

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İDİYOPATİK EPİLEPSİDE İNTERLÖKİNLERİN YERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Neslihan DEMİR

Trabzon 2021

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İDİYOPATİK EPİLEPSİDE İNTERLÖKİNLERİN YERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Neslihan DEMİR

Tez Danışmanı Doç. Dr. Elif ACAR ARSLAN

Trabzon 2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca deneyimlerini ve bilgilerini paylaşan, tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, tezimin hazırlanmasında her türlü bilimsel katkı ve manevi desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Elif ACAR ARSLAN'a,

Pediatric eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan sevgili hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince yaşadığım bütün güzelliklerde ve zorluklarda yanımda olan çok erken aramızdan ayrılan canım arkadaşım Dr. Semanur AYAYDIN başta olmak üzere, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan her zaman yanımda hissettiğim canım aileme çok teşekkür ediyorum.

Dr. Neslihan DEMİR

ÖZET

Amaç: Epilepsiler en son Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) 2017'ye göre fokal, jeneralize ve bilinmeyen olarak üç ana başlıkta sınıflandırılmıştır. Etiyolojide ise metabolik, immün, yapısal, genetik, enfeksiyöz ve bilinmeyen nedenler bulunmaktadır. Epileptogenez hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Patofizyolojide voltaj kapılı iyon kanalları, glutamat gibi eksitator maddelerin salınımının artışının etkili olduğu belirtilmiştir. Son zamanlarda kan beyin bariyerinin (KBB) bozulmasının, glutamat salınımının artışının hem sistemik inflamasyon hem de nöroinflamasyon ile tetiklendiği öne sürülmektedir. Bu çalışma ile İnterlökin 17A (IL-17A), İnterlökin 23 (IL-23), İnterlökin 6 (IL-6) ve interferon gamma (IFN- γ) düzeyleri ölçülerek epilepsi ve inflamasyon ilişkisinin aydınlatılması hedeflenmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Ekim 2018- Haziran 2020 tarihleri arasında Pediatri Nöroloji polikliniğine başvuran 0-18 yaş aralığında 27 hasta dahil edildi. Epileptik ensefalopatili, epileptik statusu olan, bilişsel ve motor becerileri yaştlarına göre geri olan olgular dahil edilmedi. Yaş grupları ve cinsiyetleri benzer 28 kişi kontrol grubu olarak belirlendi. IL-17A, IL-23, IL-6 ve IFN- γ düzeylerine bakıldı. Ulusal hastane nöbet ciddiye skalası skorları (NHS3) hesaplandı. Eş zamanlı elektroensefalografi (EEG) ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekildi.

Bulgular: Çalışma sürecinde 53 hasta idiyopatik epilepsi tanısı aldı. Bu hastaların 27'si çalışma kriterlerini karşıladı. Hastaların tanı anındaki ve 6. aydaki IL-17A ve IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında 6. ay değerleri daha yüksekti (IL-17A için $p=0,001$, IL-6 için $p=0,020$). Öte yandan, hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında IL-17A düzeyi kontrol grubunda tanı anında daha yüksekti ($p=0,043$). NHS3 skorları ile sitokin düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı. Olgularımızın NHS3 skorları ortalama 5,67 olup düşüktü (En düşük 2 puan- en yüksek 12 puan).

Sonuç: Komplike olmayan çocukluk çağı epilepsi grubunda, kontrol grubuna göre başlangıçta inflamatuvar belirteçler (IL-17A, IL-6) arasında fark yok iken, altı aylık

izlem sonunda ilaç tedavisine rağmen IL17-A ve IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu saptandı. Bu da, devam eden epileptogenezin sekonder inflamasyona neden olabileceğini gösterebilir.

Anahtar kelimeler: İdiyopatik epilepsi, IL-17A, IL-23, IL-6, IFN-γ

SUMMARY

Aim: Epilepsies were classified under three main headings as focal, generalized and unknown according to the latest ILAE 2017. The etiologies are classified as metabolic, immune, structural, genetic, infectious and unknown. Epileptogenesis is still not fully elucidated. It has been stated that the increase in the release of excitatory substances such as voltage-gated ion channels and glutamate responsible for the pathophysiology. Recently, it has been suggested that the disruption of the blood-brain barrier and the increases in glutamate secretion are triggered by both systemic inflammation and neuroinflammation. In this study, we intended to clarify the relationship between epilepsy and inflammation by measuring IL-17A, IL-23, IL-6 and IFN- γ levels.

Patients and Methods: Twenty-seven patients between 0-18 years of age who applied to the Pediatrics Neurology outpatient clinic between October 2018 and June 2020, were included in the study. Cases with epileptic encephalopathy, epileptic status, patients with intellectual disability and developmental delay were not included. Twenty-eight children with similar age groups and genders were determined as the control group. IL-17A, IL-23, IL-6 and IFN- γ levels were measured in the plasma serum. National hospital seizure severity scale scores (NHS3) were used for seizure severity. Simultaneous EEG and cranial MRI were performed.

Results: In this study, 53 patients were diagnosed as idiopathic epilepsy. Twenty-seven patients of 53 ones met the study criteria. IL-17A and IL-6 levels were measured at the time of diagnosis and at the 6th month of the treatment. When we compare IL-17A and IL-6 levels at the time of diagnosis with 6th months of treatment, we found that 6th month levels were higher ($p=0.001$ for IL-17A, $p=0.020$ for IL-6). On the other hand, when the patient group was compared with the

control group, IL-17A level was higher in the control group than the patient group at the time of the diagnosis ($p=0.043$). There was no correlation between NHS3 scores and cytokine levels. The NHS3 scores of our cases were low, with an average of 5.67 point(min 2- max 12 point).

Conclusion: There was no difference in inflammatory markers (IL-17A, IL-6) at the beginning compared to the control group on the other hand, IL17-A and IL-6 levels were found to be high despite drug treatment at the end of the six-month follow-up in our uncomplicated childhood epilepsy group. This indicates that ongoing epileptogenesis may cause secondary inflammation.

Key words: Idiopathic epilepsy, IL-17A, IL-23, IL-6, IFN- γ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	2
ÖZET	II
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	- 1 -
2. GENEL BİLGİLER.....	- 3 -
2.1. Epilepsi	- 3 -
2.1.1. Epilepsinin Tanımı	- 3 -
2.1.2. Epidemiyoloji.....	- 3 -
2.1.3. Etiyoloji.....	- 4 -
2.1.4. Patofizyoloji.....	- 6 -
2.1.5. Epilepsi Sınıflandırması	- 9 -
2.1.6. İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler (İJE)	- 11 -
2.1.7. İdiyopatik Parsiyel Epilepsiler (İPE)	- 13 -
2.2. Epilepsi ve İnflamasyon.....	- 16 -
2.2.1. İnterlökin 17A (IL-17A)	- 17 -
2.2.2. İnterlökin 23 (IL-23).....	- 19 -
2.2.3. İnterlökin 6 (IL-6).....	- 21 -
2.2.4. İnterferon gamma (IFN- γ)	- 23 -
3. GEREÇ VE YÖNTEM	- 26 -
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi ve Özellikleri.....	- 26 -
3.2. Araç, Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri.....	- 27 -
3.2.1 Human Interleukin 6 (IL-6) Düzeylerinin Belirlenmesi	- 28 -
3.2.2 Human Interleukin 17A (IL-17A) Düzeylerinin Belirlenmesi	- 29 -
3.2.3 Human Interleukin 23 (IL-23) Düzeylerinin Belirlenmesi	- 31 -
3.2.4 Human Interferon gamma (IFN- γ) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	- 32 -

3.3. Etik Onay ve İzinler.....	- 33 -
3.4. İstatistiksel Analizler	- 34 -
4.BULGULAR.....	- 35 -
5. TARTIŞMA.....	- 47 -
6. SONUÇLAR.....	- 56 -
KAYNAKLAR	- 57 -



KISALTMALAR

ILAE	: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)
IL-17A	: İnterlökin 17A
IL-23	: İnterlökin 23
IL-6	: İnterlökin 6
IFN- γ	: İnterferon- γ
NHS3	: Ulusal Hastane Nöbet Ciddiyet Skalası
EEG	: Elektroensefalografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntülemesi
GABA	: γ -Aminobütirik Asit
IL-1β	: İnterlökin 1 β
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü alfa
TGF-β	: Transforming Growth Faktör- β
IL-17R	: İnterlökin 17 Reseptörü
IL-6R	: İnterlökin 6 Reseptörü
İJE	: İdiyopatik Jeneralize Epilepsi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
ÇAE	: Çocukluk Absans Epilepsisi
JAE	: Juvenil Absans Epilepsi
JTK	: Jeneralize Tonik- Klonik
JME	: Juvenil Miyoklonik Epilepsi
İPE	: İdiyopatik Parsiyel Epilepsi
BRE	: Benign Rolandik Epilepsi
NK	: Doğal Öldürücü Hücreler
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
Th	: T helper
LTi	: Lenfoid doku indükleyici
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis

IL-1α	: İnterlökin 1 α reseptörü
APC	: Antijen sunan hücre
STAT	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü protein
AP-1	: Aktivatör protein 1
MAPK	: Mitojen aktive edici protein kinaz
ESES	: Yavaş dalga uykusunda Elektriksel Status Epileptikus
LEV	: Levetirasetam
VPA	: Valproik Asid
OKBZ	: Okskarbazepin
KBZ	: Karbamazepin
FNB	: Fenobarbital
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
OD	: Otozomal dominant
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
GFAP	: Glial fibriler asidik protein
hs-CRP	: Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
ng	: Nanogram
IU	: İnternasyonal-Uluslararası Ünite
ml	: Mililitre
COX-2	: Siklooksijenaz-2
PGE2	: Prostaglandin E2
mPGES-1	: Membrana bağlı prostaglandin E sentaz-1

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Sitokinlerin nöbet oluşumundaki rolü.....	- 8 -
Şekil 2.2. Th hücre farklılaşması.....	- 18 -
Şekil 2.3. IL-23 protein, reseptör ve sinyal iletimi	- 20 -
Şekil 2.4. Kronik İnflamasyonda IL-23/IL-17 aksı	- 21 -
Şekil 2.5. IL-6 klasik ve trans-sinyalleme yolları	- 22 -
Şekil 2.6. CD+4 yardımcı T hücrelerinin farklılaşması	- 23 -
Şekil 2.7. IFN- γ etki mekanizması	- 25 -
Şekil 3.1. IL-6 Standart Grafiği.	- 29 -
Şekil 3.2. IL-17A Standart Grafiği.	- 30 -
Şekil 3.3. IL-23 Standart Grafiği.	- 32 -
Şekil 3.4. IFN- γ Standart Grafiği.	- 33 -
Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların dökümüne ait akış şeması.	- 35 -
Şekil 4.2. Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Tanı Sırasında ve Altı Ay Sonra Kontrol Dönemindeki İnterlökin Düzeyleri	- 41 -

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989). - 10 -	
Tablo 2.2. Nöbetlerin Operasyonel Sınıflaması (ILAE 2017) - 11 -	
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Verileri, İlaç Kullanımına Göre Dağılımı..... - 36 -	
Tablo 4.2. Hastaların ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri..... - 37 -	
Tablo 4.3. Hastaların Nöbet Semiyolojisi - 38 -	
Tablo 4.4. Hastaların Tanı Sırasında ve Altı Ay Sonra Kontrol Dönemindeki İnterlökin Düzeyleri - 39 -	
Tablo 4.5. Hastaların Tanı Sırasındaki İnterlökin Düzeyleri ve Kontrol Grubunun İnterlökin Düzeyleri - 40 -	
Tablo 4.6. Hastaların Nöbet Sürelerine Göre Tanı Sırasındaki ve Altı Ay Sonraki İnterlökin Düzeyleri - 44 -	
Tablo 4.7. Hastaların İlaç Kullanımına Göre Tanı Sırasındaki ve Altı Ay Sonraki İnterlökin Düzeyleri - 46 -	

1. GİRİŞ

Epileptik nöbet, beyindeki anormal aşırı ve senkron nöronal aktiviteye bağlı olarak geçici semptomların oluşmasıdır. Epilepsi ise tekrarlayan nöbetler ile karakterize, kalıcı bir yatkınlığın olduğu, nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal aktivitelerde kalıcı hasarlara neden olabilen klinik durumdur (1).

Çocukluk çağı epilepsisi insidans çalışmaları, gelişmiş ülkelerde 61-124/100.000, gelişmekte olan ülkelerde 41-50/100.000 oranlarını göstermektedir. Çalışmalar, 15 yaşına kadar %1,0–1,7'sinde en az bir provoke edilmemiş nöbet ve %0,7–0,8'inde tekrarlayan nöbetler olacağını göstermektedir (1).

Etiyoloji, epilepsili kişilerin tanı ve tedavisinde merkezi bir rol oynadığından, nedene yönelik araştırmalar en baştan başlatılmalıdır. Örneğin, yapısal bir etiolojiden şüphelenildiğinde kraniyal MRG yapılmalıdır. Elektroklinik değerlendirme ile birlikte yapısal bir anormalliğin varlığı, prognozu belirlemeye yardımcı olur. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği-2017 (ILAE-2017) sınıflandırmasındaki etiyojik kategoriler, metabolik, immün, yapısal, genetik, enfeksiyöz ve bilinmeyen olarak kategorize edilmiştir (2). ILAE-2017 sınıflamasına göre nöbetler, fokal, jeneralize ya da bilinmeyen olarak gruplandıktan sonra ikinci basamakta epilepsi tipi belirlenir (3).

Glial fonksiyonların düzensizliği nöbetlere neden olabilir veya epileptogenezi artırabilir. Glialın nöbet ve epilepsi gelişimini kolaylaştırabileceği başlıca mekanizmalar arasında artan uyarılabilirlik ve inflamasyon yer alır. İyonların, suyun ve nörotransmitterlerin glial aracılı düzenlenmesinin bozulması, hipereksitabilite ve hipersenkroniteyi artırır. Voltaj kapılı Na^+ ve K^+ kanalları presinaptik nöronda aksiyon potansiyelleri oluşturarak eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın sinaptik salınımına yol açar. Artan glutamat salınımı inhibitör etkili γ -aminobütirik asit (GABA) salınımının azalmasına etki ederek hipereksitabiliteyi artırır.

İnflamasyon, doku bütünlüğünü korumayı, hücresel hasarı sınırlamayı ve doku homeostazını düzeltmeyi amaçlayan oldukça dinamik ve karmaşık bir adaptif süreçtir. Merkezi sinir sistemindeki inflamatuvar yanıtlar, mikrogliya ve astrositik glialın etkisinin yanı sıra periferden gelen humoral ve hücresel bağışıklıkta rol oynayan hücrelerin etkileşimi ile düzenlenmektedir (4,5).

Deneysel çalışmaların sonuçları, nöbetlerin, inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu veya sitokin salınım mekanizmasındaki post-translasyonel değişiklikleri içerebilen mekanizmalar yoluyla beyindeki inflamasyonu sürdürebildiğini göstermektedir . Epileptogenez , epilepsinin başlangıcını tetikleyen ve muhtemelen sıklıkla epilepsi ile ilişkili komorbiditelerin patogeneze katkıda bulunan bir inflamatuvar süreç dizisini başlatabilir (4,6).

Kan beyin bariyerinin geçirgenliğini bozan önemli sitokinler Th17 hücreleri tarafından sentezlenen IL-17A ve Th1 hücreler tarafından sentezlenen IFN-'dır (7). İnterlökin 23'n (IL-23) etkileri, T hücrelerini uyarak Th17 hücrelerine farklılaşmasını sağlaması, antijen sunumunu uyarması ve IFN- üretimidir. IL-23 yaralanmaya veya patojenlere karşı erken inflamatuvar yanıtta nötrofillerin migrasyonunu ve IL-17 üretimini direkt olarak uyarır (8). Son zamanlardaki hayvan deneylerinde epileptik nöbet sonrası interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü- (TNF-) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin arttığı bulunmuştur (9)

Bu çalışmada, epileptik nöbet ile inflamasyon ilişkisinin ortaya konulması hedeflenmiştir. Bu amaçla hastalardan tanı anında ve altı aylık izlem sonrasında interlökin düzeyi bakılmış ve kontrol grubunun interlökin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Mekanizmanın aydınlatılması ile antiinflamatuvar tedavilerin epilepsi tedavisinde kullanılarak literatüre yenilik getirilebileceği düşünülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Epilepsinin Tanımı

Epileptik nöbet, kortikal nöronlarda ani başlayıp kısa süren, senkron deşarjların anormal şekilde olmasıyla oluşan, motor hareket fonksiyonlarında geçici değişiklikler, duyu bozukluğu ve bilinç değişikliğinin izlendiği klinik durumdur (10).

Epilepsi ise provoke eden neden olmaksızın (tetiklenmemiş), tedavi edilmezse nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal aktivitelerde kalıcı hasarlara sebep olan tekrarlayan nöbetlerle karakterize, sıklıkla yaşam boyu tedavi gerektiren çocukluk çağıının yaygın bir nörolojik bozukluğudur (11).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) epilepsiyi şu üç koşuldandır herhangi birinin bulunması şeklinde tanımlamıştır: 1) En az iki provoke edilmemiş (tetiklenmemiş) nöbetin 24 saatten daha uzun arayla geçirilmesi, 2) Tetiklenmemiş bir nöbet ve sonraki 10 yıl içinde geçirilen iki tetiklenmemiş nöbet sonrası genel tekrarlama riskine benzer (en az % 60) başka bir nöbet olasılığı, 3) Bir epilepsi sendromu tanısı konulması (12).

Tüm epilepsilerin yaklaşık üçte birini idiyopatik jeneralize epilepsiler (İJE) oluşturmaktadır. Çoğunluk çocukluk ya da ergenlik dönemlerinde başlar ve çocuklar epilepsi dışında sağlıklıdırlar. Altta yatan sebep tam olarak aydınlatılamamakla beraber genetik ön plandadır (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

Epilepsi en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir ve ciddi bir mortalite ve morbidite sebebidir (14). Dünyada sıklığı % 0,5-1' dir. Çocukluk çağıında başlayan epilepsinin insidansı, gelişmekte olan ülkelerde % 0,061-0,124, gelişmiş ülkelerde % 0,041-0,05'tir. Yapılan çalışmalar, 15 yaş altı çocukların % 1-1,7' sinin en az bir sebepsiz nöbet geçirdiğini ve bu kişilerin % 0,7'sinde nöbetin tekrarladığı gösterilmiştir (1).

Dünyada, onbeş yaşın altında 10,5 milyon çocuğun aktif epilepsi hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu sıklık, tüm epilepsi tanılı kişilerin yaklaşık % 25'ini

oluşturmaktadır. Her yıl epilepsi tanısı alan 3-5 milyon kişinin % 40'ı 15 yaşın altında olup % 80'den fazlası gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır (1).

Tüm dünyada ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre insidans oranı gibi prevalans oranları da değişmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki çocukluk çağı epilepsisi prevalans oranı 3/1000 ile 22,2/1000 arasında değişmektedir. Türkiye'de yapılan üç farklı çalışmada prevalans değerleri % 0,88, % 1,02, %1,67 olarak bulunmuştur (7-9).

2.1.3. Etiyoloji

Epileptogenez, serebral nöronlarda yapı ve fonksiyonda değişikliğe neden olan herhangi bir sebep ile spontan nöbetler gelişmesi ve buna bağlı olarak oluşan beyin hasarıdır. Nöbetler epilepsinin karakteristiği olan devamlı tekrarlayan hastalıklardan kaynaklanabilir (18). Epilepsinin prenatal sebepleri genetik, metabolik hastalıklar, konjenital yapısal anormallikler (nörokutanöz sentromlar, santral sinir sistemi (SSS) gelişim anormallikleri), intrauterin enfeksiyonlar (TORCH), intrauterin anoksi (radyasyon, toksemi, diabetes mellitus) şeklindedir. Perinatal faktörler, hipoksi, enfeksiyon, sarılık ve prematüredir. Postnatal faktörler arasında SSS primer enfeksiyonları, kafa travması, intrakraniyal kanamalar, serebrovasküler olaylar, hipertansif ensefalopati, diğer ensefalopatiler ve tümörler yer almaktadır (18).

Epileptik nöbetler, çeşitli serebral bozukluklar nedeniyle olduğu gibi sistemik bozukluklar sonucunda da görülebilir. Epilepsi nedenleri ILAE 2017'ye göre; metabolik, immün, yapısal, genetik, enfeksiyöz ve bilinmeyen şeklinde alt başlıklarda incelenmektedir (3).

Metabolik: Metabolik nedenler arasında aminoasidopatiler ve piridoksin eksikliği, porfiri, üremi sayılabilir. Epilepsinin metabolik nedenlerinin belirlenmesi, spesifik tedavilere yönelme ve potansiyel zihinsel gelişim geriliğini önleme açısından önemlidir (3).

İmmün: Son zamanlarda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda geniş bir spektrumda birçok immün epilepsi tanımlanmıştır. Bazı immün bozukluklar sonrası ortaya çıkan temel semptom nöbettir. Otoimmün ensefalitler (anti-NMDA reseptör ensefalitini ve anti-LGI1 ensefaliti) bu gruba örnektir (11,12).

Yapısal: Hipokampal skleroz, hipotalamik hamartom, Rasmussen sendromu gibi yapısal anormallikler epilepsinin altta yatan sebeplerindendir. Bu ilişkilerin tanınması, hastanın görüntülemesinin belirli bir yapısal anormallik açısından dikkatlice incelenmesini sağlamak açısından önemlidir. Bu da hastanın tıbbi tedavide başarısız olunması durumunda epilepsi cerrahisi için dikkate alınması gereken ihtiyacı vurgulamaktadır. Yapısal bir anormalliğin altında yatan temel neden, konjenital (kortikal displazi, tüberoskleroz), edinsel (hipoksik iskemik ensefalopati, travma, enfeksiyon ve felç) ya da her ikisi birlikte olabilir (3).

Genetik: Epilepsi, bilinen veya öngörülen bir genetik bozukluğun doğrudan sonucu veya bu genetik bozukluğun temel semptomu olabilir. Genetik etiyolojiye ait epilepsiler oldukça geniş bir spektrumdur. Birçok olguda altta yatan genetik patolojilerin birçoğu henüz gösterilememiştir. Otozomal dominant (OD) bozukluklarda genetik etiyolojideki mekanizma genellikle yalnızca aile öyküsüne dayandırılır. Örneğin benign ailesel neonatal epilepsi sendromu olan birçok ailede KCNQ2 veya KCNQ3 potasyum kanal genlerinden birinde mutasyon gösterilmiştir (3,20). Öte yandan, OD nokturnal frontal lob epilepsi sendromuna sahip hastaların çok küçük bir kısmında altta yatan etiyoloji gösterilmiştir (3,21). Çocukluk çağı absans epilepsi ve juvenil miyoklonik epilepsi sendromu üzerine yapılan klinik çalışmalarda genetik etiyolojinin sorumlu olabileceği gösterilmiştir (3). Buna ek olarak kopya sayısı değişiklikleri veya tek gen bozuklukları tanımlanmıştır. Özellikle ciddi ve hafif epilepsi grubunda her gün artan sayıda yeni mutasyonlar bildirilmektedir. Ciddi gelişimsel ve epileptik ensefolapati grubunda olan hastaların % 30-50' sinde sıklıkla *de novo* mutasyonlar görülmektedir. En iyi tanımlanan sendromlardan biri olan Dravet sendromunda olguların % 80' inden fazlasında SCN1A patojenik varyantı gösterilmiştir. Günümüzde genlerin çoğu fenotipik heterojenitede olup sendromların birçoğu da fenotipik heterojeniteye işaret etmektedir. Önemli bir noktalardan bir diğeri ise, genetik ile kalıtsal ifadelerinin aynı şeyi ifade etmediğidir. Gerek ciddi gerekse hafif epilepsi grubunda her gün artan sayıda yeni *de novo* mutasyonları bildirilmektedir. Aile öyküsü ve ikiz çocuk çalışmaları epilepsinin genetik yönünü desteklemektedir. Genetik etiyoloji çevresel faktörleri dışlamamaktadır. Uyku açığının, stresin, hastalıkların epilepsi olgularında nöbet geçirme riskini artırdığı bilinen bir gerçektir (3).

Enfeksiyöz: Epilepsinin en sık sebepleri arasında enfeksiyöz nedenler bulunmaktadır. Enfeksiyöz etiyolojilerin arasında nörosistiserkozis, tüberküloz, HIV, sıtma, subakut sklerozan panensefalit, toksoplazma, zika virüsü ve sitomegalovirüs gibi konjenital enfeksiyonlar bulunur (3).

Bilinmeyen: Tespit edilmiş metabolik, genetik, enfeksiyöz veya immün etiyolojisi olmayan görüntülemeleri normal olan bütün epilepsi çeşitleri bu kategoriye dahil edilmiştir. Epilepsi nedeninin bulunabilmesi hastanın değerlendirilmesi ve tetkik edilme kapsamına bağlıdır. Sağlık hizmetinin farklı düzeyde olduğu ülkeler arasında farklılık bulunmaktadır(3).

Komorbidite: Öğrenme güçlüğü, psikolojik ve davranışsal problemler gibi birçok komorbid durum epilepsilere eşlik etmektedir. Bunlar, çok hafif bir öğrenme güçlüğünden, ağır zihinsel geriliği, otistik spektrum bozuklukları gibi psikiyatrik özellikleri, depresyon ve psikososyal sıkıntıları kapsayabilir. Daha ciddi epilepsi grubunda daha kompleks komorbiditeler görülmektedir. Bunlar arasında, yürüyüş bozuklukları, hareket bozuklukları, serebral palsi, skolyoz, uyku ve gastrointestinal bozukluklar gelmektedir. Etiyolojide olduğu gibi, her bir epilepsi hastasının sınıflamasında komorbiditelerin ortaya koyulması çok önemlidir (3).

2.1.4. Patofizyoloji

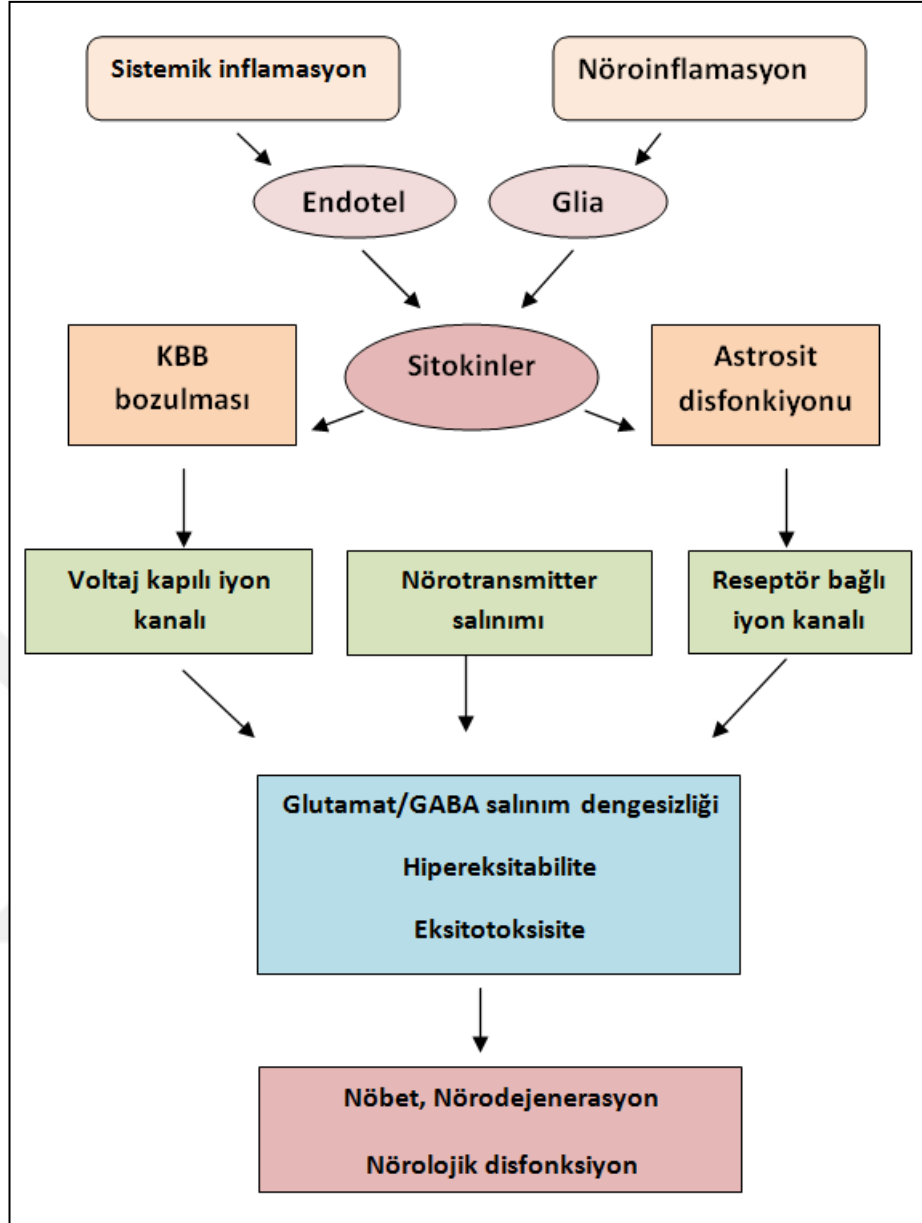
Epileptik nöbetler, bir grup nöronun sürekli ve artmış deşarjından kaynaklanır. Anormal hücre deşarjları, travma, hipoksi, tümör, enfeksiyon ve metabolik düzensizlikler gibi sebeplere bağlı olarak gelişebilir. Ancak % 50' den fazlasında, altta yatan bir neden bulunamamıştır (22).

Santral sinir sisteminde eksitator ve inhibitör mekanizmalar mevcuttur. Beyinde ana eksitator nörotransmitter glutamattır. İnhibitör nörotransmitter ise γ -aminobütirik asittir (GABA). Eksitator mekanizmaların deşarjında artma ya da inhibitör mekanizmaların deşarjında azalma sonucu nöbet oluşmaktadır. Eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengeyi değiştiren faktörler, genetik veya edinilmiş olabilir (23).

Nöbet mekanizmasında rol oynayan iki önemli iyon kanalı, voltaj kapılı iyon kanalları ve ligand kapılı iyon kanallarıdır. Voltaj bağımlı Na^+ ve Ca^{++} kanalları hücre zarının depolarizasyonunu sağlar. Voltaj bağımlı K^+ kanalları ise hücre zarının repolarizasyonunu sağlar. Voltaj bağımlı Na^+ ve Ca^{++} kanallarının depolarizasyonu

ile sodyum ve kalsiyum hücre içine girer. Nöronlardan uyarıcı sinirsel ileti başlar. Bu mekanizma voltaj bağımlı K⁺ kanallarının repolarizasyonu ve hücre içine potasyum geçişi ile dengelenir. Bu dengenin bozulması, depolarizasyonun devam etmesi, nöronal hipereksitabilite ve nöronal hipersenkronizasyonu oluşturur (24). Ligand kapılı iyon kanallarında aktivasyon, eksitator veya inhibitör nörotransmitterin postsinaptik zarda bulunan reseptöre bağlanması ile olur (25).

Deneyisel çalışmalar ve klinik son bulgular, beyindeki inflamatuvar süreçlerin, nöbetlerin etiyopatogeneze ve kronik epileptik odağın oluşmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir (26). Nöbetler ile nöroinflamasyon ve sistemik inflamasyon olmak üzere iki farklı inflamatuvar süreç ilişkilendirilmiştir. Epileptik beyinde gerçekleşen nöroinflamasyon ile birlikte nörovasküler ve glial fonksiyon doğrudan etkilenir. Böylelikle nöbetlerin sıklığı ve şiddeti artar. Sistemik inflamasyonda ise inflamatuvar sitokinlerin salınımı sonrası KBB bozulur. Kan beyin bariyerinin bozulması, iyon kanallarında bozukluğa ve eksitator nörotransmitter salınımına neden olarak nöbet oluşturur (27) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Sitokinlerin nöbet oluşumundaki rolü.

Son dönemlerde, nöbet başlangıcı veya devamının immün sistem ile ilişkileri üzerinde durulmaktadır. Antiinflamatuvar ilaçlar (örneğin steroidler, İntravenöz immünglobülinler) özellikle ilaca dirençli epileptik sendromların tedavisinde yerini güçlendirmektedir (27,28). Özellikle son zamanlarda epilepsinin patofizyolojisinde astrositler, nöronlar ve mikrogliya hücrelerinin çoklu sitokin salınımı gösterilmiştir. Bunlar daha sonra T lenfositleri ve B lenfositleri aktive ederek IFN- γ ve IL-17 salınımını tetikler (29). Aynı zamanda hipokampal IFN- γ 'nın deneysel çalışmalarda yüksekliği gösterilmiştir (29,30).

IL-6 reseptörleri, normalde beyin dokusunda bulunmaz. Fakat, nöbetlerden sonra hipokampüsteki granül hücrelerde ve astrositlerde saptanmaktadır (26,31). Deneysel çalışmalar nöbet oluşumu sonrası bu aktivitenin beyinde inflamasyonu tetiklediğini göstermektedir (26).

IL-23, kronik inflamasyonda önemli rol oynamaktadır. Merkezi sinir sistemi otoimmünitesi hakkında yapılan bir çalışmada, IL-23'ün önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. IL-23, santral sinir sisteminde ve inflamasyon bölgesindeki makrofajlarda bulunmaktadır. İnflamatuvar sitokin üreten T efektör hücrelerinin gelişimini yönlendirerek, IL-17A, IL-17F, IL-6 ve TNF- α üretimini sağlamaktadır (8).

2.1.5. Epilepsi Sınıflandırması

Epilepsi ilk kez 1969 yılında Gastaut tarafından sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama etiyoloji, yaş, nöbetin tipi, EEG 'nin interiktal ve iktal özellikleri ve anatomik durum olmak üzere altı kritere dayanmaktadır. Bu tanımlamada epileptik sendrom ve epileptik konvülsiyon arasındaki fark belirtilmiş, konvülziyonlar fokal ve jeneralize şeklinde ayrılmıştır (32).

Etiyolojiye göre epilepsiler, idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Herediter yatkınlık dışında nedeni belli olmayan epilepsilere idiyopatik epilepsi, bir sebep bulunanlar ise semptomatik epilepsi olarak isimlendirilmiştir. Semptomatik olduğu düşünülmesine rağmen sebebi bulunamayan epilepsiler ise kriptojenik epilepsiler olarak tanımlanmıştır (33). Bir diğer sınıflandırma temel ayrıma göre yapılmaktadır. Nöbet tipleri fokal, jeneralize ve bilinmeyen başlangıçlı olarak sınıflandırılmıştır. Kortikal bölgenin her iki tarafını yaygın ve simetrik tutuyorsa jeneralize, belirli bir korteks bölgesinden başlayan kısmi başlangıçlı nöbetler ise fokal olarak tanımlanmıştır (3).

Epilepsi ve epileptik sendromların uluslararası sınıflandırılması 1989 yılında ILAE tarafından yapılmıştır (Tablo 2.1) (34). ILAE, 1989 sınıflaması yeni tanımları içermediği için 2001, 2010 ve 2014 yılında güncelleme yayınlamıştır (12,35). Bu sınıflama en son 2017 yılında güncellenmiştir (Tablo 2.2). ILAE 2017 sınıflamasında nöbetleri fokal, jeneralize ya da bilinmeyen olarak grupladıktan sonra ikinci basamakta epilepsi tipini belirlemektedir (3).

Tablo 2.1. Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989) (34)

Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989):
1. Lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar • İdiyopatik epilepsi:Belirgin bir nedeni olmamakla birlikte, genetik bir bağlantısı olabilir. - Çocukluk çağıının sentrotemporal dikenli iyi huylu epilepsisi - Çocukluk çağı oksipital paroksizmlı epilepsisi - Primer okuma epilepsisi • Semptomatik epilepsi:Travma, doğumda beyin hasarı, beyin tümörü, beyin enfeksiyonu ve inme olarak nöbetin nedeni bilinmektedir. - Kronik progresif epilepsi - Özgül başlatılma tarzı olan nöbetlerle niteli sendromlar - Lob epilepsileri (temporal, frontal, parietal, oksipital lob epilepsileri) • Kriptojenik epilepsi:Doktorların hastalığın bir nedene bağlı olduğuna inandığı, ancak hastalık nedeninin belirlenemediği durumlardır.
2. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler veya sendromlar • Jeneralize ve fokal nöbetlerin birlikte görüldüğü epilepsiler - Yenidoğan konvülziyonları - Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi - Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu) - Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken ve dalgalı epilepsi - Belirlenemeyen diğer epilepsiler • Tam olarak fokal veya jeneralize konvülziyon olmayanlar
3. Özel Sendromlar • Duruma bağlı nöbetler - Febril konvülziyonlar - İzole nöbet veya izole status epileptikus - Akut metabolik veya toksik nedenlere (alkol, eklampsi, nonketotik hiperglisinemi, ilaçlar) bağlı nöbetler

Tablo 2.2. Nöbetlerin Operasyonel Sınıflaması (ILAE 2017) (3).

Fokal başlangıçlı	Jeneralize başlangıçlı	Başlangıcı bilinmeyen
Motor başlangıç Otomatizmalar Tonik Klonik Miyoklonik Atonik Epileptik spazmlar Hiperkinetik - Motor olmayan belirti ve bulgular Duyusal Bilişsel Otonomik Duygusal Hareket durması	Motor başlangıç Tonik- klonik Tonik Klonik Miyoklonik Atonik Miyoklonik-atonik Miyoklonik- tonik-klonik Epileptik spazmlar - Motor olmayan (Absans) Tipik Atipik Gözkapağı miyoklonisi Miyoklonik	Motor başlangıç Tonik-klonik Epileptik spazmlar - Motor olmayan Hareket durması
Farkındalık Farkında/bozulmuş farkındalık		
Bilateral tonik-klonik nöbete dönüşen fokal nöbet		Sınıflandırılmamış

2.1.6. İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler (İJE)

İdiyopatik jeneralize epilepsinin genel sıklığı tüm epilepsilerin %15-20'sini oluşturmaktadır (36). Her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür (37). Genetik kökenli olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalarda, monojenik İJE'de iyon kanalopatileri olduğu gösterilmiştir (38). Nörolojik muayene, MRG ve beynin entelektüel işlevi tipik olarak normaldir (39). İdiyopatik jeneralize epilepsiler terimi topluca dört sendromu ifade eder. Bunlar, çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇAE), juvenil absans epilepsisi (JAE), juvenil miyoklonik epilepsi (JME) ve tek başına jeneralize tonik klonik epilepsidir (JTK). Bu sendromlar, genetik jeneralize epilepsiler olarak da adlandırılabilir, çünkü etiyolojilerinin genetik olduğuna dair güçlü klinik kanıtlar vardır (40).

Epileptik bir hastanın her zaman bir “epileptik beyni” vardır. Ancak bu beyin nadiren semptomlar (nöbetler) üretir. Epileptik beyin fenotipi gelişimsel, genetik ve moleküler faktörlerin bir sonucudur; interiktalden iktal döneme geçiş, KBB'deki inflamasyona bağlı nöronal uyarılma nedeni ile olabilir (41). Epilepsi tanılı

hastalarda yapılan bir çalışmada postiktal dönem ve interiktal dönemde serum TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-1 β , IL-6 ve IL-4 düzeylerine bakıldığında postiktal dönemde serum interleukin seviyelerinde artış görülmesi, inflamasyon ve epilepsi arasındaki bağlantıyı desteklemektedir (42).

Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi (ÇAE): İJE'nin yaygın bir formu olarak görülür. Günde birkaç kez tekrarlayan 4-30 saniye kısa süreli, günde birçok kez tekrarlayan ani bilinç kaybı olarak tanımlanmaktadır. Başlangıç yaşı 4-10 yaş arasında değişmekte olup, kızlarda daha siktir ve pik yaşı 5 ila 7 yıldır. Çocukların %90'ından fazlasında 12 yaşından önce remisyon gerçekleşir. Klinik olarak ani bilinç kaybı vardır (43). Gün içinde defalarca tekrarlayabilen absans nöbetler olur. EEG'de interiktal ve iktal dönemde 3-4 Hz bilateral, simetrik, senkron ve yaygın diken-dalgalar görülür. Derin soluk alınmaya başlandığında absans nöbetler kısa sürede oluşabilmektedir. Bu nedenle hastalar, EEG çekimi sırasında hiperventilasyon yapıldığında sıklıkla nöbet geçirmektedir. Çocukluk epilepsileri içinde en sık görülenidir. Çocukluk çağı absans epilepsisi yaş ile birlikte kaybolabilen bir epilepsi türüdür. Bazen nadir olarak miyokloniler, uygun tedavi edilemeyen olgularda JTK nöbetler görülebilmektedir (13).

Jüvenil Absans Epilepsi (JAE): On yaşından sonra başlar. Ancak ÇAE'den farklı olarak, genellikle ömür boyu sürer. Çocukluk çağı absans epilepsisi yalnızca absans nöbetlerle ortaya çıkabilir. Ancak JAE, JME'de de görülen daha yaygın nöbet tipleri olan miyoklonik ve jeneralize tonik klonik nöbetlerle de ilişkili olabilir (44). Absans nöbetleri aktivitenin ani durması, yüzde ifade kaybı ve bilincin olmaması şeklindedir. Tipik absans nöbetlerde belirtiler ani başlayıp ani sonlanmaktadır. Hareketlerin durması, gözlerde kırpma hareketi, boş bakma, yüz ve ellerde otomatizmalar görülebilmektedir (13). Hastaların %80-83'ünde JTK şeklinde nöbet görülürken, %20'sine miyoklonik nöbetler eşlik etmektedir. Nöbet başlangıcı tipik olarak 9 ile 13 yaşları arasındadır. Jeneralize tonik klonik ve miyoklonik nöbetler genellikle absans nöbet başlangıcından 1-10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Genel olarak epilepsili hastaların yaklaşık %2-3'ünü oluşturur. İdiyopatik jeneralize epilepsili hastaların yaklaşık %8-10'unu oluşturmaktadır (45).

Jüvenil Miyoklonik Epilepsi (JME): Tüm epilepsi vakalarının %5-10'unu, İJE'li tüm hastaların %20-27'sini oluşturur (46). Jüvenil miyoklonik

epilepsinin başlangıç yaşı, yaklaşık 8 ila 36 yaş arasında geniş bir aralıktadır. Pik başlangıç yaşı ise 12-18 yaş arasındadır. Çocukluk çağı absans epilepsisi ve JAE olan çocukların yaklaşık %15'inin JME'ye ilerlediği bilinmektedir. Çocukluk çağı absans epilepsisi olan hastalarda, EEG'de ışığa duyarlı diken dalgası olan olguların JME geliştirmesi daha olasıdır. Miyoklonik nöbetler mevcut olmalıdır. Jeneralize tonik klonik nöbetler çok yaygındır. Olguların %80'inde mevcuttur. Absans nöbetler vakaların yaklaşık 1/3'ünde meydana gelir. Teşhis için gerekli değildir. Nörolojik muayene ve zeka normaldir. Belirli öğrenme bozuklukları görülebilir (47). Absans nöbetlerin tipik başlangıç yaşı 5-16'dır. Miyoklonik nöbetler 1-9 yıl sonra ortaya çıkar ve birkaç ay sonra JTK gelişir. Juvenil miyoklonik nöbetlerde miyoklonik nöbetler bilateraldir, uyanma sırasında ortaya çıkar ve sıklıkla üst ekstremiteleri etkiler. JME, her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür (48).

Jeneralize Tonik Klonik Nöbetli Epilepsi (JTK): İdiyopatik jeneralize epilepsiler içinde %13-15 sıklığında görülmektedir. Başlangıç yaşı 16-17 yaşlarında, adolesan çağda daha sıktır. Erkek cinsiyette görülme sıklığı daha fazladır. Nöbetler uykuda, uyanık iken ya da günün herhangi bir saatinde ortaya çıkmaktadır. Ailede epilepsi öyküsü sıktır (13).

Tonik klonik nöbetler, nöbetin başlangıcından sonuna kadar bilinç kaybı ile karakterize edilmektedir. Tonik aşama, tüm kasların sürekli kasılmasından oluşan 10-20 saniyelik fazdır. Bu fazı, yüz, gövde ve ekstremitelerde tekrarlayan, simetrik ve senkron, fleksör nöbetlerin olduğu klonik faz izlemektedir. Klonik faz, sıklığında ve şiddetinde kademeli azalmanın olduğu 30-90 saniye süren nöbetlerden oluşmaktadır. Postiktal dönemde hasta tipik olarak kafası karışık ve yorgundur. Sık sık uykuya dalmaktadır. Jeneralize tonik klonik nöbetlerden önce bazen absans nöbetler, auralar veya miyoklonus gelişmektedir (39).

EEG haricinde diğer testler normaldir. EEG'de jeneralize, düzensiz, 3-4 Hz diken, çoklu diken, yavaş dalga deşarjları görülmektedir. Zemin aktivitesi normaldir (13).

2.1.7. İdiyopatik Parsiyel Epilepsiler (İPE)

İdiyopatik parsiyel epilepsiler, psikomotor gelişimi normal olan çocuklarda ortaya çıkan ve prognozu iyi olan fokal nöbetlerle karakterize epilepsi şeklidir. Başlangıç yaşı 2-13 yaş arasındadır. Parsiyel epilepsilerin %50'sini ve tüm

epilepsilerin %20'sini oluşturmaktadır. Radyolojik görüntülemelerde ve diğer yardımcı tetkiklerde patoloji saptanamaz. İlerleyen yaşlarda nöbetler spontan olarak sonlanma eğilimindedir. En sık görülen ve tipik olan formu sentro-temporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisidir (49).

Sentro-Temporal Dikenli Selim Çocukluk Çağı Epilepsisi (Benign Rolandik Epilepsi): Tüm çocukluk çağı epilepsilerinin %15'ini oluşturur. Başlangıç yaşı 3-13 yaş arasındadır (50). İnsidansı 10-20/100.000'dir. Ailede epilepsi öyküsü %36 oranında olması, benzer nöbet tiplerinin görülmesi genetik yatkınlığı düşündürmektedir. Erkeklerde daha sık görülmektedir.

Benign Rolandik Epilepsinin (BRE) temel özellikleri yüz bölgesinde seyrek, tek taraflı sensörimotor semptomlar, orofaringolaringeal belirtiler, konuşamama ve hipersalivasyondan oluşan fokal nöbetlerdir. Hemifasiyal sensörimotor nöbetler hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir. Bunlar esas olarak motor nöbetler olup tamamen alt dudakta lokalize olabilir. Ani, sürekli veya klonik kasılma atakları ile kendini gösterir. Genellikle birkaç saniye ile bir dakika arasında sürer. Ağzın ipsilateral tonik deviasyonu yaygındır. Daha nadir olarak, hemifasiyal nöbetler hemen hemen aynı anda ortaya çıkabilir veya ipsilateral üst ekstremiteye yayılabilir. Bacak tutulumu nadirdir.

Hemifasiyal duyuşal nöbetler daha az görülmektedir ve ağzın köşesinde uyuşukluk olarak tariflenmektedir. Hemifasiyal sensorimotor semptomlar tek iktal belirti olabilir. Ancak genellikle konuşamama ve hipersalivasyon ile ilişkilidir. Bilinç genellikle korunur. Hasta nöbet bittikten sonra olayları tarif edebilir. Nöbetler genellikle non-REM uyku sırasında, çoğunlukla uyku başlangıcında veya uyanmadan hemen önce meydana gelmektedir. Nadiren uyanıklık sırasında ortaya çıkıp JTK nöbete ilerlemektedir (51).

EEG'de yüksek amplitüdlü sentrotemporal diken dalgalar izlenmektedir (52). Hastaların bir kısmında uyanıklık EEG'si normaldir. Uykuya dalarken ve yavaş uykuda EEG bulguları ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle BRE düşünülen hastalara uyku ve uyanıklık EEG'si birlikte yapılmalıdır (49).

Çocukluğun İdiyopatik Oksipital Paroksizmlili Epilepsileri:

1) Çocukluk Çağının Erken Başlangıçlı Selim Oksipital Epilepsisi: Bir diğer adı Panayiotopoulos sendromudur. Panayiotopoulos sendromu, erken çocukluk

çağında ortaya çıkan benign bir fokal nöbet bozukluğu olarak tanımlamıştır. Başlangıç yaşı olarak bir yaşında başlayan ve 14 yaş gibi geç bir yaşta başlayan olgular bildirilmesine rağmen, ilk nöbet sıklıkla 3-6 yaş arasında görülmektedir. Prognozu selim seyirlidir (53).

Panayiotopoulos sendromunda otonomik nöbetlerin baskın semptomları en sık bulantı, öğürme ve kusmadır. Hastaların yaklaşık %80'inde görülür. Diğer otonomik belirtiler arasında solukluk ve daha az sıklıkta siyanoz, midriyazis, miyozis, solunum anormallikleri, termoregülasyon anormallikleri, hipersalivasyon, sefaljik auralar, idrar ve dışkı tutamama yer alır. Nöbetler hasta ayakta dururken, otururken, uzanırken veya uyurken meydana gelebilir. Nöbet süresi 1-2 dakika ile yarım saat arasında sürebilir. Nöbetlerin başlangıcında genellikle diğer otonomik belirtilerle birlikte huzursuzluk, ajitasyon ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık %10'unda otonom nöbetlerden sonra görsel halüsinasyonlar meydana gelir. Nöbet başlangıcında normal olan bilinç, nöbet ilerledikçe bozulmaktadır (53).

Panayiotopoulos sendromunda EEG'de zemin aktivitesi normaldir. Multifokal yüksek amplitüdlü diken/keskin yavaş dalga aktiviteleri görülmektedir. Bu nöbetlerin morfolojisi rolandik epilepsiye benzetmekle birlikte konum olarak değişiklik göstermektedir. Sıklıkla oksipital bölge odaklıdır, ancak ekstraoksipital yerleşimli (frontal, parietal veya sentro-temporal bölge) nöbetler de mevcuttur (54).

2) Çocukluk Çağının Geç Başlangıçlı Oksipital Epilepsisi: Gastaut tipi oksipital paroksizmlili çocukluk epilepsisi olarak da bilinmektedir. Kız ve erkeklerde görülme oranı eşittir. Selim çocukluk çağı fokal nöbetlerinin yaklaşık olarak %2-7'sini kapsamaktadır. Hastaların psikomotor gelişimleri normal olması beklenir. Görüntüleme yöntemlerinde ve nörolojik muayenelerinde de patoloji saptanmamaktadır (49).

Başlangıç yaşı 3-16 yaş olup, en sık 8 yaşında ortaya çıkmaktadır. Nöbetler gündüz ortaya çıkar ve kısa sürelidir. En sık görülen nöbet tipi görsel halüsinasyonlar ile karakterize basit fokal nöbetlerdir. Bu halüsinasyonlar kısa süreli, nadiren 1-2 dakikayı geçmekte, genellikle çok sayıda, stereotipik, karışık renkli, parlak, yuvarlak nokta veya halka şeklinde tanımlanan görüntülerdir. Postiktal baş ağrısı yaygın olarak görülmektedir. Hemiklonik veya jeneralize konvülsiyonlarla ilişkili olmadığı

sürece bilinç bozukluğu nadirdir (55). İnteriktal EEG'de, gözler açıldığında zayıflayan oksipital diken/dalga paroksizmleri ortaya çıkmaktadır (56).

2.2. Epilepsi ve İnflamasyon

Epileptogenez, nöronal hasar, gliosis ve mikrogliosisin yanı sıra nöral dokunun mikro ortamında artmış, güçlü ve kalıcı inflamatuvar durumla ilişkilidir. İnflamatuvar sürecin başlangıcı, ya merkezi sinir sisteminden kaynaklanabilir ya da KBB'deki bozulma yoluyla sistemik dolaşımdan geçebilmektedir (57).

İnflamasyon, hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığın aktivasyonu ile dokuda yerleşik bulunan veya kanda dolaşan immünokompetan hücrelerden, bir dizi inflamatuvar aracılı ajanların üretilmesiyle karakterize bir mekanizmadır. Doğal öldürücü (NK) hücreler, granülositler (nötrofiller, eozinofiller, bazofiller ve mast hücreleri), monomiyelositik hücreler (monositler, makrofajlar ve mikrogliya), dendritik hücreler ve Toll like reseptörler (TLR) doğuştan gelen bağışıklığın aktivasyonunda rol oynar (58).

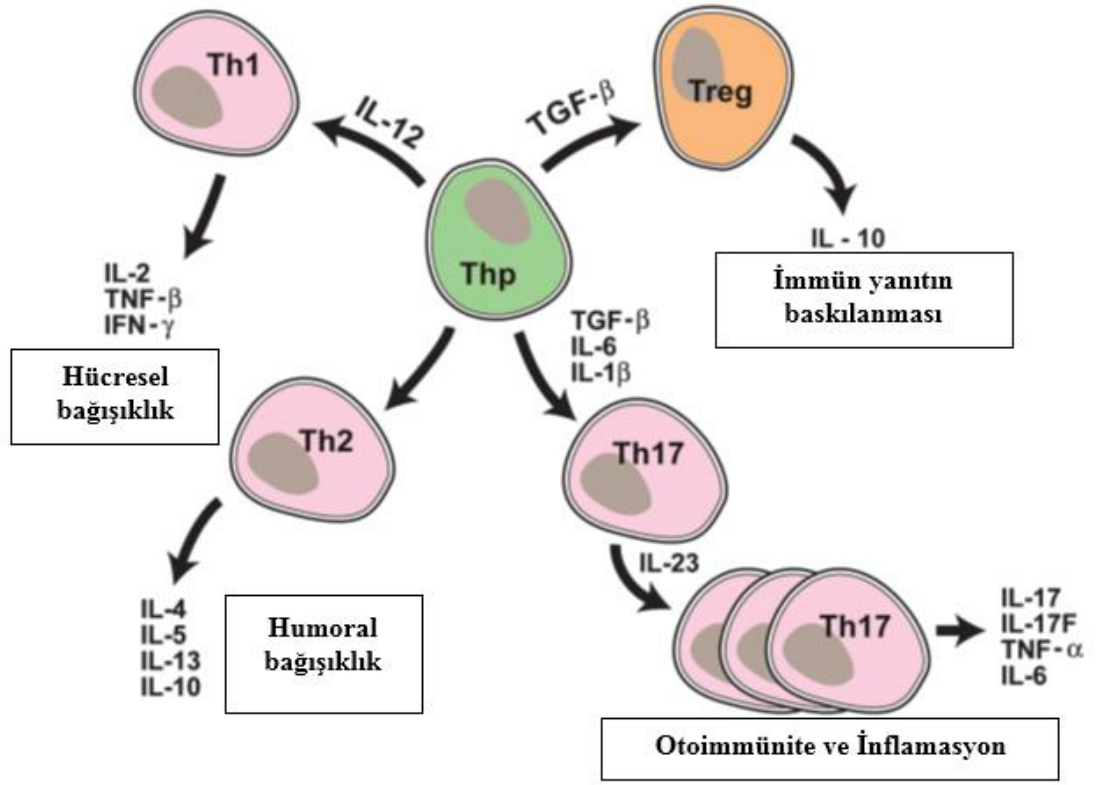
Birçok hayvan deneyinde epilepsideki akut nöbetlerin, glial aktivasyona ve inflamatuvar yanıtları düzenleyen transkripsiyon faktörlerinin ve sitokinlerin ekspresyonunun artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Status epileptikustan sonra, mikrogliyalarda bulunan Toll like reseptör (TLR) ailesinin üyeleri önemli ölçüde upregüle edilir ve böylelikle sitokinlerin, kemokinlerin, MHC sınıf I ve II'nin ve kostimülatör moleküllerin aktivasyonuna yol açar. Aktive edilmiş glia ve artmış sitokinler, nöbete bağlı hipokampal patolojiye katkıda bulunur. Bu patolojiler arasında nöronal yıkım, reaktif gliosis, nöronal dejenerasyon ve mossy fiberların filizlenmesi yer alır. Deneysel veriler nöbetin neden olduğu glial aktivasyonun ve pro-inflamatuvar sitokinlerin upregülasyonunun, glutamaterjik nörotransmisyonla etkileşime girerek doğrudan veya dolaylı olarak gen transkripsiyonunu aktive ettiğini göstermiştir. Böylelikle bu döngünün nöronal uyarılabilirliğe ve nöronal hasara yol açabileceğini kanıtlamıştır (59). Mikrogliyal hücrelerden salınan sitokinler astrositik fonksiyonu ve proliferasyonu etkiler. İnterferon gama, IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , MSCF düzeylerindeki artış astrogliosis ile beraber görülür. Bu sitokinlerin, astrositlerde bulunan glutamat reseptörlerini ve trasnportunu düzenleyerek glutamat

homeostazını yönettiği düşünülmektedir (59–61). Ekstrasellüler glutamat salınım sürecindeki bu bozukluk nöroeksitabileteye ve eksitotoksik nöronal hasara yol açar. Bu bulgular, mikroglia aktivasyonu ile beraber sitokinlerin artmasına neden olarak dolaylı yoldan glutamaterjik iletimi değiştirerek epileptogenezi uyarır (59).

Sitokinler, inflamasyon sırasında nöron ve glial hücreler tarafından üretilen ve inflamatuvar süreci yöneten proteinlerdir (57). Epileptik nöbetler, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin glial hücrelerden salınımına sebep olarak nöronlarda kalsiyum akışını ve glutamat konsantrasyonunu artırmaktadır. Glialara glutamat ve K⁺ alınımlı azalmakta ve kan beyin bariyerinde bozulma oluşmaktadır. Kan beyin bariyerindeki bozulma beyne albumin girişine ve lökosit infiltrasyonuna sebep olarak inflamatuvar sitokinlerin daha fazla salınmasına neden olur. Bu inflamatuvar yanıt nöronal hipereksitabiliteye ve nöbetlerin tekrarlanmasına, sonuç olarak refrakter epilepsi gelişimine neden olmaktadır (62). Epileptik nöbetler, nöronlarda (erken faz) ve vasküler endotel hücrelerinde (geç faz) COX-2'yi indüklemektedir. Endotel hücrelerinde mPGES-1 salınımını aktive etmektedir. Endotelyal PGE₂, glial EP₃ reseptörü aracılığıyla astrositlerden artmış glutamat salınımına neden olarak hipereksitabiliteye yol açarken, nöronal prostaglandinler ise nöronları nöbet oluşumundan koruyabilmektedir (62).

2.2.1. İnterlökin 17A (IL-17A)

CD4⁺T helper hücreleri, humoral ve hücrel bağışıklık yanıtlarını düzenleyen fonksiyonel alt gruplara bölünmüştür. T helper hücreleri, Th1 ve Th2 olmak üzere iki gruba ayrıldığı bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar Th17 adı verilen yeni bir hücre grubunun varlığını göstermektedir. Th1 hücreleri, IL-12 varlığında ortaya çıkar ve IL-2, IFN- γ ve TNF- β gibi hücre aracılı bağışıklığı yönlendiren faktörler salgılamaktadır. IL-4 varlığında ise T helper hücreleri Th2 hücrelerine farklılaşır ve IL-4, IL-5 ve IL-13'ün salgılanmasıyla humoral bir immün yanıtı aracılık etmektedir. Th17 hücreleri ise TGF- β , IL-6 ve IL-1 β varlığında ortaya çıkar ve inflamasyon ve otoimmünitede hayati bir rol oynar. IL-17 ailesi, IL-23 varlığında çoğalır. Bu hücreler, IL-17F, IL-22, IL-6 ve TNF α ' ya ek olarak IL-17 salgılamaktadır (63) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Th hücre farklılaşması (63).

IL-17 sitokin ailesi, Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D ve IL-17F ve Th2 hücreleri tarafından üretilen IL-17E sitokinlerinden oluşur. IL-17 sitokinleri, IL-17R-A, IL-17R-B, IL-17R-C, IL-17R-D ve IL-17R-E dahil olmak üzere IL-17 reseptörü (IL-17R) ailesi aracılığıyla sinyal iletir. Bu reseptörler, plazma zarındaki homodimerik veya heterodimerik alt birimlerden oluşur (64). Th17 hücrelerine ek olarak, çok çeşitli T hücreleri de IL-17A ve IL-17F üretir. Sitotoksik CD8⁺T hücreleri, $\gamma\delta$ T ($\gamma\delta$ -17) hücreleri, nötrofiller, monositler, doğal öldürücü hücreler ve lenfoid doku indükleyici (LTi) benzeri hücreler, epitel hücresi ve vasküler endotel hücresinin de IL-17A ve IL-17F ürettiği gösterilmiştir (65).

Th 17 hücreleri, kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminde beyin omurilik sıvısında saptanmıştır. Reaktif Th17 hücreleri, koroid pleksusun epitel hücreleri üzerinde C-C kemokin ligandı-20 ile etkileşime giren ve subaraknoid boşluğa geçişe yol açan C-C kemokin reseptörü-6'yı eksprese etmektedir. Th17 hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından SSS içinde yeniden aktive

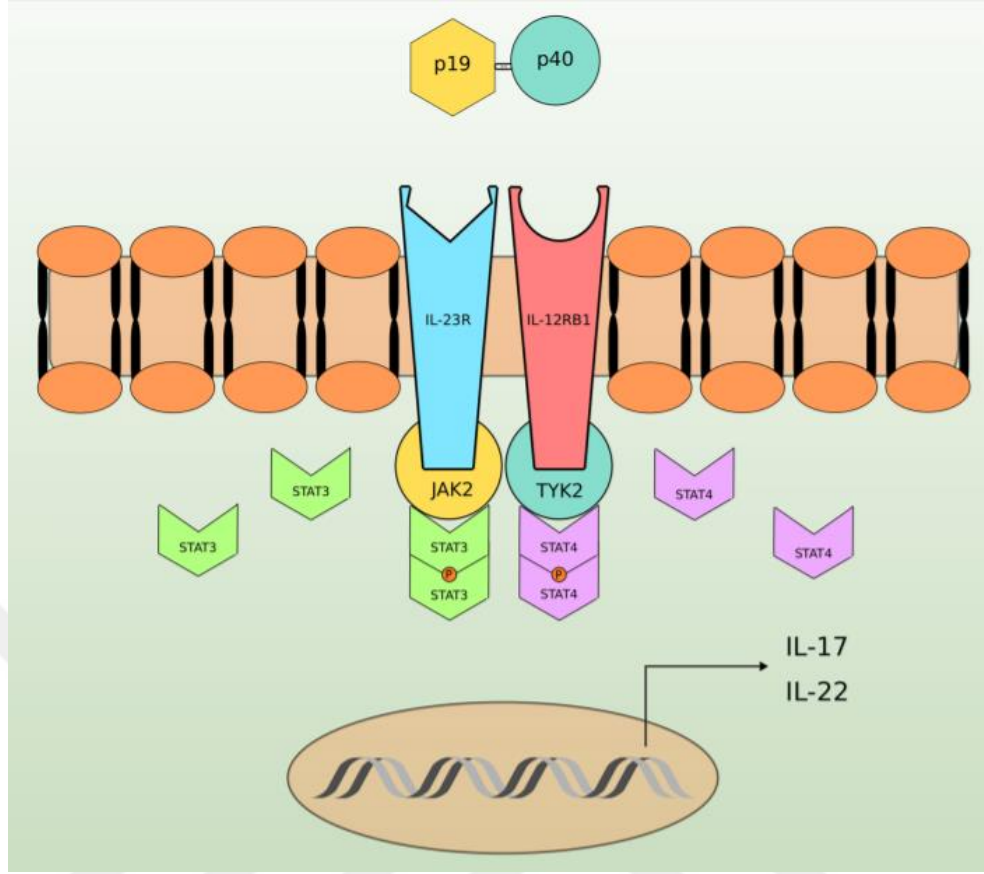
edilir. IL-17A dahil olmak üzere sitokinlerin bu aktive lenfositlerden salınması KBB endoteliumunu aktive eder. Bu aktivasyon lenfosit transmigrationunu daha da artırabilir (66).

Epilepsili hastalarda, interiktal ve postiktal dönemde plazma IL-17A seviyesinin anlamlı derecede yüksek bulunduğu çalışmalar mevcuttur (29). Hem periferik kanda hem de BOS'da yüksek bulunan IL-17A, nöbet şiddeti ile doğru orantılıdır. Bunun nedeni, IL-17A'nın proinflammatory sitokinlerin salınımını uyarak inflamasyonu devam ettirmesidir (67).

2.2.2. İnterlökin 23 (IL-23)

İnterlökin 23, p19 ve IL-12 ile paylaşılan ortak bir p40 alt biriminden oluşan heterodimerik bir sitokindir (68). Esas olarak aktive edilmiş makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından salgılanır. Keratinositler ve sinoviyositler dahil olmak üzere nonimmün hücreler tarafından da salgılanabilir. Peptidoglikanlar ve lipopolisakkaritler, sırasıyla Toll Like Reseptör (TLR) 4 ve TLR3'e bağlanarak IL-23'ü indükler. TLR9, TLR3 ve TLR7'nin de IL-23 indüksiyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (69).

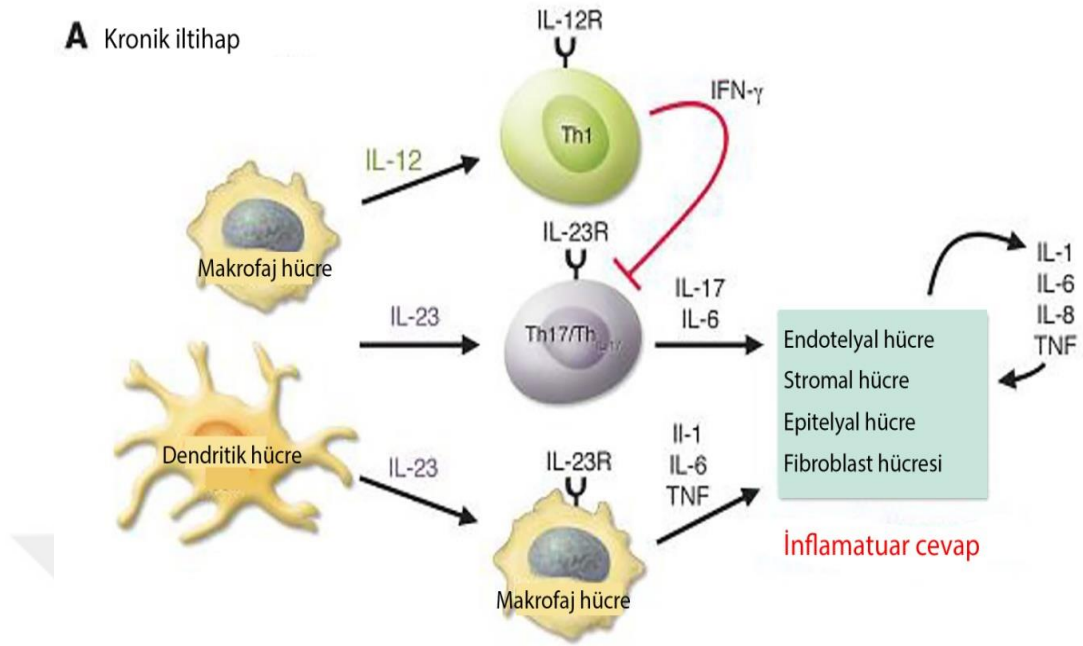
İnterlökin 23, sırasıyla p40 ve p19 alt birimlerine bağlanan IL-12p ve IL-23R proteinlerinden oluşan reseptör protein kompleksi tarafından tanınır. Bu tanıma sonrasında, aktive olan JAK-STAT mekanizması sitokinlerin transkripsiyonunu başlatır. İnterlökin-23, hafıza ve efektör T hücrelerini etkiler. Hafıza T hücrelerinin yüzeylerinde IL-23R eksprese edilir. Reseptörü aracılığıyla hafıza T hücrelerinin çoğalmasını ve IL-17 üretimini indükler (69) (Şekil 2.3). Hem Th-17'nin artmasını hem de Th17'yi uyarak IL-17, IL-17F, IL-22, IL-6 ve TNF α 'nın salınımını sağlar (63).



Şekil 2.3. IL-23 protein, reseptör ve sinyal iletimi (69).

IL-23, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi arasında köprü görevi gören önemli bir sitokindir. Th-1 hücrelerine etki ederek IFN- γ üretimini uyarır ve hücreyel bağışıklığı aktive eder. Ek olarak, NK hücrelerinin aktivasyonunda, T hücre proliferasyonunun artmasında ve antikor üretiminin düzenlenmesinde öncü bir rol oynar (70).

İnterlökin 23, psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, multipl skleroz veya romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkların gelişiminde rol oynayan anahtar proinflamatuvar bir sitokindir (71). Ayrıca, literatürde hashimoto tiroiditi, Sistemik Lupus Eritematozis (SLE), nörosifiliz, inflamatuvar miyopatide etkin rol oynadığı bildirilmiştir (72–74).

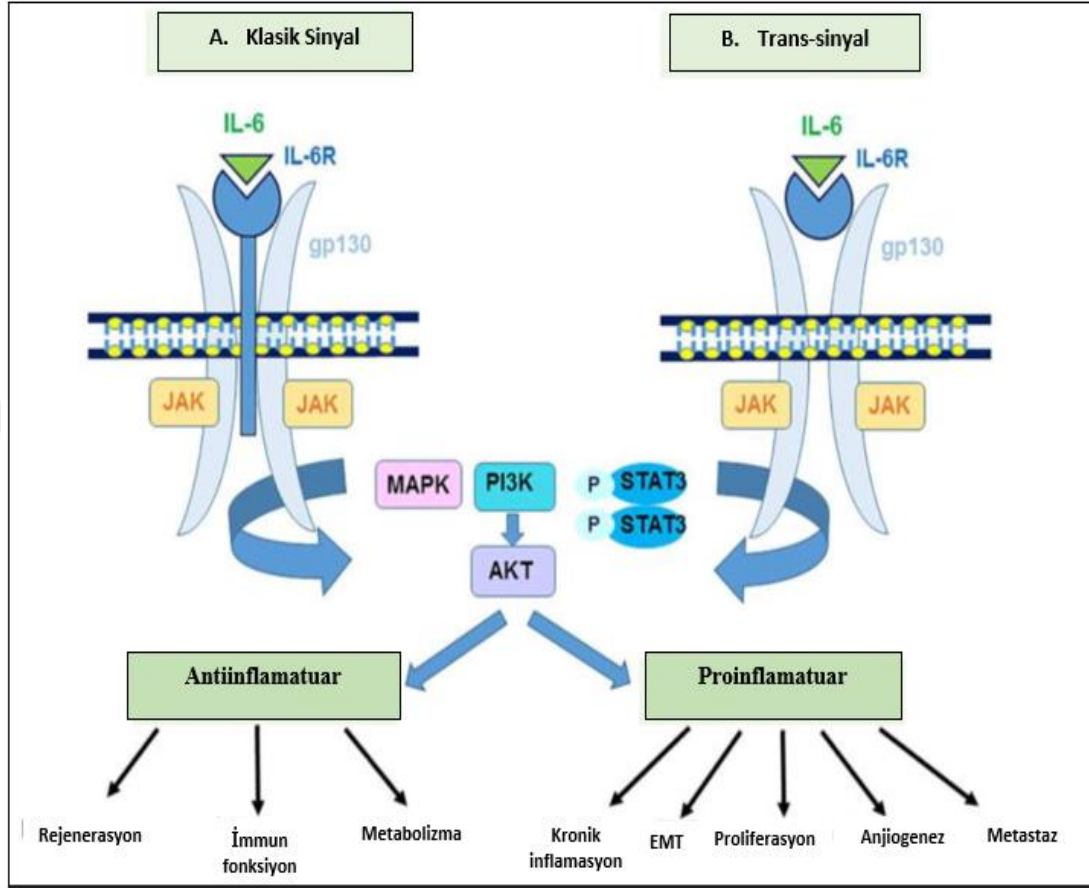


Şekil 2.4. Kronik İnflamasyonda IL-23/IL-17 aksı (75).

2.2.3. İnterlökin 6 (IL-6)

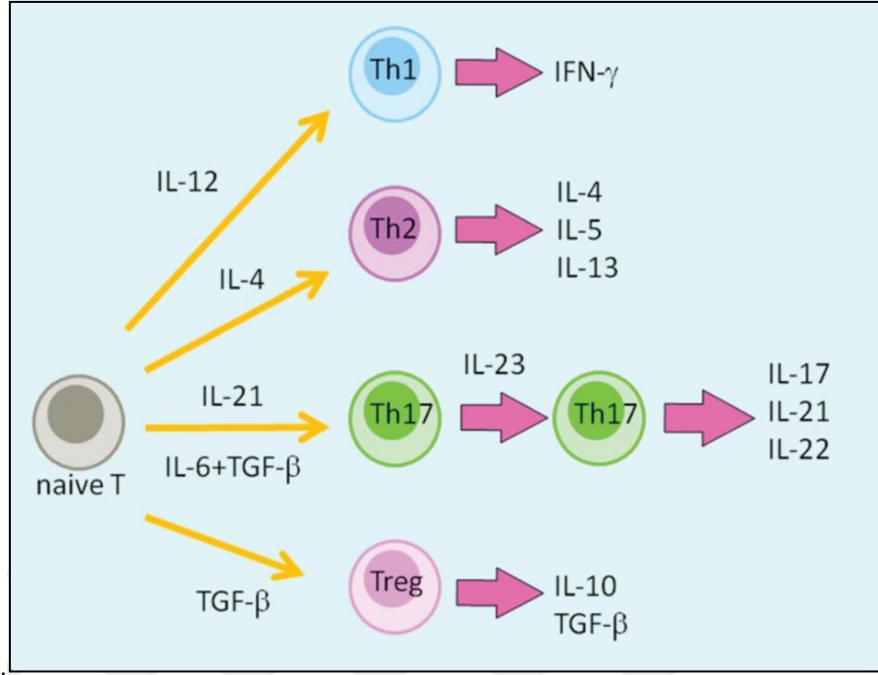
İnterlökin 6, T hücreleri, B hücreleri, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, mezangiyal hücreler, adipositler ve tümör hücreleri gibi hücreler tarafından üretilir. Çeşitli hücre tiplerini etkiler ve benzersiz reseptör sistemleri aracılığıyla çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir. IL-6, biyolojik aktivitelerini IL-6R (IL-6R α , gp80 veya CD126 olarak da bilinir) ve gp130 (ayrıca IL-6R β veya CD130 olarak da adlandırılır) olmak üzere iki molekül aracılığıyla uygular. IL-6R (IL-6 reseptörü) esas olarak T hücreleri, monositler, aktive edilmiş B hücreleri ve nötrofiller gibi hemopoietik hücrelerde eksprese edilir. IL-6, IL-6R'ye bağlandığında, gp130'un homodimerizasyonunu indükler. IL-6, IL-6R ve gp130 beraber yüksek afiniteli fonksiyonel bir reseptör kompleksi oluştururlar (76). IL-6, STAT3'ü klasik ve trans-sinyalleşme olmak üzere iki yolla etkinleştirir. Klasik sinyal, IL-6R α eksprese eden hücrelerde meydana gelir ve antiinflamatuvar molekülleri indükler. Öte yandan, gp130'u ifade eden tüm hücrelerde trans-sinyalleme mümkündür ve kronik inflamasyona neden olan proinflamatuvar sitokin indüksiyonuna neden olur. IL-6, sadece inflamasyona katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda DNA hasarı

onarımı, antioksidan savunma sistemi, proliferasyon, invazyon, metastaz, anjiyogenez ve metabolik yeniden şekillenmede önemli roller oynar (77) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. IL-6 klasik ve trans-sinyalleme yolları (77).

CD4⁺T helper hücreleri çeşitli sitokin araçları ile Th1, Th2 ve Th17'ye farklılaşır. İnterlökin 6, IL-4 ile indüklenen Th2 farklılaşmasını teşvik ederek IL-4, IL-5, IL-13 salınımını artırır. Öte yandan, IL-12 ile indüklenen Th1'i ve TGF- β ile indüklenen Treg farklılaşmasını inhibe eder (76). Farelerde yapılan in vitro çalışmalar, IL-6 ve TGF- β 'nın birlikte uyarılmasının, CD4⁺T hücrelerinden Th17 farklılaşması için gerekli olduğunu göstermiştir (76,78).



Şekil 2.6. CD4+ yardımcı T hücrelerinin farklılaşması (72).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, tek nöbet veya uzun süreli nöbetlerden sonra BOS'da ve plazmada IL-6 ve IL-1 reseptör antagonisti (IL1ra) düzeylerinde artış bildirilmiştir. Ek olarak, BOS ve serum IL-6 seviyelerinin nöbetin şiddeti ile ilişkili olduğu ve nöbetlerin sitokin salınımına neden olduğu belirtilmiştir. Nöbet sonrası IL-6 seviyesi, akut faz reaksiyonunun inflamatuvar parametreleri ile korelasyon göstermektedir (79,80).

2.2.4. İnterferon gamma (IFN- γ)

İnterferon gamma üretimi esas olarak doğal bağışıklıkta, doğal öldürücü (NK) ve doğal öldürücü T (NKT) hücreleri tarafından düzenlenir. IFN- γ 'nın ana üretim kaynakları adaptif immün yanıt sırasında CD8⁺ ve CD4⁺ T hücreleridir. Bu hücreler, IL-12, IL-15, IL-18 ve IL-21 gibi in situ üretilen interleokinler tarafından, antijen sunan hücreler (APC) tarafından ve kısmen pozitif geri besleme ile IFN- γ 'nın kendisi tarafından uyarılır. Bu salgılanan proinflamatuvar sitokinler, inflamasyonun olduğu hücrelerde veya tümör hücrelerinde, IFN- γ üreten hücrelerin reseptörlerine bağlanır. İnflame bir mikroçevrede sentezlenen proinflamatuvar sitokinler, IFN- γ üreten hücrelerin üzerindeki reseptörlerine bağlanarak bir takım transkripsiyon elemanlarının aktivasyonuna neden olurlar. Bu transkripsiyon elemanları arasında,

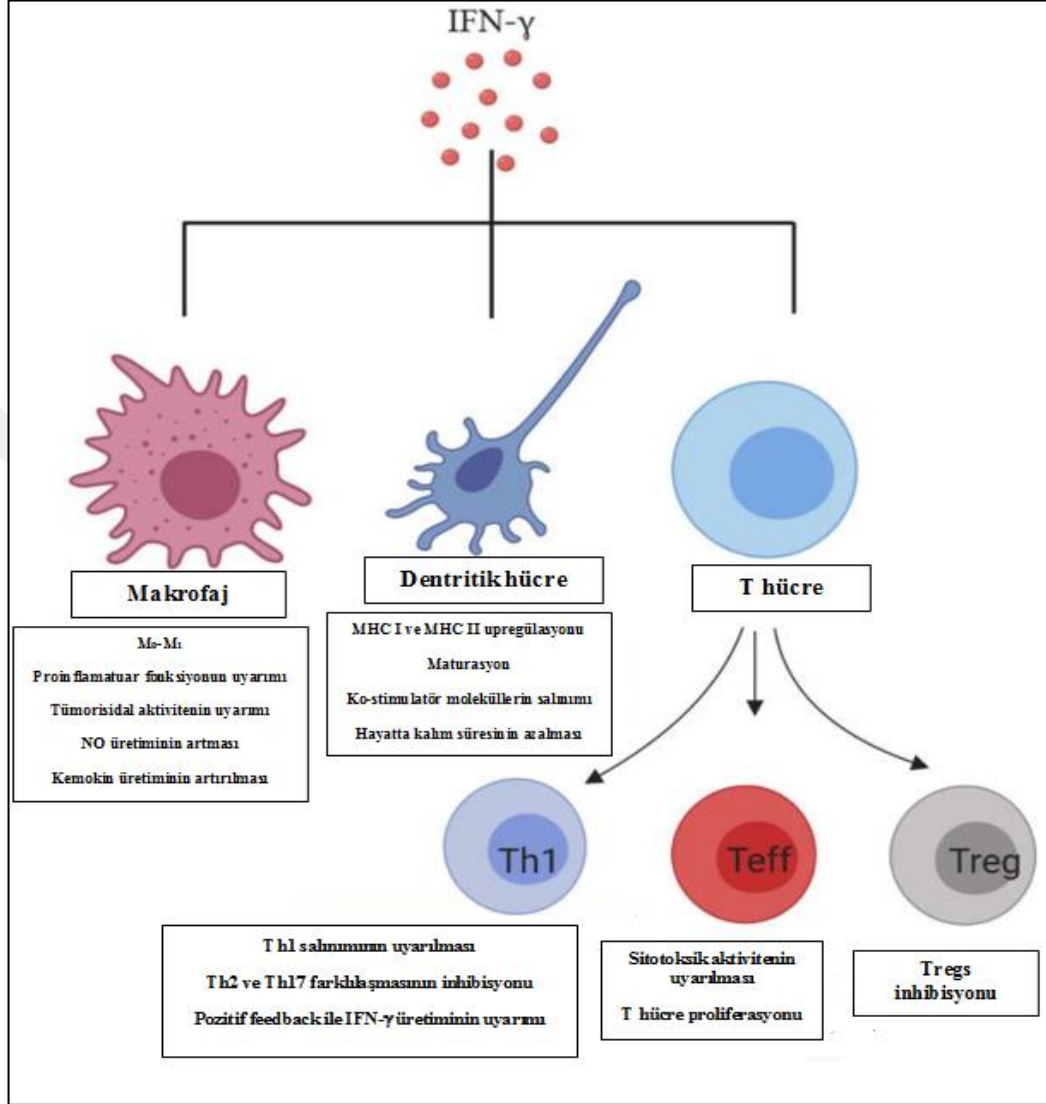
transkripsiyon ailesinin aktivatör ve ileti sinyal üyeleri bulunmaktadır (STAT ailesi olarak adlandırılır). Bu grupta STAT4 öne çıkmaktadır. Sinyal dönüştürücü üyeleri ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) ailesi, özellikle STAT4, T-box gibi transkripsiyon elemanlarının aktivasyonunu, transkripsiyon faktörü (T-bet), aktivatör protein 1 (AP-1)'i indükler (81).

IFN- γ transkripsiyonunu başlatan spesifik transkripsiyon faktörünün indüksiyon sinyaline ve hücre tipine bağlı olduğu görülmektedir. Örneğin, makrofajlar, dendritik hücreler ve B hücreleri gibi APC tarafından salgılanan bir interlökin olan IL-12, CD4⁺ T hücrelerinde STAT4'ün aktivasyonunu indükler. IL-12, Janus (JAK) ailesinden, yani JAK2 ve TYK2'den kinazlarının aktivitesini arttırmak için reseptörüne bağlanır. Bu, STAT4'ün fosforilasyonunu yönlendirir ve transkripsiyonel fonksiyonlarını harekete geçirir. Ayrıca STAT4, T-bet'in aktivasyonu yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak IFN- γ ekspresyonunu artırır. Ek olarak, Liaskou ve ark. düşük dozda IL-12'nin, düzenleyici CD8⁺ T hücrelerinde STAT4 fosforilasyonunu sağladığını, bunun da primer biliyer kolanjiti olan hastalarda IFN- γ üretimini uyardığını bildirmiştir. Aksine, T hücreleri üzerindeki T hücresi reseptörü veya NK hücrelerindeki NK hücresini aktive eden reseptör gibi hücre yüzeyi reseptörlerinin, mevcut antijenleri tanıdığı ve Src ailesinin tirozin kinazlarını aktive ettiği gösterilmiştir. Daha sonra, Src kinazlar mitojenle aktive olan protein kinazları (MAPK), çoğunlukla hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazları ve p38'i uyararak Fos ve Jun ifadesini daha da indükler. Ek olarak, bu transkripsiyon faktörleri IFN- γ ekspresyonunu artırır ve sentezini uyarır.

Salgılanan IFN- γ , bağışıklık tepkisini düzenlemek için çeşitli hücrelerde bulunan IFN- γ reseptörlerine bağlanır. Özellikle, APC'leri daha fazla IL-12 salgılaması için uyarır. Bu da IFN- γ 'nın yeniden aktivasyonunu tetikleyebilir. Bu, IFN- γ sentezinin pozitif geri besleme döngüsü olarak bilinir ve inflamasyonlarda saptanır (81).

IFN- γ , inflamasyonda CD4⁺ T hücrelerinin Th1, Th2 ve Th17 ye farklılaşması sırasında önemli bir rol üstlenir. Th1 hücreleri, IFN- γ 'nın ana kaynağıdır. IL-12, IL-2 ve IFN- γ gibi sitokinlerin salgılanmasının yanı sıra T-bet ifadesi ile tanımlanır. TBX21 geni tarafından kodlanan T-box ailesinin bir transkripsiyon faktörü olan T-bet, IFN- γ sentezinin önemli bir destekleyicisidir. T-

bet ekspresyon seviyesi, Th1 ve NK hücrelerinde IFN- γ üretimi ile ilişkilendirilmiştir (81).



Şekil 2.7. IFN- γ etki mekanizması (81).

Kan beyin bariyeri epitel ve endotel hücrelerinden oluşur. Merkezi sinir sistemi ile bağlantılı glial hücrelerin etkileri ile düzenlenir. Bu bariyer sıkı bağlantılardan oluşmaktadır. IFN- γ gibi inflamasyon belirteçlerinin artması kan beyin bariyerinin bozulmasına ve artmış geçirgenliğe neden olur. Bu da, IFN- γ nöroinflamasyonun neden olduğu epilepside önemli rol oynadığına işaret etmektedir (7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi ve Özellikleri

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde Eylül 2018-Haziran 2020 tarihleri arasında, idiyopatik epilepsi tanısı olan veya yeni tanı alan 0-18 yaş arasında 28 hasta ailelerinin izni alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hasta grubundan altı ay ara ile iki kez kan örneği alındı. Tanı aşamasında tedaviye başlamadan önce gerekli tetkikler uygulanırken araştırmamızda kullanılmak üzere 1 cc kan örneği ayrıldı ve çalışma tarihine kadar -80 °C'de saklandı. Böylelikle yeni tanı anında ve altıncı ay arasında inflamasyon düzeyinde artış olup olmadığına bakıldı.

Kontrol grubu, epilepsi dışı nedenlerle polikliniğe başvuran, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, enfeksiyon bulguları olmayan sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Bu grup 28 kişi olarak belirlendi. Öncesinde hastaların ailelerinden yazılı onam alındı. Tanıya yönelik tetkikler uygulanırken çalışmamız için 1 cc kan örneği ayrıldı ve çalışma tarihine kadar -80 °C'de saklandı.

Çalışmanın amacı idiyopatik epilepsili hastalardaki IL-6, IFN- γ , IL-17A ve IL-23 düzeylerini belirlemek ve bu sitokin düzeyleri ile idiyopatik epilepsi ve epilepsiye sekonder oluşan inflamasyon arasındaki ilişkiyi göstermek idi. Bu ilişkinin etkisinin primer epilepsiye mi yoksa epilepsiye sekonder oluşan inflamasyona mı bağlı olduğunu ortaya koymaktı. Olguların anamnezlerine bakılarak nöbetin başlangıç tipi ILAE 2017 sınıflamasına göre değerlendirildi. (Bu sınıflama nöbet anındaki ayrıntılı anamnezler ile alanında 8 yıl deneyimli çocuk nöroloji uzmanı (E.A.A.) ve 5. yıl pediatri asistanı (N.D.) tarafından tekrar sınıflandırıldı.) Tüm olgulardan kraniyal MRG bulgusu istendi. Normal olan olgular çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların nöbet sonrası ilk bir hafta içinde EEG bulguları elde edildi. İlaç tedavisi başladıktan sonra nöbet tekrarı bir hastada (n=1) oldu, 26 hastada (n=26) olmadı. Hiçbir olgu başlangıçta antiepileptik ilaç kullanmıyordu ve antiepileptik ilaç seçimi çift kör olarak gerçekleştirildi.

Diğer çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 0-18 yaş arasında olmak

2) Yenidoğan dönemi ve epileptik ensefolopatiler dışında, idiyopatik epilepsi tanısı almış olmak (Çocukluk çağı absans, çocukluk çağı oksipital ve benign rolandik epilepsi dahil edildi)

3) Eşlik eden diğer ilaç kullanımını gerektirecek bir sağlık sorununun olmaması veya başka bir ilaç kullanmıyor olmak

4) Status epileptikus öyküsü olmaması

5) Olguların yaşlıtlarına göre zihinsel ve motor gelişim geriliği olmaması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri :

1) Kranial MRG ve EEG çekimi yapılmamış hastalar

2) Elektriksel statusu olan hastalar

3) Epileptik ensefalopatili hastalar

4) Otoimmün hastalığı olanlar

5) Yenidoğan grubu hastalar

6) Serum alınma sırasında aktif enfeksiyonu olan veya yakın zamanda (1 hafta önce) enfeksiyon geçirmiş olan hastalar

7) Bilişsel ve motor gelişimi yaşlıtlarından geri olan veya özel eğitime ihtiyacı olan hastalar

8) Epileptik sınıflandırma için yetersiz derecede semiyoloji öyküsü olan hastalar

9) Hipoksik doğum öyküsü olanlar

10) Beraberinde başka bir nörolojik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Araç, Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri

Tüm hastaların anamnez formlarına demografik verileri kaydedildi. Olguların anamnezlerine bakılarak nöbetin başlangıç tipi ILAE 2017 sınıflamasına göre değerlendirildi. Tüm olgulardan kraniyal MRG bulgusu istendi. Normal olan olgular çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların nöbet sonrası ilk bir hafta içinde EEG bulguları elde edildi. Elektroensefalografi tetkiki Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda bulunan NihonKohden 64 kanallı digital EEG cihazı (Neurofax EEG-1200 Tokyo), uluslararası elektrot sistemi ile çekildi. EEG'ler Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında değerlendirildi.

Nöbet şiddeti, ulusal hastane nöbet şiddet skalasına (NHS3) göre değerlendirildi. NHS3, Chaltfont nöbet şiddet skalasının pratik bir versiyonudur. Chaltfont nöbet şiddet skalası, bilinç kaybı, aura, düşme veya objeleri elinden düşürme veya dökme, yaralanma, idrar inkontinansı, otomatizma, jeneralize nöbetler, nöbetin süresi, nöbetten sonra kendine gelme süresi, nöbetlerin yalnızca uykuda olup olmamasını içeren bir skarlama sistemidir. NHS3'te, elinden nesneleri düşürme ya da dökme kişinin düşmesi ile paralel olduğu için kriterlerden çıkarılmıştır. Ek olarak yalnızca uykuda olan nöbetler kriteri çıkarılmıştır. Böylelikle daha basit skarlama sistemi oluşmuştur. Bunlara ek olarak bazı düzenlemeler getirerek minimum 1 puan maksimum 27 puan olacak şekilde bir skarlama geliştirilmiştir. Eğer bir olgu iki ya da daha fazla nöbet tipine sahipse ayrı şekilde skarlama gerekmektedir. Fakat aynı tip nöbet birden fazla ise ayrı skarlama gerektirmez (82).

Tüm hastalardan ilk başvurularında ve altı ay sonraki kontrol döneminde IL-6, IFN- γ , IL-17A ve IL-23 düzeylerini değerlendirmek amacı ile venöz kan örnekleri alındı. Kontrol grubu olan kişilerden ilk başvurularında kan alındı. Alınan numuneler 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra, çalışılncaya kadar -80°C'de saklandı. IL-6, IFN- γ , IL17A ve IL-23, ölçümleri yapılmak üzere ayrılan serumlar oda sıcaklığında çözülerek aynı gün ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

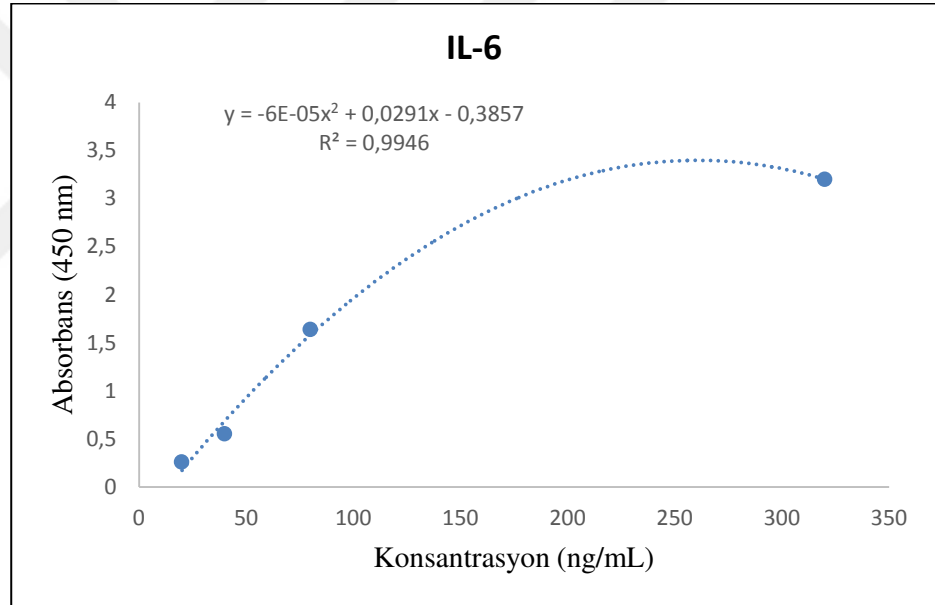
3.2.1 Human Interleukin 6 (IL-6) Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serumlarında IL-6 seviyeleri, YLBiont (Cat No: YLA0828HU, Wuhan, China) kiti üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile belirlendi.

Örneklerin ELISA pleytine aktarılması ve ölçüme hazırlanması:

- -80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- IL-6 standartları ve kontrolleri kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 μ L olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- Numunelerden 40 μ L alınarak pleyt kuyucuklarına transfer edildi. Ardından numunelerin üzerine 10 μ L IL-6 antikoru eklendi ve 50 μ L streptavidin-HRP eklendi.
- Pleytin üzeri kapatılarak 37°C'de çalkalayıcı üzerinde 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.

- Her bir kuyucuğa önce 50 µL Chromogen Solution A eklendi. Sonra her bir kuyucuğa 50 µL Chromogen Solution B eklendi.
- Pleyt, 37°C’de karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Her kuyucukta elde edilen absorbans değeri 540 nm dalga boyunda mikropleyt okuyucu spektrofotmetre (VERSA max, Molecular Devices, USA) ile analiz edilmiştir.
- Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi. IL-6 standart grafiği Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. IL-6 Standart Grafiği.

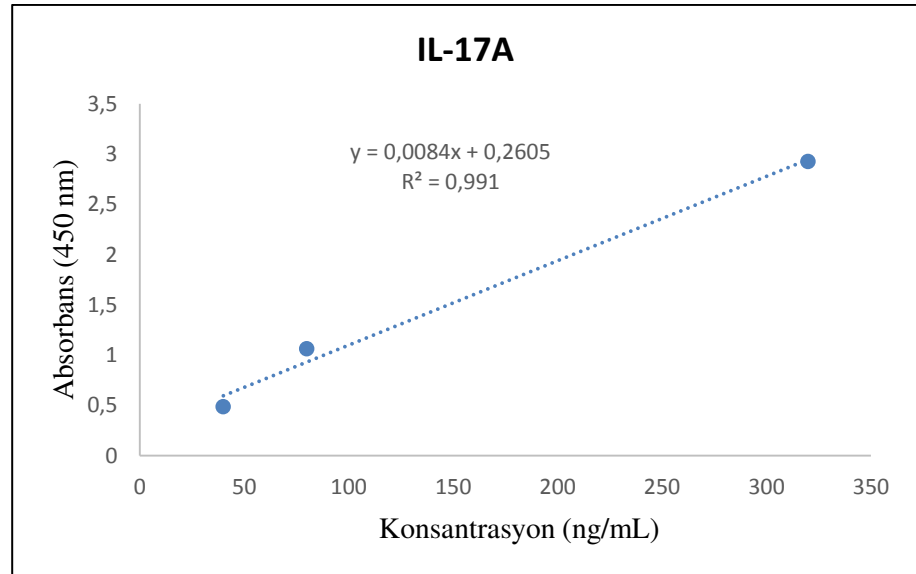
3.2.2 Human Interleukin 17A (IL-17A) Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serumlarında IL-17A seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (YLBiont, Cat No: YLA0675HU, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi.

Örneklerin ELISA pleytine aktarılması ve ölçüme hazırlanması:

- -80 °C’deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.

- IL-6 standartları ve kontrolleri kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- Numunelerden 40 µL alınarak pleyt kuyucuklarına transfer edildi. Ardından numunelerin üzerine 10 µL IL-6 antikoru eklendi ve 50 µL streptavidin-HRP eklendi.
- Pleytin üzeri kapatılarak 37°C’de çalkalayıcı üzerinde 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.
- Her bir kuyucuğa önce 50 µL Chromogen Solution A eklendi. Sonra her bir kuyucuğa 50 µL Chromogen Solution B eklendi.
- Pleyt, 37°C’de karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Her kuyucukta elde edilen absorbans değeri 540 nm dalga boyunda mikropleyt okuyucu spektrofotmetre (VERSA max, Molecular Devices, USA) ile analiz edilmiştir.
- Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi. IL-17A standart grafiği Şekil 3.2’de gösterilmiştir.

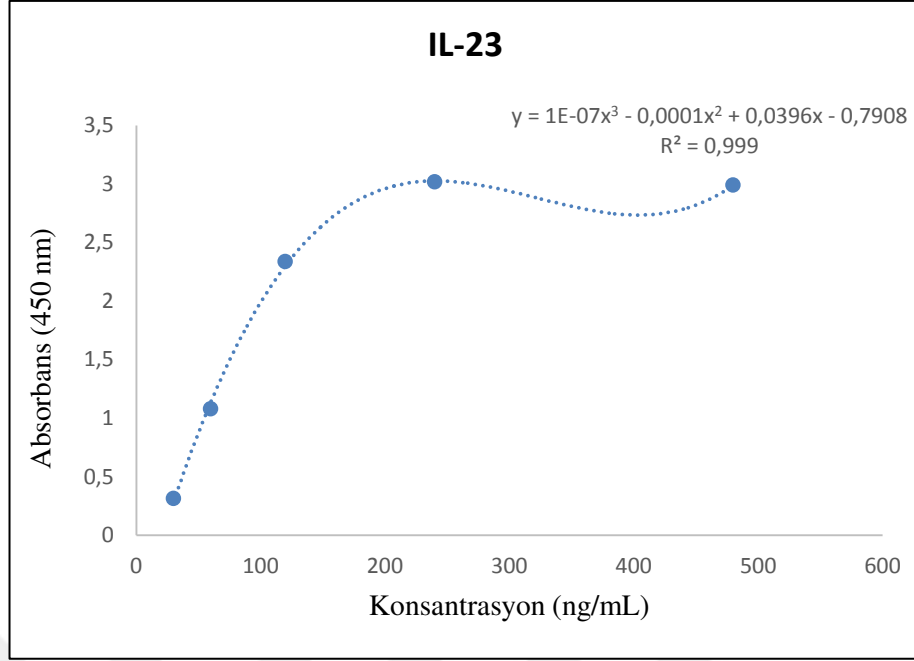


Şekil 3.2. IL-17A Standart Grafiği.

3.2.3 Human Interleukin 23 (IL-23) Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serumlarında IL-23 seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (YLBiont, Cat No: YLA0681HU, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi.

- Örneklerin ELISA pleytine aktarılması ve ölçüme hazırlanması:
- -80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- IL-6 standartları ve kontrolleri kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- Numunelerden 40 µL alınarak pleyt kuyucuklarına transfer edildi. Ardından numunelerin üzerine 10 µL IL-6 antikoru eklendi ve 50 µL streptavidin-HRP eklendi.
- Pleytin üzeri kapatılarak 37°C'de çalkalayıcı üzerinde 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.
- Her bir kuyucuğa önce 50 µL Chromogen Solution A eklendi. Sonra her bir kuyucuğa 50 µL Chromogen Solution B eklendi.
- Pleyt, 37°C'de karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Her kuyucukta elde edilen absorbands değeri 540 nm dalga boyunda mikrolept okuyucu spektrofotometre (VERSA max, Molecular Devices, USA) ile analiz edilmiştir.
- Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi. IL-23 standart grafiği Şekil 3.3 'te gösterilmiştir.



Şekil 3.3. IL-23 Standart Grafiği.

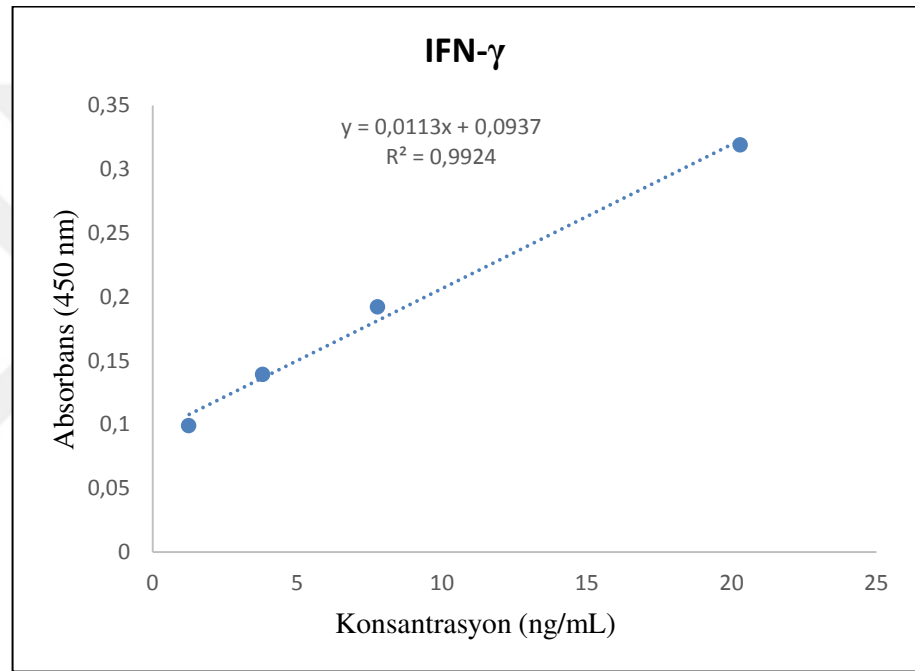
3.2.4 Human Interferon gamma (IFN- γ) Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serumlarında IFN- γ seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (DIAsource IFN- γ ELISA Kit, Cat No: KAP1231, Belgium) kullanılarak belirlendi.

Örneklerin ELISA pleytine aktarılması ve ölçüme hazırlanması:

- -80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- IFN- γ standartları ve kontrolleri kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 μ L olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- Numunelerden 50 μ L alınarak ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara transfer edildi.
- Sonra 50 μ L anti-IFN- γ HRP conjugate eklendi.
- Pleytin üzeri kapatılarak 18-28°C'de çalkalayıcı üzerinde 120 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında kuyucuklar yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı.
- Her bir kuyucuğa 100 μ L kromojenik solusyon(CHROME TMB) eklendi.
- Pleyt,18-28°C'de karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.

- Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 100 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Her kuyucukta elde edilen absorbans değeri 540 nm dalga boyunda mikropleyt okuyucu spektrofotmetre (VERSA max, Molecular Devices, USA) ile analiz edilmiştir.
- Sonuçlar IU/mL cinsinden verildi. IFN-γ standart grafiği Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 3.4. IFN-γ Standart Grafiği.

3.3. Etik Onay ve İzinler

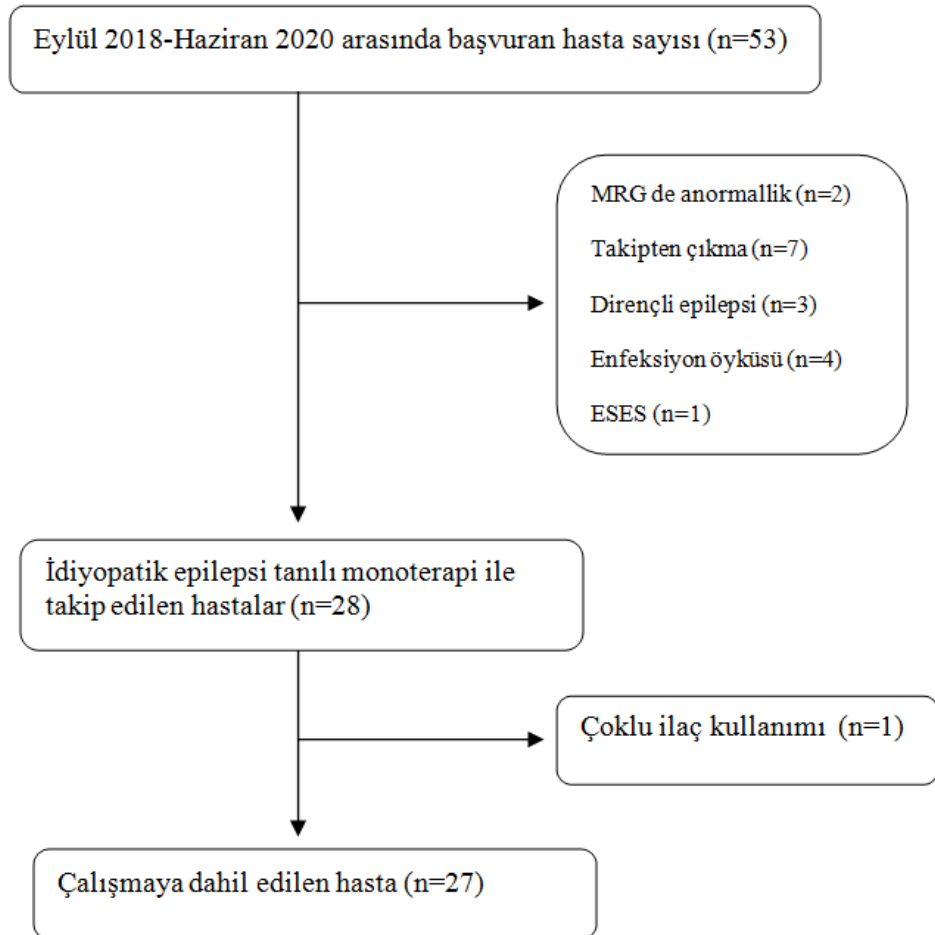
Çalışmamız, Eylül 2018 – Haziran 2020 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma için gerekli kitlerin finansmanı 8517 numaralı proje kapsamında Karadeniz Teknik Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından sağlandı. Etik onayı, prospektif, gözlemsel klinik çalışma şeklinde, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Dosya No: 2018/213).

3.4. İstatistiksel Analizler

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Bağımlı iki grup karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (paired t testi), sağlanmadığı koşulda Wilcoxon Testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım koşulu sağlandığında bağımsız gruplar T testi (indepent sample T testi) sağlanmadığı koşulda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ölçümsel değişkenlerin korelasyonunda Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya, Eylül 2018-Haziran 2020 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne nöbet nedeni ile başvuran ve yeni tanı alan 53 hasta dahil edildi. İki hastanın MRG'sinde anormallik, üç hastanın dirençli epilepsisi, dört hastanın enfeksiyon öyküsü ve bir hastanın EEG'sinde yavaş uykuda biyoelektrik statusla giden epilepsi/epileptik ensefalopati (ESES) mevcuttu. Yedi hasta başka merkezde takibine devam etti. Belirtilen dahil edilme kriterlerine göre çalışmaya, idiyopatik epilepsi tanısı almış ve ilaç başlanmamış 0-18 yaş arasında 28 hasta dahil edildi. Bir hasta izlemlerinde ikinci ilaç başlanması gerektiği için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 27 hasta dahil edildi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların dökümüne ait akış şeması.

İdiyopatik epilepsi tanısı alan 27 hastanın 12'si (%48,1) kız, 15'i (%51,9) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları $7,48 \pm 4,5$ yıl (1-15 yaş), ortanca değeri 7,00 idi. Soygeçmişlerinde hastaların 8'inde (n=8/27, %29,6) ailesinde epilepsi hikayesi varken, 19'unda (n=19/27, %70,4) ailesinde epilepsi hikayesi yoktu. Hastaların 2'sinde (n=2/27, %7,4) ailelerinde akraba evliliği öyküsü varken, 25'inde (n=25/27, %92,6) akraba evliliği öyküsü yoktu. Hastaların 16'sına (n=16/27, %59,3) antiepileptik tedavi olarak levetirasetam (LEV) başlanırken, 6'sına (n=6/27, %22,2) valproik asit (VPA), 1'ine (n=1/27, %3,7) okskarbazepin (OKBZ), 2'sine (n=2/27, %7,4) karbamazepin (KBZ), 2'sine (n=2/27, %7,4) fenobarbital (FNB) başlanmıştı. Hastaların 10'undan (n=10/27, %37) nöbet geçirdikten sonra ilk 24 saat içinde örnek ayrılırken, 17'sinden (n=17/27, %63) 24 saat sonrasında örnek ayrılmıştır. Hastaların başvuru anındaki bazı demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Verileri, İlaç Kullanımına Göre Dağılımı

Demografik Veriler	n=27	Oran %
Cinsiyet		
Kız	12	48,1
Erkek	15	51,9
Ailede Epilepsi Hikayesi		
Var	8	29,6
Yok	19	70,4
Ailede Akraba Evliliği		
Var	2	7,4
Yok	25	92,6
Yaş (yıl) (min-mak)	1-15	
Ortalama $\pm$ SS	$7,48 \pm 4,5$	
Ortanca	7,00	
İlaç Kullanımı		
LEV	16	59,3
VPA	6	22,2
OKBZ	1	3,7
KBZ	2	7,4
FNB	2	7,4
Tedavi Başlama Süresi		
<24 saat	10	37
>24 saat	17	63

LEV: Levatirasetam, VPA: Valproik asit, OKBZ: Okskarbazepin, KBZ: Karbamazepin, FNB: Fenobarbital,
Min: minimum, mak: maksimum

Hasta grubunun 12'si (%48,1) kız, 15'i (51,9) erkektir. Kontrol grubu 28 kişiden oluşmaktaydı ve 20'si (%71,4) erkek, 8'i (%28,6) kızdı. Yapılan analizde hasta grubunun yaş ortalamaları $7,48 \pm 4,5$ yıl (1-15) ve ortanca değeri 7,00 iken, kontrol grubunun yaş ortalamaları $8,18 \pm 4,67$ yıl (1-16) ve ortanca değeri 8,00 idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri

Demografik Veriler	Hasta (n=27)	Hasta (Oran)	Kontrol (n=28)	Kontrol (Oran)
Cinsiyet				
Kız	12	48,1	8	28,6
Erkek	15	51,9	20	71,4
Yaş (yıl) (min-mak)	1-15		1-16	
Ortalama $\pm$ SS	$7,48 \pm 4,5$		$8,18 \pm 4,67$	
Ortanca	7,00		8,00	

2017 ILAE sınıflamasına göre, 27 kişinin 19'unun nöbet tipi (%70,4) fokal, 8'i (%29,6) jeneralizeydi. Fokal nöbet tipine sahip 19 kişinin 12'si (%63,2) nonmotor bulgu gösterirken, 7'sinde(%36,8) motor bulgu görülmüştü. Jeneralize nöbet tipine sahip 8 kişinin 7'si(%87,5) motor bulgu gösterirken, sadece 1'i (%12,5) nonmotor bulgu göstermişti. Tüm hastalar (n=27, %100) tek bir antiepileptik ilaç kullanmaktaydı. Hastaların 2017 ILAE'ye göre nöbet semiyolojisi Tablo 4.3.'te gösterilmektedir.

Tablo 4.3. Hastaların Nöbet Semiyolojisi

Klinik Bulgular	n	P(%)
Epilepsi tipi		
Fokal	19	70,4
Jeneralize	8	29,6
Etiyoloji		
İdiyopatik	27	100
Nöbet tipleri		
Fokal		
Motor	7	35
Motor olmayan	13	65
Jeneralize		
Motor	7	87,5
Motor olmayan	1	12,5
İlaç tedavisi		
Monoterapi	27	100

Hastaların tanı anında bakılan serum IL-17A düzeyleri $134,86 \pm 72,91$ ng/mL, ortanca değeri 128,51 ng/mL iken, altıncı ay kontrolünde bakılan serum IL-17A düzeyleri $167,26 \pm 62,19$ ng/mL, ortanca 152,26 ng/mL idi ($p=0,001$). Hastaların tanı anında bakılan serum IL-23 düzeyleri $379,68 \pm 141,08$ ng/mL, ortanca değeri 360,80 ng/mL iken, altıncı ay kontrolünde bakılan serum IL-23 düzeyleri $325,64 \pm 95,43$ ng/mL, ortanca 339,72 ng/mL idi ($p=0,046$). Hastaların tanı anında bakılan serum IL-6 düzeyleri $77,51 \pm 77,68$ ng/mL, ortanca değeri 52,23 ng/mL iken, altıncı ay kontrolünde bakılan serum IL-6 düzeyleri $94,8 \pm 76,9$ ng/mL, ortanca 66,24 ng/mL idi ($p=0,020$). Hastaların tanı anında bakılan serum IFN- γ düzeyleri $1,91 \pm 1,53$ IU/mL, ortanca değeri 1,49 IU/mL iken, altıncı ay kontrolünde bakılan serum IFN- γ düzeyleri $1,56 \pm 1,37$ IU/mL, ortanca 1,14 IU/mL idi ($p=0,564$). Olguların IL-17A, IL-23, IL-6 ve IFN- γ düzeyleri için tanı anında ve altıncı ay arasındaki ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasını test etmek için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Analiz sonucunda IL-17A, IL-23 ve IL-6 düzeyleri için 0.ay ölçüm değerleriyle 6.ay ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,05$). IFN- γ düzeyleri için 0.ay ölçüm değerleriyle 6.ay ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığı anlaşılmaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların Tanı Sırasında ve Altı Ay Sonra Kontrol Dönemindeki İnterlökin Düzeyleri

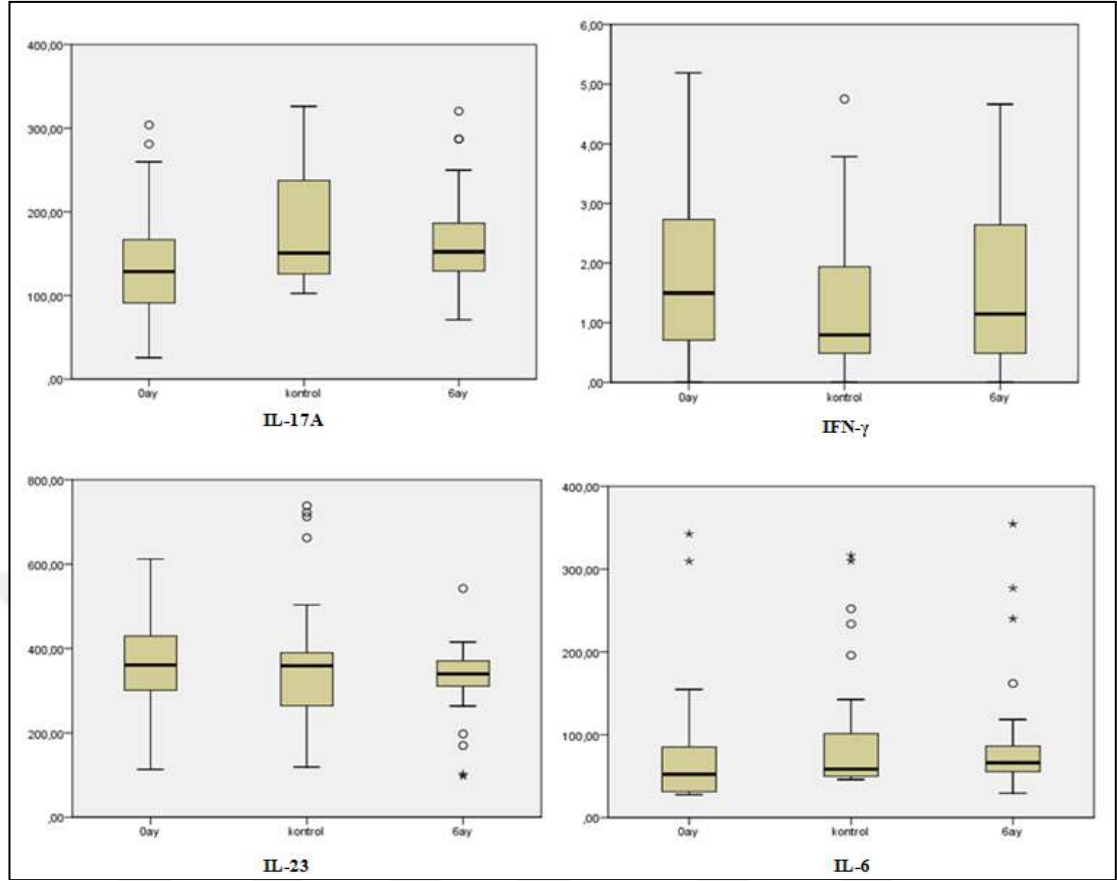
	Tanı anında (Ortalama±SD)	Altı ay sonraki Kontrol (Ortalama±SD)	p
IL-17A (ng/mL)			
(ortanca)	134,86±72,91	167,26±62,19	
(min-max)	128,51 25,606-303,849	152,26 70,857-320,390	0,001
IL-23 (ng/mL)			
(ortanca)	379,68±141,08	325,64±95,43	
(min-max)	360,80 113,074-612,384	339,72 97,594-542,431	0,046
IL-6 (ng/mL)			
(ortanca)	77,51±77,68	94,8±76,9	
(min-max)	52,23 27,539-342,574	66,24 29,542-354,601	0,020
IFN- γ (IU/mL)			
(ortanca)	1,91±1,53	1,56±1,37	
(min-max)	1,49 0,005-5,190	1,14 0,005-4,662	0,564

Hastaların tanı anında bakılan serum IL-17A düzeyleri 134,86±72,91 ng/mL, ortanca değeri 128,51 ng/mL iken, kontrol grubunun bakılan serum IL-17A düzeyleri 179,02±68,53 ng/mL, ortanca 150,72 ng/mL idi (p=0,043). Hastaların tanı anında bakılan serum IL-23 düzeyleri 379,68±141,08 ng/mL, ortanca değeri 360,80 ng/mL iken, kontrol grubunun bakılan serum IL-23 düzeyleri 361,52±173,99 ng/mL, ortanca 359,00 ng/mL idi (p=0,539). Hastaların tanı anında bakılan serum IL-6 düzeyleri 77,51±77,68 ng/mL, ortanca değeri 52,23 ng/mL iken, kontrol grubunun bakılan serum IL-6 düzeyleri 99,6 ±82,2 ng/mL, ortanca 58,53 ng/mL idi (p=0,077). Hastaların tanı anında bakılan serum IFN-γ düzeyleri 1,91±1,53 IU/mL, ortanca değeri 1,49 IU/mL iken, kontrol grubunun bakılan serum IFN-γ düzeyleri 1,31±1,20 IU/mL, ortanca 0,79 IU/mL idi (p=0,119). IL-17A, IL-23, IL-6 ve IFN-γ tanı anındaki ölçüm değerleri ile kontrol grubu ölçüm değerlerini karşılaştırılmasını test etmek için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analiz sonucunda 0.ay hasta grubu IL-17A ölçüm değerleriyle kontrol grubu IL-17A ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Hasta grubunun tanı anındaki IL-23, IL-6 ve IFN-γ ölçüm değerleriyle kontrol grubu IL-23, IL-6 ve IFN-γ ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0,05) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların Tanı Sırasındaki İnterlökin Düzeyleri ve Kontrol Grubunun İnterlökin Düzeyleri

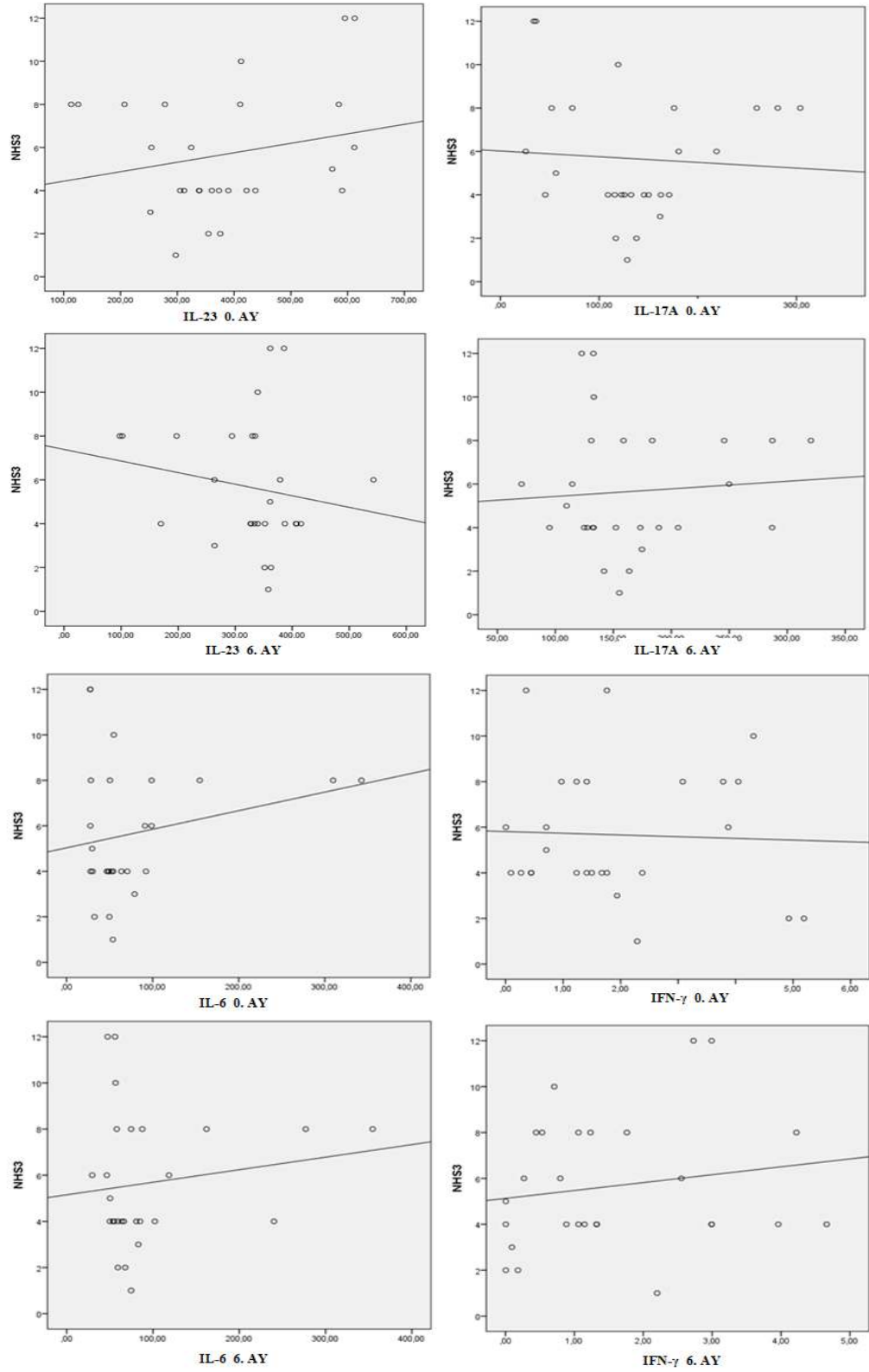
	Tanı anında (Ortalama±SD)	Kontrol Grubu (Ortalama±SD)	p
IL-17A (ng/mL)			
(ortanca)	134,86±72,91	179,02±68,53	0,043
(min-max)	128,51 25,606-303,849	150,72 102,403-326,298	
IL-23 (ng/mL)			
(ortanca)	379,68±141,08	361,52±173,99	0,539
(min-max)	360,80 113,074-612,384	359,00 118,963-738,440	
IL-6 (ng/mL)			
(ortanca)	77,51±77,68	99,6±82,2	0,077
(min-max)	52,23 27,539-342,574	58,53 46,009-316,494	
IFN-γ (IU/mL)			
(ortanca)	1,91±1,53	1,31±1,20	0,119
(min-max)	1,49 0,005-5,190	0,79 0,005-4,750	

Kontrol grubu ile hastaların tanı anındaki ve 6 ay sonraki sitokin düzeyleri karşılaştırıldı. Hastaların tanı anındaki ve 6 ay sonraki IL-17A ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük iken, tanı anındaki IL-23 ve IFN-γ düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Tanı Sırasında ve Altı Ay Sonra Kontrol Dönemindeki İnterlökin Düzeyleri, ○: aykırı değer; *: Kontrole kıyasla p <0,05

NHS3 skorunun, hastaların tanı anındaki IL-23 düzeyleri ile korelasyon katsayısı pozitif yönlü olup ($r=0,162$), p değeri 0,418 idi. Altıncı aydaki IL-23 düzeyleri ile korelasyon katsayısı negatif yönlü olup ($r=0,187$), p değeri 0,350 idi. NHS3 skorunun, hastaların tanı anındaki IL-17A düzeyleri ile korelasyon katsayısı negatif yönlü olup ($r=0,072$), p değeri 0,722 idi. Altıncı aydaki IL-17A düzeyleri ile korelasyon katsayısı negatif yönlü olup ($r=0,018$), p değeri 0,930 idi. NHS3 skorunun, hastaların tanı anındaki IL-6 düzeyleri ile korelasyon katsayısı pozitif yönlü olup ($r=0,043$), p değeri 0,830 idi. Altıncı aydaki IL-6 düzeyleri ile korelasyon katsayısı negatif yönlü olup ($r=0,051$), p değeri 0,799 idi. NHS3 skorunun, hastaların tanı anındaki IFN- γ düzeyleri ile korelasyon katsayısı negatif yönlü olup ($r=0,083$), p değeri 0,682 idi. Altıncı aydaki IFN- γ düzeyleri ile korelasyon katsayısı pozitif yönlü olup ($r=0,172$), p değeri 0,390 idi. NHS3 skoru ile IL-23, IL-17A, IL-6 ve IFN- γ düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı.



Şekil 4.3. NHS3 Skoru İle İnterlökinler Arasındaki İlişki

Nöbet geçirdikten sonra ilk 24 saat içinde tanı alıp tedavi başlanan olgular ile 24 saat dolduktan sonra tanı alıp tedavi başlanan olgular karşılaştırıldı. İlk 24 saat içinde tedavisi başlanan hastaların tanı anında serum IL-17A düzeyleri $128,96 \pm 85,29$ ng/mL, ortanca değeri 135,6 ng/mL iken, 6. ayda serum IL-17A düzeyleri $156,24 \pm 81,67$ ng/mL, ortanca 132,59 ng/mL idi ($p=0,203$). İlk 24 saat geçtikten sonra tanı alıp tedavi başlanan hastaların tanı anında serum IL-17A düzeyleri $138,34 \pm 67,18$ ng/mL, ortanca değeri 128,51 ng/mL iken, 6. ayda serum IL-17A düzeyleri $173,74 \pm 49,12$ ng/mL, ortanca değeri 163,72 ng/mL idi ($p=0,002$). İlk 24 saatte başvuran hastaların, tanı anında IL-23 düzeyleri $410,48 \pm 176,25$ ng/mL, ortanca değeri 387,96 iken, 6. ayda $338,77 \pm 123,63$, ortanca değeri 361,34 ng/mL idi ($p=0,285$). İlk 24 saat geçtikten sonra tanı alıp tedavi başlanan hastaların tanı anında serum IL-23 düzeyleri $361,57 \pm 118,02$ ng/mL, ortanca değeri 360,8 ng/mL iken, 6. ayda serum IL-23 düzeyleri $317,91 \pm 77,65$ ng/mL, ortanca değeri 339,51 ng/mL idi ($p=0,076$). İlk 24 saatte başvuran hastaların, tanı anında IL-6 düzeyleri $85,54 \pm 94,83$ ng/mL, ortanca değeri 58,86 ng/mL iken, 6. ayda serum IL-6 düzeyleri $102,02 \pm 107,06$ ng/mL, ortanca değeri 54,86 ng/mL idi ($p=0,767$). İlk 24 saat geçtikten sonra tanı alıp tedavi başlanan hastaların tanı anında serum IL-6 düzeyleri $72,8 \pm 68,44$ ng/mL, ortanca değeri 50,44 ng/mL iken, 6. ayda serum IL-6 düzeyleri $90,53 \pm 55,76$ ng/mL, ortanca değeri 74,62 ng/mL idi ($p=0,004$). İlk 24 saatte başvuran hastaların, tanı anında IFN- γ düzeyleri $1,63 \pm 1,39$ IU/mL, ortanca değeri 1,23 IU/mL iken, 6. ayda serum IFN- γ düzeyleri $1,77 \pm 1,08$ IU/mL, ortanca değeri 1,49 IU/mL idi ($p=0,822$). İlk 24 saat geçtikten sonra tanı alıp tedavi başlanan hastaların tanı anında serum IFN- γ düzeyleri $2,08 \pm 1,62$ IU/mL, ortanca değeri 1,67 IU/mL iken, 6. ayda serum IFN- γ düzeyleri $1,43 \pm 1,54$ IU/mL, ortanca değeri 0,88 IU/mL 0,327 idi ($p=0,327$). IL-17A ve IL-6 düzeylerinin tanı anı ve 6.ay ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasını test etmek için Wilcoxon testi kullanıldı. IL-23 ve IFN- γ düzeylerinin tanı anı ve 6.ay arasındaki ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasını test etmek için Paired Sample T testi kullanıldı. İlk 24 saatte başvuran olgularda inflamatuvar belirteçler açısından tanı anı ve 6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İlk 24 saatten sonra başvuran hastalarda ise IL-17A ve IL-6 seviyelerinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların Nöbet Sürelerine Göre Tanı Sırasındaki ve Altı Ay Sonraki İnterlökin Düzeyleri

		0. ay	6.ay	p
IL-17A (ng/mL)	<24 saat başvuru (Ortalama±SD)	128,96±85,29	156,24±81,67	0,203
	(ortanca)	135,60	132,59	
	(min-max)	33,758-281,046	70,857-320,390	
	>24 saat başvuru (Ortalama±SD)	138,34±67,18	173,74±49,12	0,002
	(ortanca)	128,51	163,72	
	(min-max)	25,606-303,849	114,573-287,190	
IL-23 (ng/mL)	<24 saat başvuru (Ortalama±SD)	410,48±176,25	338,77±123,63	0,285
	(ortanca)	387,96	361,34	
	(min-max)	113,074-612,384	102,114-542,431	
	>24 saat başvuru (Ortalama±SD)	361,57±118,02	317,91±77,65	0,076
	(ortanca)	360,8	339,51	
	(min-max)	125,510-611,820	97,594-407,568	
IL-6 (ng/mL)	<24 saat başvuru (Ortalama±SD)	85,54±94,83	102,02±107,06	0,767
	(ortanca)	58,86	54,86	
	(min-max)	27,569-342,574	29,542-354,601	
	>24 saat başvuru (Ortalama±SD)	72,8±68,44	90,53±55,76	0,004
	(ortanca)	50,44	74,62	
	(min-max)	27,647-309,688	46,485-277,069	
IFN-γ (IU/mL)	<24 saat başvuru (Ortalama±SD)	1,63±1,39	1,77±1,08	0,822
	(ortanca)	1,23	1,49	
	(min-max)	0,268-4,047	0,005-2,993	
	>24 saat başvuru (Ortalama±SD)	2,08±1,62	1,43±1,54	0,327
	(ortanca)	1,67	0,88	
	(min-max)	0,005-5,190	0,005-4,662	

Levetirasetam tedavisi başlanan hastaların tanı anında serum IL-17A düzeyleri 142,466±74,35 ng/mL, ortanca değeri 141,27 ng/mL iken, 6. ayda serum IL-17A düzeyleri 181,67±57,61 ng/mL, ortanca 166,02 ng/mL idi (p=0,006). Diğer antiepileptik tedavilerin başlandığı hastaların ise tanı anında serum IL-17A düzeyleri 123,82±72,83 ng/mL, ortanca değeri 116,93 ng/mL iken, 6. ayda serum IL-17A düzeyleri 361,52±173,99 ng/mL, ortanca 359,00 ng/mL idi (p=0,075). Levetirasetam alan olguların tanı anında ve 6. aydaki değerleri ile levetirasetam dışı antiepileptik tedavi alan olgular karşılaştırıldığında; IL-17A değerinin, diğer ilaçları kullanan olgularda daha az yükseldiği ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı

sonucuna ulaşıldı. Levetirasetam tedavisi başlanan hastaların tanı anında serum IL-23 düzeyleri $363,89 \pm 140,69$ ng/mL, ortanca değeri 331,71 ng/mL iken, 6. ayda serum IL-23 düzeyleri $314,07 \pm 91,26$ ng/mL, ortanca 343,49 ng/mL idi ($p=0,408$). Diğer antiepileptik tedavilerin başlandığı hastaların ise tanı anında serum IL-23 düzeyleri $402,66 \pm 145,19$ ng/mL, ortanca değeri 410,75 ng/mL iken, 6. ayda serum IL-23 düzeyleri $342,45 \pm 103,24$ ng/mL, ortanca 339,72 ng/mL idi ($p=0,041$). Levetirasetam tedavisi başlanan hastaların tanı anında serum IL-6 düzeyleri $79,55 \pm 70,33$ ng/mL, ortanca değeri 53,90 ng/mL iken, 6. ayda serum IL-6 düzeyleri $101,68 \pm 68,23$ ng/mL, ortanca 77,69 ng/mL idi ($p=0,098$). Diğer antiepileptik tedavilerin başlandığı hastaların ise tanı anında bakılan serum IL-6 düzeyleri $74,5 \pm 90,85$ ng/mL, ortanca değeri 49,8 ng/mL iken, 6. ayda serum IL-6 düzeyleri $84,77 \pm 90,57$ ng/mL, ortanca 58,06 ng/mL idi ($p=0,074$). Her iki grupta, IL-6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Levetirasetam tedavisi başlanan hastaların tanı anında serum IFN- γ düzeyleri $1,23 \pm 0,84$ IU/mL, ortanca değeri 1,32 IU/mL iken, 6. ayda serum IFN- γ düzeyleri $2 \pm 1,5$ IU/mL, ortanca 1,76 IU/mL idi ($p=0,113$). Diğer antiepileptik tedavilerin başlandığı hastaların ise tanı anında serum IFN- γ düzeyleri $2,91 \pm 1,79$ IU/mL, ortanca değeri 3,78 IU/mL iken, 6. ayda serum IFN- γ düzeyleri $0,9 \pm 0,87$ IU/mL, ortanca 0,79 IU/mL idi ($p=0,013$). IL-17A, IL-23 ve IL-6 düzeylerinin levetirasetam alan ve diğer antiepileptik tedaviler alan grubun ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasını test etmek için Wilcoxon testi kullanıldı. IFN- γ düzeylerinin levetirasetam alan ve diğer antiepileptik tedaviler alan grubun ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasını test etmek için Paired Sample T testi kullanıldı. Levetirasetam almayan olgularda alanlara göre, IFN- γ düzeyinin daha çok düştüğü ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Levetirasetam alan olgularda IFN- γ düzeyi yükselmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların İlaç Kullanımına Göre Tanı Sırasındaki ve Altı Ay Sonraki İnterlökin Düzeyleri

		0. ay	6.ay	p
IL-17A (ng/mL)	LEV alan (n=16) (Ortalama±SD) (ortanca)	142,466±74,35 141,27	181,67±57,61 166,02	0,006
	LEV almayan (n=11) (Ortalama±SD) (ortanca)	123,82±72,83 116,93	361,52±173,99 359,00	0,075
IL-23 (ng/mL)	LEV alan (n=16) (Ortalama±SD) (ortanca)	363,89±140,69 331,71	314,07±91,26 343,49	0,408
	LEV almayan (n=11) (Ortalama±SD) (ortanca)	402,66±145,19 410,75	342,45±103,24 339,72	0,041
IL-6 (ng/mL)	LEV alan (n=16) (Ortalama±SD) (ortanca)	79,55±70,33 53,90	101,68±68,23 77,69	0,098
	LEV almayan (n=11) (Ortalama±SD) (ortanca)	74,5±90,85 49,8	84,77±90,57 58,06	0,074
IFN-γ (IU/mL)	LEV alan (n=16) (Ortalama±SD) (ortanca)	1,23±0,84 1,32	2±1,5 1,76	0,113
	LEV almayan (n=11) (Ortalama±SD) (ortanca)	2,91±1,79 3,78	0,9±0,87 0,79	0,013

Altı aylık izlem sonrası levetirasetam tedavisi alan ve diğer tedavileri alan hastaların IL-17A, IL-23, düzeylerindeki değişiklik karşılaştırıldığında IL-17A, IL-23, IL-6 ve IFN-γ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi.

5. TARTIŞMA

İdiyopatik jeneralize epilepsiler, tüm epilepsilerin %15-20'sini oluşturmaktadır (36). İdiyopatik parsiyel epilepsiler ise tüm epilepsilerin %20'sini ve parsiyel epilepsilerin ise yarısını oluşturmaktadır (49). Birçok idiyopatik parsiyel epilepsi ilerleyen yaşlarda spontan olarak sonlanma eğilimindedir. Radyolojik görüntülemeler normal olarak beklenir. Literatürde en son ILAE-2017 sınıflaması yapılarak, nöbetlerin, kranial görüntüleme, genomik teknolojiler ve moleküler biyolojideki gelişmeler göz önüne alındığında, bilimsel temelli bir sınıflandırma ile hareket edilmesi önerilmektedir. ILAE-2017 nöbet sınıflandırması daha önce diğer sistemlere göre kategorize edilemeyen nöbetleri de sınıflandırmaktadır. Hem nöbet hem de epilepsi sınıflandırılır (83). Çalışmamızda idiyopatik epilepsi tanısı alan 27 olgu, ILAE-2017 nöbet sınıflamasına göre sınıflandırılmıştır.

Sitokinler, inflamasyon cevabının mediatörleri olup immün sistem hücrelerinin aktivasyonu, büyümesi ve gelişmesindeki düzenleyici sistemde rol alan çözünebilir proteinlerdir. Nöbetlerin sitokin sentezini nasıl tetiklediği hala tam olarak bilinmemektedir. Sitokinlerin üretimindeki fazlalık ya da disregülasyon nöronların dejenerasyonuna neden olarak nöbetleri indükleyebilir. Nöbetin kendisi kan beyin bariyerinden proteinlerin ektravazasyonunda rol oynar. Glial hücrelerde nöbet esnasında glutamat salınımı ile sitokinler aktive olur (42). Son yıllarda genel popülasyona oranla epilepsili olgularda gerek humoral gerek hücrel immünitede fonksiyonel bozukluk olduğu bildirilmiştir (42,84). Çalışmamızın amacı idiyopatik epilepsili hastalardaki IL-6, IFN- γ , IL-17A ve IL-23 düzeylerini belirlemek ve bu sitokin düzeyleri ile idiyopatik epilepsi ve epilepsiye sekonder oluşan enflamasyon arasındaki ilişkiyi göstermek idi. Bu ilişkinin etkisinin primer epilepsinin oluşturmuş olduğu inflamasyona mı yoksa epilepsiye sekonder oluşan inflamasyona mı bağlı olduğunu ortaya koymaktı.

Çalışmamızda idiyopatik epilepsi tanısı alan 27 olgu kontrol grubu ile değerlendirilmiştir. İlaç öncesinde bazal olarak alınan IL-17A değerleri, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,043$). Böylelikle, yeni başlayan ve komplike olmayan epilepsilerde bazal inflamatuvar belirteçlerin başlangıçta yüksek olmadığı gösterilmiştir. Bu bulgular, inflamatuvar sürecin nöbetlere bağlı doku hasarı ile daha çok ilişkili olduğu varsayımını düşündürmektedir.

Çalışma grubumuza kranial MR görüntülemesinde, anormallik olan, enfeksiyon öyküsü olan, status epileptikus öyküsü olan hastalar alınmadı. Çalışmamızda nöbetler, 19/27'si (%70.4) fokal başlangıçlı, 8/27'si (%29.6) ise jeneralize başlangıçlı olarak sınıflandırılmış olup, fokal başlangıçlı olanların 10/19'unda (%52,6) farkındalık korunmuş olduğu görülmüştür. Nöbet süreleri 5 saniye ile 600 saniye arasında sürmektedir. Status geçiren olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Status, komplike ilaç kullanımı, nöbet tekrarı (yalnızca bir hastada nöbet tekrarı oldu, n=1/27) gibi sekonder inflamasyon yapıcı etkilere kaçınılmasına özen gösterilmiştir. Buna rağmen, olgulardan, 6 ay sonra alınan IL-17A ve IL-6 düzeylerinde tanı anında bakılanlara göre artış saptanmıştır (IL-17A p=0,001, IL-6 p=0,020). Çalışmamızda, özellikle riskli olmayan gruptaki olgular seçilerek, çoklu ilaç kullanılmayan olgular olmasına veya başka hastalık ile komplike olmaması esas alınmıştır. Epileptik ensefalopatiler, ciddi oranda bilişsel ve davranışsal sorunlara yol açmaktadır (80). Bu çalışmada, epileptik ensefalopatili olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Zira, bu yıkıcı sendromların kendileri de birçok inflamatuvar süreci tetikleyebilir. Buna West sendromu örnek verilebilir. West sendromu için yapısal veya metabolik nedenlerden, genetik ve bilinmeyen nedenlere kadar birçok etyolojik faktör sorumlu olabilir (35,85–89). Bu nedenle, ACTH tedavisi ilk aşamada önemlidir (85). Çalışmamızda, inflamasyonun ön planda olduğu West sendromu gibi olgular çalışma dışı bırakılarak nispeten homojen bir hasta grubu oluşturulmaya çalışılmıştır.

Ye Wang ve arkadaşlarının (ark) yaptığı çalışmada, 14 adet sitokin arasında 4 bağımsız biyomarkerın altını özellikle çizmişlerdir. Bunları, IL-6, IL-17A, IFN- γ ve IFN- γ 3 olarak ifade etmişlerdir (90). Pern host ve ark., ayrıca IL-8'i çalışmışlardır (90,91). Biz IL-23'ü, IL-17 yolağında olduğu için çalışmaya dahil ettik. Literatürle benzer şekilde, bu çalışmada, IL-17A ve IL-6, primer biyomarker olarak öne çıkmaktadır. IL-23 ise literatür ile benzer olmayıp belirgin bir yükseklik gösterilemedi.

Öte yandan, Rahman ve ark. invitro olarak IFN- γ , IL-17A veya zonulinin kan beyin bariyerinin ve intestinal epitelyal bariyerin geçirgenliğini artırdığını göstermişlerdir. Böylelikle barsak beyin yolağı açısından farklı bir tartışmayı açmışlardır. Özellikle intestinal floradaki yüksekliklerinin epilepsi gibi

nöroinflamatuvar hastalıklarda da olası bir neden olabileceklerini öne sürmüşlerdir (7). Bu açıdan, bu inflamatuvar markerların bizim çalışmamız gibi çalışmalarla gösterilmesi ve bu spekülasyonların aydınlatılmasında faydalı olacaktır.

Literatürde 1934 olguyu içeren de Vries ve ark. nın yapmış olduğu 66 makalenin sistematik analizinde, epilepsili hastalarda IL-6 ve IL-17 düzeylerinin beyin dokusunda arttığı bildirilmiştir (80). Aynı şekilde, çalışmamızda da serum IL-17A ve IL-6 düzeylerinin başlangıç seviyesine göre 6. ayındaki kontrollerinde arttığı gösterilmiştir. IL-17A ve IL-6'nın başlangıçta kontrol grubuna göre yüksek olmadığı halde, 6 ay devam eden hastalık sürecinde, nöbet tekrarı olmasa bile, yükseldiğini göstermek mümkün olmuştur. Bu da ilk nöbet anının primer genetik faktörlere bağlı olarak tetiklendiğini, sonrasında ise inflamatuvar süreçlerin gündeme gelerek epileptogenez patogenezinin katkıda bulunduğunu göstermektedir.

IL-6 pleiotropik bir sitokindir. Multipl skleroz, travma, menenjit gibi birçok nörolojik bozuklukta IL-6 salınımı artmaktadır. Öte yandan sıçan beyin kültürlerinde IL-6'nın nöroprotektif etkisi de gösterilmiştir (92,93). Klinik çalışmalarda, gerek fokal, gerekse sekonder jeneralize epilepsilerde, IL-6 düzeyinin arttığı bildirilmiştir (79,92,94,95). En az 5 yıllık epilepsi geçmişi ile takip edilen olguların içerildiği, aylık ortalama nöbet frekansı $13 \pm 16,27$ olan bir çalışmada, IL-6 düzeyinin postiktal 12. saatte yüksek olduğu gösterilmiştir (92). Nöbet şiddetini değerlendirmek için NHS3 skorlaması kullanıldığında IL-6, IL-8 ve IL-17A'nın önemli biyomarkerlar olduğu ifade edilmiştir (90). Nöbet şiddeti fazla olan olgularda doku hasarına bağlı inflamatuvar sitokinlerin düzeyinin artması beklenen bir bulgudur. Bu çalışmayı yapmamızdaki amaçlardan birisi de özellikle ciddi olmayan epileptogenezin, IL-6 düzeylerinde etkili olup olmadığını araştırmaktır. Olgularımızda, IL6 düzeyleri, 6. ayda, tanı anına göre artmış idi ($p=0,02$). Oysa, başlangıçta kontrol grubuna göre yüksek değildi. Bu da yine, sekonder inflamasyon sürecinin etkili olduğunu gösteren bir sonuçtur.

Çalışmamızda, bir diğer değerlendirilen parametre IFN- γ idi. Hasta grubunun ortalama IFN- γ düzeyi kontrol grubuna göre farklılık göstermemişti ($P=0,119$). Hasta grubunun IFN- γ düzeyi, 6. aydaki kontrolleri ile kıyaslandığında da bir farklılık saptanmamıştı ($p=0,564$). Bunun nedeni dirençli olmayan çocukluk çağı epilepsili olgularda IFN- γ 'nın epilepsinin oluşturduğu inflamasyon açısından belirgin

bir etkisinin olmaması sonucu çıkarılabilir. Gao ve ark., postiktal ve interiktal birçok inflamatuvar sitokinin, aktif epilepsili olgularda yükseldiğini bildirmiştir (29). Çalışmalarında, olgularının aylık nöbet ortalamaları 2,6 ve epilepsi izleminin ortalama süresi 6,3 yıl idi (29). İnteriktal IFN- γ konsantrasyonunun nöbet frekansı ile pozitif korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır ($p=0,04$). Çalışmamızdaki olgularımızda çoğunlukla nöbet tekrarı yoktu. İzlem süresi 1-3 yıl arasında değişmekteydi. Nöbet ciddiyeti skalası ortalama $5,67 \pm 2,882$ idi. Çalışma grubumuz nöbet şiddeti skorlaması düşük olan olgular içerdiğinden, IFN- γ 'nın düzeyi Gao ve ark.'dan farklı bir sonuç göstermiş olabilir. Gao ve ark. postiktal dönemde, temporal lobe epilepsili olgularda IL-17A ve IL-6'nın konsantrasyonunu daha yüksek bulmuşlardır (29). Bu sonuç, IFN- γ 'nın, akut nöbette veya NHS3 skoru yüksek olan nöbetlerde, daha çok artar iken, IL-17A ve IL-6'nın ise, gerek akut ve şiddetli, gerekse daha az şiddet skoru olan nöbetlerde, yani kronik epileptogenezde de etkin bir belirteç olmasından kaynaklanıyor olabileceğini göstermektedir. Bu konuda dirençli ve uzun süreli nöbet geçiren çocuklarda yapılacak ileri araştırmalar sekonder inflamasyon açısından konuyu daha iyi aydınlatacaktır.

IL-23, CD4⁺ T hücrelerinin farklılaşmasına neden olarak IL-17, IL-17F, IL-6, TNF- α üreten Th17/Th IL-17 aksını indükler. Yapılan çalışmalar, IL-23/IL-17 yolunun, kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisi için, yeni bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir (75). Mao ve ark., epilepsili olgularda, sağlıklı kontrollere göre, IL-17A, IFN- γ , IL-1 β ve IL-6 düzeylerini yüksek saptamışlardır. Öte yandan, IL-10 ve IL-23'ün kontrol grubu ile hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir (67). Aynı şekilde bizim çalışmamızda da, IL-23 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Postiktal dönemde BOS'da IL-17A'nın interiktal döneme göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Mao ve ark. aylık nöbet frekansını 1, NHS3 skorlarını $15,3 \pm 6,56$ olarak bildirmişlerdir. Bizim NHS3 skorumuz, daha da düşük olarak, ortalama $5,670 \pm 2,882$ idi. Çalışmalarında interiktal IL-17A düzeyinin nöbet ciddiyetinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu da göstermişlerdir (67). Çalışmamız, NHS3 skorları açısından, riski çok düşük gruptan oluşmaktaydı. Buna rağmen interiktal IL-17A düzeylerinde önemli artış görüldü. Bu açıdan, biz de, IL-17A'nın nöbet ciddiyetinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz. Mao ve ark., IL-17A'nın kan beyin bariyeri

boyunca geçişi destekleyen sıkı bağlantıların bütünlüğünü bozduğunu ve böylelikle atakları şiddetlendirdiğini öne sürmüşlerdir (67,96). IFN-γ alışmalarında IL-10 ve IFN-γ düzeylerinin NHS3 skorları ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir (67). Bizim alışmamızda olgular, NHS3 skorları düşük hastalardan oluştuğu için IFN-γ düzeylerinin anlamlı saptanılmadığı düşünöldü. Literatürde yapılan çalışmalarla kıyaslandığında, IFN-γ'nın ve IL-23'ün, NHS3 skoru yüksek olan nöbetlerde, daha etkin olduğu ; IL-6 ve IL-17A'nın epileptogenez açısından ise NHS3 skoru düşük olan olgularda bile yüksek saptanarak, gerek şiddetli, gerekse hafif form nöbetlerde, etkin bir marker olabileceği sonucuna varılabilir (29,67,96).

Çalışmamızda olgularımızın birinde (n=1/27) ilaç başlandıktan sonra 3. ayında nöbet tekrarı olmuştu. Mevcut olgunun kullanmakta olduğu levetirasetam tedavisi, nöbet tekrarı olduğu için, karbamazepin ile değiştirildi. Sonrasında nöbet tekrarı olmadı. Olgularımız 1-3 yıl takip edildi. Olgularımızın tamamının MR görüntöleme bulgusu patolojik değildi. Bilişsel kapasiteleri yaşıtları ile uyumluydu. Bilişsel kapasiteleri 6 yaş üzerindeki olgularda, Denver gelişim testine göre okul başarısı sorularak elde edildi. Elektriksel statusu öyküsü olan hastalar, epileptik ensefalopatili hastalar, dirençli epilepsili olgular çalışma dışı bırakılmıştı. Bu nedenle olgularımızın nöbet şiddeti düşüktü. Ancak formal olarak olgularımızın nöbetini NHS3 kriterlerine göre de değerlendirdik. Böylelikle, yalnızca, nitel değil, skarlama sistemi ile de nicel olarak olgularımızın nöbet şiddeti değerlendirilmiş oldu. Bu skarlama sistemi, O'Donoghue ve ark. tarafından 1996 yılında geliştirilmiş olup, minimum 1 puan , maksimum 27 puan olarak belirlenmiş bir skarlama sistemidir. Intraclass correlation coefficient (İCC) 0,90 olup geçerli ve güvenli bir skarlama sistemidir (82). Olgularımızda, NHS3 değerleri $5,670 \pm 2,882$ bulunmuştur. En düşük puanı alan hasta 2 puan, en yüksek puanı alan hasta 12 puan aldı. Bu da nicel olarak da çalışmamızdaki nöbetlerin hafif şiddette olduğunu göstermektedir. Nöbet ciddiyet skalası skorları ile interlöklinler arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı. IL17A ve IL6 düzeyleri ile NHS3 skoru arasında korelasyon bulunmadı. Sonuçta, NHS3 skoru ile IL-17A, IL-23, IL-6 ve IFN-γ düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu durum alışmamızda NHS3 skorunun düşük olduğu olgulardan oluşmasından kaynaklandığı düşünöldü.

Bizim çalışmamızda nöbet sonrası 2-1440. saatlerde örnek ayrılmıştı. Nöbet geçirdikten sonra ilk 24 saat içinde örnek ayrılan olgular 10 olgu (n=10/27, %37) idi. İlk 24 saat geçtikten sonra serum örneği alınan olgular ise 17 olgudan (n=17/27, %67) oluşuyor idi. Nöbet geçirdikten sonra ilk 24 saat içinde tanı alıp tedavi başlanan olgular ile nöbet geçirdikten 24 saat doldurduktan sonra başvuran olgular iki gruba ayrıldı. İlk 24 saatte başvuran olgularda, inflamatuvar belirteçler açısından, (IL-17A, IL-23, IL-6, IFN gama düzeyleri) tanı anı ve 6. ay arasında anlamlı bir fark yoktu. İlk 24 saatten sonra başvuran olguların ise, IL-17A ve IL-6 düzeylerinin, tanı anına göre daha yüksek olduğu sonucuna varıldı (p=0,002, p=0,004). Bu durumun, epileptogenezin devam etmesine bağlı olan süreçten dolayı olduğu düşünüldü. İlk 24 saat içinde başvuran 10 olgunun NHS3 skoru 8,3 idi. Sonuç olarak skorları düşüktü. Bu nedenle, altı aylık bir süreçte belki de yeterince interlekin sentezi oluşturulamadı. Oysa daha uzun süre epileptogenez devam eden 17 olgunun NHS3 skoru 5,05 olmasına rağmen IL-6 ve IL-17A seviyelerinde anlamlı artış saptandı. Olgularımızın sayısı az olması nedeniyle, bu konuda daha fazla olgularla yapılacak çalışmalar daha aydınlatıcı olacaktır.

Çalışma grubumuzda levetirasetam tedavisi başlanan olgularımız görece çoktu (n=16, %59,25). Levetirasetam alan 16 olgu ile levetirasetam almayan (n=11) olguların tanı anındaki ve altı ay sonraki sitokin düzeyleri arasındaki fark kıyaslandığında IL-23 ve IL-6 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu. IL-17A ve IL-6 düzeyleri, altıncı ayda tanı anındaki düzeylere göre daha yüksek bulundu. Epileptogenezin devam ettiği düşünüldüğünde bu yükseklik anlamlıdır. Kronik süreçte IL-17A ve IL-6'nın epileptogenez için daha sensitif inflamatuvar belirteçler olduğunu düşündük. IFN- γ düzeyi hasta grubu ile kontrol grubu arasında farklı değildi. Literatürdeki çalışmalarda, IFN- γ daha çok status epileptikus sonrası, akut dönemde, yüksek bulunmuştur (97). Çalışmamızda, olgularımız daha düşük NHS3 skoruna sahip ve status epileptikus olmayan hastalardan oluştuğu için, IFN- γ düzeylerinin bu nedenle yeterince yüksek bulunmadığını düşündük. Levetirasetam almayan hastaların IFN- γ düzeyleri ve IL-23 düzeyleri altıncı ay kontrolünde tanı anına göre daha fazla düşmüştür (IL-23 p=0,041, IFN- γ p=0,013). IFN- γ ve IL-23 açısından bakıldığında, levetirasetamın antiinflamatuvar etkinliği, diğer ilaçları alan gruba göre çok güçlü görülmemiştir

(IFN- γ $p=0,113$, IL-23 $p=0,408$). Ancak valproik asit ve karbamazepin alan hasta sayısı az olduğu için bu konuda daha fazla hasta sayısı ile çalışma yapmanın gerekliliği açıktır. Kim ve ark. yaptıkları çalışmada levetirasetamın serebral iskemide nöroprotektif etkisini göstermişlerdir (98,99). Levetirasetamın hipokampüste ve piriform kortekste IL-1 β sisteminin ekspresyonunun üzerinde etkili olup olmadığına bakmışlardır. Sonuçta status epileptikus sonrasında, ratlarda piriform kortekste ciddi ödem sonucunda astroglial hasar olduğunu ifade etmişlerdir (98,100). Gerek, levetirasetamın gerekse valproik asitin piriform korteksteki astroglial kaybı aslında direkt olarak etkilemediği ve status epileptikus sonrası beyindeki vasküler geçirgenliği değiştirip düzenleyemediği sonucuna ulaşmışlardır. Çalışmalarında levetirasetamın, epileptik ratların piriform korteks ve hipokampüsünde reaktif gliozisi aktif olarak inhibe ettiğini bulmuşlardır. IL-1 β 'nın travmatik, iskemik ve nöbetin sonucunda oluşan beyin hasarından sonra nöronal hücrelerdeki yıkımı engellemekte olduğunu göstermişlerdir (98,101–103). Epileptik statuslu hayvan çalışmalarında levetirasetamın antiepileptojenik ve nöroprotektif etkinliği gösterilmiştir (104–107). Ancak levetirasetamın antiepileptojenik ve nöroprotektif etkinliğinin nasıl olduğu halen bilinmemektedir. Itoh ve ark, levetirasetamın rat çalışmalarında status epileptikustan 2 ve 7 gün sonra Ang-2 mRNA ekspresyonunu ve statustan 2 gün sonra Tie-2 mRNA'yı artırdığını göstermişlerdir (102). Böylelikle levetirasetamın status sonrası hipokampüste oluşan angiogenezin inhibisyonunu sağladığı hipotezini ortaya koymuşlardır. Bunun da kan beyin bariyerinin korunması için gerekli olduğu bulunmuştur. Statustan bir saat sonrasında proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, TNF- α ve iNOS) mRNA'larının arttığını göstermişlerdir. IL-1 β 'nın 3. saatte, IL-6'nın ise 2. günde maksimum düzeyine ulaştığını belirtmişlerdir. Status epileptikusta erken başlanan levetirasetam tedavisi ile IL-1 β ve IL-6'nın düzeylerinin rat hipokampüsünde düştüğünü ifade etmişlerdir (104). Bizim olgularımız akut dönem epileptogenez olan hastaları içermediğinden bu konuda yorum yapılamamıştır. Ancak, IL-17A seviyesi, 6. ayda levetirasetam almayan gruba göre, alan grupta daha az yükselmiştir ($p=0.06$). Bu da, literatürdeki çalışmalara paralel olarak levetirasetamın, IL-17A üzerinden antiinflamatuvar etkinliği olduğunu düşündürmektedir.

Diyabetik nöropatili sıçan modellerinde yapılan bir çalışmada, levetirasetamın kronik kullanımında bax, caspase-3, caspase-8, sinir büyüme faktörü (NGF) üzerinden nöroprotektif etkinliği gösterilmiştir (108). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada IL-18 ve IL-18BP'nin epilepsi için potansiyel marker olabileceği bildirilmiştir (109). Literatürde yapılan başka çalışmalarda da levetirasetamın IL-1 β , IL-2 ve IL-6 üzerinde antiinflamatuvar etkinliği olduğu gösterilmiştir (110–112). Yapılan bir çalışmada levetirasetam almadan hemen önce ve 2 saat sonra IL-1 β düzeyleri bakılmış. İlacın IL-1 β düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir. Böylelikle ilacın antiinflamatuvar etkinliği olduğunu belirtmişler (110). Bizim çalışmamızda interlökin düzeyleri tanı anında ve 6. ayda bakıldığı için daha yüksek bulunmuş olabilir. Liu ve ark. yaptığı çalışmada yalnızca valproik asit alan grup ile valproik asit ile birlikte levetirasetam alan grup karşılaştırılmış ve NSE, IL-6, IL-2, hs- CRP ve GFAP düzeyleri bakılmıştır. Her iki ilacı alan grupta, yalnızca valproik asit olan gruba göre, bu inflamatuvar belirteçlerin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu da levetirasetamın antiinflamatuvar etkinliğini göstermiştir (113). Çalışmamızda ise, IL-17A açısından, bu yönde sonuç elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda IL-6 ve IFN- γ açısından, levetirasetam alan grupta 6. ay kontrolünde tanı anına göre interlökin düzeylerinin arttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Devam eden epileptogenez bu durumda etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda, COVID-19 pandemisi nedeniyle hasta sayısı kısıtlıydı. Hasta grubu, izlemde nöbet geçirmeyen hafif seyirli epilepsisi olan NHS3 skoru düşük hastalardan oluşmaktaydı. Bu açıdan bir kaynak çalışma olması güçlü yönüydü. Hasta sayısının az olması, NHS3 skorlarının düşük olması nedeniyle levetirasetamın antiinflamatuvar etkinliği IL17A haricinde diğer sitokinlerde gösterilememiştir. Bu da çalışmamızın kısıtlılığı olarak görülebilir.

Sonuçta, komplike olmayan çocukluk çağı epilepsi grubunda, kontrol grubuna göre başlangıçta inflamatuvar belirteçler (IL-17A, IL-6) arasında fark yok iken, altı aylık izlem sonunda ilaç tedavisine rağmen IL17-A ve IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu saptandı. Bu da, devam eden epileptogenezin sekonder inflamasyona neden olabileceğini gösterebilir. Ayrıca, çalışmamızda IL-17A ve IL-6'nın kronik dönemde NHS3 skoru düşük olgularda epileptogeneze spesifik markerlar olabileceği sonucuna ulaştık. Levetirasetam alan grupta ise, IL-17A'nın, 6. ayda diğer ilaçları

alan gruba göre daha az yükseldiğinin görülmesi antiinflamatuvar etkinliğini destekleyici bir sonuç olabilir. Bu sonuçlar açısından, çalışmamızın özellikle komplike olmayan nöbetler için literatüre katkısı olduğunu ve bir baz çalışma özelliğinde olduğunu düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, Eylül 2018-Haziran 2020 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde idiyopatik epilepsi tanısı alan hastalarda ve kontrol grubunda IL-17A, IL-23, IL-6 ve IFN- γ düzeyleri araştırılmıştır. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

İnflamasyon, epileptogeneze önemli bir yer oluşturmaktadır. IL-17A ve IL-6 daha spesifik bir epileptogeneze göstergesidir.

Hastaların 6.ayda bakılan IL-17A ve IL-6 düzeyleri, tanı anında bakılan düzeylerine göre devam eden epileptogeneze sekonder olarak daha yüksek bulunmuştur (IL-17A için $p=0,001$, IL-6 için $p=0,002$).

IL-17A ve IL-6'nın başlangıçta kontrol grubuna göre yüksek olmadığı halde 6 ay devam eden hastalık sürecinde nöbet tekrarı olmaksızın bile yükseldiğini söylemek mümkün olmuştur. Bu da ilk nöbet anının primer genetik faktörlere bağlı olarak tetiklendiğini, sonrasında ise inflamatuvar süreçlerin gündeme gelerek epileptogeneze katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Hastalarımız nöbet tekrarı olmayan hafif seyirli klinik bulguları olan hastalardan oluştuğu için NHS3 skorları düşüktü. Buna bağlı olarak NHS3 skoru ile nöbet şiddeti arasında korelasyon gösterilemedi.

NHS3 skoru düşük olmasına rağmen yine de en az 6 aylık süre gelen epileptogeneze inflamatuvar belirteçler, antiepileptik tedavilere rağmen yükselmiştir.

IFN- γ statusun akut döneminde daha spesifik bir belirteçtir. Kronik hafif seyirli epilepsilerde düzeylerinde belirgin farklılık gösterilmedi.

Hafif seyirli NHS3 skoru düşük olgular değerlendirildiği için levitirasetamin antiinflamatuvar etkinliği, IL-17A açısından gösterildi.

KAYNAKLAR

1. Guerrini R, Maris S. Epilepsy in children. 2006; 367.
2. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, et al. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2021;23(1):1–16.
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, Guilhoto L, Hirsch E, et al. Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
4. Legido A, Katsetos CD. Experimental studies in epilepsy: Immunologic and inflammatory mechanisms. *Semin Pediatr Neurol*. 2014;21(3):197–206.
5. Jacobs AH, Tavitian B. Noninvasive molecular imaging of neuroinflammation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(7):1393–415.
6. Vezzani A, Aronica E, Mazarati A, Pittman QJ. Epilepsy and brain inflammation. *Exp Neurol*. 2013;244:11–21.
7. Rahman MT, Ghosh C, Hossain M, Linfield D, Rezaee F, Janigro D, et al. IFN- γ IL-17A, or zonulin rapidly increase the permeability of the blood-brain and small intestinal epithelial barriers: Relevance for neuro-inflammatory diseases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;507(1–4):274–9.
8. Duvallet E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier MC. Interleukin-23: A key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med*. 2011;43(7):503–11.
9. Bauer J, Becker AJ, Elyaman W, Peltola J, Rüegg S, Titulaer MJ, et al. Innate and adaptive immunity in human epilepsies. *Epilepsia*. 2017;58:57–68.
10. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Response: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(10):1701–2.
11. Sahar A. Abd El-Aziz, Hesham A. El-Serogy. Effect of Levetiracetam Monotherapy on Hematological Parameters in Children with Idiopathic Epilepsy. *Med J Cairo Univ*. 2019;87(March):729–36.
12. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
13. Dervent A. Idiopathic Generalised Epilepsies with Onset in Childhood and Adolescence. *J Turkish Epilepsi Soc*. 2014;20:13–22.
14. Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Newton CR. Incidence of epilepsy A systematic review and meta-analysis. 2011;1005–12.

15. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004;19(4):271–4.
16. Aziz H, Güvener A, Akhtar SW, Hasan KZ. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: Population- based studies using identical protocols. *Epilepsia*. 1997;38(6):716–22.
17. Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M, Bozluolçay M, Savrun FK, Özdemir H, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia*. 1999;40(5):637–42.
18. Bhalla D, Godet B, Druet-cabanac M. Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. 2011;861–76.
19. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):380–90.
20. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2015;56(7):1071–80.
21. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;86(19):1834–42.
22. Engelborghs S, D’Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg*. 2000;100(4):201–13.
23. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. 2015;1–18.
24. Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav* . 2009;14(1 SUPPL. 1):16–25.
25. Oyler J, Maljevic S, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S, Reid CA. Ion channels in genetic epilepsy: From genes and mechanisms to disease-targeted therapies. *Pharmacol Rev*. 2018;70(1):142–73.
26. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):797–803.
27. Marchi N, Granata T, Janigro D. Inflammatory pathways of seizure disorders. *Trends Neurosci* . 2014;37(2):55–65.
28. Vezzani A, Granata T. Brain Inflammation in Epilepsy: Experimental and Clinical Evidence. *Epilepsia* . 2005 Nov;46(11):1724–43.
29. Gao F, Gao Y, Zhe SZX, Qian FMH, Li Y. Alteration of plasma cytokines in patients with active epilepsy. 2017;17(August 2016):663–9.

30. Luo X, Li D, Cen D, He Z, Meng Z, Liang L. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on brain interferon-gamma and interleukin-6 levels in a rat kindling model. *Epilepsy Res.* 2010;88(2–3):162–7.
31. Lehtimäki KA, Peltola J, Koskikallio E, Keränen T, Honkaniemi J. Expression of cytokines and cytokine receptors in the rat brain after kainic acid-induced seizures. *Mol Brain Res.* 2003;110(2):253–60.
32. Commission EP. Clinical and Electroencephalographical Classification of Epileptic Seizures. 1970;102–12.
33. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(6):1052–7.
34. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes - - 1989 - *Epilepsia* - Wiley Online Library. *Epilepsia.* 1989;30(4):389–99.
35. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676–85.
36. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46(SUPPL. 9):10–4.
37. Wolf P. Idiopathic Generalized Epilepsies : A Review and Modern Approach. 2005;46:1–6.
38. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46(SUPPL. 9):15–20.
39. Beydoun A, D’Souza J. Treatment of idiopathic generalized epilepsy - A review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(9):1283–98.
40. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust .* 2018 Mar 19 [cited 2020 Nov 4];208(5):226–33.
41. Marchi N, Granata T, Ghosh C, Janigro D. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: Pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia.* 2012;53(11):1877–86.
42. Sinha S, Patil SA, Jayalekshmy V, Satishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? *Epilepsy Res.* 2008;82(2–3):171–6.
43. Panayiotopoulos CP. Treatment of Typical Absence Seizures and Related Epileptic Syndromes. 2001;3(5):379–403.
44. Myer EC. Absence seizures . Seventh Ed. *Treatment of Pediatric Neurologic*

Disorders. Mosby, Inc.; 2005. 69–72 p.

45. Danhofer P, Brázdil M, Ošlejšková H, Kuba R. Long-term seizure outcome in patients with juvenile absence epilepsy; A retrospective study in a tertiary referral center. *Seizure*. 2014;23(6):443–7.
46. Nordli DR. Idiopathic generalized epilepsies recognized by the international league against epilepsy . Vol. 46, *Epilepsia*. John Wiley & Sons, Ltd; 2005 [cited 2020 Dec 14]. p. 48–56.
47. Cam CS, Striano P, Cam PR. Epilepsy & Behavior Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. 2013;28:33–5.
48. Mantoan L, Walker M. Treatment Options in Juvenile Myoclonic Epilepsy. 2011;355–70.
49. Dortcan N. Idiopathic Partial Epilepsies in Childhood. *J Turkish Epilepsi Soc*. 2014;20(Ek 1):6–12.
50. Lundberg S, Eeg-olofsson O. Rolandic epilepsy : a challenge in terminology and classification. 2003;3798:239–41.
51. Panayiotopoulos C. Benign Childhood Focal Seizures and Related Epileptic Syndromes. 2005 [cited 2021 Mar 21];
52. Parakh M, Katewa V, Nagar S. A Review of the Not So Benign- Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes. *J Neurol Neurophysiol* 2015, 6:4.
53. Michael M, Tsatsou K, Ferrie CD. Panayiotopoulos syndrome: an important childhood autonomic epilepsy to be differentiated from occipital epilepsy and acute non-epileptic disorders. *Brain Dev*. 2010 Jan;32(1):4-9.
54. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Kivity S, et al. Panayiotopoulos syndrome: A consensus view. Vol. 48, *Developmental Medicine and Child Neurology*. Cambridge University Press; 2006. p. 236–40.
55. Taylor I, Berkovic SF, Kivity S, Scheffer IE. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. [cited 2021 Mar 21];
56. Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: A study of 33 patients. *Epilepsia*. 2008 Feb;49(2):288–97.
57. Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. 2018;1–12.
58. Bartfai T, Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev | Neurol* . 2011;7:31–40.
59. Choi J, Koh S. Role of brain inflammation in epileptogenesis. *Yonsei Med J*.

2008;49(1):1–18.

60. Tilleux S, Berger J, Hermans E. Induction of astrogliosis by activated microglia is associated with a down-regulation of metabotropic glutamate receptor 5. *J Neuroimmunol*. 2007 Sep 1;189(1–2):23–30.
61. Aronica E, Gorter JA, Rozemuller AJ, Yankaya B, Troost D. Interleukin-1 β down-regulates the expression of metabotropic glutamate receptor 5 in cultured human astrocytes. *J Neuroimmunol*. 2005 Mar 1;160(1–2):188–94.
62. Shimada T, Takemiya T, Sugiura H, Yamagata K. Role of Inflammatory Mediators in the Pathogenesis of Epilepsy. 2014 [cited 2021 Mar 23];
63. Kramer JM, Gaffen SL. Interleukin-17: A New Paradigm in Inflammation, Autoimmunity, and Therapy. *J Periodontol*. 2007 Jun;78(6):1083–93.
64. Song X, Qian Y. The activation and regulation of IL-17 receptor mediated signaling. *Cytokine*. 2013;62(2):175–82.
65. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members. *Immunity*. 2011;34(2):149–62.
66. Moynes DM, Vanner SJ, Lomax AE. Participation of interleukin 17A in neuroimmune interactions. *Brain Behav Immun*. 2014;41(1):1–9.
67. Mao LY, Ding J, Peng WF, Ma Y, Zhang YH, Fan W, et al. Interictal interleukin-17A levels are elevated and correlate with seizure severity of epilepsy patients. *Epilepsia*. 2013;54(9):142–5.
68. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2005;201(2):233–40.
69. Abdo AIK, Tye GJ. Interleukin 23 and autoimmune diseases: current and possible future therapies. *Inflamm Res*. 2020;69(5):463–80.
70. Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: As a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology*. 2012;135(2):112–24.
71. Pastor-Fernández G, Mariblanca IR, Navarro MN. Decoding IL-23 Signaling Cascade for New Therapeutic Opportunities. *Cells*. 2020;9(9):1–33.
72. Ruggeri RM, Saitta S, Cristani M, Giovinnazzo S, Tigano V, Trimarchi F, et al. Serum interleukin-23 (IL-23) is increased in Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*. 2014;61(4):359–63.
73. Hiltensperger M, Korn T. The interleukin (IL)-23/T helper (Th)17 axis in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(1):1–16.

74. Umezawa N, Kawahata K, Mizoguchi F, Kimura N, Yoshihashi-Nakazato Y, Miyasaka N, et al. Interleukin-23 as a therapeutic target for inflammatory myopathy. *Sci Rep* . 2018;8(1):1–8.
75. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1218–22.
76. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci*. 2012;122(4):143–59.
77. Unver N, McAllister F. IL-6 family cytokines: Key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;41:10–7.
78. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441(7090):235–8.
79. Lehtimäki KA, Keränen T, Palmio J, Mäkinen R, Hurme M, Honkaniemi J, et al. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2007;116(4):226–30.
80. de Vries EE, van den Munckhof B, Braun KPJ, van Royen-Kerkhof A, de Jager W, Jansen FE. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* . 2016;63:177–90.
81. Jorgovanovic D, Song M, Wang L, Zhang Y. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: A review. *Biomark Res*. 2020;8(1):1–16.
82. O'Donoghue MF, Duncan JS, Sander JWAS. The National Hospital Seizure Severity Scale: A further development of the Chalfont Seizure Severity Scale. *Epilepsia*. 1996;37(6):563–71.
83. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018;139(July 2017):73–9.
84. Aarli JA. Epilepsy and the Immune System. *Arch Neurol*. 2000;57(12):1689–1692.
85. Shandra O, Moshé SL, Galanopoulou AS. Inflammation in Epileptic Encephalopathies . 1st ed. Vol. 108, *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. Elsevier Inc.; 2017. 59–84 p.
86. Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, Delanty N, Dlugos D, Eichler EE, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013;501(7466):217–21.
87. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information

from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*. 2010;51(10):2168–74.

88. Paciorkowski AR, Thio LL, Rosenfeld JA, Gajecka M, Gurnett CA, Kulkarni S, et al. Copy number variants and infantile spasms: Evidence for abnormalities in ventral forebrain development and pathways of synaptic function. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(12):1238–45.
89. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: A U.S. consensus report. *Epilepsia*. 2010;51(10):2175–89.
90. Wang Y, Wang D, Guo D. Interictal cytokine levels were correlated to seizure severity of epileptic patients: A retrospective study on 1218 epileptic patients. *J Transl Med*. 2015;13(1):1–9.
91. Pernhorst K, Herms S, Hoffmann P, Cichon S, Schulz H, Sander T, et al. TLR4, ATF-3 and IL8 inflammation mediator expression correlates with seizure frequency in human epileptic brain tissue. *Seizure* . 2013;22(8):675–8.
92. Fatma I, Bilgin S, Zorlu Y, Tuna G, Kirkali G. Interleukin-6 , interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist levels in epileptic seizures. *Seizure Eur J Epilepsy* . 2013;22(6):457–61.
93. D’Arcangelo G, Tancredi V, Onofri F, D’Antuono M, Giovedì S, Benfenati F. Interleukin-6 inhibits neurotransmitter release and the spread of excitation in the rat cerebral cortex. *Eur J Neurosci*. 2000;12(4):1241–52.
94. Alapirtti T, Rinta S, Hulkkonen J, Mäkinen R, Keränen T, Peltola J. Interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1beta production in patients with focal epilepsy: A video-EEG study. *J Neurol Sci* . 2009;280(1–2):94–7.
95. Lehtimäki KA, Keränen T, Huhtala H, Hurme M, Ollikainen J, Honkaniemi J, et al. Regulation of IL-6 system in cerebrospinal fluid and serum compartments by seizures: The effect of seizure type and duration. *J Neuroimmunol*. 2004;152(1–2):121–5.
96. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-devillers A, Bernard M, Giuliani F, et al. Human T H 17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. 2016;13(10):1173–5.
97. Ryu HJ, Kim JE, Kim MJ, Kwon HJ, Suh SW, Song HK, et al. The protective effects of interleukin-18 and interferon- γ on neuronal damages in the rat hippocampus following status epilepticus. *Neuroscience*. 2010 Oct 27;170(3):711–21.
98. Kim JE, Choi HC, Song HK, Jo SM, Kim DS, Choi SY, et al. Levetiracetam inhibits interleukin-1 β inflammatory responses in the hippocampus and piriform cortex of epileptic rats. *Neurosci Lett*. 2010;471(2):94–9.

99. Hanon E, Klitgaard H. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. *Seizure*. 2001;10(4):287–93.
100. Emerson MR, Nelson SR, Samson FE, Pazdernik TL. Hypoxia preconditioning attenuates brain edema associated with kainic acid-induced status epilepticus in rats. *Brain Res*. 1999;825(1–2):189–93.
101. Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(10):734–44.
102. Loddick SA, Rothwell NJ. Neuroprotective effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in focal cerebral ischaemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16(5):932–40.
103. Rizzi M, Perego C, Aliprandi M, Richichi C, Ravizza T, Colella D, et al. Glia activation and cytokine increase in rat hippocampus by kainic acid-induced status epilepticus during postnatal development. *Neurobiol Dis*. 2003;14(3):494–503.
104. Itoh K, Ishihara Y, Komori R, Nochi H, Taniguchi R, Chiba Y, et al. Levetiracetam treatment influences blood-brain barrier failure associated with angiogenesis and inflammatory responses in the acute phase of epileptogenesis in post-status epilepticus mice. *Brain Res*. 2016;1652(September):1–13.
105. Mazarati AM, Baldwin R, Klitgaard H, Matagne A, Wasterlain CG. Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam-diazepam combinations in experimental status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2004;58(2–3):167–74.
106. Zheng Y, Moussally J, Cash SS, Karnam HB, Cole AJ. Intravenous levetiracetam in the rat pilocarpine-induced status epilepticus model: Behavioral, physiological and histological studies. *Neuropharmacology*. 2010;58(4–5):793–8.
107. Itoh K, Inamine M, Oshima W, Kotani M, Chiba Y, Ueno M, et al. Prevention of status epilepticus-induced brain edema and neuronal cell loss by repeated treatment with high-dose levetiracetam. *Brain Res*. 2015;1608:225–34.
108. Erbaş O, Oltulu F, Yilmaz M, Yavaşoğlu A, Taşkıran D. Neuroprotective effects of chronic administration of levetiracetam in a rat model of diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;114:106–16.
109. Mochol M, Taubøll E, Aukrust P, Ueland T, Andreassen OA, Svalheim S. Interleukin 18 (IL-18) and its binding protein (IL-18BP) are increased in patients with epilepsy suggesting low-grade systemic inflammation. *Seizure*. 2020;80(March):221–5.
110. Gulcebi MI, Kendirli T, Turgan ZA, Patsalos PN, Yilmaz Onat F. The effect of serum levetiracetam concentrations on therapeutic response and IL1-beta

concentration in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* . 2018;148(June):17–22.

111. Haghikia A, Ladage K, Hinkerohe D, Vollmar P, Heupel K, Dermietzel R, et al. Implications of antiinflammatory properties of the anticonvulsant drug levetiracetam in astrocytes. *J Neurosci Res*. 2008;86(8):1781–8.
112. Himmerich H, Bartsch S, Hamer H, Mergl R, Schönherr J, Petersein C, et al. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro. *J Psychiatr Res* . 2013;47(11):1751–9.
113. Liu Z, Li J, Yang F, Hu Y, Liu J, Hu H, et al. Sodium valproate combined with levetiracetam in pediatric epilepsy and its influence on NSE, IL-6, hs-CRP and electroencephalogram improvement. *Exp Ther Med*. 2020;2043–8.

