (Mean Corpuscular Volume): Ortalama eritrosit anlamına gelir. Normal değeri 80-100 fl arasındadır.

$MCV = \text{Hematokrit} \times 10 / \text{eritrosit (mm}^3 \text{ başına milyon)}$

MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin): Eritrositlerin içinde bulunan ortalama hemoglobin miktarını belirtir. Normal değeri 27-34 pg arasındadır.

$MCH = \text{Hemoglobin} \times 10 / \text{Eritrosit (mm}^3 \text{ başına milyon)}$

MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin concentration): Bir kırmızı kan hücresi içindeki ortalama hemoglobin konsantrasyonudur. Normal değeri 31-36 g/dl arasındadır. $MCHC = \text{Hemoglobin} \times 10 / \% \text{ Hematokrit}$

RDW (Red Cell Distribution Width): Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği olarak adlandırılır. Hücre boyutları heterojenite gösteren dolaşımdaki eritrositlerin boyutların da değişkenliğinin nicel bir ölçüsüdür. Normal değeri % 11.5- 14.5 arasındadır. RDW'nin normalden yüksek olması eritrositlerin büyüklüklerinin birbirinden farklı olması anlamına gelmektedir (Anizositoz).

$RDW(\%) = \text{Eritrosit Hacminin Standart sapması} \times 100 / MCV (21;49).$

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Materyal-metod

Hipotezler

1. Epilepsi tanısıyla takipli hastalarda nöbet sırasında ve nöbetsiz dönemde hemogram parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.
2. Epilepsi tanısıyla takipli hastalarda nöbet sırasında ve nöbetsiz dönemde bakılan hemogram parametreleri ile normal sağlıklı bireylerin hemogram parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Araştırmamız retrospektif bir araştırma olup çalışmamıza Ocak 2010 – Ocak 2015 tarihleri arasında AİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servise ve Nöroloji Bölümü'ne başvuran, belirlediğimiz kriterlere göre inme tanısı alan ve nöroloji polikliniğimize yönlendirilen inmeli hastalar ile nöroloji polikliniğine başvuran normal sağlıklı bireyler alındı.

Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri

Epilepsi tanı kriterlerine uymak olarak belirlenmiştir. Epilepsi nöbeti anında bilinen enfeksiyonu olmayan(CRP, ESR) 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrollerin çalışmaya dahil edilme kriterleri

Sağlıklı kontrol grubu, hasta grubu ile aynı yaş grubunda enfeksiyonu, romatolojik rahatsızlığı, FMF'i, obezitesi, metabolik hastalığı olmayan ve biyokimyasal parametreleri (CRP, sedimentasyon, lökosit sayısı) normal olan bireyler çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

3.2. Bireylerin belirlenmesi ve değerlendirme

Daha önce bilinen epilepsi tanısı almış 52 hasta ve kontrol grubu olarak demografik özellikleri eşleştirilmiş 48 sağlıklı normal gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan bireylerin nöbet (JTK) esnasında çalışılan hemogram parametreleri ile, nöbet sonrası herhangi bir nedenle çalışılmış olan hemogram parametreleri arşiv dosyası bilgilerinden retrospektif olarak incelendi ve iki grup arasında karşılaştırıldı.

Araştırmanın bağımlı değişkenleri; elde edilen hemogram parametreleri (WBC, Hb, Hct, nötrofil, lenfosit, trombosit, MPV, RDW, PDW, N/L oranı), bağımsız değişkenleri ise nöbet geçirme ve nöbet sonrasıdır.

Bu çalışmanın planlanması sırasında, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 30.04.2015 tarih ve 2015/12 sayılı onayı alınarak gerçekleştirilmiştir ve bu çalışma için hastane yöneticiliğinden arşiv taraması için onay alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunun tıbbi genetik laboratuvarına kan tetkikleri verilirken bilgilendirilmiş onam formu alınıp alınmadığına dikkat edilmiştir.

3.3. İstatiksel Analiz

Veriler, SPSS 17 programı kullanılarak girilmiştir ve analizler SPSS istatistik programı kullanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel analiz için SPSS programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, persentil 25, persentil 75, minimum ve maksimum olarak sunuldu. Sayısal değişkenler için bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım koşulu sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testi, sağlandığı durumda ise T test kullanıldı. Bağımlı iki grup karşılaştırmalarında ise normal dağılım koşulu sağlanmadığı durumda Wilcoxon Signed Rank Test, sağlandığı durumda ise Eşleştirilmiş T test kullanıldı, (Kategorik değişkenler için ise Ki-Kare koşulu sağlandığı durumda çoklu ve ikili grup

karşılaştırmalarında Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Epileptik hastaların nöbet esnasında ve nöbetsiz dönemde alınan kan örnekleri verilerinin normallik dağılımı, Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Epileptik nöbet sırasında WBC, NEU, lenfosit, NEU/Lenfosit, PDW ile nöbet sonrası bir dönemde bakılan NEU/Lenfosit ve PDW normal dağılım göstermiyordu. Normal dağılım gösteren parametreler t-testi, normal dağılım göstermeyen parametreler Mann-Whitney U ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya 32 kadın (% 61,5), 20 (% 38,5) erkek olmak üzere toplam 52 epileptik hasta, 30 (% 61,2) kadın, 19 (% 38,8) erkek olmak üzere toplam 49 sağlıklı gönüllü alındı. Erkeklerde vaka grubunun yaş ortalaması $31,30 \pm 7,05$ iken; kontrol grubunun yaş ortalaması $35,26 \pm 6,85$ 'di. Kadınlarda vaka grubunun yaş ortalaması $31,75 \pm 9,94$ iken; kontrol grubunun yaş ortalaması $32,46 \pm 7,22$ 'di. Vaka ve kontroller arasında erkek ve kadın cinsiyet açısından eşleştirilerek istatistik yapılmıştır. Gruplar arasında cinsiyet ve yaşlar açısından fark yoktu (Tablo 5 ve 6; her ikisi için de $p > 0,05$).

Tablo 5: Vaka-kontrol cinsiyet olarak karşılaştırması

Özellikler	Vaka		Kontrol		Toplam	
Cinsiyet	N	Yüzde	N	Yüzde	N	Yüzde
Kadın	32	% 61,5	30	% 61,2	62	% 61,4
Erkek	20	% 38,5	19	% 38,8	39	% 38,6
Toplam	52	%100	49	%100	101	% 100
Pearson Chi-square	P=0,974					

Tablo 6: Vaka kontrol yaş ortalaması

Özellikler		Ortalama $\pm$ Standart sapma		Toplam
Cinsiyet	Grup			
Erkek	Vaka	31,30 $\pm$ 7,05	P=0,08	20
	Kontrol	35,26 $\pm$ 6,85		19
Kadın	Vaka	31,75 $\pm$ 9,94	P=0,75	32
	Kontrol	32,46 $\pm$ 7,22		30

Epilepsi hastalarında nöbet sırası ve nöbet sonrası hemogram değerlerinin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında; hem nöbet sırasında hem de nöbetsiz dönemde bakılan HGB, HTC değerleri ile nöbet sırasındaki MPV değerlerinde cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (hepsi için $p<0,05$). Kadın cinsiyette HGB, HTC değerleri düşük iken, nöbet sırasındaki MPV değerleri kadın cinsiyette yüksek bulunmuştur (Tablo 7 ve 8).

Tablo 7: Olguların nöbet sırasındaki hemogram değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

Hemogram değerleri n= 52	Cinsiyet Erkek n=20 Kadın n=32	ortalama ± standart sapma	p değeri
HGB	Erkek	15.42±0.86	p=0.000
	Kadın	13.18±1.08	
HTC	Erkek	45.08±2.50	p=0.000
	Kadın	39.26±2.80	
MCV	Erkek	87.26±4.62	p=0.678
	Kadın	87.82±4.71	
RDW	Erkek	14.29±1.46	p=0.160
	Kadın	14.95±1.75	
PLT	Erkek	237.70±70.07	P=0.873
	Kadın	234.27±77.41	
MPV	Erkek	8.69±1.29	p=0.052
	Kadın	9.42±1.27	
Hemogram değerleri n= 52	Cinsiyet Erkek n=20 Kadın n=32	Mann-Whitney U median ± min-max	p değeri
WBC	Erkek	7,84±3.28-16.4	p=0.153
	Kadın	7.101±4.4-15.5	
NEU	Erkek	4.18±2.46-8.55	p=0.940
	Kadın	4.16±1.57-12.14	
Lenf	Erkek	2.69±0.22-8.6	p=0.077
	Kadın	1.94±1.06-4.7	
Nötrofil/lenfosit	Erkek	1.4±0.63-12.33	p=0.098
	Kadın	2.10±0.41-6.26	
PDW	Erkek	16.65±12.3-19.20	p=0.125
	Kadın	16.2±12-21.6	

Tablo 8: Olguların nöbetsiz dönemdeki hemogram değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

Hemogram değerleri n= 52	Cinsiyet Erkek n=20 Kadın n=32	ortalama ± standart sapma	p değeri
WBC	Erkek	6.10±1.12	p=0.780
	Kadın	6.21±1.56	
NEU	Erkek	3.35±0.89	p=0.377
	Kadın	3.60±0.99	
HGB	Erkek	15.19±0.74	p=0.000
	Kadın	13.04±1.03	
HTC	Erkek	44.94±2.29	p=0.000
	Kadın	38.88±2.80	
MCV	Erkek	88.20±6.08	p=0.952
	Kadın	88.10±5.40	
RDW	Erkek	14.47±1.50	p=0.708
	Kadın	14.65±1.86	
PLT	Erkek	213.45±53.74	p=0.259
	Kadın	234.34±69.81	
MPV	Erkek	8.76±1.67	p=0.556
	Kadın	9.02±1.49	
Lenfosit	Erkek	2.05±0.70	p=0.891
	Kadın	2.03±0.68	
Hemogram değerleri n= 52	Cinsiyet Erkek n=20 Kadın n=32	Mann-Whitney U median ± min-max	p değeri
Nötrofil/Lenfosit	Erkek	1.64±0.71-6.13	p=0.498
	Kadın	1.76±1.12-3.42	
PDW	Erkek	16.85±12.6-19.3	p=0.799
	Kadın	16.6±11.9-21	

Cinsiyet hesaba katıldığında hasta ve kontrol gruplarında aralarında anlamlı fark edilmeyen parametrelerde hasta grubu ve kontrol grubu cinsiyet hesaba katılmadan analizlere alınmıştır. Epileptik nöbet sırasında alınan kan

parametrelerinin normal sağlıklı gönüllülerin kan parametreleri ile karşılaştırmasında; MCV, RDW, MPV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (Her biri için $p<0,05$). Kontrol grubunda bu değerler daha düşük olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Nöbet sırası vaka-kontrol hemogram parametrelerinin karşılaştırması

Özellikler	Vaka *(n=52)	Kontrol *(n=49)	
T test	mean $\pm$ standart sapma		p değeri
HGB	14.04 $\pm$ 1.48	13.97 $\pm$ 1.70	p=0.802
HTC	41.50 $\pm$ 3.90	41.50 $\pm$ 4.36	p=0.999
MCV	87.60 $\pm$ 4.64	85.66 $\pm$ 4.81	p=0.042
RDW	14.70 $\pm$ 1.66	13.74 $\pm$ 1.55	p=0.003
PLT	235.59 $\pm$ 73.99	247,35 $\pm$ 47,52	p=0,342
MPV	9.15 $\pm$ 1.32	8.05 $\pm$ 1.41	p=0.000
Mann-Whitney U	median $\pm$ min-max		p değeri
WBC	7,6 $\pm$ 3,28-16,4	7,0 $\pm$ 5,0-11,1	P=0,348
NEU	4,17 $\pm$ 1,57-12,14	4,3 $\pm$ 2,40-7,71	P=0,615
Lenf	1,98 $\pm$ 0,22-8,60	2,20 $\pm$ 1,30-3,60	P=0,905
NEU/Lenf	1,84 $\pm$ 0,41-12,33	1,89 $\pm$ 0,75-4,59	P=0,959
PDW	16,50 $\pm$ 12,00-21,60	16,00 $\pm$ 13,00-20,40	P=0,391

Hastaların epileptik nöbet sonrası normal zamanlardaki kan parametrelerinin kontrollerin kan parametreleri ile karşılaştırmasında; WBC, NEU, MCV, RDW, MPV, Lenfosit ve PDW değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$). Bunlardan WBC, NEU ve Lenfosit kontrol grubunda yüksek, diğerleri hasta grubunda yüksek bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10: Nöbetsiz dönem vaka kontrol hemogram parametrelerinin karşılaştırması

Özellikler	Vaka *(n=52)	Kontrol *(n=49)	
T test	ortalama $\pm$ standart sapma		p değeri
WBC	6.17 $\pm$ 1.40	7.15 $\pm$ 1.51	p=0.001
NEU	3.50 $\pm$ 0.95	4.35 $\pm$ 1.39	p=0.001
HGB	13.86 $\pm$ 1.40	13.97 $\pm$ 1.70	p=0.748
HTC	41.21 $\pm$ 3.94	41.50 $\pm$ 4.36	p=0.727
MCV	88.14 $\pm$ 5.61	85.66 $\pm$ 4.81	p=0.020
RDW	14.58 $\pm$ 1.72	13.74 $\pm$ 1.55	p=0.011
PLT	226.30 $\pm$ 64.37	247,35 $\pm$ 47,52	p=0.064
MPV	8.92 $\pm$ 1.55	8.04 $\pm$ 1.41	p=0.004
Lenfosit	2.04 $\pm$ 0.68	2.30 $\pm$ 0.60	p=0.045
Mann-Whitney U	median $\pm$ min-max		p değeri
NEU/Lenfosit	1,69 $\pm$ 0,71-6,13	1,87 $\pm$ 0,75-4,59	p=0,28
PDW	16,6 $\pm$ 11,9-21	16 $\pm$ 13-20,4	p= 0,04

Hasta grubunun kendi içinde nöbet sırası ve nöbetsiz dönemde elde edilen değerlerin karşılaştırmasında WBC, NEU ve lenfosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak fark görülmüştür ($p<0,05$). Bu değerlerin hepsi nöbet sırasında yüksek bulunmuştur (Tablo 11). Normal dağılım gösteren parametreler ve göstermeyenler iki ayrı tablo olarak gösterilmiştir.

Tablo 11: Nöbet ve nöbetsiz dönem vaka hemogram parametrelerinin karşılaştırması

Paired Sample Test		mean $\pm$ standart sapma	<i>p</i> değeri
Karşılaştırma 1	HGB	14.01 $\pm$ 1.58	p=0.158
	HGB (Nöbetsiz)	13.91 $\pm$ 1.55	
Karşılaştırma 2	HTC	41.50 $\pm$ 4.11	p=0.419
	HTC (Nöbetsiz)	41.35 $\pm$ 4.14	
Karşılaştırma 3	MCV	86.66 $\pm$ 4.80	p=0.252
	MCV (Nöbetsiz)	86.94 $\pm$ 5.36	
Karşılaştırma 4	RDW	14.23 $\pm$ 1.67	p=0.646
	RDW (Nöbetsiz)	14.17 $\pm$ 1.68	
Karşılaştırma 5	PLT	241.30.74 $\pm$ 62.53	p=0.194
	PLT (Nöbetsiz)	236.52 $\pm$ 57.52	
Karşılaştırma 6	MPV	8.61 $\pm$ 1.46	p=0.19
	MPV (Nöbetsiz)	8.50 $\pm$ 1.54	

Wilcoxon Signed Rank Test		median $\pm$ min-max	<i>p</i> değeri
Karşılaştırma 1	WBC	7.60 $\pm$ 3.28-16,40	<i>P=0.000</i>
	WBC (Nöbetsiz)	6.00 $\pm$ 3.85-12,10	
Karşılaştırma 2	NEU	4.17 $\pm$ 1.57-12,14	<i>P=0.000</i>
	NEU (Nöbetsiz)	3.38 $\pm$ 1.97-6.40	
Karşılaştırma 3	PDW	16.50 $\pm$ 12-21,6	p=0.392
	PDW (Nöbetsiz)	16.60 $\pm$ 11,9-21	
Karşılaştırma 4	LENFOSİT	1.98 $\pm$ 0.22-8.6	<i>p=0.041</i>
	LENFOSİT (Nöbetsiz)	1.94 $\pm$ 0.66-4.5	
Karşılaştırma 5	NEU/LENFOSİT	1.84 $\pm$ 0.41-12.33	p=0.145
	NEU/LENFOSİT (Nöbetsiz)	1.68 $\pm$ 0.71-6.13	

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada acil servise epileptik atakla gelen hastalarda, eş zamanlı hematolojik paramaterlerde değişiklik olup olmadığı, varsa değişikliklerin epilepsi atağıyla karşılıklı etkileşimlerini ortaya koymak amaçlanmıştır. Çalışmaya 32 kadın, 20 erkek olmak üzere toplam 52 idyopatik epilepsi tanısıyla takipli, jeneralize tonik klonik nöbetleri olan hastalar ve bunlarla yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 kadın, 19 erkek toplam 49 normal sağlıklı birey alınmıştır. Hasta ve kontrol grubu, kadın erkek dağılımında ve yaş ortalamalarında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Epilepsi takipli hastaların epileptik nöbetleri sırasında, nöbetsiz döneme göre WBC, nötrofil ve lenfosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu, buna mukabil, nöbetsiz dönemde WBC nötrofil ve lenfosit değerleri normal sağlıklılara göre de anlamlı düşüktü.($p<0,05$). Ayrıca, epilepsi atağı geçirsin ya da geçirmesin hasta grubu MPV, RDW, MCV değerleri, normal kontrol grubuna göre yine istatistiksel anlamlı yüksekti.

Literatürde epilepsili olgularda, nöbet sonrası ya da nöbetsiz dönemde, lökosit lenfosit parametrelerinde değişiklikler bildirilmiştir (50). Bu çalışmada 89 basit parsiyel, kompleks parsiyel ya da jeneralize tonik klonik nöbet tanımlayan epileptik hastada, kompleks parsiyel epilepsilerde kısmi, jeneralize tonik klonik nöbetlilerde daha belirgin olmak üzere, lökosit sayıları ve prolaktin düzeylerinde nöbet öncesine göre anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmacılar bu artışların, kompleks parsiyel nöbetlerde de yüksek bulanabilmesi nedeni ile, sadece kas aktivitesi ile ilgili olmadığını, katekolamin ya da kortizol salınımı ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. WBC sayılarının, nöbet sırasında ve nöbetin ardından kanın erken alınmasıyla orantılı olduğunu da göstermişlerdir. Bizim olgularımızda, nöbetsiz dönem WBC sayılarının kontrol grubuna göre düşük olması, antiepileptik ilaç yan etkisine bağlandı (29;34). Bizim çalışmamızda nöbetli dönemde beyaz hücre, nötrofil ve lenfositlerde, nöbetsiz döneme göre artış saptanması anlamlı bulundu ve bu artış literatür bilgisi ile uyumlu idi. Shah ve arkadaşlarının çalışmasında, jeneralize nöbet ne kadar uzun ise beyaz küre sayısı o kadar yüksekti ve bu durum geçici bir etkiydi, psikojen nöbetlerde gözlenmedi (50).

Toyosawa ve ark. deneysel çalışmada nöbetten hemen sonra ve saatler sonra iki pik yapan yükselme gösterdiler. Birinci artışı kas aktivitesini engelleyici ilaçla düzelttiler ancak 2. pik propranololdan etkilendi ve adrenerjik uyarım ön planda sorumlu tutuldu. Shah ve arkadaşlarına göre, kompleks parsiyel nöbetlerde de adrenerjik salınım olmasına rağmen, orada akyuvar artışının sınırlı olması, başka bir sebebin olduğunu düşündürmektedir. Kortizol salınımı olasılığı da, basit ve kompleks parsiyel nöbetlerde artışın sınırlılığı ya da olmaması nedeni ile çok açıklayıcı görünmemektedir.

Hastalarımızda aktif enfeksiyon söz konusu değildi ve CRP'leri düşüktü. Shah ve arkadaşlarının tartıştıkları gibi, tek başına kas aktivitesi, katekolamin ya da kortizol salınımının açıklamayacağı da öngörüldüğünde, nöbet sırasında gelişen inflamasyon, salınan sitokinler ve buna bağlı beyaz küre geçici artışı olasılığı akla gelmektedir.

Olgularımızda, nötrofil lenfosit oranları, iki farklı dönem ve kontrol grubu sonuçları arasında, anlamlı fark saptanmadı. Yani beyaz küre sayısında global bir artış söz konusu idi. İmtiaz ve ark.'ları artrit ve astımlı olgularda, muhtemel anti inflamatuvar tedavi etkisi ile açıkladıkları, nötrofil lenfosit oran artışını gösteremediler. NLR nin, yüksekliğinin, genel olarak 4'ün üzerinde olmasının, kanser ve koroner kalp hastalığı olan olgularda ciddi mortalite riski ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Nötrofilinin sitolitik aktiviteyi, lenfositler, t hücrelerini "natural killer" hücreleri baskıladığı bilinmektedir (51).

Birçok literatürde, NLR artışının sitokin salınımı ile ilişkili olduğu, lenfositlerin de devreye girememesinin kanserde kötü prognostik olduğu belirtilmektedir. Bizim sonucumuzda ise, epilepside, en azından tek jeneralize nöbet sonrasında, bu düzeyde bir sitokin salınımının ve lenfositleri baskılayacak oranda nötrofil artışının olmadığını düşündürmektedir. Goksugur ve ark.'larının kompleks febril konvulsiyonlu olgularda gösterdikleri NLR artışını ortaya konamamıştır. Bu farklılık, kompleks febril konvulsyonlarda tekrarlayan nöbetler ve eşlik eden ateş ve enfeksiyona sekonder değişikliklerden kaynaklanıyor olmalıdır. Status epileptikuslu

olgularda NLR de bu yönde bir artışın olup olmadığının araştırılması, yararlı olabilir (52).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda epileptogenezde beyin dokusundaki inflamatuvar mekanizmaların rolü üzerinde durulmaktadır. Deneysel modeller ve insan beyin dokusunda elde edilen veriler epilepside inflamasyonun rolünü göstermektedir. Vezzani ve ark.'ları derlemelerinde, epilepsi, enfeksiyon ve inflamasyon ilişkisini derinlemesine araştırmışlardır. SSS enfeksiyonu ya da otoimmün ensefalit sonrası erken semptomatik ve geç tekrarlayıcı nöbetleri, patogenezi, epileptogenezi, epileptogenezde yetersiz tamponlama, toksik mediatörlerin salınımına ek olarak, uyarılabilirlik artışı, nöbet eşiği düşmesinde inflamasyonun rolünü tartışmışlardır. Bakteriel enfeksiyonda, direkt nöronal hasar, arterit, iskemi ve enfeksiyona savunma cevabı, inflamatuvar değişiklikler; viral enfeksiyonlarla nöronal hasar, proinflamatuvar sitokin salınımı; selüler tehlike sinyalleri, bunların yol açtığı doğal ve edinsel immun cevaplar, ikincil hasarlar suçlanmıştır. Tedaviye dirençli SE lerin 1/3 ünde viral ensefalit varlığından, akut nöbetli viral ensefalitte de ilerde, daha çok da ilk 5 sene içinde, nöbet gelişme oranının 22 kat fazlalığından söz edilmiştir. Bu süreçler içinde nötrofil, natürel killer hücreler, makrofajlar, monositler, aktive mikrogial hücreler, proinflamatuvar sitokinler, komplemanların saptandığı nakledilmiştir. İnsan Temporal lob epilepsi operasyonlu doku, tedaviye dirençli epilepsi operasyonlu örneklerinde IL1, IL-6, TN alfa saptanmıştır. Hayvan deneylerinde IL-6 ve TN alfanın prokonvulsif olduğu, makrofajların rolü gösterilmiştir. Akut enfeksiyon döneminde antiepileptik verilmesinin, epileptogenezi engelleyebileceği sonucuna varmışlardır (53).

İnme, travma, SS enfeksiyonu gibi olaylar sonrası, tehlike sinyallerinin (ATP high mobility group box HMGB1, HSP, S100B...) alarminler, pattern-toll-nod benzeri reseptörler (PRR, TLR, NOD LR), hasar ve patojen ilişkili moleküllerin, NFkB duyarlı genleri aktive ederek inflamatuvar kaskadı arttırdığı, steril inflamasyonun geliştiği bildirilmiştir (54).

IL1, IL-6, TN alfa prostogalindinler ve benzerlerinin nöron, glia, kan beyin bariyeri endotelinde arttığı gösterilmiştir. Transjenik sıçanlar ve nörofarmakolojik yaklaşımlarla, inflamasyonun rolü, BBB hasarı, nöronal kayıp, sürekli nöronal aşırı uyarılabilirliğe katkı ile, nöbet gelişimi ve tekrarında da vurgulanmıştır. Bugün otoimmün kökenli ensefalit ve epilepsi gelişimi de kanıtlanmış ve giderek artan oranda, paraneoplastik ve non paraneoplastik olarak saptanıyor durumdadır (10). İnterlökinlerin, proinflamatuvar olanların bloke edilmesi ile status epileptikusta nöbetleri durdurucu etkisinin olduğu bildirilmiştir (53).

Yakınlarda Uludag ve ark.'larının yaptığı çalışmalarda temporal, ekstratemporal parsiyel epilepsi ve idiopatik jeneralize epilepsili olgularda, postiktal 12. saatte daha belirgin olmak üzere IL-6, IL1R'a; Temporal ve ekstratemporal lob epilepsili olgularda interiktal dönemde de 3 sitokin düzeyinin yüksek olduğunu, temporal lob epilepsisinde IL1B düzeylerinde daha fazla yükseklik olduğunu bildirmişlerdir. Epileptik atak sırasında, akut enflamasyonu ve genel olarak epilepside kronik inflamatuvar bir durumu ortaya koymuşlardır (54).

Bizim çalışmamız, epileptik olgularda, hematolojik parametreleri ortaya koyma, görece yeni bir takım oranları araştırma amaçlı idi. Beyazküre artışında enflamasyonun rolünün olabileceği düşünülmüştü. Yukarıda sözü edilen çalışmalar, inflamasyonun rolünü, giderek artan oranda kanıtla ortaya koymaktadır. Öyle ise burada, antiepileptik yan etkisi ile düşen beyaz küre sayısının, nöbet sonrasındaki artışına, kas aktivitesi, katekolamin ve kortizol salınımının yanısıra, inflamasyonun da katkıda bulunduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır.

Nöbetli ve nöbetsiz dönemde, platelet sayısında değişme olmaksızın saptadığımız MPV değişikliğinin, yukarıda sözü edilen, devam eden inflamatuvar süreç ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. MPV artışı, platelet aktivasyonun habercisi olabilir ve geniş trombositler protrombotik olabilir ve daha kolay agregre olabilirler. Gerçekten de MPV yüksekliği, birçok inflamatuvar ve vasküler hastalıkta inflamasyonun ya da aterosklerotik olayın habercisi olarak değerlendirilmektedir (preeklampsi, akut pankreatit, unstable angina, MI, romatoid artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit, SLE, ulseratif kolit ve Crohn hastalığı, koroner arter hastalığı,

jüvenil idiyomatik artrit, kronik sinüzit, erektil disfonksiyon, varikosel, kronik hepatit B gibi inflamatuvar ve aterosklerotik olaylar) (55).

Sigara, hip ertansiyon, dislipidemi, diabetes gibi risk faktörlerinin MPV'yi etkileyebileceği, MPV artışının da tromboz riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Shetty ve ark.'ları (2014), MPV, nötrofil, platelet sayısı ve total lökosit sayısını bozulmuş açlık glikozunda yüksek ve diabetes mellituslularda daha yüksek olarak bildirdiler. MPV yüksekliğinin inflamasyon göstergesi olduğu, akut serebrovasküler olayda, diğer klinik olaylardan bağımsız olarak, kötü prognozla ilişkili bulunduğu öne sürülmüştür (56).

Yine, MI öncesi yüksek bulunduğu, protrombotik etkisi nedeni ile risk oluşturduğu, efor testi sonrası, iskemik kalp hastalarında ciddi oranda MPV artışının gözlemlendiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da MPV nin AF li hastaların inme riski açısından prediktör olabileğini savunmuşlardır (57).

Öte yandan düşük MPV düzeyleri de akut inflamatuvar olaylarla ilişkili olarak bildirilmiştir (rotavirüs gastroenteriti, KOAH aktivasyonu, aktif tbc, akut pankreatit, akut apendisit...). Daha fazla sayıda çalışmada MPV yüksekliğinin inflamasyonla ilişkilendirilmesi ile çelişki oluşturmaktadır. Sebebinin ortaya konması gerekmektedir (58).

Jeneralize epilepsili olgularda, bildiğimiz kadarı ile, ilk kez, MPV yüksekliği ortaya çıkmıştır. İnflamasyonun epilepsi gelişiminde ve epilepsi atağı gelişimindeki rolü konusunda giderek daha fazla sayıda çalışma yayınlanmaktadır. Yine literatürde 2012 de Özaydın ve ark.'larının yapmış oldukları bir çalışmada kompleks febril nöbet ve basit febril nöbet ayrımında, kompleks febril konvulziyonda düşük MPV'nin bir biomarker olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (59). Goksugur ve ark. nın benzer çalışmasında ise anlamlı platelet ve MPV değişikliği gösterilememiştir (52).

Epilepside, proinflatuvar sitokinlerin, interlökinlerin nöbet sırasında artmış bulundukları (IL1B, IL-6) (48), bazılarının nöbet gelişimine katkıda bulundukları (10) bildirilmektedir. Claire ve ark.'ları 1991'de yaptıkları bir deneysel çalışmada IL-6'nın megakaryosit volümü ve trombositozun artışına neden olduğunu göstermişlerdir. Bizim olgularımızda nöbetli ve nöbetsiz dönemlerde MPV artışı, literatür örnekleri ile tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak, epilepsinin dinamik bir süreç olduğu, enflamasyonun, atak dönemlerinde daha belirgin olmak üzere, süreklilik arz edebildiği bilinmektedir. MPV yüksekliği bu tür düşük düzeyde devam eden bir inflamatuvar sürecin uzantısı olabilir (60).

Trombositler, hemostaz ve tromboziste önemlidir, öte yandan inflamasyonda da etkindirler. P Selektin ekspres ederler. Aynı yapıyı eksprese eden lenfosit, lökosit, monosit, nötrofil ile kompleks oluşturmalarına; yüksek endotelial sistem arasında köprü görevi görmelerine, aktive endotel bölgesine monosit toplanmasına katkıda bulunmalarına yardımcı olur. Plateletlerin saldığı Rantes kemokini de monosit rekrütmanına yol açar. Çok sayıda integrin içerirler ve bu da çok sayıda pıhtılaşma faktörü ile bağlantılar kurmasını, trombosit agregasyonu ve stabilizasyonu sağlar. CD40 ligandı patojen temizlemede önemlidir, TNF alfa ile ilişkilidir. Endotel, aktivasyonu adezyon moleküllerinin tanımlanması, immün hücre birikimini sağlayan kemokinlerin salınması ile ilişkilidir. Kronik inflamasyonla ve artmış trombotik aktiviteyle bağlantısı üzerinde de durulmaktadır. ICAM 2'nin de (intraselüler adezyon molekülü 2) platelet üzerinde de tanımlanmış olduğu, lenfosit platelet bağlantısı ve nötrofil geçişi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. JAM (junctional AM) ailesi de, lökosit toplanması ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Toll like receptor/TLR ler, integral membran proteinleridirler. Birçok savunma ile ilgili maddeye bağlanma kapasiteleri vardır ve plateletlerde de tanımlanmıştır. Aterosklerozla ilişkili inflamasyonla bağlantıları üzerinde durulmaktadır. İnterlökin 1 aktivitesi plateletlerde de tanımlanmıştır (61).

Bir başka çalışmada da IL 6 ve stem cell faktörün megakaryositopoesiz üzerinde, daha çok proliferatif olmak üzere etkilerini ortaya koymuşlardır (62). Sonuç olarak, plateletler, yukarda sözü edilen birçok çalışma ile ortaya konulduğu

üzere, bir immün hücre gibi, genel olarak enflamasyonda, aterosklerozda inflamasyonda rol almaktadır. Birçok aterosklerotik damar hastalığında ve inflamatuvar hastalıkta “mean platelet volume/MPV” değerlerinin yüksekliği de inflamasyonla ilişkilendirilmiştir. Bizim olgularımızdaki, nöbetli ve nöbetsiz dönemdeki, MPV yüksekliği de, büyük olasılıkla, inflamasyonla ilişkili olmalıdır. Bu bulgunun, sitokin düzeyleri ile de korelasyonunun araştırılması yararlı olacaktır.

RDW eritrosit dağılım genişliğini ölçen hematolojik bir parametredir. Yüksek RDW değeri eritrosit dağılım genişliğinin varyasyonunun büyüklüğünü göstermektedir. Son yıllarda RDW’nin pek çok hastalıkta prognostik öneme sahip olduğu ve mortalite ile yakın ilişkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklardan akut MI da prognostik öneme sahip olabileceği bildirilmektedir. RDW yüksekliğinin, akut hipoksemi ile ilişkili hastalıklarda biyomarker olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (57).

RDW yüksekliğinin, hipoksiye neden olan ciddi hastalığın uzun dönem hafızası olarak görülebildiğine dair yayınlar bulunmaktadır. Ozaydin ve ark.’ları ve Goksugur ve ark.’larının yaptığı, iki ayrı çalışmada kompleks febril nöbetli hastalarda RDW değeri basit febril nöbetli hastalara göre yüksek bulunmuştur. Birinci çalışmada kompleks febril nöbetlilerde demir eksikliği anemisi daha fazla oranda olduğundan RDW çok vurgulanmamış, öte yandan orta düzeydeki MPV düşüklüğünün önemli olabileceği vurgulanmıştır. İkinci çalışmada anemi bildirilmemiş, RDW değerleri hafif ama anlamlı yüksek bulunmuş, birlikte nötrofil/lenfosit oranı da artmış bulunmuştur. Gökhanlı ve ark.’ları demir eksikliği anemililerde hem RDW hem de MPV değerlerinin yüksek olduğunu göstermişler, Yüce ve ark.’ları da MPV değerini tedavi öncesinde daha düşük bulmuşlardır. RDW değeri genel olarak, bazen retikülosit sayısında artışla orantılı olmak üzere, değişen derecelerde yüksek olarak bildirilmiştir (63).

Epileptik nöbet sırasında hastalarda hipoksinin görüldüğü bilinmektedir ve beyin hasarından sorumlu tutulmuştur. Epileptik olgularda nöbetli nöbetsiz RDW yüksekliği aralıklı da olsa nöbet geçirme, kısa süreli hipoksemi ile ilişkili olabilir.

Bizim olgularımızda, kontrol grubuna göre hematokrit ve hemoglobin değerlerinde bir farklılık söz konusu değildi. Dolayısıyla, nöbetli ve nöbetsiz dönemde devam eden, kontrole göre hafif düzeyde gözlenen RDW yükseklikleri, direkt olarak anemi ile ilişkisiz olarak değerlendirildi. Olgularda nöbet sıklığı ile korelasyon incelemeye dahil edilmemiştir. Bu nedenle, bu yüksekliğin, hasta grubunda nöbet geçirme ile de ilişkisi de, tam olarak gösterilememiştir. Nöbet geçirme sıklığı ile ilişkili, pozitif bir korelasyon varlığı saptanabilirse, literatürde söz edilen akut ya da kronik hipoksemi, basit yada kompleks nöbet ikileminekine benzer, seyrek ya da sık geçirilen nöbet bağlantısı tartışılabilir.

Hastalarımızda nöbet sırasında ve nöbetsiz dönemde bakılan değerleri ile normal sağlıklı olguların HGB ve HTC değerleri arasında anlamlı fark olmamakla beraber MCV değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, ancak patolojik değerlerin üzerinde bulunmamıştır. Bilindiği gibi antiepileptik ilaçlar, folat ve B12 vitamini metabolizması üzerine etkileri ile megaloblastik anemiye neden olabilmektedir. Bizim hastalarımızda HGB ve HTC normal iken MCV değeri yüksekti.

Özellikle sitokrom P450 yi indüleyenlerde daha belirgin olmak üzere, anti epileptik ilaç kullanan erkek ve kadınlarda, serum ve alyuvar folik asit düzey düşüklüğü riski altındadır. Fenitoin, karbamazepin, ve barbitürat kullananların % 90 kadarında düştüğü bildirilmiştir. Lamotrigine (LTG) ve zonisamide (ZNS) kullananlarda folik asit düzeylerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir (64).

Valproat kullanan bazı olguların etkilenmediği, bazılarında ise folik asit düzeyinin düşebildiği ileri sürülmüştür. Folik asit eksikliği homosistein yüksekliği ile ilişkilidir ve bu da indükleyici antiepileptik kullanımı ile daha ve MTHFR gen mutasyonu olanlarda daha da belirginleşmektedir.

Hastalarımız Valproik asit, difenilhidantoin, levetraseta, topiramate, lamotrijin tedavisi altında idi. Çalışmamızın kurgusu ilaç yan etkileri olmadığı için hastalarına B12 ve folat düzeyi bakılmamıştır. Nöbetli ve nöbetsiz dönemde MCV

yüksekliği, hastalarımızın önemli bir kesiminde, folik asit eksikliği olasılığını düşündürmektedir. RDW'nin de MCV yüksekliği olan olguların çoğunda görülebilmesi, RDW yüksekliğinin MCV ile ilişkili de olabileceği sonucunu da ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada, acil servise epileptik atakla gelen hastalarda, eş zamanlı hematolojik paramaterlerde değişiklik olup olmadığı, varsa değişikliklerin epilepsi atağıyla karşılıklı etkileşimlerini ortaya koymak amaçlanmıştır. Epileptik nöbet sırasında, nöbetsiz döneme göre WBC, nötrofil ve lenfosit değerleri yüksek, buna mukabil, nöbetsiz dönemde WBC nötrofil ve lenfosit değerleri normal sağlıklıllara göre anlamlı düşük, epilepsi atağı geçirsin ya da geçirmesin hasta grubu MPV, RDW, MCV değerleri normal kontrol grubuna göre yine anlamlı yüksek bulunmuştur (65).

Hematolojik parametrelerin okunabilmesinin ne tür katkılar verebileceği, literatür ve bizim çalışmamızın verileri ile ortaya konmaktadır. Beyaz küre yüksekliği, MPV değerleri, altta akut ve kronik inflamatuvar süreçlerin devam ediyor olabileceğini; yüksek RDW ve MCV değerleri, anti epileptik ilaç kullanımı ve folik asit yetersizliğine bağlı olabileceğini işaret etmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Epileptik nöbetleri sırasında, nöbetsiz döneme göre WBC, nötrofil ve lenfosit değerleri yüksek, buna mukabil, nöbetsiz dönemde WBC nötrofil ve lenfosit değerleri normal sağlıklılara göre anlamlı düşük, epilepsi atağı geçirsün ya da geçirmesin hasta grubu MPV, RDW, MCV değerleri normal kontrol grubuna göre yine anlamlı yüksek bulunmuştur.

2. Aşağıdaki konular araştırılmalıdır:

- WBC sayısı, NLR oranları, nöbet sıklığı, şiddeti ve süresi gibi parametrelerler, tedaviye dirençli ve dirençsiz status epileptikuslu olgularla korelemidir?
- RDW oranları ile MCV arasında bir bağlantı var mıdır?
- Düşük MPV ve yüksek MPV değerlerinin farklı inflamatuvar durumlarda karşımıza çıkması nasıl açıklanabilir?
- Epilepsili olgularda atak ve ataksız dönemde, RDW, MPV değerleri ve interlökinler arasında korelasyon var mıdır? Nöbet sıklığı, şiddeti, süresi ile bir bağlantı mevcut mudur?

7. KAYNAKLAR

1. **Bora İ, Yeni SN, Gürses C.** Epilepsi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi Ltd. Şti., 2008: 65-72.
2. **Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT.** Prevalence of epilepsy in Rochester, *Minnesota: 1940-1980. Epilepsia*, **1991**; 32 (4), 429-445.
3. **Reynolds EH.** Introduction: epilepsy in the world. *Epilepsia*. **2002**: 43: 1-3.
4. **Oğul E.** Temel ve Klinik Nöroloji. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi Ltd. Şti., **1996**: 171-188.
5. **Emre M.** Nöroloji Temel Kitabı, 1. Baskı İstanbul: Güneş Tıp kitapçevleri Ltd. Şti., **2011**: 311-354.
6. **Luhdorf K, Jensen LK, Plesner AM.** Etiology of seizures in the elderly. *Epilepsia*, **1986**: 27: 458-463.
7. **Lossius MI, Ronning OM, Mowinckel P ve ark.** Incidence and predictors for post-stroke epilepsy. A prospective controlled trial. *The Akershus stroke study. Eur J Neurol*, **2002**: 9: 365-368.
8. **Hesdorffer DC, Verity CM. Risk factors. Engel, Jr and TA Pedley,** ed. Epilepsy: A comprehensive Textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishhersh, **1997**:59-67.
9. **Olsen TS.** Post-stroke epilepsy. *Curr Atheroscler Rep*, **2001**: 3(4):340-344.
10. **Vezzani A.** Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. *Epilepsy Curr.* 2014; **14**:2.3.
11. **Amhaoul H, Hamaide J, Bertoglio D, Reichel SN, Verhaeghe J, Geerts E, Van Dam D, De Deyn PP, Kumar-Singh S, Katsifis A, Van Der Linden A, Staelens S, Dedeurwaerdere S.** Brain inflammation in a chronic epilepsy model: Evolving pattern of the translocator protein during epileptogenesis. *Neurobiol Dis.* **2015** Sep 24.
12. **Fabene PF, Navarro Mora G, Martinello M et al.** A role for leukocyte- endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. *Nat. Med.* **2009**: 14(12), 1377-1383.
13. **Özaydin E, Arhan E, Çetinkaya B, Değerliyurt A, Güven A, Köse G.** Differences in iron deficiency anemia and mean platelet volume between children with simple and complex febrile seizures. *Seizure*. 2012; **21**(3):211-4.
14. **William H. Trescher and Ronald P. Lesser.** Epilepsy. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. Neurology in Clinical Practice, 5th Edition, Butterworth-Heinemann (Elsevier), Philadelphia, PA, **2008**: 71; 1909-1947.
15. **Öge A.E, Baykan B.** NÖROLOJİ, Nobel Tıp Kitapevi Ltd. Şti, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı Öğretim Üyeleri, **2011**: 311-312.
16. **Jackson JH.** Selected Writings Arts & Boeve Nijmegen. **1996**: 1; 94.
17. **Lewis P. Rowland, Timothy A. Pedley.** Merritt's Neurology. 12. Edition.
18. **ILAE Commission Report.** The epidemiology of the epilepsies: future directions. **1997**; 38(5): 614-618.
19. **Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden.** Neurology in clinical practice. *The Epilepsies*. **2000**; 71: 1745.

20. Cockerell OC, Shorvon SD. Epilepsy Current Concepts. *Epidemiology*. London, **1996**.
21. Perlstein T.S, Weuve, J, Pfeffer M.A ve Beckman J.A. Red Cell Distribution Width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Archives of internal medicine*, **2009**; 169(6), 588-594.
22. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. **1998**; 39(9);1006-1013.
23. Engel J Jr. Classification of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia*. **1998**; 39(9); 1014-1017.
24. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé 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: 676-685.
25. Aminoff MJ. 3rd ed. New york. **1992**:41-91; Fish BJ Fish and spehlmann's EEG Primer 2.nd ed. New york **2002**.
26. Niedermeyer E. Electroencephalography: basic prenciple 3.rd ed. **1993**.
27. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Antiepileptic drugs and hematological disorders. Antiepileptic drugs: a clinician's manual. *Oxford University Press*, New York, **2009**: 165–170.
28. Bussien R. Acute granulocytopenia after simultaneous administration of gentamicin and diazepam. *Nouv Presse Med*, **1974**; 3:1236.
29. Wahab A. Difficulties in treatment and managemend of epilesy and challenges in new drug devolepment. *Pharmaceuticals*. **2010**; 3: 2090-110.
30. Gordon MA. Carbamazepine-associated thrombocytopenia. *J Clin Psychiatry* **1992**; 53;378–379.
31. Konishi T, Naganuma Y, Hongo K et al. Carbamazepineinduced skin rash in children with epilepsy. *Eur J Pediatr*, **1993**; 152:605–608.
32. Kaneko K, Igarashi J, Suzuki Y et al. Carbamazepineinduced thrombocytopenia and leucopenia complicated by Henoch–Schonlein purpura symptoms. *Eur J Pediatr* **1993**; 152;769–770.
33. Taher AT, Arabi M, Sibai H et al. Carbamazepineinduced thrombocytopenia. *Blood Cells Mol Dis* **2012**;48:197–198.
34. Blackburn, Nathan B Fountain **1998**, Symnnon **1983** pharmacoth. 18(6)1277-83; Arc dis child 58(3) 235; Manual of anti epileptic drug theraphy, **2009**.
35. Sobotka JL, Alexander B, Cook BL. A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. *DICP* **1990**; 24:1214–1219.
36. Steinweg DL, Bentley ML. Seizures following reduction in phenytoin level after orally administered folic acid. *Neurology* **2005**; 64:1982.
37. Ranzino AM, Sorrells KR, Manor SM. Possible acute thrombocytopenia post esomeprazole and hydantoin coadministration. *J Pharm Pract*, **2010**; 23:140–143.

38. **Paul G, Sood P, Berry A, Paul BS.** Pure red cell aplasia with phenytoin following traumatic brain injury. *Neurol India*, **2011**; 59:69–70.
39. **Kojima S, Sasaki J, Tomita M et al.** Multiple organ toxicity, including hypochromic anemia, following repeated administration of PB in rats. *J Toxicol Sci*, **2009**; 34:527–539.
40. **Gerstner T, Teich M, Bell N et al.** Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia*, **2006**; 47:1136–1143.
41. **Nasreddine W, Beydoun A.** Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia*, **2008**; 49: 438–445.
42. **Kaufman DW, Kelly JP, Anderson T et al.** Evaluation of case reports of aplastic anemia among patients treated with felbamate. *Epilepsia* **1997**; 38:1265–1269.
43. **Derbyshire E, Martin D.** Neutropenia occurring after starting gabapentin for neuropathic pain. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **2004**; 16:575–576.
44. **Okur M.** Lamotrigine-associated thrombocytopenia and leukopenia. *J Emerg Med*, **2012**; 42:584–587.
45. **Bauer J, Ben-Menachem E, Kramer G et al.** Levetiracetam: a long-term follow-up study of efficacy and safety. *Acta Neurol Scand*, **2006**; 114: 169–176.
46. **Boon P, Hulhoven R, Offner F.** Levetiracetam and bleeding disorders. *Acta Neurol Belg* **2007**; 107:97–102.
47. **Hsiao YT, Wei IH, Huang CC.** Oxcarbazepine-related neutropenia: a case report. *J Clin Psychopharmacol*, **2010**; 30:94–95.
48. **Lappin TR, Maxwell AP and Jhonstone PG.** EPO's Alter Ego: Erythropoietin has multiple actions. *Stemcells* **2002**; 20 (6):485-92.
49. **Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T ve ark.** İstanbul Nobel tıp kitapevi, *Klinik Hematoloji*. **2003**.
50. **Prediman K. Shah MD. Juliana Yano, BS. Odette Reyes, BS. Kuang-Yuh Chyu, MD. PhD. Sanjay Kaul MD. Charles L. Bisgaier, PhD. Sandra Drake PhD. Bojan Cercek MD. PhD.** High-Dose Recombinant Apolipoprotein A-I Milano Mobilizes Tissue Cholesterol and Rapidly Reduces Plaque Lipid and Macrophage Content in Apolipoprotein E-Deficient Mice. **2001**; 103: 3047-3050.
51. **William D. Finkle, Sander Greenland, Gregory K. Ridgeway, John L. Adams, Melissa A. Frasco, Michael B. Cook, Joseph F. Fraumeni Jr, Robert N. Hoover.** Increased Risk of Non-Fatal Myocardial Infarction Following Testosterone Therapy Prescription in Men, *Plus One* **2014**. 9 (1).
52. **SB Göksügür, N. Kabakuş, M. Bekdaş, F. Demircioğlu.** Neutrofil to ,Lymphocyte ratio and red blood cell distribution width is paractical predictor for differentiating of febrile seizure types. *Eç Rev. for Med and Phar. Sci*; **2014**; 18:3380-3385.
53. **Fabene PF, Navarro Mora G, Martinello M et al.** A role for leukocyte- endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. *Nat. Med.* **2009**; 14(12), 1377-1383.
54. **Uludağ İA, Duksal T. Tiftikcioğlu İA, Zorlu Y, Özkaya F, Kırkalı G.** IL-1 β , IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy. *Seizure*, **2015**; 26; 22-25.

55. Soydinç S. Türkbeyler İH. –Pehlivan Y. Soylu G. Göktepe MF. Bilici M. Zengin O. Kısacık B. Onat AM. Mean Platelet Volume Seems To Be a Valuable Marker in Patients with Systemic Sclerosis **2014**; 37; 100-106.
56. S. Greisenegger, MD; G. Endler, MD; K. Hsieh, MD; S. Tentschert, MD; C. Mannhalter, PhD; W. Lalouschek, MD. Stroke. *PhD*, **2004**; 35: 1688-1691.
57. Endler G. Klimesch A. Sunder- Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol*, **2002**; 117:399-404.
58. Kısacık B. Tufan A. Kalyoncu U. Karadağ O. Akdoğan A. Öztürk MA. Kiraz S. Ertenli I. Calgüneri M. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, **2008**; 75; 291-294.
59. Özaydin E. Arhan E. Çetinkaya B. Değerliyurt A. Güven A. Köse G. Differences in iron deficiency anemia and mean platelet volume between children with simple and complex febrile seizures. *Seizure*. **2012**; 21(3):211-4.
60. Claire LC. Adriano DC. Sajwan KS. Abel SL. Thoma DP. Driver JT. Effects of selected trace metals on germinating seeds of six plant species. *Water, Air, and Soil Pollution* **1991**; 59, 231-240.
61. Philipp von Hundelshausen, Christian Weber. Platelets as Immune Cells Bridging Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. **2007**; 100: 27-40.
62. Masse NJM. Katz A. Guichard J. Breton-Gorius J. Vainchenker W. Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin-3, interleukin-6, stem cell factor, and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34+ cells. **1993**; 1; 82 (1).
63. Roberts GT. El Badawi SB **1985**. Red blood cell distribution. *Journal Article, Comparative Study*. **83(2)**: 222-226.
64. Petrie HT, Klassen LW, Kay HD. Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. *J Immunol*. **1985**;134(1); 230–234.
65. el-Hag A, Clark RA. Immunosuppression by activated human neutrophils. Dependence on the myeloperoxidase system. *J Immunol*. **1987**; 139(7):2406–2413.

