

Epilepsi ve İmmünite

Epilepsy and Immunity

Bora İnce¹, Cengiz Yalçinkaya², Yıldız Söylemez³, Aysin Dervent²

Epilepsi 1998;4(1):23-25

Bu çalışmada, epilepsi ve immünite arasındaki olası ilişkiyi araştırmak amacıyla, jeneralize ve parsiyel epilepsi ile febril konvulsiyonlu hastalarda humoral ve hücreyel immün sistem açısından inceleme yapılmıştır. Ayrıca, antiepileptik ilaç kullanmakta olan hastalar, ilaçların immün sistem üzerine etkileri yönünden değerlendirilmiştir. Çalışmaya, 14'ü kız, 22'si erkek toplam 36 hasta (yaş dağılımı 1-13) alınmıştır. Bu hastaların 18'i antiepileptik ilaç kullanmaktadır. Ayrıca, hücreyel immün sistem yönünden incelenen sağlam 17 çocuktan ve humoral immün sistem yönünden incelenen sağlam 60 çocuktan kontrol grubu oluşturulmuştur. Hasta ve kontrollerde T₃, T₄, T₈ hücreleri, B lenfositler, immünglobulin ve IgG subgrup düzeyleri belirlenmiştir. İlaç almakta olan hasta grubunda IgM ve IgG₂ değerleri yüksek bulunmuştur. T₄ lenfosit sayıları ve T₄/T₈ oranı, ilaç kullanmayan hasta grubunda anlamlı azalma göstermiştir. B lenfosit sayıları epileptik hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulunmakta beraber, bu artış anlamlı bulunmamıştır. Epilepsi, birçok etmenle ilişkilidir. Büyük bir olasılıkla, immün sistem de bu etmenlerden biridir.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, immünite, antiepileptik ilaçlar.

In order to investigate the possible relationship between epilepsy and humoral and cellular immunity, this study was carried out on patients with generalized and partial epilepsies, and patients with febrile convulsions. Patients using antiepileptic drugs (AEDs) were also evaluated with respect to drug effects on the immune system. A total of 36 patients (14 girls, 22 boys; age range 1-13 years) were included in the study. Of these, 18 patients were on antiepileptic drugs. The results obtained were compared with those of 17 and 60 healthy control children who underwent cellular and humoral immune system examination, respectively. T₃, T₄ and T₈ cells, B lymphocytes, immunoglobulins and IgG subclasses were determined in the study patients and controls. Results revealed high blood levels of IgM and IgG₂ in patients receiving AEDs. T₄ lymphocyte levels and T₄/T₈ ratio were significantly low in patients without treatment. Although B lymphocyte levels were higher in patients than those of controls, the difference did not reach statistical significance. Findings supported a possible relationship between the immune system and epilepsy and provided challenge for further studies.

Key Words: Epilepsy, immunity, antiepileptic drugs.

Epilepsi ve immünite ilişkisine dikkati çeken araştırmalar, Walker tarafından 1969 yılında başlatıldıktan sonra, antiepileptik ilaçların immün sistem üzerine etkilerinin gösterilmesi ile yoğunluk kazanmıştır.¹ Daha sonraki yıllarda tedaviye dirençli bazı epilepsilerde İV immünglobulin uygulamasının başarılı olması ve bazı epileptik sendromların genetik geçişlerinin gösterilmesi; sistemik lupus eritematozis, myastenia gravis, selektif IgA eksikliği gibi hastalıklarda beklenenden daha fazla epilepsiyeye rastlanması; immün sistem, genetik ve

epilepsi arasında olası bir ilişkiye dikkati çekmiştir.²⁻⁴

Epilepsi hastalarında en sık görülen immüno-lojik bozukluk IgA eksikliğidir.⁵ Çoğunlukla dönüşümlü olan IgA eksikliği, olguların bir kısmında fenitoin kullanımına bağlıdır.⁶ Diğer antiepileptiklerden karbamazepin, fenobarbital ve sodyum valproat da IgA eksikliğine yol açabilmektedir.

Bu çalışma, epilepsi, antiepileptik ilaçlar ve immün sistem arasındaki olası ilişkiyi araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 14'ü kız, 22'si erkek toplam 36 hasta alınmıştır. Yaşları 1-13 arasında olan hastaların, 19'unda idyopatik jeneralize epilepsi, altısında idyopatik veya kriptojenik parsiyel epilepsi ve 11'inde febril konvulsiyon mevcuttu. On sekiz hasta,

¹SSK Paşabahçe Hastanesi, Pediatri Kliniği (İnce) Uzm. Dr.; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ²Nöroloji ABD (Yalçinkaya, Dervent) Prof. Dr., ³Pediatri ABD (Söylemez) Prof. Dr.

İletişim adresi: Dr. Bora İnce, SKK Paşabahçe Hastanesi Çocuk Kliniği, Paşabahçe Beykoz, İstanbul.

çalışma öncesi ve çalışma sırasında antiepileptik ilaç kullanmamış, diğer 18 hasta ise bir veya daha fazla sayıda antiepileptik ilaç kullanmıştır.

Çalışma grubu ile aynı yaş grubunda, hücrel immün sistem yönünden incelenmiş sağlam 17 çocuk ve humoral immün sistem yönünden incelenmiş sağlam 60 çocuk ile kontrol grubu oluşturulmuştur. İmmünolojik testler, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Kan örnekleri sabah aç karnına periferik venden alınmış olup, lenfosit sayımı lökosit sayımını izleyerek, Giemsa boyama yöntemiyle yapılan yayma preparatlarından elde edilmiştir. Periferik kandan lenfosit ayrımında Boyum yöntemi, T₃, T₄, T₈ hücrelerinin gösterilmesinde fare monoklonal antikorları kullanılmıştır. B lenfositlerin gösterilmesinde, Stjernsward ve ark.'nın kullandığı EAC yöntemi ile Papamichail ve ark.'nın kullandığı IgP yöntemi olmak üzere iki ayrı yöntem karşılaştırmalı olarak kullanılmıştır. İmmünglobulin düzeylerinin saptanmasında serumda Behring nephelometer, IgG subgrup düzeylerinin saptanmasında ise radial immunodiffuzyon yöntemi kullanılmıştır.

BULGULAR

Tüm hasta grubunun sonuçları ile, ayrı ayrı, hücrel ve humoral immünite kontrol gruplarının sonuçlarını karşılaştırdığımızda karşımıza şu bulgular çıkmaktadır:

Hasta grubunda IgG değerleri hafif yüksek bulunmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. IgA değerleri her iki grupta birbirlerine çok yakın bulunmuştur.

IgM değerleri incelendiğinde ise, hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik saptanmıştır (p<0.05). Bu farklılığın nereden kaynaklandığını belirlemek için alt gruplarla karşılaştırma yapılmıştır. Febril konvulsiyon hasta grubu ve epilepsi hasta grubu, kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, her iki grup yönünden farklılık saptanmamıştır. Oysa, kontrol grubu ile halen ilaç kullanan hastalar karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.05). İlaç kullanmayan hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktur.

IgG₁ ve IgG₂ düzeylerinde, hasta grubunda, kontrol grubuna oranla istatistiksel anlam taşımayan, hafif bir artış gözlenmiştir. Ancak, ilaç kullanan hasta grubunda, IgG₂ düzeyinde anlamlı bir artış vardır (p<0.05). IgG₃ her iki grupta da birbirine çok yakın düzeyde bulunmuştur. IgG₄ düzeyi, hasta grubunda kontrol grubuna göre çok hafif düşük olmakla beraber, bu fark hem ilaç kullanan hem de ilaç kullanmayan hasta gruplarında ayrı ayrı anlamlı bulunmamıştır.

Lenfosit ve toplam T lenfosit sayıları yönünden her iki grup arasında anlamlı fark görülmediği gibi, bu parametre ilaç kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında da fark göstermemiştir.

Çalışmada T₄ lenfosit sayıları, hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin bir düşüş göstermiştir (p<0.01). Alt gruplarla karşılaştırma yapıldığında, kontrol grubu ile febril konvulsiyon grubu arasında anlamlı bir fark söz konusu değilken, epilepsi grubu ile kontrol grubu arasında belirgin bir fark olduğu görülmüştür (p<0.01). T₄ lenfosit sayısı yönünden, kontrol grubu ile ilaç kullanmayan hasta grubu arasında da anlamlı fark saptanmıştır (p<0.05).

Hasta ve kontrol gruplarında T₈ lenfosit sayıları birbirlerine yakın değerlerde bulunmuştur.

T₄/T₈ oranı tüm hasta grubunda, kontrol grubuna oranla anlamlı düşüklük göstermiştir (p<0.05). Kontrol grubu ile febril konvulsiyon grubu arasında T₄/T₈ oranı yönünden anlamlı bir fark görülmezken, kontrol grubu ile epilepsi grubu arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulunmuştur (p<0.001). İlaç kullanmayan hasta grubuyla kontrol grubu arasında da anlamlı bir fark gözlenmiştir (p<0.01).

Çalışmamızda iki ayrı yöntemle belirlenmiş B lenfosit sayıları ayrı ayrı karşılaştırıldığında, hasta grupları ile kontrol grupları birbirlerine çok yakın sonuçlar vermişlerdir.

TARTIŞMA

Epilepsi hastalarında gerek humoral, gerekse hücrel immün sisteme özgü bozukluklar olduğu ve hatta benzer bozuklukların hastaların kardeşlerinde de görülebildiği gösterilmiştir.^{4,7} Bizim çalışmamızda da, incelediğimiz epilepsi ve febril konvulsiyonlu hastalarda, hücrel ve humoral immün sisteme ait bazı bozukluklar olduğu saptanmıştır.

İlk kez 1971 yılında Sorrel ve sonraki yıllarda diğer bazı yazarlar, fenitoin kullanmakta olan bazı epilepsi hastalarında serum IgA düzeyinde azalma olduğunu göstermişlerdir.^{1,5-8} IgA eksikliği ayrıca fenobarbital ve karbamazepin kullanan hastalarda da gösterilmiştir. Ancak, bu hastalarda IgA düzeyinde bir değişiklik olmadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur.⁹⁻¹¹

Bizim çalışmamızda, tüm hastalar ele alındığında, IgA eksikliği görülmemiş, ilaç kullanmakta olan hastalarda kontrol grubuna göre, IgA düzeyinde değişiklik saptanmamıştır. Bu sonucu, IgA düzeyinde eksikliğe en sık yol açan fenitoinin hastalarımızda yaşlarının küçük olması nedeniyle kullanılmamasına bağlamaktayız. Valproik asit kullanan iki hastamızda IgA eksikliği saptanmıştır.

Daha önce yapılmış olan birçok çalışmada, epi-

lepsi ile IgA eksikliği arasında, antiepileptik ilaç kullanımına bağlı bir ilişki olduğu vurgulanmakla birlikte, genel olarak epilepsi-IgA eksikliği bağlantısının genetik kökenli olduğu varsayılmıştır. Olofsson ve Aarli ilaca bağlı IgA eksikliği olan hastaların tümünde HLA-A2 bulunduğunu göstererek bu varsayımı desteklemişlerdir.^{1,5}

Önceki çalışmalarda olduğu gibi,¹¹ bizim çalışmamızda da, özellikle ilaç kullanan hastalarda IgM düzeyi yüksek bulunmuştur. Valproik asit kullanmakta olan dokuz hastanın beşinde, fenobarbital kullanmakta olan 11 hastanın beşinde IgM düzeyi yüksek bulunmuştur (bu hastalardan üçü her iki ilacı da kullanmaktaydı). IgM artışının valproik asit ve fenobarbital kullanmakta olan hastaların önemli bölümünde ortaya çıkmış olması, her iki ilacın birlikte ve ayrı ayrı serum IgM artışından sorumlu olabileceklerini düşündürmektedir. İlginç bir sonuç da Olofsson ve ark. tarafından bildirilmiş; epileptik hastaların akrabalarında IgM eksikliği bulunmuştur.¹

Daha önce yapılmış çalışmalarda, önemsiz bir kaç veri dışında, epilepsi hastalarında serum IgG subgrup düzeylerine ilişkin bozukluk bildirilmemiştir. Oysa, bizim çalışmamızda, antiepileptik ilaç almakta olan hastalarda IgG₂ düzeyi yüksek bulunmuştur. IgG₂ düzeyindeki bu artışın ilaç kullanımına bağlı olabileceği diğer bazı çalışmalarda da ileri sürülmüştür. Total IgG ve diğer IgG subgrupları, hasta grubunda, kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır.

Hastalarımızda saptadığımız B lenfosit düzeyindeki artış istatistiksel anlam taşımamakla beraber, diğer çalışmalarda, özellikle fenitoin tedavisi sırasında, B lenfosit düzeylerinde anlamlı artışlar olduğu vurgulanmıştır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, epilepsi hastalarında T₄ lenfosit sayısında azalma, T₈ lenfosit sayısında artış ve T₄/T₈ oranında azalma saptanmıştır.^{1,9,12,13} Bizim çalışmamızda da, genel olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ortaya çıkan bu değişiklikler epilepsi grubunda gözlenmiş, febril konvulsiyon grubunda görülmemiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar, epilepsi hastalarında, antiepileptik ilaç kullanımından bağımsız olarak, T₄/T₈ oranının

azaldığını, T₄ lenfosit sayılarının düştüğünü göstermektedir.

Sonuç olarak, bulgularımız epilepsi ile hücrel immün sistem arasında önemli bir bağlantı olabileceğine işaret etmekte olup, bazı antiepileptik ilaçların hümoral immünite üzerinde etkili olabileceği görüşünü de destekler niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Eeg-Olofsson O, Osterland CK, Guttman RD, et al. Immunological studies in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1988;78:358-68.
2. Etzioni A, Jaffe M, Pollack S, et al. High dose intravenous gamma-globulin in intractable epilepsy of childhood. *Eur J Pediatr* 1991;150:681-3.
3. Illum N, Taudorf K, Heilmann C, et al. Intravenous immunoglobulin: a single-blind trial in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Neuropediatrics* 1990;21:87-90.
4. Bedini R, de Feo MR, Orano A, Rocchi L. Effects of gamma-globulin therapy in severely epileptic children. *Epilepsia* 1985;26:98-102.
5. Aarli JA. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev* 1993;15:41-9.
6. Blanco A, Palencia R, Solis P, et al. Transient phenytoin induced IgA deficiency and permanent IgE increase. *Allergol Immunopathol* 1986;14:535-8.
7. Matsuoka H, Okada J, Takahashi T, et al. Immunological study of IgA deficiency during anti-convulsant therapy in epileptic patients. *Clin Exp Immunol* 1983;53:423-8.
8. Masi M, Paolucci P, Perocco P, Franceschi C. Letter: Immunosuppression by phenytoin. *Lancet* 1976;1:860.
9. Marcoli M, Gatti G, Ippoliti G, et al. Effect of chronic anticonvulsant monotherapy on lymphocyte subpopulations in adult epileptic patients. *Hum Toxicol* 1985;4:147-57.
10. Basaran N, Kansu E, Hincal F. Serum immunoglobulins, complement levels and lymphocyte subpopulations in phenytoin-treated epileptic patients. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1989;11:335-46.
11. Haraldsson A, van Engelen BG, Renier WO, et al. Light chain ratios and concentrations of serum immunoglobulins in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 1992;13:255-60.
12. Margaretten NC, Warren RP. Reduced natural killer cell activity and OKT4/OKT8 ratio in epileptic patients. *Immunol Invest* 1986;15:159-67.
13. Eeg-Olofsson O, Prchal JF, Andermann F. Abnormalities of T-lymphocyte subsets in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1985;72:140-4.