

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİRENÇLİ EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA IL-1 GEN
POLİMORFİZMLERİNİN SIKLIĞI

Dr. Berna ŞEKER YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Çetin OKUYAZ

MERSİN – 2011

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİRENÇLİ EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA IL-1 GEN
POLİMORFİZMLERİNİN SIKLIĞI

Dr. Berna ŞEKER YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Çetin OKUYAZ

Bu tez, BAP TF DTB (BŞY) 2011-1 TU kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir

MERSİN - 2011

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim ve tez dönemi boyunca sadece bilimsel anlayışı, desteği ve mesleki bakış açısını değil, hayata, insana dair tecrübelerini samimiyetle benimle paylaşan, anlayışla yol gösteren, her zaman ihtiyacımdan fazlasını aldığım başta değerli danışman hocam Doç. Dr. Çetin Okuyaz olmak üzere tüm bölüm hocalarıma,

Çalışmanın her aşamasında emek ve desteğini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Ömer Barlas'a,

Aklıma takılan her şeyi tartışabildiğim, engin tecrübesiyle bakış açımı genişleten Dr. Kousuke Kanemoto'ya,

Hastaların toplanması ve değerlendirilmesi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Mustafa Kömür'e ve genetik analiz aşamasında büyük bir özveriyle çalışan Dr. Gözde Türköz'e ve Nisa Uyar'a,

İstatistiksel analiz kısmında sabırla çalışan Dr. Gülhan Örekici Temel'e,

İlk günden son güne elimi hiç bırakmayan, verebileceği tüm desteği ve yardımı büyük bir anlayış ve özveriyle sunan sevgili eşim Yrd. Doç. Dr. Serdar Yılmaz'a, en zor anlarımda bile yüzümü güldüren, yaşama sevincim, kızım Zeynep Ada Yılmaz'a,

Tıp eğitimimin diplomasız kahramanları olan sevgili anne ve babama,

Son olarak da umutlarını benimle paylaşan sevgili hastalarım ve değerli ailelerine çok teşekkür ediyorum...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1 Epilepsi	9
2.1.1 Tarihçe	9
2.2 Epileptik Nöbet ve Epilepsi Tanımı	10
2.3 Tanımlar	10
2.4 Epilepsi Sıklığı ve Yaygınlığı	12
2.5.1 Epileptik Nöbetlerin Klinik Ve Elektrografik Sınıflaması 1981	13
2.7 Dirençli Epilepsi	19
2.8.1 Merkezi Sinir Sistemindeki (MSS) Sitokinler	20
2.8.1 İnterlökin 1	21
2.8.2 Merkezi Sinir Sisteminde İnterlökin-1'in Yeri	21
2.8.3 MSS'de İnterlökin-1'in Etkileri	22
2.8.4 İnterlökin-1 ve Epilepsi	22
2.8.4.1 Epilepsi Hastalarında Plazma IL-1 Seviyesi	23
2.8.4.2 Epilepsi Hastalarında Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) IL-1 Seviyesi	25
2.8.4.3 Epilepsi Hastalarında IL-1 Gen Polimorfizmleri	27
2.8.5 Dirençli Epilepsi ve Sitokinler	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
3.1 Klinik Çalışmalar	33

3.1.1 Çalışma Gruplarının Seçimi	33
3.1.2 Hastaların Epilepside Direnç Gelişim Belirteçleri Açısından Değerlendirilmesi	34
3.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler ve Tamponlar	35
3.2.1 Kullanılan Araç ve Gereçler	35
3.2.1.1 Aletler ve Cihazlar	35
3.2.1.2 Kimyasal Maddeler	36
3.2.1.3 Çözeltiler	37
3.2.2 DNA Elde Edilmesi	37
3.2.3 Moleküler Analiz	38
3.2.3.1 Interlökin 1-B -511 ve +3953 Polimorfizmlerinin Belirlenmesi	38
3.2.3.2 İnterlökin-1 Ra Gen “Variable Number Of Tandem Repeats (VNTR)” Polimorfizminin Belirlenmesi	39
3.3 İstatistiksel Analiz	40
BULGULAR	41
TARTIŞMA	85
SONUÇ VE ÖNERİLER	94
KAYNAKLAR	97
SİMGELER VE KISALTMALAR	109
ŞEKİLLER DİZİNİ	111
TABLolar DİZİNİ	112

ÖZET

Çocukluk çağı epilepsi hastalarının yaklaşık %6-14'ü dirençli epilepsi grubuna girmektedir. Bu çalışmanın amacı epileptogenezde ve ateşli nöbette etkisi olduğu düşünülen IL-1 β ve IL-1 Ra gen polimorfizmlerinin incelenmesi, saptanan allellerin çocukluk çağı epilepsilerinde direnç gelişimine neden olup olmadığının tespit edilmesidir.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğinde dirençli epilepsi tanısı ile takip edilen 1-18 yaş arası 200 hasta ve ilaca yanıt veren epilepsi grubundaki 208 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar direnç gelişimine neden olabilecek etmenler açısından geriye dönük olarak incelendi. Tüm hastalardan elde edilen periferik kan örneklerinden DNA ayırılarak IL-1 β -511, IL-1 β +3953 ve IL-1 Ra gen polimorfizmlerinin varlığı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile araştırıldı.

Yaş ve cinsiyet açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmayan epilepsi grupları karşılaştırıldığında dirençli epilepsi grubunda direnç gelişiminin erken belirlenmesinde rol oynayabilecek etmenlerden; başlama yaşının <1 yaş olması, nöbet sıklığının yüksek olması, yenidoğan nöbeti, ateşli nöbet, status epileptikus öyküsü, motor gerilik, zeka geriliği, EEG anormalliği, MRG anormalliği, mikrosefali, birden fazla nöbet tipinin birlikteliği, gün içinde çoklu nöbet varlığı, semptomatik etiyoloji ve özgün epileptik sendrom varlığı anlamlı ölçüde yüksek saptandı.

IL-1 β gen polimorfizmleri ile direnç ilişkisine bakıldığında IL-1 Ra allel 1 varlığının dirençle ilişkili olabileceği, IL-1 Ra allel 2 ve 3 varlığının ise direnç gelişimi için koruyucu olabileceği görüldü. IL-1 β -511 allel 2 ve IL-1 β +3953 allel 2 varlığıyla direnç gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmazken, bu iki allel epilepsi gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Her üç polimorfizm ile cinsiyet, ateşli nöbet varlığı, nöbet tipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak bu polimorfizmler ile epilepsi arasında ortaya konulan ilişki yapılacak ileri araştırmalarla desteklenmeli, elde edilecek sonuçlar doğrultusunda alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, epilepsi, direnç, interlökin, gen, polimorfizm

ABSTRACT

Frequency of IL-1 Gene Polymorphisms in Childhood Intractable Epilepsy

%6-14 of the childhood epilepsy are in the intractable epilepsy group. Purpose of this study is; to determine whether IL-1 β and IL-1 Ra gene polymorphisms, which are the factors thought to be effective on epileptogenesis and febrile seizures, cause intractability of childhood epilepsy or not.

200 patients between the ages of 1-18, which are followed up by the Mersin University Faculty of Medicine Pediatric Neurology outpatient clinic with the diagnosis of intractable epilepsy and 208 patients diagnosed with drug responsive epilepsy were included in the study. Patients were retrospectively analyzed in terms of factors that could cause the development of intractability. From each peripheral blood samples DNA isolation made and the presence of IL-1 β -511, IL-1 β +3953 and IL-1 Ra gene polymorphisms were investigated.

Epilepsy groups are compared for early predictive factors of intractability such as; age of onset < 1years, high seizure frequency, neonatal seizures, febrile seizures, status epilepticus, motor retardation, mental retardation, EEG abnormality, MRI abnormality, microcephaly, multiple seizures in the same day, symptomatic etiology and presence of specific epileptic syndrome were significantly higher in the intractable epilepsy group.

Due to the relationship of IL-1 β gene polymorphisms and intractability, presence of IL-1 Ra allele 1 may be associated with intractability, presence of IL-1 Ra allele 2 and 3 may be protective for intractability were seen. However there was no significant association between intractability and IL-1 β -511 allele 2 and IL-1 β +3953, while these 2 alleles were significantly higher in both of the epilepsy groups than the healthy control group. There was no significant association between the polymorphisms and gender, febrile seizures and seizure type.

In conclusion the association between these polymorphisms and epilepsy should be supported by further research, according to the results of them alternative treatment methods should be developed.

Key words: Child, epilepsy, intractability, interleukine, gene, polymorphism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı epilepsi hastalarının yaklaşık %6-14'ü dirençli epilepsi grubuna girmektedir¹. Dirençli epilepsi iki veya daha fazla antiepileptik ilacın azami tolere edilebilen dozda kullanılmasına rağmen 18 aydan uzun süredir ayda en az bir nöbetin olmaya devam etmesi ve bu süreçte üç aydan uzun süreli nöbetsiz dönemin olmaması olarak tanımlanmaktadır².

Epilepside direnç gelişimine neden olabilecek bir takım tahmin ettirici belirteçler üzerinde durulmaktadır. Bunlar; cinsiyet, başlama yaşı, tanı öncesi ve tanı sonrası ilk 6 ayda nöbet sıklığı, nöbet tipi, ateşli nöbet varlığı, aile öyküsü, yenidoğan nöbeti, status epileptikus öyküsü, etiyoloji, zeka geriliği, motor gerilik, birden fazla nöbet tipinin birlikteliği, EEG anormalliği, nörogörüntüleme anormalliği, özgün epileptik sendrom varlığı ve eşlik eden davranış problemi²⁻⁷.

Dirençli epilepsi patogenezi üzerine yapılan çalışmalarda göze çarpan bir neden de sitokinlerdir. Sitokin gen polimorfizmlerinin epileptogenezdeki olası rolleri üzerindeki çalışmalar sürmektedir. Bunlardan en dikkat çekici olan interlökin-1-beta'nın (IL-1 β) nöronal uyarılabilirliği düzenleyerek nöbet gelişiminde ve epileptogenezde rol oynadığı bilinmektedir. İnterlökin-1 (IL-1) senteziyle ilişkili IL-1-alfa (IL-1 α), IL-1 β ve IL-1 algaç antagonisti (IL-1Ra) genleri 2. kromozomun uzun kolu üzerindeki bir gen kümesinde bulunmaktadır (2q12–13 bölgesi). Bu gen kümeleriyle ilgili pek çok polimorfizm tanımlanmış olup bunların bir kısmı dolaşımda artan sitokin seviyeleriyle ilişkilidir⁸⁻¹⁰.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ateşli nöbetlerle, hippokampal sklerozla birlikteliği olan temporal lob epilepsisiyle IL-1 β ve IL-1 Ra gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiler ortaya konmuştur⁸⁻¹³. Ancak çalışmalardaki olgu sayısının kısıtlılığı ve ırksal farklılıklar nedeniyle henüz kesin olarak suçlanan bir polimorfizm bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı da çocukluk çağı epilepsilerinde IL-1 β gen polimorfizmleri incelenerek alleller ile direnç gelişimi arasındaki ilişkinin ortaya konmasıdır. Bu esnada da direnç gelişiminde rol oynayabilecek tahmin ettirici belirteçlerin geriye doğru taranarak sıklıklarının incelenmesi ve anlamlı farklılık içerenlerin belirlenmesidir.

Dirençli epilepsi bilişsel bozulmaya, psikososyal fonksiyon bozukluğuna, artmış mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu da aile ve ülke ekonomisine yük getirmekle birlikte, ebeveynlerin ve hastaların yaşam kalitesini azaltmaktadır. Epileptogenezde rol oynayan IL-1 β ve IL-1Ra gen polimorfizmlerinin direnç gelişimiyle ilişkisi ortaya konabilirse erken tanımlama ile tüm bu sorunların önlenmesi ve/veya azaltılması söz konusu olabilir. Bu çalışmanın sonuçlarıyla dirençli epilepsili çocuklara ve ailelerine maddi manevi katkı sağlayabileceği ve ülke ekonomisine getirilen yükü azaltabileceği düşünülmektedir. Bilimsel anlamda da bu çocukların erken saptanması yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi üzerine yapılan çalışmalar açısından teşvik edici olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi

2.1.1 Tarihçe

Epilepsi terimi Yunanca tutma, yakalama anlamına gelen “epilambanein” kelimesinden gelmektedir. Bu kelimenin iki anlamı olduğu kabul edilir. Birincisi, hastalığın şeytanların yakalaması sonucunda saldırı, atak, hamle şeklinde oluşan bir kavram olduğu inancıdır. Bu kavram, özellikle hastaların bilinçlerinin kaybolduğu vücutlarının sarsıldığı ve sanki başka biri tarafından kontrol ediliyormuşçasına hareket ettiği epileptik nöbetler için kullanılmıştır. İkinci anlamı olan yakalanmak ise aniden oluşan hastaya nöbet ve sonrası olaylardan kaçma şansı vermeden yakalayan hastalık olarak yorumlanmaktadır¹⁴.

Epilepsinin tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Hipokrat 25 asır önce bu hastalığın organik bir nedeni olduğuna işaret etmiş, fakat yaklaşık bir asır öncesine kadar insanların bu hastalığa karşı tutumlarında büyük bir değişiklik görülmemiştir. Epilepsi tıp terminolojisine ilk kez İbn-i Sina tarafından sokulmuş ve “Epileptik nöbet beyinden kaynaklanır, duyuların kaybı ve düşme olur” şeklinde tarif edilmiştir¹⁴.

Eski çağlarda ise Tanrı tarafından gönderilen, tehlikesi büyük bir hastalık olarak tanımlanmıştır¹. Tedavide; bağış, kurban kesme, dua, dini ayinler, türbe ziyareti, kutsal obje kullanma (zincir, kolye, şapka), fitoterapi (kedi otu, ayı gülü, beyaz şeytan otu, kınakına, güzel avrat otu) kullanılmıştır. Akşemsettin (1390-1459) epilepsi için özel ilaç hazırlamış ve müzik tedavisi (Rast makamı) uygulamıştır. İbn-i Şerif epilepsiyi “gözlerin tutulması, organların kenetlenmesi” şeklinde tarif ederek, tedavide afyon kullanmıştır. Şerafettin Sabuncuoglu (1385-1470) epilepside ilk kez cerrahi teknikler tanımlamıştır. Paracelsus (1493-1541) epilepsiyi “mistik bir hastalık değil, organik bir hastalıktır, hayvanların da epilepsisi olabilir, hastalık ortadan kalkmaz, ancak bulgular önlenabilir” şeklinde tariflemiştir¹⁴⁻¹⁹.

Epilepsi terimi ilk defa 1870 yılında Jackson tarafından “epilepsi gri maddenin zaman zaman ortaya çıkan ani, aşırı hızlı ve lokal boşalmalarının adıdır,” şeklinde açıklanmıştır²⁰. Klinik ayrımlarını yapmak güç olsa da bu tanım modern epileptik fenomenleri anlamının temeli olarak kalmıştır. 1920 yılında

elektroensefalografi (EEG) kullanımı ile epileptik nöbetler anlaşılmaya başlanmıştır²⁰. Gibbs ve arkadaşları²¹ EEG ile epilepsi tiplerini grand mal, psikomotor, petit mal diye gruplandırmışlardır. Penfield ve Jasper²² ise anatomik başlangıç ve cerrahi gereksinimi ifade etmiştir.

Lennox^{23,24} elektroklinik sınıflama yaparak epileptik nöbetleri;

- Petit mal üçlemesi (saf petitmal, myoklonik, atonik)
 - Konvülfif üçleme (jeneralize, odak ilişkili, jaksonien)
 - Temporal lob üçlemesi (subjektif, tonik odak ilişkili, otonomik)
- olarak tanımlamıştır.

Gastaut^{25,26} odak ilişkili veya jeneralize ayırımını EEG bulguları, yaş, etiyoloji ve anatomik bölgeye göre yaparak epileptik nöbet ile epileptik sendrom arasındaki farkı vurgulamıştır.

2.2 Epileptik Nöbet ve Epilepsi Tanımı

İlk kez Hipokrat tarafından bir beyin hastalığı olarak öngörülen epilepsi, beynin epileptik nöbetler oluşmasına yatkınlığı ve bu durumun bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlarının görülebileceği klinik bir tablo olarak tanımlanabilir²⁷.

Epileptik nöbet bir grup serebral nöronun ani, anormal ve aşırı boşalmasına bağlı olarak geçici bulgu ve/veya bulguların ortaya çıkmasıdır²⁷. Bu tanıma bağlı olarak epileptik nöbet zamansal olarak kesin bir başlangıcı ve bitişi olan geçici bir durumdur¹⁴.

Nöbetler standart terminolojiye göre tanımlanıp, özgün epilepsi tip ve sendromlarını içerecek şekilde sınıflandırılır²⁷⁻³¹.

2.3 Tanımlar

Epilepsi; Epileptik nöbetlerin yayılımı ile karakterize nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlara neden olan beyin kaynaklı bir hastalıktır. Epilepsi tanımı en az iki epileptik nöbetin varlığını gerektirir^{27,30}.

Epileptik nöbet; Beyindeki anormal ve senkron nöronal aktiviteye bağlı ortaya çıkan geçici belirti ve bulgulardır^{27,30}.

Epileptik nöbet tipi; Kendine özgü bir patofizyolojik mekanizma ve anatomik yapı ile ortaya çıkan iktal olay tipidir. Bu tanısal sınıflama etiyolojik, prognostik ve tedavi edici açıdan yol göstericidir^{27,30}.

Epileptik hastalık; Tek, özel, iyi tanımlanmış bir nedene bağlı ortaya çıkan patolojik durumdur^{27,30}.

Epileptik ensefalopati; Epileptik anormalliğin kendisinin beyin fonksiyonlarında ilerleyici bozukluk yarattığı durumdur^{27,30}.

Benign epilepsi sendromu; Kolay tedavi olan veya tedaviye ihtiyaç duymayan veya sekelsiz iyileşen epileptik nöbetlerle karakterize sendromdur^{27,30}.

Refleks epilepsi sendromu; Tüm epileptik nöbetlerin duysal bir uyarı sonrası olduğu epileptik sendromdur. Refleks nöbetler odak ilişkili ve jeneralize epilepsi tiplerinin seyri sırasında olabileceği gibi izole de olabilir. İzole refleks nöbetler epilepsi tanısı olmaksızın da ortaya çıkabilir. Ateş, alkol çekilmesi gibi diğer özel durumlar tarafından tetiklenen nöbetler refleks nöbet değildir^{27,30}.

Odak ilişkili nöbet ve sendromlar; Odak ilişkili nöbetleri ve lokalizasyon ilişkili sendromları kapsar^{27,30}.

Basit ve kompleks odak ilişkili epileptik nöbetler; Bu terimler artık çok fazla önerilmemektedir. Yerine bilinçte iktal bozulma olup olmadığı belirtilmelidir^{27,30}.

İdiyopatik epilepsi sendromu; Altta yatan yapısal beyin lezyonu olmayan veya başka nörolojik belirti ve bulgunun izlenmediği epilepsi sendromlarıdır^{27,30}.

Semptomatik epilepsi sendromu; Epileptik nöbetlerin bir veya daha fazla tanımlanabilir yapısal beyin lezyonu sonucu olduğu sendromdur^{27,30}.

Muhtemel semptomatik epilepsi sendromu; Kriptojenik yerine kullanılabilecek bir terminoloji, semptomatik olduğu düşünülen ancak etiyolojinin tam aydınlatılamadığı sendromlar için kullanılır^{27,30}.

Sendromlar nöbet tiplerine, klinik özelliklerine, nörofizyolojik ve nörogörüntüleme bulgularına göre sınıflandırılır^{30,31}. Epilepsi; nöbet ve EEG anormallikleri yaygın ise “jeneralize”, nöbet ve EEG anormallikleri odaksal başlangıçlı ise “odak ilişkili ” olarak sınıflanır³⁰. İdiyopatik epilepsiler herhangi bir beyin lezyonu ile ilişkili değildir, sıklıkla karmaşık bir genetik geçişe nadiren de tek gen kalıtımına sahiptir^{30,31}. Semptomatik epilepsi nörogörüntüleme yöntemi ile saptanan yapısal bir beyin anormalliğine bağlıdır³⁰. Kriptojenik epilepsi ise muhtemel semptomatik epilepsidir^{30,31}. Sendrom sınıflamasının yapılması

girişimler ve nöbet yönetimi açısından yol gösterici olduğu gibi, iyi bir erken prognostik göstergedir³⁰.

2.4 Epilepsi Sıklığı ve Yaygınlığı

Dünya üzerinde 10,5 milyon etkin epilepsi tanısı olan çocuğun bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu da dünya genelindeki epilepsi nüfusunun %25'ini oluşturmaktadır³². Her yıl yeni tanı alan 3,5 milyon hastanın %40'ı 15 yaş altı olup bunların %80'den fazlası gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır³².

Toplum temelli çocukluk çağı başlangıçlı epilepsi çalışmalarında yıllık görülme sıklığı oranlarının gelişmekte olan ülkelerde 100000'de 61-124, gelişmiş ülkelerde ise 100000'de 41-50 arasında değiştiği saptanmıştır³². Görülme sıklığı yaşamın ilk yılında 100000'de 150 iken, 9 yaşından sonra 100000'de 45-50' e düşer. Toplu sıklık çalışmaları 15 yaş altı çocukların %1-1,7 oranında en az bir tetiklenmiş nöbet geçirdiklerini, %0,7-0,8 oranında nöbetlerin tekrarladığını ortaya koymaktadır^{33,34}. Sıklık oranları Avrupa ve Kuzey Amerika'da 1000'de 3,6-6,5 arasında değişirken, Afrika ve Latin Amerika çalışmalarında 1000'de 6,6-17 arasında değişmektedir³². Irklar arasında epilepsinin görülme sıklığı açısından bir farklılık izlenmemiştir³⁵.

Cinsiyete bağlı görülme sıklığı farklılıkları belirgin olmamakla beraber özellikle erişkin topluluklarda yapılan bazı çalışmalarda erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir³⁶.

Ağırlıklı olarak bir çocukluk çağı hastalığı olan epilepsinin görülme sıklığı ve yaygınlığının, ortalama yaşam süresinin uzun olduğu gelişmiş ülkelerde ileri yaşta artış gösterdiği dikkati çekmiştir. Bu ülkelerde yapılan çalışmalarda epilepsi sıklığı iki kalıplı bir dağılım göstermiştir³⁷. Çocukluk yaş grubunda ise epilepsinin yaygınlık oranı 1-7 yaş grubunda, 7 yaş üzeri hastalara göre daha yüksektir³⁸.

Türkiye'ye ait epilepsi yaygınlık çalışmaları sınırlı sayıdadır. Ankara' dan yapılan bir çalışmada yaygınlık 1000'de 7,39 saptanmış olmakla birlikte o çalışmada nöbet sınıflaması çok net yapılmamıştır³⁹. Ankara'da yapılan diğer bir çalışmada ise yaygınlık oranı 1000'de 8,8 saptanmıştır⁴⁰.

İstanbul'un kırsal bir bölgesi olan Silivri'de yapılan çalışmada ise yaygınlık 1000'de 10,2 saptanmıştır⁴¹. En yüksek yaygınlık oranı 1000'de 16,7 ile 0-6 yaş arası Trabzon'lu çocuklarda yapılan çalışmada tespit edilmiştir⁴².

2004 yılında Serdaroğlu ve arkadaşları tarafından yapılan en geniş çalışmada, epilepsi yaygınlığının %0,8 olduğu, görülen nöbetlerin %55,2'sinin jeneralize, %39'unun odak ilişkili olduğu ve %5,8'inin tanımlanamayan gruba girdiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada yaş, yaşanan yer, doğum şekli, doğum yeri, sosyal ve ekonomik durumun epilepsi gelişiminde ciddi etkiye sahip olmadığı buna karşılık erkek cinsiyetin, zamanından önce ve zamanından sonra doğum öyküsünün epilepsi riskini arttırdığı tespit edilmiştir³⁸.

2.5 Epilepsi Sınıflaması

2.5.1 Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik Sınıflaması 1981

1981 yılında Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik Sınıflaması Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy, ILAE) tarafından geliştirilmiş olup halen tüm dünyada kullanılmaktadır²⁹. Nöbetler esas olarak “odak ilişkili” veya “jeneralize” olmak üzere iki ana kategoride değerlendirilir. Bu ayırım klinik nöbet tipi, ıktal EEG (nöbet sırasındaki EEG), interiktal EEG bulgularına göre yapılır. Odak ilişkili (lokalizasyon ilişkili) nöbetler korteksin özgün bir bölgesinden kaynaklanır. Bu bölge subjektif veya gözleme dayalı bulgularla belirlenebilir. Bu bulgular, bir vücut yarısının konvülsif hareketlerinin jeneralize olması veya yalnızca odaksal bir his bozukluğu gibi değişken belirtiler gösterebilir^{29,43}.

Bu sınıflamanın ikinci ana ayırım noktası bilincin korunup korunmadığıdır. Basit odak ilişkili nöbetlerde kural olarak bilinç korunmuştur; yalnızca lokalize kalabileceği gibi, hızla yayılarak jeneralize de olabilirler. İktal EEG bulgusu, çoğu zaman ilgili kortikal temsil alanının üzerinde başlayan karşı yan odak ilişkili boşalımdır; interiktal EEG’de odak ilişkili karşı yan boşalım görülebilir^{29,43}.

Kompleks odak ilişkili nöbetlerde bilinç bozukluğu kural olarak vardır. Basit odak ilişkili nöbet olarak başlayabileceği gibi, bilincin baştan itibaren bozuk olduğu kompleks odak ilişkili nöbet olarak da başlayabilir. İktal EEG bulgusu, tek taraflı ya da iki taraflı boşalımlar şeklindedir, odak ilişkili ya da yaygın dağılımlar gösterebilir. İnteriktal EEG’de tek taraflı ya da iki taraflı odak görülür^{29,43}.

Basit veya kompleks odak ilişkili olarak başlayıp anormal epileptik aktivitenin hızla iki taraflı yayılması ile jeneralize tonik-klonik, tonik ya da klonik nöbetlerin olması “sekonder jeneralize nöbetler” olarak sınıflandırılır^{29,43}.

Jeneralize nöbetler ise, başlangıçtan itibaren geniş beyin alanlarını etkilemesi, genellikle iki taraflı belirtiler vermesi ve bilinç bozukluğunun erken ortaya çıkması ile karakterize nöbetlerdir^{29,43}. Absans gibi yalnızca bilinç bozukluğu ile giden nöbetlerden jeneralize tonik-klonik nöbetler gibi ağır konvülsif nöbetlere kadar geniş bir dağılım gösterirler^{29,43}. Miyoklonik, tonik ve klonik nöbetlerde de jeneralize tonik klonik nöbetlere dönüşüm olabilir^{29,43}. Jeneralize nöbetlerde EEG her iki hemisferi eş zamanlı olarak etkileyen epileptiform boşalımalar gösterir^{29,43}.

Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması, (ILAE 1981)²⁹;

I- Odak ilişkili (lokal) nöbetler

A. Basit odak ilişkili nöbetler (bilinç durumu bozulmaksızın)

1- Motor bulgulu

- a) Odak ilişkili motor
- b) Yayılan odak ilişkili motor (Jacksonyen)
- c) Versif
- d) Postural
- e) Fonatuvar (vokalizasyon veya konuşmanın durması)

2- Somatosensoriyel veya özel duyuşsal bulgulu

- a) Somatosensoriyel
- b) Görşel
- c) İşitsel
- d) Kokuyla ilişkili
- e) Tatla ilişkili
- f) Vertigo hissi

3- Otonomik bulgulu

4- Psişik bulgulu

- a) Disfazik
- b) Dismnezik (ör: deja-vu)

c) Bilişsel belirtiler (hayal durumu, zaman hissinin bozulması)

d) Affektif (korku, öfke v.b.)

e) İllüzyonlar (ör: makropsi)

f) Halüsinasyonlar (ör: müzik parçaları)

B. Kompleks odak ilişkili nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden)

1- Basit odak ilişkili başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu

a) Basit odak ilişkili özelliklerin ardından bilinç bozukluğu

b) Otomatizmlerle giden

2- Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren değişmesi

a) Sadece bilinç değişikliği ile giden

b) Otomatizmlerle giden

C. Sekonder jeneralize nöbete dönüşen

1- Basit odak ilişkili şeklinde başlayıp jeneralize olan nöbetler

2- Kompleks odak ilişkili şeklinde başlayıp jeneralize olan nöbetler

3- Basit odak ilişkili nöbetin kompleks odak ilişkili nöbete dönüşmesi ve ardından jeneralize nöbete dönüşmesi

II- Jeneralize nöbetler (konvülsif veya non-konvülsif)

A. 1- Tipik absans

a) Sadece bilinç bozukluğu ile giden

b) Hafif klonik bileşenli

c) Atonik bileşenli

d) Tonik bileşenli

e) Otomatizmlerle

f) Otonomik bileşenli

2- Atipik absans

a) Tonus değişikliği tipik absansdan daha belirgin olan

b) Başlangıç ve/veya sonlanmanın ani olmaması

B. Miyoklonik nöbetler (tek veya çok)

C. Klonik nöbetler

D. Tonik nöbetler

E. Tonik-klonik nöbetler

F. Atonik nöbetler (astatik)

III-Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

2.5.2 ILAE 1989 Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik Sınıflaması

ILAE 1989 sınıflamasında epileptik sendrom, belli belirti ve bulgular serisinin bir arada olması ile ortaya çıkan epileptik bozukluk şeklinde tanımlanmıştır. Nöbet tipi, etiyoloji, anatomi, tetikleyen etmenler, başlangıç yaşı, epilepsinin ağırlığı ve kronikliği, diurnal ve sirkadiyen döngü ve prognoz sendrom sınıflamasında kullanılan ölçütlerdir. Epileptik nöbetler ve sendromlar arasındaki bu ayırım uzun süredir benimsenmiş ve klinik olarak kullanılabilir bir ilke olduğu kabul edilmiştir^{31,44}.

Bu sendrom sınıflamasının ana ayırım noktası; epileptik nöbetlerin odak ilişkili mi yoksa jeneralize mi başladığıdır. Her zaman bu ayırım net bir şekilde yapılamamaktadır. Örneğin; yetersiz veri nedeniyle nöbet sınıflaması yapılamamaktadır ya da aynı sendrom içinde hem odak ilişkili hem jeneralize nöbetler bulunmaktadır. Böyle hastalar “odak ilişkili veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler” ya da “tanımlanamayan başlangıçlı epilepsiler” olarak sınıflanmaktadır^{31,44}.

İkinci ayırım epilepsilerin etiyolojiye göre idiyopatik ve semptomatik olarak sınıflanmasıdır. İdiyopatik epilepsiler tanımlanabilir beyin lezyonu göstermeyen daha çok genetik temelli epilepsilerdir. Semptomatik epilepsiler ise altta yatan tanımlanabilir bir anormallik ile ilişkilidir. Burada idiyopatik mi semptomatik mi olduğu tam olarak belirlenemeyen grup “kriptojenik” olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu tanım yetersiz olduğu için “olasılıkla semptomatik” şeklinde değiştirilmiş, daha sonraki sınıflamalarda ise tümüyle çıkarılmıştır⁴⁵.

ILAE 1989 sendrom sınıflamasındaki alt başlıklar tartışma konusudur. Yeni sınıflama önerilerinde ILAE sendromları, epileptik nöbetleri olan hastaların çok sınırlı bir grubuna uygulanabildiği için eleştirilmektedir. Aile hekimliği pratiğinde epilepsi hastalarında özgün lokalizasyonla ilişkili sendromlar %1 ve özgün jeneralize epilepsi sendromları %4 oranında bulunmuştur⁴⁶. Üçüncü basamak epilepsi merkezlerinde bile oranlar çok düşüktür, erişkinlerde %4, çocuklarda %21 özgün epileptik sendrom tanısı konulabilmiştir⁴⁷.

Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989)³¹;

I. Lokalizasyona bağılı (lokal, odak ilişkili) epilepsiler ve sendromlar

1.1. İdiyopatik (yaşa bağılı başlangıç)

- Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

1.2. Semptomatik

- Temporal lob epilepsisi
- Frontal lob epilepsisi
- Parietal lob epilepsisi
- Oksipital lob epilepsisi
- Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası
- Özgün etmenlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

1.3. Kriptojenik

II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

2.1. İdiyopatik (yaşa bağılı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır)

- Selim ailesel yenidoğan konvülziyonları
- Selim yenidoğan konvülziyonları
- Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
- Jüvenil absans epilepsisi
- Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
- Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi
- Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
- Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)

- West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe)
- Lennox-Gastaut sendromu

- Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi (Doose sendromu)
- Miyoklonik absanslı epilepsi

2.3. Semptomatik

2.3.1. Özgün olmayan etiyoloji

- Erken miyoklonik ensefalopati
- “Supression-burst'lu” erken infantil epileptik ensefalopati
- Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2.3.2. Özgün sendromlar

III. Odak ilişkili veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler

3.1. Jeneralize ve odak ilişkili konvülziyonlu epilepsiler

- Yenidoğan konvülziyonları
- Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
- Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi
- Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
- Diğer belirlenemeyen epilepsiler

3.2. Net jeneralize veya odak ilişkili konvülziyon özelliği olmayanlar

IV. Özel sendromlar

4.1. Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle)

- Ateşli nöbetler
- İzole nöbet veya izole status epileptikus
- Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

2.6 Nedenler ve Patofizyoloji

Çocukluk çağı epilepsilerinin neden ve patofizyolojisi modern görüntüleme ve moleküler genetik çalışmalarıyla aydınlatılmaya başlamış olsa da henüz aydınlığa kavuşmamış pek çok nokta bulunmaktadır. Epileptik nöbet, aşırı uyarılabilir nöronların kontrolsüz boşalımı sonucu oluşur⁴⁸. Bu nöronlar sıklıkla kortikal ve hippokampal yapılardan köken alır. Nöronal aşırı uyarılabilirliğin altında yatan ise; artmış uyarıcı sinaptik ileti, azalmış baskılayıcı ileti, bozulmuş iyon-kanal işlevleri veya membran depolarizasyonuna neden olan bozulmuş hücre içi ve hücre dışı iyon dengesidir. Genetik mekanizmalarla

düzenlenen ligand-bağımlı veya voltaj bağımlı iyon kanallarındaki bozulmalar epileptogenezde önemli rol oynar⁴⁹. Sodyum, potasyum, kalsiyum kanallarından kaynaklanan iyonik değişiklikler asetilkolin, glutamat ve gamma amino bütirik asit işlevlerinde değişikliklere neden olarak farklı epilepsi türlerinin gelişiminde rol oynar. Nöronlardaki anormal aktivite birleşerek aşırı uyarılabilir hücrelerde eş zamanlı bir aktiviteye neden olur⁵⁰. Epileptik nöron kümesindeki nöronların sürekli boşalımı “paroksizmal depolarizasyon geçişleri” olarak adlandırılan aksiyon potansiyellerinde uzamış patlamalara neden olur. Tüm bu olayların sonucunda klinik nöbet oluşumu gerçekleşir^{48,49}. Bozulmuş nöronal uyarılabilirlik ve nöronal devre sistemi epileptik boşalmaların oluşumu ve yayılmasında önemlidir.

2.7 Dirençli Epilepsi

Dirençli epilepsi iki veya daha fazla antiepileptik ilacın azami tolere edilebilen dozda kullanılmasına rağmen 18 aydan uzun süredir ayda en az bir nöbetin olmaya devam etmesi ve bu süreçte üç aydan uzun süreli nöbetsiz dönemin olmaması olarak tanımlanmaktadır². Yapılan çalışmalarda dirençli epilepsi görülme sıklığı %6-14 arasında değişmektedir^{1-3,51}.

Epilepside direnç gelişimine neden olabilecek bir takım etmenler olduğu düşünülerek bunların etkilerini değerlendiren pek çok çalışma yapılmıştır. Bu etmenler^{1-3,51},

- Cinsiyet
- Başlama yaşı
- Nöbet tipi
- Tanıdan önceki ve tanı sonrası ilk altı aydaki nöbet sıklığı
- Önceki ateşli nöbet öyküsü
- Yenidoğan nöbeti
- Aile öyküsü
- Etiyoloji
- Motor gerilik
- Zeka geriliği
- Nörogörüntüleme anormalliği
- Status epileptikus öyküsü

- Özgün epileptik sendrom varlığı
- Birden fazla nöbet tipinin birlikteliği
- EEG anormalliği
- Davranış problemi

Yapılan tüm çalışmalarda etiyoloji en güçlü prognostik etmendir^{3,4,6,7,52-55}. Dirençli epilepsi gelişme riski West sendromu, semptomatik jeneralize ve semptomatik odak ilişkili gruplarda en yüksek; idiyopatik odak ilişkili ve idiyopatik jeneralize grupta en düşük, kriptojenik odak ilişkili ve jeneralize nöbetlerde orta düzeyde bulunmuştur⁵⁶.

Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında, altı çalışmada zeka ve motor gerilik varlığı direnç gelişimi için önemli bulunmuştur^{4,7,52-55}. Anormal nörogörüntüleme üç çalışmada anlamlı bulunmuştur^{2,53,54}.

Literatürde kuvvetli bulunan bir diğer risk etmeni ise nöbetlerin 1 yaş altında başlamasıdır^{7,55}. Çalışmaların pek çoğunda yenidoğan nöbeti direnç gelişiminde önemlidir^{2-4,6,54}.

Status epileptikus öyküsü sıklıkla kötü prognozla ilişkili bulunmuştur^{2,3,6,52-55}.

Ateşli nöbetlerde hipertermiye bağlı hippokampal hasar gelişimi ile açıklanabilecek bir mekanizmanın varlığı öngörülse de direnç gelişimi ile arasında pek çok çalışmada anlamlı bir ilişki saptanmamıştır^{3,5,6,55,57}.

Bazı çalışmalarda EEG anormalliklerinin varlığı ile direnç ilişkisi saptanmıştır⁶.

Birden fazla nöbet tipinin birlikteliği de ilaca yanıtızlık oranlarını arttırmaktadır⁵⁸.

2.8 Epilepsi ve Sitokinler

2.8.1 Merkezi Sinir Sistemindeki (MSS) Sitokinler

Beyindeki yangı fizyolojik koşullarda saptanamayan veya güçlkle saptanabilen bir dizi molekülün; sitokinlerin ve yangının yapısal düzenleyicilerinin varlığıyla karakterizedir. Bu moleküller genel olarak enfeksiyon ajanları veya değişik patolojik tehditlere karşı bağışıklık sistem hücreleri tarafından üretilse de beyin parankim hücreleri (mikroglia, astrosit ve nöron), kan-beyin bariyer hücreleri ve koroid pleksus hücreleri tarafından da

üretirler. Merkezi sinir sisteminde nöbet patogenezinde rol oynadığı düşünülen sitokinler; IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10, IFN- γ 'dır⁵⁹⁻⁶¹.

2.8.1 İnterlökin 1

Sitokinler ve çözünebilir düzenleyiciler bağışıklık sisteminin tüm hücreleri ve diğer bir takım başka hücreler tarafından üretilerek bağışıklık sisteminin etkinleştirilmesini düzenlerler. Genellikle sitokinler antijenik uyarana karşı hızlıca sentezlenir ve salgılanır. Yarı ömürleri dakikalarla değişir.

IL-1 β ; IL-1 α ve IL-1 Ra'yı da içeren IL-1 ailesinin üyesidir. IL-1 β yangı öncülü bir sitokin olup diğer yangı öncülü sitokinler olan TNF- α , IL-6 ve IL-8 ile birlikte enfeksiyona yanıt olarak akut yangıyı uyarırlar (sitokin yolağı, yüksek ateş, C-reaktif protein üretimi). IL-1 α ve IL-1 β IL-1 algaç tip 1'e (IL-1 RI) bağlanmak için eş agonist olarak davranırlar. IL-1 α 'nın ise IL-1 β 'ya göre bu algaca daha düşük duyarlılığı vardır⁶². Bağlanma sonrası IL-1 RI'e aksesuar protein ile ilişkiye girerek hücre içi sinyal iletim yolağını tetiklerler. IL-1 algaç tip 2 (IL-1 RII) de IL-1 α ve IL-1 β 'yı bağlamakla birlikte sinyal iletimini başlatamaz. IL-1 Ra ise IL-1 RI' e bağlanan yüksek seçici bir algaç antagonistidir⁶². IL-1 α ve IL-1 β 'nın aksine IL-1 Ra algaca bağlandığında sinyal iletimi gerçekleşmez⁶³. Ancak IL-1 β 'nın etkilerini ortadan kaldırmak için yüksek miktarda IL-1 Ra gerekmektedir. Hücresel seviyede IL-1 yanıtı iki mekanizma ile kontrol edilir. Bunlar; IL-1 RI/ IL-1 RII oranı ve IL-1Ra'ya karşılık IL-1 agonist (IL-1 α ve IL-1 β) derişimleridir. Dört IL-1 ligandı öncü olarak üretilir: pro-IL-1 α , pro-IL-1 β , pro-IL-18 and pro-IL-1ra. Pro- IL-1 α and pro- IL-1ra biyolojik olarak etkinken, pro- IL-1 β and pro- IL-18 ise etkinleştirilmeye ihtiyaç duyar. Etkinleştirilme kaspas -1 (interlökin-1 dönüştürücü enzim, ICE) ile olur⁶³.

2.8.2 Merkezi Sinir Sisteminde İnterlökin-1'in Yeri

Merkezi sinir sistemine IL-1 dışardan gelebildiği gibi MSS hücreleri tarafından da üretilir. Sistemik IL-1 düzeyleri normalde düşükken, yangı esnasında hızlı bir artış gösterir. MSS'e IL-1 difüzyonu kan-beyin bariyerinin yetersiz olduğu 3. ventriküldeki sirkümventriküler organdan olur. Zayıf veya geçici olarak açılmış kan beyin bariyerinden sirkümventriküler organ dışında veya düşük serum IL-1 düzeylerine rağmen de geçiş olur (örn. epileptik nöbet sonrası)⁶⁴. Nöronal hasar durumunda IL-1 hızla mikrogliya ve diğer MSS

hücrelerinden üretilir⁵⁹. İnme⁶⁵, travmatik beyin hasarı⁶⁶, spinal kord hasarı⁶⁷, multiple skleroz⁶⁸, Down sendromu ve Alzheimer hastalığı⁶⁹ gibi sık görülen nörolojik ve psikiyatrik problemler MSS'de artmış IL-1 β üretimi ile ilişkilidir. IL-1 beyinde üretildiğinde sinyalleri 3 yoldan yayılır;

- Hücre dışı difüzyon ve dolaşan BOS ile
- Nöronal ileti yolları ile
- Glial hücreler arasındaki ara bağlantılar ile⁷⁰.

MSS'de bulunan IL-1 dışında kolinerjik yangı karşıtı refleks ile MSS, çevresel IL-1'in genetik ifadesini düzenler⁷¹.

2.8.3 MSS'de İnterlökin-1'in Etkileri

IL-1 β MSS'deki IL-1 RI' e bağlandığında hem koruyucu hem de zararlı etkiler ortaya çıkar. Bu etkiler IL-1 β 'nın düşük derişimlerinde koruyucuyken yüksek derişimlerinde ise nörotoksiktir. IL-1 β IL-1 RI'e bağlandığında N-metil D-aspartik asit algaç (NMDA-R) işlevi, IL-6 üretimi, Ca²⁺ akışı, alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit algaç (AMPA-R) işlevi ve gamma-aminobutirik asit (GABA) ve glutamat dengesinin değişmesi gibi değişik etkilere yol açar⁷²⁻⁷⁴.

Ancak IL-1 RI'in eksitotoksisite dışında da etkileri mevcuttur. Örneğin hippokampal nöronlardan kaynaklanan IL-1 β uzun-dönem potansiyasyonda rol oynayarak hafıza oluşumunda rol oynar⁷⁵.

Astrositlerde ve mikrogliyalarda IL-1 RI etkinleşmesi pek çok genin ifadesini başlatarak astrogliozis, nöroyangısal yanıt oluşumu ve kan-beyin bariyer geçirgenliğinin ayarlanmasıyla sonuçlanır⁶⁰. Oligodendrositlerde IL-1 RI bağlanması IL-1 β 'nın miyelinizasyon ve MSS onarımı gibi nöron koruyucu etkilere yol açmasını sağlar⁷⁶. Tüm bu yan etkilerin yanı sıra değişik MSS hücre tipleri üzerindeki doğrudan etkisiyle IL-1 β triptofan metabolizmasına etki ederek nörotoksik bir metabolit ve NMDA algaç antagonisti olan kinolinik asit üretiminde artışa neden olur⁷⁷.

2.8.4 İnterlökin-1 ve Epilepsi

IL-1'in yangısal yanıtta rolüne dayanarak çevresel veya merkezi kaynaklı IL-1 β 'nın nöronal uyarılabilirliği düzenleyerek nöbet gelişiminde ve epileptogenezde rol oynadığı söylenebilir⁶³. Eğer bu ispatlanırsa vagus sinir

uyarımı (VNS) ve ACTH/deksametazon gibi antiepileptik tedaviler üzerine yoğunlaşarak IL-1 düzenlenmesi üzerinde çalışılabilir. Bunun da ötesinde yeni antiepileptik tedavi izlemlerinin geliştirilmesi için yol gösterici olabilir. Bu açıdan son yıllarda yapılan çalışmalarda epilepsi IL-1 ilişkisi ayrıntılı incelenmiştir⁶³.

2.8.4.1 Epilepsi Hastalarında Plazma IL-1 Seviyesi

Plazma ve BOS sitokin düzeyleri arasındaki ilişki henüz net olarak ortaya konmamıştır. Ancak bazı araştırmacılar tarafından MSS hastalığı olanların plazma IL-1 düzeyleri ölçülmüştür. Nöbet ve epilepsi dikkate alındığında yayınlanmış 16 makaleye ulaşabildik. Epilepsi hastalarının kan hücrelerinin sağlıklı kontrollere göre yangısal uyarana yanıt olarak daha fazla IL-1 üretmediği gösterilmiştir⁷⁸⁻⁸¹. Bunun yanı sıra epilepsi hastalarında ve ateşli nöbet geçiren çocuklarda IL-1 aile üyelerinin plazma düzeylerinde belirgin değişiklik saptanmamıştır⁸²⁻⁹¹ (Tablo1).

Tablo 1 Epilepsi Hastalarında Plazma IL-1 Seviyesini İnceleyen Çalışmalar

Çalışma	Klinik özellikler	Kontroller	IL-1 subtipi	IL-1 değişikliği
Bertolani ve ark., 1996 ⁸²	24 saat içinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=24)	Nöbet olmayan ateşli hastalık (n=12)	IL-1β	Saptanamamış
Lahat ve ark., 1997 ⁸⁵	1 saat içinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=10)	Nöbet olmayan ateşli hastalık (n=10)	IL-1β	Değişiklik yok
Tutuncuoğlu ve ark., 2001 ⁸⁹	12 saat içinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=15)	Ateş ve meninks irritasyon bulguları (n=20), 3 ay ve daha öncesinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=15)	IL-1β	Artmış
Haspolat ve ark., 2002 ⁸³	6 saat içinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=29)	Nöbet olmayan ateşli hastalık (n=15)	IL-1β	Değişiklik yok
Virta ve ark., 2002a, 2002b ^{90,91}	5-15 dakika içinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=55)	Nöbet olmayan ateşli hastalık (n=20)	IL-1β	Değişiklik yok
Matsuo ve ark., 2006 ⁷⁹	4 haftadan daha önceki ateşli nöbet (n=27)	Sağlıklı kontrol (n=18)	IL-1β	Değişiklik yok
Tomoum ve ark., 2007 ⁸⁸	Zaman sınırı belirtilmemiş ateşli nöbet (n=33)	Nöbet olmayan ateşli hastalık (n=38)	IL-1β	Değişiklik yok
Tutuncuoğlu ve ark., 2001 ⁸⁹	12 saat içinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=15)	Ateş ve meninks irritasyon bulguları (n=20), 3 ay ve daha öncesinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=15)	IL-1α	Değişiklik yok
Peltola ve ark., 1998 ⁸⁷	5-15 dakika içinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=55)	Nöbet olmayan ateşli hastalık (n=20)	IL-1 Ra	Artmış
Peltola ve ark., 1998 ⁸⁷	72 saat içinde geçirilmiş tonik klonik nöbet (n=15)	2 haftadan daha önce geçirilmiş tedavi edilmemiş nöbet (n=14)	IL-1β	Saptanamamış
Peltola ve ark., 2000 ⁹²	72 saat içinde geçirilmiş tonik klonik nöbet (n=15)	Nörolojik hastalık dışlanmış bireyler (n=18)	IL-1β	Değişiklik yok
Hulkkonen ve ark., 2004 ⁸⁴	Tedaviye dirençli epilepsi; son nöbet ile kan örneği alınması arasında geçen süre >48 saat (n=10)	Sağlıklı kontrol (n=400)	IL-1β	Değişiklik yok
Lehtimäki ve ark., 2007 ⁸⁶	Temporal lob epilepsisi (n=11), çoklu odak ilişkili epilepsi (n=1)	Aynı hastalardan postiktal alınmış kan örnekleri	IL-1β	Artmış
Peltola ve ark., 2000 ⁹²	24 saat içinde geçirilmiş tonik klonik nöbet (n=22)	Nörolojik hastalık dışlanmış bireyler (n=18)	IL-1 Ra	Değişiklik yok
Hulkkonen ve ark., 2004 ⁸⁴	Tedaviye dirençli epilepsi; son nöbet ile kan örneği alınması arasında geçen süre >48 saat (n=10)	Sağlıklı kontroller (n=400)	IL-1 Ra	Azalmış
Lehtimäki ve ark., 2007 ⁸⁶	Temporal lob epilepsisi (n=11), çoklu odak ilişkili epilepsi (n=1)	Aynı hastalardan postiktal alınmış kan örnekleri	IL-1 Ra	Değişiklik yok

Antiepileptik tedavi tek çekirdekli hücrelerden IL-1α ve IL-1β üretimini⁸⁰ ve plazma IL-1β and IL-1 Ra düzeylerini etkilememektedir⁷⁴. Vagus sinir uyarımı

sonrası IL-1 düzeyleri ile ilgili yeterli veri bulunmasa da VNS hastalarda plazma IL-1 β düzeylerini etkilememektedir⁹². Yangı karşıtı ajanlar bazı çocukluk çağı epilepsilerinin tedavisinde kullanılırlar. Ancak bu tedavilerden sonra IL-1 değişiklikleriyle ilgili veri yoktur. Ancak son yapılan derlemelerden birinde çocukluk çağı epilepsilerinde kortikosteroid kullanımı ile ilgili güvenlik ve etkinliğe dair kanıt olmadığı ortaya konmuştur⁹³. Belki de bu sonuçlar gerçek durumu göstermektedir. Diğer taraftan yöntemdeki farklılıklar sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir. Örneğin kullanılan ELISA kitleri duyarlılığı değiştirmektedir⁸³. Diğer kısıtlılıklar ise; ateşli nöbet veya epileptik nöbet ile kan örneğinin alınması arasında geçen süre, IL-1'in kısa yarı ömrü, hasta sayısının az olması, farklı kontrol ve farklı epileptik sendrom tiplerinin dahil edilmesi, eş tanılabilirlik veya ilaç kullanımı konusundaki bilgi eksikliğidir. Buna rağmen epilepsi hastalarında plazma IL-1 düzeyinin belirlenmeye devam edilmesi önemlidir. Eğer değişik epileptik sendromlarda, antiepileptik tedaviye yanıt veren ve vermeyenler arasında IL-1 düzeyi arasında farklılık saptanırsa IL-1 antiepileptik tedaviye yanıtta kullanılan bir biyokimyasal ölçüt veya belirteç haline gelebileceği düşünülmektedir⁸³.

2.8.4.2 Epilepsi Hastalarında Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) IL-1 Seviyesi

MSS sitokin düzeyleri ile BOS sitokin düzeyleri arasındaki ilişki MSS sitokin düzeyi ile plazma sitokin düzeyi arasındakinden çok daha kuvvetlidir. Ancak BOS'ta IL-1 tayini oldukça güçtür. Bununla ilgili yayınlanmış 8 çalışmaya ulaşılabilirken^{83,85,87,89-92,95}, sadece 4 çalışmada BOS IL-1 β seviyesi ölçülebilmıştır^{83,85,89,92}. Bu 4 çalışmanın 3'ünde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, bir çalışmada IL-1 β düzeyinin ateşli nöbeti olan çocuklarda daha yüksek olduğu saptanmıştır⁸³ (Tablo 2).

Tablo 2 Epilepsi Hastalarında BOS IL-1 Seviyesini İnceleyen Çalışmalar

Çalışma	Klinik özellikler	Kontroller	IL-1 subtipi	IL-1 değişikliği
Lahat ve ark., 1997 ⁸⁵	1 saat içinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=10)	Nöbet olmayan ateşli hastalık (n=10)	IL-1 β	Değişiklik yok
Ichiyama ve ark., 1998 ⁹⁵	48 saat içinde geçirilmiş uzamış ateşli nöbet (n=20)	Ateşsiz nonenfeksiyöz nörolojik hastalığı olan çocuklar	IL-1 β	Saptanamamış
Tutuncuoğlu ve ark., 2001 ⁸⁹	12 saat içinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=15)	Ateş ve meninks irritasyon bulguları (n=20), 3 ay ve daha öncesinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=15)	IL-1 β	Değişiklik yok
Virta ve ark., 2002a, 2002b ^{90,91}	5-15 dakika içinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=55)	Nöbet olmayan ateşli hastalık (n=20)	IL-1 β	Saptanamamış
Haspolat ve ark., 2002 ⁸³	6 saat içinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=29)	Nöbet olmayan ateşli hastalık (n=15)	IL-1 β	Artmış
Tutuncuoğlu ve ark., 2001 ⁸⁹	12 saat içinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=15)	Ateş ve meninks irritasyon bulguları (n=20), 3 ay ve daha öncesinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=15)	IL-1 α	Değişiklik yok
Virta ve ark., 2002a, 2002b ^{90,91}	5-15 dakika içinde geçirilmiş ateşli nöbet (n=55)	Nöbet olmayan ateşli hastalık (n=20)	IL-1 Ra	Değişiklik yok
Peltola ve ark., 1998 ⁸⁷	72 saat içinde geçirilmiş tonik klonik nöbet (n=15)	2 haftadan daha önce geçirilmiş tedavi edilmemiş nöbet (n=14)	IL-1 β	Saptanamamış
Peltola ve ark., 2000 ⁹²	24 saat içinde geçirilmiş tonik klonik nöbet (n=22)	Nörolojik hastalık dışlanmış bireyler (n=18)	IL-1 β	Değişiklik yok
Peltola ve ark., 2000 ⁹²	24 saat içinde geçirilmiş tonik klonik nöbet (n=22)	Nörolojik hastalık dışlanmış bireyler (n=18)	IL-1 Ra	Değişiklik yok

Ancak bu sonuçların sebebi plazma çalışmalarında olduğu gibi ELISA kitlerinin değişken duyarlılığı, nöbet ile BOS örneği alınması arasındaki süre,

hasta sayısının azlığı, IL-1'in kısa yarı ömrü, farklı kontrol gruplarının ve farklı epileptik sendromlu hasta gruplarının çalışmaya dahil edilmesi, eş tanılabilirlik ve ilaç kullanımı hakkında yetersiz bilgiye sahip olunmasıdır. Bunun da ötesinde ELISA kitlerinin BOS değil de serum düzeylerini saptamak üzere üretilmiş olmasıdır^{86,87}.

Epilepsi hastalarının beyin dokularındaki IL-1 iletimci RNA (mRNA) gen ifadesindeki değişiklikler epilepsideki IL-1 düzeyleri hakkında en doğrudan bilgiyi veren ölçüttür. Ancak beyin dokusundan IL-1 tespiti MSS ve plazmadan daha güçtür. Bununla ilgili yapılmış şu ana kadar yapılmış üç çalışma bulunmaktadır⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Geçirilmiş bir nöbete bağlı bozulmuş bir kan beyin bariyerinden IL-1 girişi artmış IL-1 α ¹⁰⁰ ve IL-1 β ^{98,99} kaynağıdır. Bu çalışmalarda IL-1'in artmış genetik ifadesinin lezyonlara bağlı mı yoksa nöbetler tarafından tetiklenmiş olduğunun ayırımı net olarak yapılamamıştır. Bunun için nöbetle örnek alımı arasındaki süre önemlidir; bu süre uzunsa nöbet tarafından tetiklenmiş IL-1 olma olasılığı daha düşüktür⁸⁸⁻⁹⁰.

2.8.4.3 Epilepsi Hastalarında IL-1 Gen Polimorfizmleri

IL-1 α , IL-1 β ve IL-1 Ra genleri 2. kromozomun uzun kolu üzerindeki bir gen kümesinde yerleşmektedir (2q12–13 bölgesi). Bu gen kümeleriyle ilgili pek çok polimorfizm tanımlanmış olup bunların bir kısmı dolaşımda artan sitokin seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pek çok hücre tarafından genetik olarak ifade edilen IL-1 1984'de iki tamamlayıcı DNA (cDNA) olarak tanımlanmış¹⁰¹ ve 1985'de bu iki cDNA'nın IL-1 α ve IL-1 β genleri oldukları tespit edilmiştir¹⁰²⁻¹⁰³. IL-1A geniyle ifade edilen IL-1 α ve IL-1B geniyle ifade edilen IL-1 β 'nin yangı öncülü özelliğe sahip olduğu ve bunları inhibe eden IL-1Ra 1984'de belirlenmiştir. IL-1 α ve IL-1 β agonist, IL-1Ra ise antagonist özelliğe sahiptir¹⁰³. IL-1 α , IL-1 β , IL-1 Ra genlerinin içinde bulunduğu genomik lokusun 430 kilobaz (kb) uzunluğunda olduğu restriksiyon kesim analizleriyle tespit edilmiştir¹⁰⁴.

Ateşli nöbetin yangıyla olan ilişkisinden dolayı ateşli nöbetlerle IL-1 gen kümesi ilişkisi araştırılmıştır. Ateşli nöbet ile temporal lob epilepsisi arasındaki ilişkiden dolayı yapılan çalışmalarda ateşli nöbetli olgularda saptanan interleukin gen polimorfizmlerinden bazıları temporal lob epilepsili hastalarda da olduğu belirlenmiştir. IL-1 gen ailesinden IL-1 β ve IL-1 Ra'nın genleri olan IL-1B ve IL-

1RN yüksek polimorfik özelliktedir. IL-1 β geninin promotor bölgesinde IL-1 β -511 ve ekson 5'de IL-1B +3953 C/T polimorfizmleri¹⁰⁵ ve IL-1 RN geninin 2. intronunda 86 defa tekrarlayan IL-1 RN değişken sayıda ardışık tekrar polimorfizmi (Variable number of tandem repeats, VNTR) tespit edilmiştir¹⁰⁵. Bu dizi tekrarının kişinin mensup olduğu etnik ve coğrafik gruplara iki, üç, dört, beş ya da altı tekrarının bulunduğu bilinmekte olup allel 1 (IL-1RN I) dört, allel 2 (IL-1RN II) ise iki tekrar içermektedir ve bu iki allel dışındaki alleller çeşitli sayıda tekrarlar içermekte olup nadir görülmektedir. Bu nadir görülen alleller IL-1RN allel 0 (158 bp), IL-1RN allel 3 (500 bp), IL-1RN allel 4 (325 bp), IL-1RN allel 5 (595 bp)'dir. IL-1 β promotor bölgede -511 pozisyonunda C (allel 1) ve T (allel 2) genotiplerine ve IL-1 β ekson 5 bölgesinde +3953 pozisyonunda C (allel 1) ve T (allel 2) genotiplerine sahiptir¹⁰⁶.

Ateşli nöbetlerle ilgili yapılan çalışmalardan hiçbirinde polimorfizmlerin sıklığı ile ilgili veri elde edilememiştir^{10,11,13,90,91,105,107}.

Epilepsi ile ilgili yapılan polimorfizm çalışmaları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3 Epilepsi Hastalarında IL-1 Gen Polimorfizmlerini İnceleyen Çalışmalar

Çalışma	Gen lokasyonu	Klinik özellikler	Kontroller	Genetik köken	Sonuçlar
Kanemoto ve ark., 2000 ⁸	IL-1β-511	TLE+HS ¹ (n=50)	SK ² (n=112)	Japon	Artmış 511 allel 2
	IL-1β-511	TLE-HS ³ (n=53)	SK (n=112)	Japon	Değişiklik yok
	IL-1β-511	TLE+HS (n=50)	TLE-HS (n=53)	Japon	Artmış 511 allel 2
Heils ve ark., 2000 ¹⁰⁸	IL-1β-511	TLE+HS (n=86)	SK (n=133)	Alman	Değişiklik yok
Buono ve ark., 2001 ¹⁰⁹	IL-1β-511	TLE+HS (n=61)	SK (n=119)	Beyaz	Değişiklik yok
Peltola ve ark., 2001a, 2001b ^{96,110}	IL-1β-511	Dirençli odak ilişkili epilepsi (n=48)	SK (n=400)	Fin	Artmış 511 allel 2
Tilgen ve ark., 2002 ¹³	IL-1β-511	Lezyonsuz TLE+Ateşli nöbet (n=43)	SK (n=126)	Alman	Değişiklik yok
Kanemoto ve ark., 2003 ⁹	IL-1β-511	TLE+HS (n=66)	TLE-HS (n=64)	Japon	Artmış 511 allel 2
	IL-1β-511	TLE+HS (n=66)	SK (n=163)	Japon	Artmış 511 allel 2
	IL-1β-511	TLE+HS+Ateşli nöbet (n=35)	SK (n=163)	Japon	Artmış 511 allel 2
	IL-1β-511	TLE-HS (n=64)	SK (n=163)	Japon	Değişiklik yok
	IL-1β-511	Semptomatik odak ilişkili epilepsi, TLE dışı (n=89)	SK (n=163)	Japon	Değişiklik yok
Jin ve ark., 2003 ¹¹¹	IL-1β-511	Lezyonsuz TLE (n=112)	SK (n=115)	Çinli	Değişiklik yok
	IL-1β-511	TLE+HS (n=67)	TLE-HS (n=45)	Çinli	Değişiklik yok
	IL-1β-511	TLE+HS (n=67)	SK (n=115)	Çinli	Değişiklik yok
	IL-1β-511	TLE-HS (n=67)	SK (n=115)	Çinli	Değişiklik yok
Chou ve ark., 2003 ¹⁰	IL-1β-511	Epilepsi (n=44)	SK (n=83)	Tayvanlı	Değişiklik yok
Cavalleri ve ark., 2005 ¹¹²	IL-1β-511	TLE (n=339)	SK (n=384)	Beyaz	Değişiklik yok
	IL-1β-511	TLE+HS (n=141)	SK (n=384)	Beyaz	Değişiklik yok
	IL-1β-511	TLE+Ateşli nöbet (n=107)	SK (n=384)	Beyaz	Değişiklik yok
	IL-1β-511	TLE+HS+Ateşli nöbet (n=50)	SK (n=384)	Beyaz	Değişiklik yok
Ozkara ve ark., 2006 ¹²	IL-1β-511	TLE+HS (n=47)	SK (n=384)	Türk	Değişiklik yok
	IL-1β+3953	TLE+HS (n=47)	SK (n=99)	Türk	Değişiklik yok
Peltola ve ark., 2001a, 2001b ^{96,110}	IL-1A-889	Dirençli odak ilişkili epilepsi (n=48)	SK (n=400)	Fin	Artmış 889 allel 1
Ozkara ve ark., 2006 ¹²	IL-1A-889	TLE+HS (n=47)	SK (n=99)	Türk	Değişiklik yok
Kanemoto ve ark., 2000 ⁸	IL-1RN	TLE+HS (n=50)	SK (n=112)	Japon	Değişiklik yok
	IL-1RN	TLE-HS (n=50)	SK (n=112)	Japon	Değişiklik yok
	IL-1RN	TLE+HS (n=50)	TLE-HS (n=53)	Japon	Değişiklik yok
Peltola ve ark., 2001a, 2001b ^{96,110}	IL-1RN	Dirençli odak ilişkili epilepsi (n=48)	SK (n=400)	Fin	Değişiklik yok

¹ TLE+HS: Hippokampal sklerozun eşlik ettiği temporal lob epilepsisi

² SK: Sağlıklı kontrol

³ TLE-HS: Hippokampal sklerozun eşlik etmediği temporal lob epilepsisi

Kauffman ve arkadaşları temporal lob epilepsisinde IL-1 β -511 T alleli arasındaki ilişkiyi içeren çalışmaları gözden geçirmiştir¹¹³. IL-1 β -511 T alleli homozigot bireylerde hippokampal sklerozla (HS) birlikte artmış temporal lob epilepsisi (TLE) riski saptanmıştır¹¹³. Bu polimorfizm artmış IL-1 β üretimi ile ilişkilidir¹¹⁴.

Bu konuda kesin sonuçlara ulaşabilmek için daha geniş hasta ve kontrol grupları içeren çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

2.8.5 Dirençli Epilepsi ve Sitokinler

Serebral iskemi, travmatik beyin hasarı, multiple skleroz ve HIV ensefaliti gibi giderek artan sayıda nörolojik bozuklukta yangının oynadığı rol ortaya konmuştur⁶¹. Epilepsi ve nöbet ile tetiklenen beyin hasarı patogeneğinde yangının rolü üzerine giderek artan sayıda çalışma yapılmaktadır^{115,116}.

Aktif yangı sadece Rasmussen ensefaliti veya limbik ensefalit gibi yangısal epilepsilerde değil değişik nedenlere bağlı ortaya çıkan farmakolojik tedaviye dirençli epilepsi tiplerinde de rol oynar¹¹⁵⁻¹²⁰. Rasmussen ensefaliti bir hemisferdeki yangıya ve işlev bozukluğuna bağlı ortaya çıkan dirençli odak ilişkili nöbetlerle, nörolojik ve bilişsel bozulma ile karakterize kazanılmış ilerleyici yangısal bir hastalıktır¹¹⁵. Rasmussen ensefalitinde aynı anda farklı odaklarda yangının değişik evreleri görülür¹¹⁵. Bu hastalarda glutamat algaç alt birim 3'e karşı oluşan antikörlerin doğrudan algaç aracılı iyon kanallarını uyararak veya dolaylı olarak kompleman bileşenlerini etkileyerek membran atak kompleks oluşumuna yol açarak nöronal kaybı ve nöbetleri tetiklediği gösterilmiştir¹¹⁵.

Limbik ensefalit ise genellikle temporal lobları, özellikle mesiotemporal bölgeyi tutan ve en sık olarak da akciğerin küçük hücreli karsinomuna ikincil olarak izlenen paraneoplastik bir hastalıktır¹¹⁵. Etiyoloji tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber yapılan bazı çalışmalarda limbik ensefalit tanısı konulan hastaların serumlarında veya beyin omurilik sıvısında anti-Hu antikörlerinin veya tip 1 antinöronal nükleer antikörlerin varlığı karsinomaya ikincil gelişen otoimmün etiyolojiyi düşündürmektedir¹¹⁵.

Yangı öncülü sitokinler, NF- κ B, IL-1 β ve onun sinyal algacı IL-1R1 temporal lob epilepsisinde^{116,117}, odaksal kortikal displazide¹¹⁸, glionöronal tümörlerde¹¹⁹ ve tüberoskleroz kompleksinde¹²⁰ nöron ve glialarda yüksek düzeylerde ifade edilir. IL-6, IL-1 β ve IL-1 Ra gibi sitokinlerin nöbetten hemen

sonra plazma ve BOS'ta yüksek oranda saptanmasının yanı sıra tekrarlayan nöbetlerden sonra sitokin seviyeleri daha da yüksek oranlardadır^{83,87,92}. Dirençli epilepside nöronal yangının oynadığı rol hala net değildir. Pek çok hayvan deneyinde akut nöbetlerin glial aktivasyon ve artmış sitokin üretimine sebep olduğu tespit edilmiştir¹²¹⁻¹²³.

Deneysel olarak tetiklenen nöbetlerde başlangıç bölgesinde hızlı bir yangısal yanıt oluşarak epileptik aktivitenin yayılımını sağlar¹²⁴. Toll-like algaç (TLR) ailesinin üyeleri nöbetlerle uyarılırlar ve mikrogliyalardaki sitokinlerin, kemokinlerin, MHC sınıf I ve II ve eş uyarıcı moleküllerin ifadesel aktivitesini başlatırlar¹²¹. Etkinleşen glia ve yükselen sitokin düzeyleri nöronal ölüm, nöronal doğum, gliosis gibi nöbet ilişkili hippokampal patolojide rol oynar¹²⁵. IL-1 β glutamaterjik nörotransmisyonu artırırken GABA-aracılı akımın pik değerini düşürür¹²⁶, ateş-ilişkili nöbetlerin oluşumunda rol oynar¹²⁷ ve elektroensefalografik nöbet süresini uzatır¹²⁸. Elde edilen deneysel veriler nöbet ilişkili glial etkinleşmenin ve yangı öncülü sitokinlerdeki artışın doğrudan glutamaterjik nörotransmisyonu artırarak veya dolaylı olarak gen ifade edilmesini etkinleştirerek nöronal uyarılabilirliği ve nöronal hasarı başlattığını göstermektedir. Mikroarray analizler kainik asitle tetiklenen nöbetler sonrası olgun ve olgunlaşmamış sıçan hippokampuslerinde kompleman yolağı, sitokinler ve glial belirteçler gibi klasik yangısal aracılarda arttığını ortaya koymaktadır⁴⁸.

Choi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada dirençli çocukluk çağı epilepsilerinde beyin yangısı ve hücre ölümünün nörolojik morbiditeki varlığı ve rolünü ortaya koymak amacıyla dirençli epilepsi nedeniyle epilepsi cerrahisine giden hastalarda hücre ölümü, astrosit çoğalması, mikroglia etkinleşmesi ve beyin dokusundan sitokin salınımını değerlendirmişlerdir⁴⁹. Kortikal doku odaksal kortikal displazisi olan 6, ensefalomalazik değişiklikleri olan 5, Rasmussen ensefaliti olan 1 ve mesial temporal lob epilepsisi olan 1 hasta olmak üzere toplam 13 dirençli epilepsili çocuktan alınmıştır. Nörolojik hastalığı olmayan 8 vakanın otopsi örneği de kontrol grubu olarak alınmıştır. IL-1 β , IL-8, IL-12p70 ve MIP-1 β düzeyleri epileptojenik kortekste belirgin derecede yüksek saptanmıştır⁴⁹.

Doğrudan intraventriküler IL-1 β uygulaması hücre ölümü ve beyin ödemeine neden olur^{129,130}. IL-1 Ra uygulaması ile IL-1 sinyalinin inhibisyonu hippokampal hücre kaybını azaltır¹³¹.

Sitokin gen polimorfizmlerinin epileptogenezdeki olası rolleri üzerindeki çalışmalar sürmektedir. IL-1 β üretiminde belirgin artışa neden olan IL-1 β -511 promotor bölgesindeki iki allelli polimorfizmin hippokampal sklerozla birlikte olan temporal lob epilepsisindeki ve uzamış febril konvülsiyondaki rolü dikkate alındığında dirençli epilepsi ile bu sitokin gen polimorfizmi üzerine yapılacak çalışmalar umut vaat edici görünmektedir⁹. Peltola ve arkadaşları ise bir grup dirençli epilepsili hastada yaptıkları çalışmada promotor -511 T allelini taşıyan ve IL-1 Ra allel 2'yi taşımayanların artmış yangısal yanıt verdiklerini ve bunun da dirençli epilepsi gelişimde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir¹¹⁰.

Beyni nöbete bağlı hücre ölümünün etkilerinden koruyacak ve kronik epilepsi gelişimini engelleyecek tedavi yöntemlerinin olmayışı dikkate alındığında dirençli epilepsi ile yangı ilişkisi kanıtlandığında beyindeki yangısal reaksiyonları düzenleyen alternatif yaklaşımların geliştirilebilmesi mümkün olacak ve belki de epileptogenez sınırlandırılabilir hatta önlenilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma farmakolojik tedaviye yanıt veren ve vermeyen çocukluk çağı epilepsisi tanısı almış hastalar ile 1-18 yaş arası sağlıklı çocuklar üzerinde yürütülmüştür. Çalışmaya başlamadan önce proje Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'na sunulmuş ve etik kurul onayı almıştır. Çalışmaya katılan tüm hastaların aileleri çalışmanın amacı ve yöntemleri hakkında sözlü olarak bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

3.1 Klinik Çalışmalar

3.1.1 Çalışma Gruplarının Seçimi

Çalışma gruplarını; Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından ilaç tedavisine yanıt veren ve vermeyen epilepsi tanısı ile izlenen hastalar ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, geçirilmiş nöbet öyküsü ve herhangi bir nörolojik hastalık tanısı olmayan, sağlıklı 1-18 yaş arası çocuklar oluşturmuştur.

Dirençli Epilepsili Hasta Grubu (DE); Yaşları 1-18 arasında değişen (yaş ortalaması $8.08 \pm 4,2$ yıl) 85 kız 115 erkek toplam 200 hasta bu grupta değerlendirilmiştir. En az ikili antiepileptik ilaç kullanımına rağmen son 6 ayda nöbet kontrolü sağlanamamış epilepsili hastalar bu gruba dahil edildi.

İlaç Tedavisine Yanıt Veren Epilepsili Hasta Grubu (İYE); Yaşları 1-18 arasında değişen (yaş ortalaması $8.01 \pm 4,2$ yıl) 88 kız 120 erkek toplam 208 hasta bu grupta değerlendirilmiştir. Tekli veya ikili antiepileptik ile nöbet kontrolü sağlanan, son 6 ayda nöbet izlenmeyen hastalar bu gruba dahil edildi.

Sağlıklı Kontrol Grubu (SK); Bu gruba 1-18 yaş arası (yaş ortalaması $8.05 \pm 4,2$ yıl) herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan polikliniklere ve acil servise kronik hastalık dışı nedenlerle başvurmuş 81 kız 120 erkek toplam 201 çocuk dahil edildi.

3.1.2 Hastaların Epilepside Direnç Gelişim Belirteçleri Açısından Değerlendirilmesi

Yapılan çalışmalarda çocukluk çağı epilepsilerinde direnç gelişimine neden olacak bir grup belirteç üzerinde durulmuştur. İlaça yanıt veren ve vermeyen hasta grupları bu belirteçler açısından geriye dönük incelenmiştir. Bunlar;

- Yaş
- Cinsiyet
- Nöbetlerin başlama yaşı
- Tanı öncesi ve tanı sonrası ilk altı ayda nöbet sıklığı
- Nöbet tipi; Odak ilişkili, jeneralize, birden fazla nöbet tipinin birlikteliği ve tanımlanamayan başlangıçlı nöbetler şeklinde sınıflandırılmıştır.
- Yenidoğan döneminde nöbet öyküsü; Yaşamın ilk dört haftası içinde nöbet geçirme öyküsünün olması olarak tanımlanmıştır.
- Ateşli nöbet öyküsü; İlk tetiklenmemiş nöbet öncesinde ateşli nöbet varlığı olarak tanımlanmıştır. Ateşli nöbet ise üç ay ve üzeri çocuklarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonu dışı bir ateşli hastalığa bağlı ortaya çıkan nöbet olarak tanımlanmıştır.
- Status epileptikus öyküsü; 30 dakikadan uzun süren nöbet veya aralarda bilinç açılması olmadan 30 dakikadan uzun süren nöbetlerin olması şeklinde tanımlanmıştır.
- EEG anormalliği; Tüm hastalara tanı esnasında “Galileo NT EB-Neuro Mizar 33” marka cihaz ile EEG uygulanmıştır. Bu EEG çocuk nöroloğu tarafından değerlendirilmiş, sonuçlar; “EEG anormalliği yok”, “odak ilişkili yavaşlama”, “yaygın yavaşlama”, “burst supresyon”, “odak ilişkili diken”, “çoklu odak ilişkili diken”, “zemin aktivitesi anormalliği” şeklinde gruplandırılmıştır.
- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulgusu; Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD’daki teknisyenler tarafından “General Electric Signa 1,5 Tesla” marka cihaz ile uygulanıp, Radyoloji AD öğretim üyeleri tarafından yorumlanmıştır. Anormal bulgu “var” ya da “yok” şeklinde gruplandırılmıştır.

- Zeka geriliği; Klinik değerlendirme ile “var” ya da “yok” şeklinde ayrılmıştır.
- Motor gerilik; Klinik değerlendirme ile “var” ya da “yok” şeklinde ayrılmıştır.
- Aile öyküsünün varlığı; Birinci derece akrabalarda tetiklenmemiş nöbet varlığı, epilepsi tanısı ve ateşli nöbet öyküsü “pozitif aile öyküsü” olarak kabul edilmiştir.
- Etiyoloji; ILAE ölçütleri temel alınarak saptanabilen etiyolojik etmeni olan hastalar “semptomatik”, şüpheli bir etiyolojik etmen saptanan hastalar “kriptojenik”, etiyolojisi belirlenemeyen hastalar ise “idiyopatik” olarak gruplandırılmıştır.
- Epilepsi tipi; Tüm hastalar ILAE 1989 sınıflamasına göre sınıflandırılmıştır³¹.
- Mikrosefali; Aynı yaş ve cinsiyet için ortalama baş çevresi değerinin -2 standart sapmanın (SD) altında olması olarak tanımlanmıştır.
- Gün içinde çoklu nöbet, “tanı öncesi ve tanı sonrası ilk 6 ayda 24 saat içinde birden fazla nöbet olması” şeklinde tanımlanmış ve hastalar bu açıdan değerlendirilmiştir.
- Davranış problemi; Çocuk nöroloğu ve aile tarafından davranış problemi şüphesi saptanan hastalar çocuk psikiyatristine yönlendirilmiş, davranış bozukluğu tanısı açısından değerlendirilmiştir. Tanı alanlar “davranış problemi var”, tanı almayanlar “davranış problemi yok” şeklinde gruplandırılmıştır.

3.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler ve Tamponlar

3.2.1 Kullanılan Araç ve Gereçler

3.2.1.1 Aletler ve Cihazlar

- Termal Cycler (Techne Flexigene, Cambridge, UK)
- Elektroforez tankı (EC Midicell EC 350, 10x20cm)
- Elektroforez Güç Kaynağı (EC 135-90)
- Jel Görüntüleme Sistemi (Vilber Lourmat Marne La Vallée, France)

- Manyetik karıştırıcı (Nüve MK 418)
- Mikrodalga Fırın (Samsung)
- Hassas terazi (AND GR-200)
- Mikrosantrifüj (Hermle, Z160M)
- Vorteks (VELP)
- Mikropipet Seti (Eppendorf)
- Derin Dondurucu (Arçelik-2031 D)
- Etüv (Nüve EN-500)
- Otoklav (Nüve OT 4060 V)
- Buzdolabı (Arçelik 8188 NF)

3.2.1.2 Kimyasal Maddeler

- 50 bp DNA ladder GeneRuler marker (Fermentas SM 1138)
- 10X PCR Buffer with $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (Fermentas B33)
- 2 mM dNTP Mix (Fermentas, R0241)
- 25 mM MgCl_2 (Fermentas)
- Agaroz Low EEO (Appllichem A2114)
- Borik Asit (Carlo Erba 302177)
- Bidistile Su
- Etanol (Riedel-de Haen 32221)
- Ethidium Bromide (Sigma E-1510)
- Na_2EDTA (Sigma E-5134)
- Orange G (Sigma O-3756)
- Taq I (Fermentas B 28)
- Ava I (Fermentas ER 0381)
- Primerler
- Taq DNA Polimeraz (Fermentas, EP0402)
- Trizma Base (Sigma T-6066)
- DNA izolasyon kiti (Roche 11 796 828 001)
- Gliserol (Merck 4091)
- İzopropanol (Sigma I9516)

3.2.1.3 Çözeltiler

- 10XTBE (Tris-Borat-EDTA) Tamponu
 - Trizma Base.....108 g
 - Borik asit54,8 g
 - EDTA.....5,44 g
 - Distile su ile 1lt'ye tamamlanarak çözöldü.
- Orange G çözeltisi
 - Na₂EDTA 2,232 g
 - Orange G200 mg
 - 60 ml Gliserol ve 40 ml distile sudan oluşın solösyon iöerisinde çözöldü.
- Elektroforez yürütme tamponu
 - 10X TBE tamponundan distile su ile seyreltilerek hazırlanmış olan 1X TBE iöerisine 0,5 µg/ml konsantrasyonunda olacak şekilde etidyum bromid (EtBr) konularak hazırlandı.
- % 3'lük Agaroz jel solösyonu
 - 300 ml 1X TBE tamponu iöerisinde 9 gr agaroz (Applichem Agarose) mikrodalga fırında eritildikten sonra 0,5 µg/ml konsantrasyonunda olacak şekilde "EtBr" eklenerek hazırlandı.

3.2.2 DNA Elde Edilmesi

DNA elde edilmesi, "High Pure PCR Template Preparation Kiti (Roche)" ile yapıldı. 200 µl periferik kan bulunan mikrosantriföj tüpüne, 200 µl "Binding Buffer" ve 40 µl "proteinase K" ilave edilerek birkaç saniye çevrilerek karıştırdı. 70 °C'de 10 dakika tutululduktan sonra üzerine 100 µl izopropanol eklendi ve dikkatli bir şekilde çevrilerek karıştırdı. Mikrosantriföj tüpündeki karışım toplama tüpü iöerisindeki filtre tüpüne alındı. 1 dakika 8000 rpm'de santriföj edildikten sonra, alttaki toplama tüpü atılarak filtre tüpü steril bir toplama tüpüne yerleştirildi ve üzerine 500 µl "Inhibitor Removal Buffer" ilave edilerek 8000 rpm'de 1 dakika santriföj edildi. Altteki toplama tüpü atılarak filtre tüpü yeni bir toplama tüpüne alındı ve üzerine 500 µl "Washing Buffer" eklenerek 8000 rpm'de 1 dakika santriföj edildi, bu işlem iki kez tekrarlandı. Filtre tüpü steril mikrosantriföj tüpüne alınarak üzerine yaklaşık 1 saat 70 °C'de tutulan "Elution

Buffer'dan" 200 µl ilave edildi ve 1 dakika 8000 rpm'de santrifüj edilerek DNA elde edildi.

3.2.3 Moleküler Analiz

3.2.3.1 Interlökin 1-B -511 ve +3953 Polimorfizmlerinin Belirlenmesi

Çalışmamızda, IL-1 β geni -511 ve +3953 polimorfizmlerini belirlemek amacıyla ilk olarak IL-1 β gen bölgesinin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılma işlemi gerçekleştirildi. Çoğaltmada -511 bölgesine özgü R-5'-GTT TAG GAA TCT TCC CAC TT-3', F- 5'- TGG CAT TGA TCT GGT TCA TC-3' ve +3953 bölgesine özgü R- 5'- TTC AGT TCA TAT GGA CCA GA-3', F-5'-GTT GTC ATC AGA CTT TGA CC-3' primerleri kullanıldı. -511 promotor ve +3953 ekson bölgelerindeki tek nükleotid değişimlerini (SNP) belirlemek için PCR sonrası elde edilen PCR ürünlerine, -511 promotor bölgesindeki değişim için Ava I enzimi ve +3953 ekzon bölgesindeki değişim için ise Taq I "kesilmiş parçacık uzunluk polimorfizmi (RFLP)" işlemi uygulandı. RFLP işlemi 20 örnek için; 190 µl bidistile su, 50 µl buffer R ve 40 ünite (10 u/µl) Ava I'den oluşan enzim karışımı hazırlandı. PCR ürünü bulunan her bir tüpe, 11 µl hazırlanan enzim karışımından eklendi. Ava I enzim karışımını içeren tüpler 1 gece 370 °C, Taq I enzim karışımını içeren tüpler 5 saat 65 °C etüvde bekletilerek kesme işlemi gerçekleştirildi. Kesme işlemi sonucunda -511 promotor bölgesi için T aleline sahip gen bölgeleri (249 bp) kesilmezken, C aleline (135 bp, 114 bp) sahip gen bölgeleri kesildi. +3953 ekson bölgesi için ise alel 1'e sahip gen bölgeleri kesilirken, alel 2'ye sahip gen bölgeleri kesilmedi. Kesme işlemi gerçekleştirildikten sonra, tüplerin her birine 10 µl "Orange G" eklendi. Sonra, % 3'lük agaroz jel hazırlandı. Her bir tüpten 25-30 µl kadar alınarak jel kuyucuklarına yüklendi. Sonra 120 V elektrik akım uygulanarak elektroforez işlemi yapıldı ve görüntüleme cihazı ile örnekler genotiplendirildi.

a) - 511 ve +3953 Polimorfizmleri için PCR ortamı (10X)

- Bidistile Su.....142 µl
- 10x PCR Buffer (NH₂(SO₄))..... 21 µl
- dNTP Mix (2 mM)..... 21 µl
- Primer F (MDR1 F).....4 µl

- Primer R (MDR1 R)..... 4 µl
- 25 mM MgCl₂ 12,5 µl
- Taq DNA Polimeraz.....2 µl
- Genomik DNA..... 2 µl

b) -511 Polimorfizmi için PCR şartları

- 95 °C2 dk
- 95 °C1,5 dk
- 53 °C1 dk
- 72 °C2 dk
- 72 °C7 dk

c) +3953 Polimorfizmi için PCR Şartları

- 95 °C2 dk
- 95 °C1,5 dk
- 55 °C1 dk
- 72 °C2 dk
- 72 °C7 dk

3.2.3.2 İnterlökin-1 Ra Gen “Variable Number Of Tandem Repeats (VNTR)” Polimorfizminin Belirlenmesi

Çalışmamızda, IL-1 algaç gen VNTR polimorfizmini belirlemek amacıyla IL-1 Ra gen bölgesinin PCR ile çoğaltılma işlemi gerçekleştirildi. Çoğaltmada bu bölgeye özgü R-5'-TCC TGG TCT GCA GGT AA-3' ve F - 5'- CTC AGC AAC ACT CCT AT-3' primerleri kullanıldı. PCR sonrası elde edilen PCR tüplerinin her birine 10 µl “Orange G” eklendi. Sonra, % 3'lük agaroz jel hazırlanarak her bir tüpten 25-30 µl kadar alınarak jel kuyucuklarına yüklendi. Sonra 120 V elektrik akım uygulanarak elektroforez işlemi yapıldı ve görüntüleme cihazı ile oluşan PCR ürünleri; 4 tekrara sahip gen bölgeleri alel 1 (410 bp), 2 tekrara sahip gen bölgeleri alel 2 (240 bp), 5 tekrara sahip gen bölgeleri alel 3 (500 bp), 3 tekrara sahip gen bölgeleri alel 4 (325 bp), 6 tekrara sahip gen bölgeleri alel 5 (595 bp), 1 tekrara sahip gen bölgeleri alel 6 (154 bp) olarak değerlendirildi.

a) İnterlökin-1 Ra gen VNTR polimorfizmi için PCR ortamı (10X)

- Bidistile Su.....142 µl
- 10x PCR Buffer (NH₂(SO₄)).....21 µl

- dNTP Mix (2 mM).....21 µl
 - Primer F (MDR1 F).....4 µl
 - Primer R (MDR1 R).....4 µl
 - 25 mM MgCl₂.12,5 µl
 - Taq DNA Polimeraz.....2 µl
 - Genomik DNA.....2 µl
- b) Interlökin-1 Ra gen VNTR polimorfizminin için PCR şartları
- 95 °C2 dk
 - 95 °C1,5 dk
 - 57 °C1 dk
 - 72 °C2 dk
 - 72 °C7 dk

3.3 İstatistiksel Analiz

Dirençli epilepsi, ilaca yanıt veren epilepsi ve kontrol grubundaki çocuklardan elde edilen sürekli yapıdaki verilerin normal dağılıma uygunluk kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Elde edilen ölçümlerin dağılımı normal dağılıma uyan gruplarda tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Normal dağılıma uymayan gruplarda tanımlayıcı istatistik olarak medyan ve yüzdeler verilmiştir. Ayrıca kategorik yapıdaki veriler için tanımlayıcı istatistik olarak sayı ve yüzdeler hesaplanmıştır. DE ve İYE gruplarında kullanılan ilaç sayısı ortalama değeri arasında fark olup olmadığının kontrolünde “Mann Whitney U” testi kullanılmıştır. DE, İYE ve kontrol grubundaki çocukların yaş ortalamaları arasında farklılık olup olmadığının kontrolüne varyans analizi yapılarak bakılmıştır. Grupların yaş ortalamalarının ikişerli karşılaştırılmasında “Tukey HSD” testi tercih edilmiştir. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkilerin kontrolünde ki kare testi kullanılmıştır. Gruplarda genlerin gözlenme oranları arasında farklılık olup olmadığının (iki oran karşılaştırmasında) testinde ise z testi kullanılmıştır. DE ve İYE gruplarının sınıflanmasında etkili olan parametrelerin kestirimleri için lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11,5 ve MedCalc®v11.0.1 paket programı kullanılmıştır. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda grupları, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen ilaç tedavisine yanıt veren ve ilaç tedavisine dirençli epilepsi hastaları ile yine aynı hastanenin çocuk sağlığı polikliniklerine veya acil servisine herhangi bir nedenle başvuran sistemik ve nörolojik açıdan sağlıklı aynı bölgeden ve aynı etnik kökene sahip çocuklar oluşturdu. Çalışmamız IL-1Ra, IL-1 β -511 ve IL-1 β +3953 polimorfizmlerinin gruplar arasındaki dağılımlarını ve IL-1'e ait bu polimorfizmlerin epileptogenez ve epilepsinin tedaviye yanıtı üzerine etkilerini belirlemek amacıyla dirençli epilepsi (DE) grubunda 200, ilaca yanıtli epilepsi (İYE) grubunda 208 ve sağlıklı kontrol (SK) grubunda 201 kişi olmak üzere toplam 609 birey üzerinde yürütüldü. Tüm hastalar ILAE 1989 epilepsi sınıflamasına göre sınıflandırıldı (Tablo 4).

Tablo 4 Çalışmamızdaki Hastaların ILAE 1989 Epilepsi Sınıflamasına Göre Sınıflaması

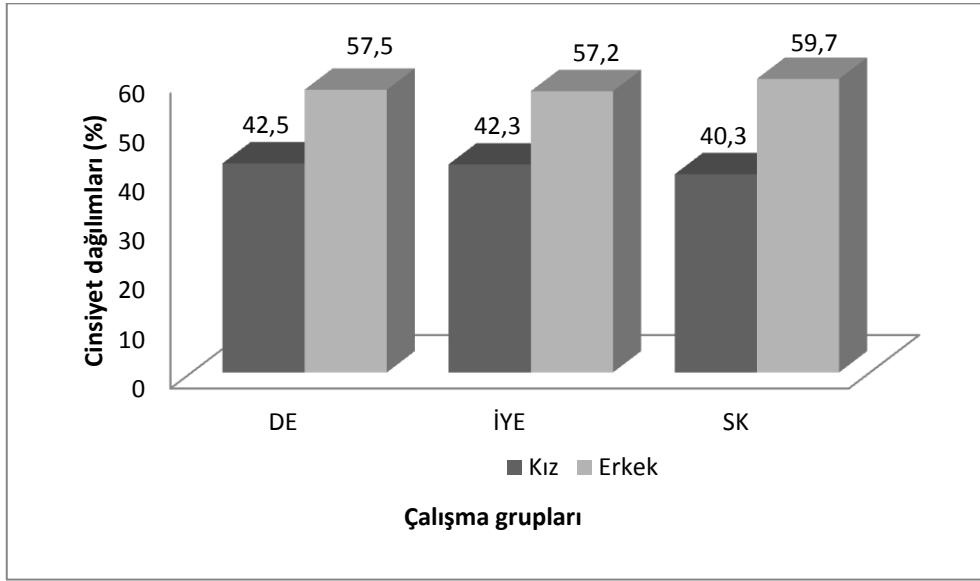
	DE		İYE	
	n	%	n	%
Oksipital lob epilepsisi	2	1	0	0
Çocukluk çağı absans epilepsisi	1	0,5	0	0
Jüvenil absans epilepsisi	1	0,5	9	4,3
Jüvenil miyoklonik epilepsi	1	0,5	7	3,4
Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi	1	0,5	7	3,4
Diğer jeneralize idyopatik epilepsiler	77	38,5	56	26,9
West sendromu -infantil spazmlar	18	9	0	0
Lennox-Gastaut sendromu	5	2,5	0	0
Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi	1	0,5	2	1
Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler	72	36	34	16,5
Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi	3	1,5	0	0
Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi	1	0,5	0	0
Landau-Kleffner sendromu	6	3	0	0
Kriptojenik jeneralize epilepsi	8	4	26	12,5
Kriptojenik odak ilişkili epilepsi	1	0,5	3	1,4
Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi	0	0	2	1
Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi	0	0	18	8,7
Çocukluk çağı absans epilepsisi	0	0	11	5,3
Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi	2	1	2	1
Miyoklonik absanslı epilepsi	0	0	7	3,4
Febril konvülsiyonlar	0	0	24	11,5

Çalışmaya katılan epilepsi grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5 Hastaların Yaş Dağılımı

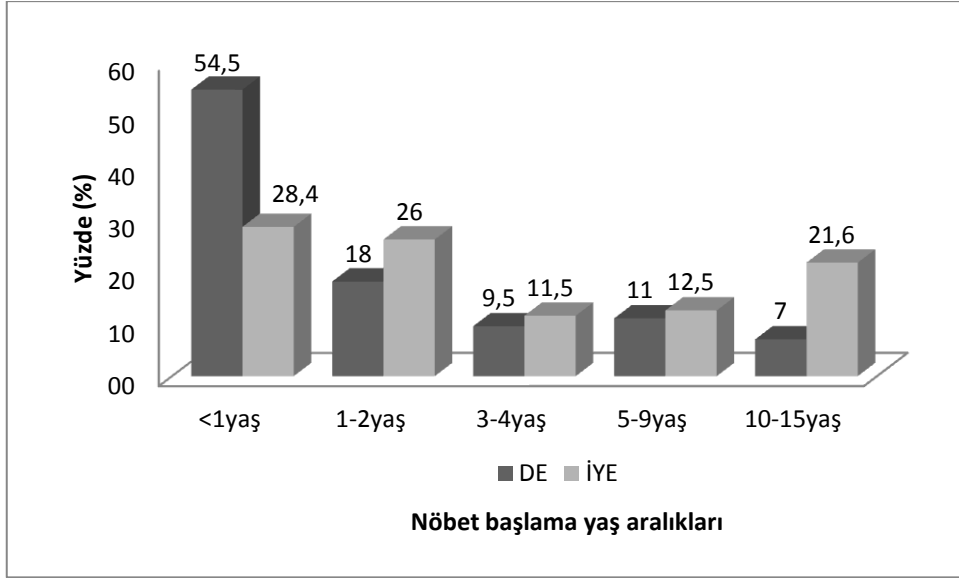
Gruplar	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
DE	1	17	8,08	4,26
İYE	1	17	8,01	4,21
SK	1	17	8,05	4,24

Her üç grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil1).



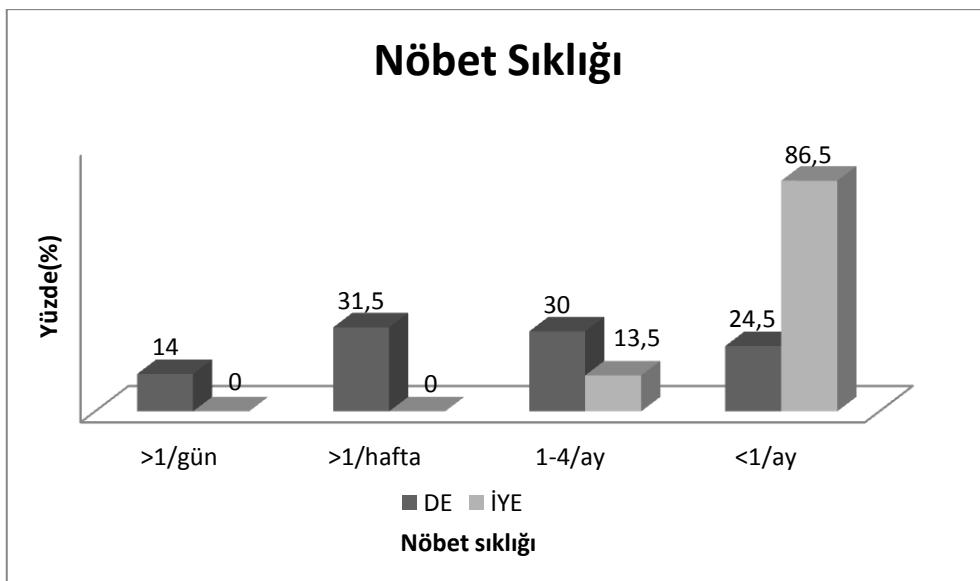
Şekil 1 Grupların Cinsiyet Dağılımı

Her iki epilepsi grubundaki hastalar tanı yaşları açısından değerlendirildi. DE grubunda 1 yaş altında tanı alanların oranları %54,5 iken (n=109), İYE grubunda %28,4 (n=59) saptandı. DE grubunda 1-2 yaş aralığında tanı alanların oranı %18 (n=36), 3-4 yaş aralığında tanı alanlar %9,5 (n=18), 5-9 yaş arasında tanı alanlar %11 (n=22), 10-15 yaş aralığında başlayanlar ise %7 (n=14) saptandı. İYE grubunda ise tanı yaşı 1-2 olanlar %26 (n=54), 3-4 olanlar %11,5 (n=24), 5-9 olanlar %12,5 (n=26), 10-15 olanlar ise %21,6 (n=45) tespit edildi (Şekil 2).



Şekil 2 Grupların Başlama Yaş Aralıklarının Dağılımı

DE grubundaki hastaların %14'ü (n=28) gün içinde ve %31,5'u (n=63) da haftada birden fazla nöbet geçirirken İYE grubunda aynı gün ve hafta içinde tekrarlayan nöbet öyküsü olan hasta bulunmamaktadır. İYE grubunda hastaların %86,5'u (n=180) ayda birden daha az sıklıkta nöbet geçirmekte, %13,5'u da (n=28) ayda 1-4 arası sıklıkta nöbet geçirmektedir. Ayda 1-4 arası nöbet geçirenlerin sıklığı DE grubunda %30 (n=60), ayda birden az nöbet geçirenlerin ise %24,5' tur (n=49) (Şekil 3).



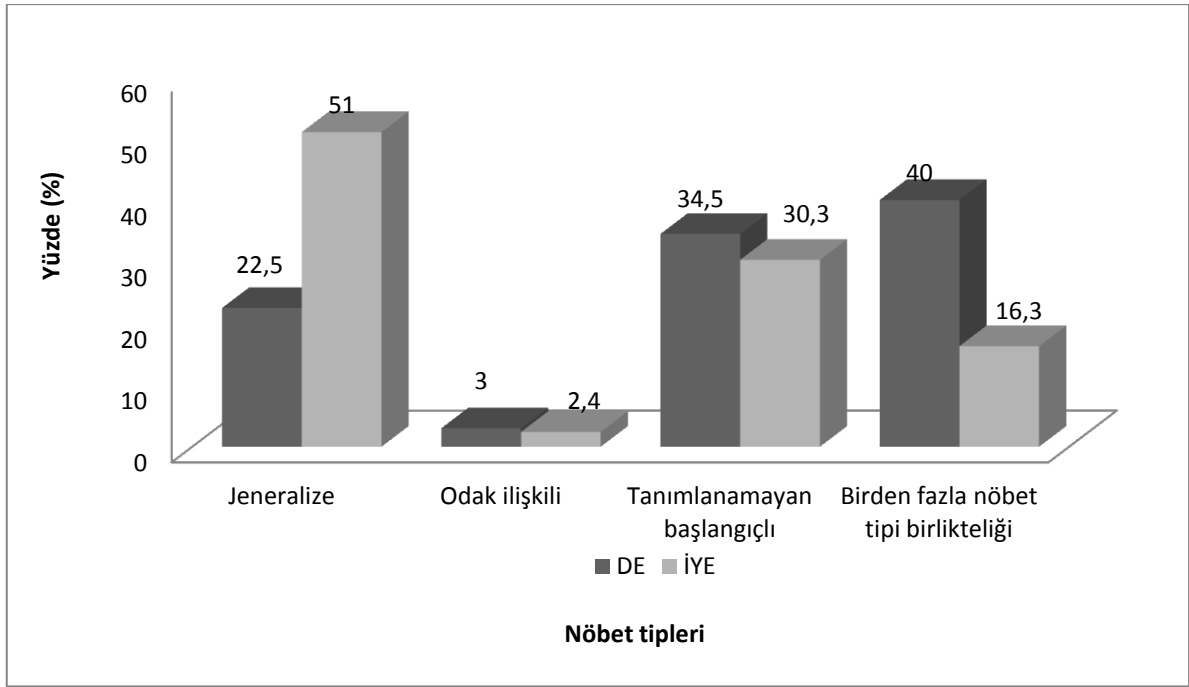
Şekil 3 Hastaların Nöbet Sıklık Dağılımı

Nöbet sıklığı açısından bakıldığında DE grubunda nöbetlerin anlamlı ölçüde daha sık gözlemlendiği tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 6).

Tablo 6 Hastalarda Görülen Nöbet Sıklıklarının Karşılaştırılması

Nöbet sıklığı	DE		İYE		P
	n	%	n	%	
Her gün	28	14	0	0	<0,001
>1/hafta	63	31,5	0	0	<0,001
1-4/ay	60	30	28	13,5	0,001
<1/ay	49	24,5	180	86,5	<0,001

Nöbet tiplerine bakıldığında DE grubunda en sık çoklu nöbet tiplerinin birlikteliğine rastlanırken (%40, n=80), İYE grubunda en sık jeneralize nöbetler (%51, n= 106) izlendi. Jeneralize nöbetler DE grubunda ise nöbetlerin %22,5'ini (n=45) oluşturmaktaydı. DE grubunda hastaların %3'ünde (n=6) tek başına odak ilişkili nöbetler gözlenirken, İYE grubunda bu oran %2,4 (n=5) saptandı. Tanımlanamayan başlangıçlı nöbetlerin oranı DE grubunda %34,5 (n=79) iken, İYE grubunda %30,3 (n= 63) olarak bulundu (Şekil 4).



Şekil 4 Hastalarda Görülen Nöbet Tiplerinin Dağılımı

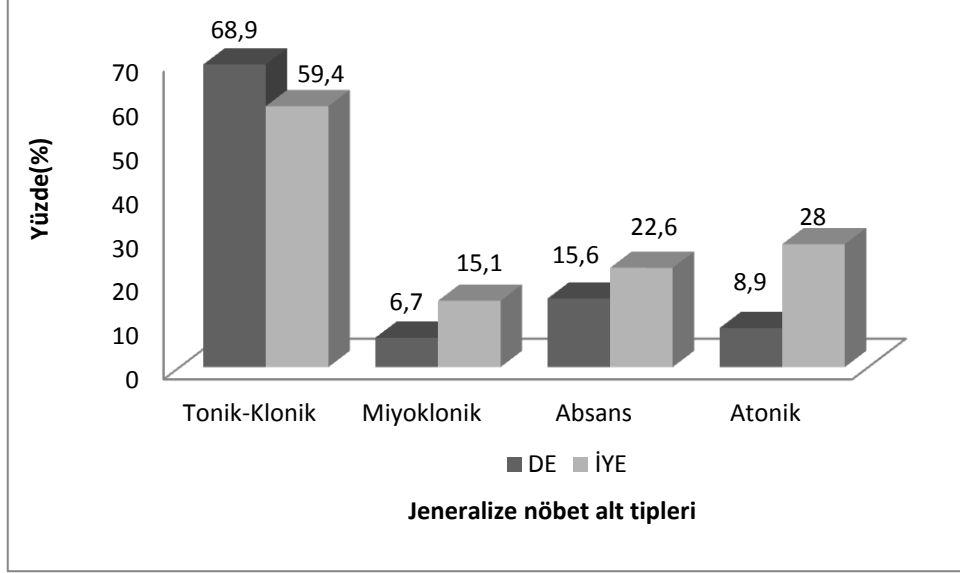
Nöbet tiplerine bakıldığında İYE grubunda jeneralize nöbetler anlamlı derecede daha sık saptanırken, DE grubunda çoklu nöbet tiplerinin birlikteliği çok daha fazla saptandı ($p < 0,001$). Odak ilişkili nöbetler ve tanımlanamayan başlangıçlı nöbetler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7 Hastalarda Görülen Nöbet Tiplerinin Karşılaştırılması

Nöbet Tipi	DE		İYE		p
	n	%	n	%	
Jenaralize	45	22,5	106	51	<0,001
Odak ilişkili	6	3	5	2,4	0,942
Tanımlanamayan başlangıçlı	69	34,5	63	30,3	0,423
Birden fazla nöbet tipi birlikteliği	80	40	34	16,3	<0,001

Jeneralize nöbetlerin alt tiplerine bakıldığında her iki grupta da en sık jeneralize tonik klonik nöbetlerin olduğu görüldü. DE grubundaki jeneralize nöbetlerin %68,9'u ($n=31$) tonik-klonik, %6,7'si ($n=3$) miyoklonik, %15,6'sı ($n=7$)

absans, %8,9'u (n=4) atonik nöbet olarak tespit edildi. İYE grubunda ise jeneralize nöbetlerin %59,4'ü (n=63) tonik-klonik, %15,1'i (n=16) miyoklonik, %22,6'sı (n=24) absans, %2,8'i (n=3) atonik nöbeti (Şekil 5).



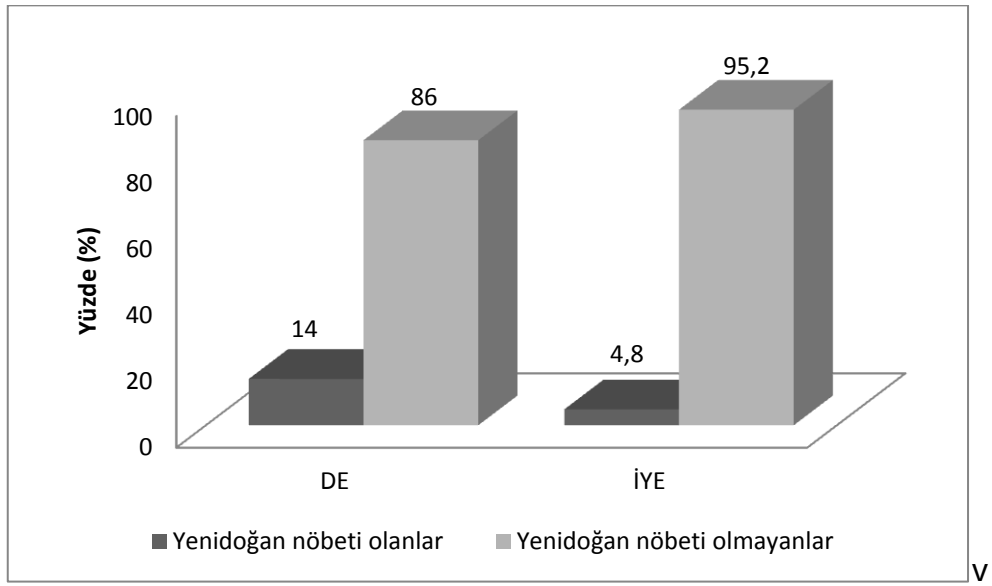
Şekil 5 Hastaların Jeneralize Nöbet Alt Tiplerinin Dağılımı

Jeneralize nöbet alt tiplerinin sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8 Jeneralize Nöbet Alt Tiplerinin Karşılaştırılması

	DE		İYE		p
	n	%	n	%	
Jeneralize-tonik klonik	31	15,5	63	30,3	0,081
Jeneralize-miyoklonik	3	1,5	16	7,7	0,262
Jeneralize-absans	7	3,5	24	11,5	0,214
Jeneralize-atonik	4	2	3	1,4	0,651

DE grubunda yenidoğan döneminde nöbet geçirme öyküsü %14 (n=28), İYE grubunda ise %4,8 (n=10) saptandı (Şekil 6).



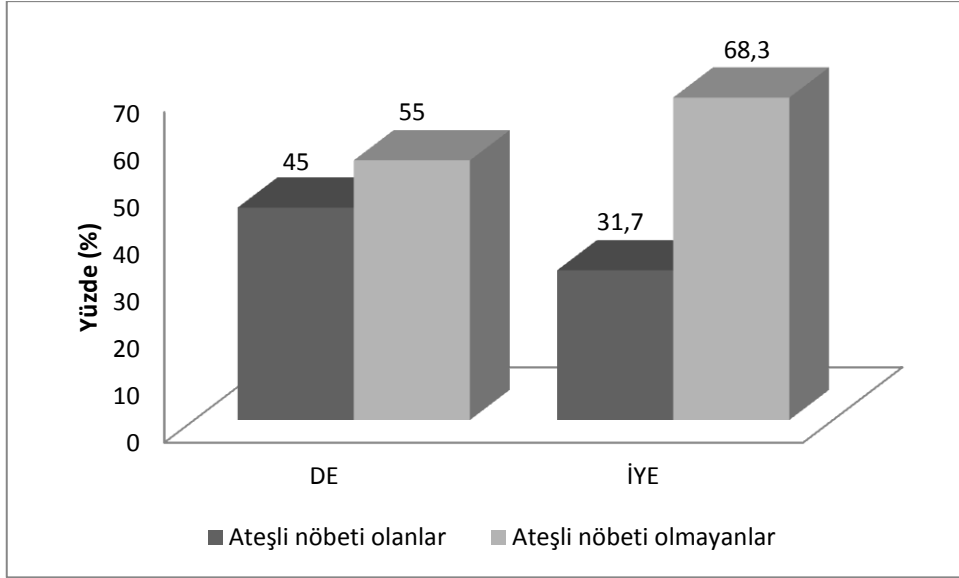
Şekil 6 Hastaların Yenidoğan Nöbeti Sıklığı

Yenidoğan nöbeti açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9 Yenidoğan Nöbet Sıklıklarının Karşılaştırılması

	DE		İYE		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Yenidoğan nöbeti olanlar	28	14	10	4,8	38	9,3	<0,001
Yenidoğan nöbeti olmayanlar	172	86	198	95,2	370	90,7	

DE grubundaki hastaların ateşli nöbet geçirme oranları %45 iken ($n=90$), İYE grubunda hastaların %31,7'sinde ($n=66$) ateşli dönemde nöbet geçirme öyküsü vardı (Şekil 7).



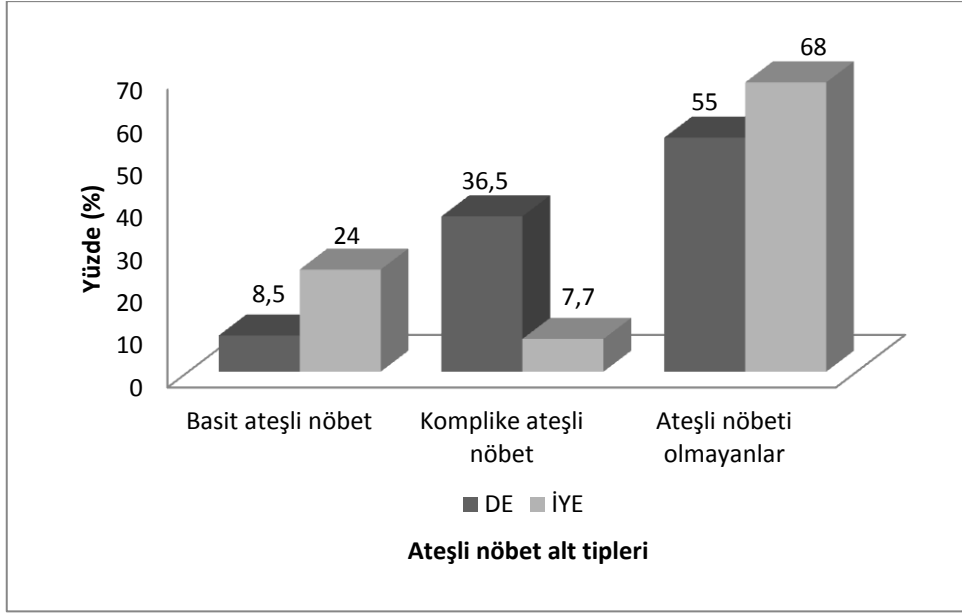
Şekil 7 Hastaların Ateşli Nöbet Sıklığı

DE ve İYE epilepsi gruplarının ateşli nöbet oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,006$) (Tablo 10).

Tablo 10 Ateşli Nöbet Sıklıklarının Karşılaştırılması

	DE		İYE		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Ateşli nöbeti olanlar	90	45	66	31,7	156	38,2	0,006
Ateşli nöbeti olmayanlar	110	55	142	68,3	252	61,8	

Ateşli nöbeti olanlar basit ve komplike ateşli nöbet varlığı açısından değerlendirildiler. DE grubunda basit ateşli nöbetler %8,5 oranında görülürken İYE grubunda ise %24 oranında görülmekteydi. Aksine komplike ateşli nöbet görülme oranı DE grubunda %36,5 oranıyla daha sık saptanırken, İYE grubunda sadece %7,7 oranında görülmekteydi (Şekil 8).



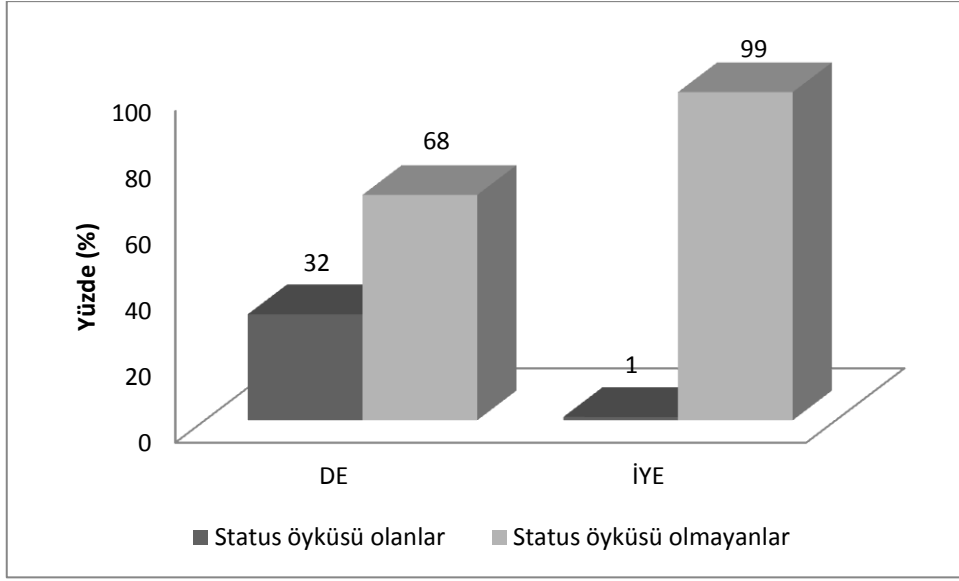
Şekil 8 Hastaların Ateşli Nöbet Alt Tipleri Sıklığı

Ateşli nöbet tipleri arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 11).

Tablo 11 Ateşli Nöbet Alt Tiplerinin Karşılaştırılması

	DE		İYE		p
	n	%	n	%	
Basit ateşli nöbeti olanlar	17	8,5	50	24	<0,001
Komplike ateşli nöbeti olanlar	76	36,5	16	7,7	<0,001
Ateşli nöbeti olmayanlar	110	55	142	68,3	<0,001

Status epileptikus öyküsü DE grubunda %32 iken ($n=64$), İYE grubunda sadece %1 ($n=2$) olarak tespit edildi (Şekil 9).



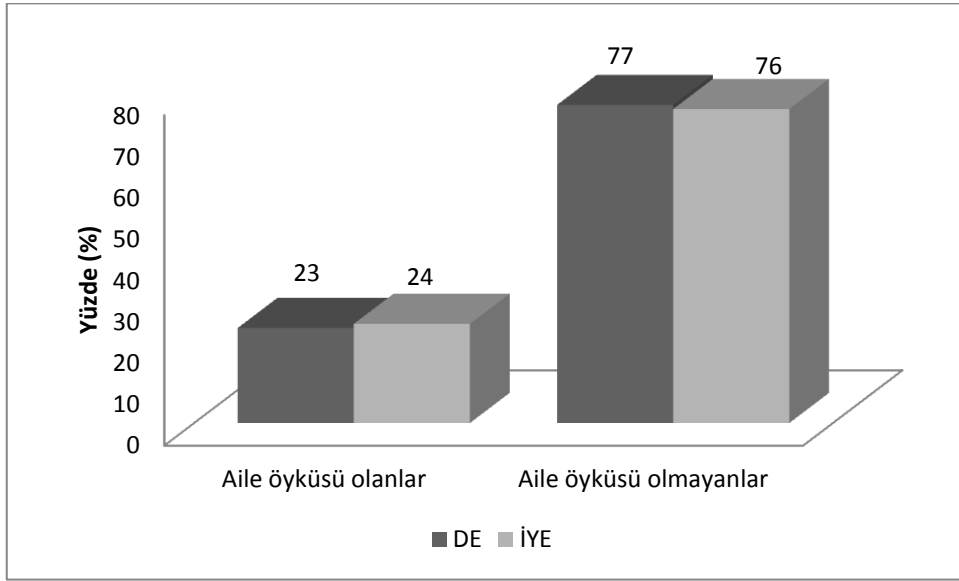
Şekil 9 Hastalardaki Status Epileptikus Sıklığı

Status epileptikus öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 12).

Tablo 12 Status Epileptikus Sıklıklarının Karşılaştırılması

	DE		İYE		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Status öyküsü olanlar	64	32	2	1	66	16,2	<0,001
Status öyküsü olmayanlar	136	68	206	99	342	83,8	

Aile öyküsü DE grubunda %23 (n=46), İYE grubunda ise %24 (n=50) saptandı (Şekil 10).



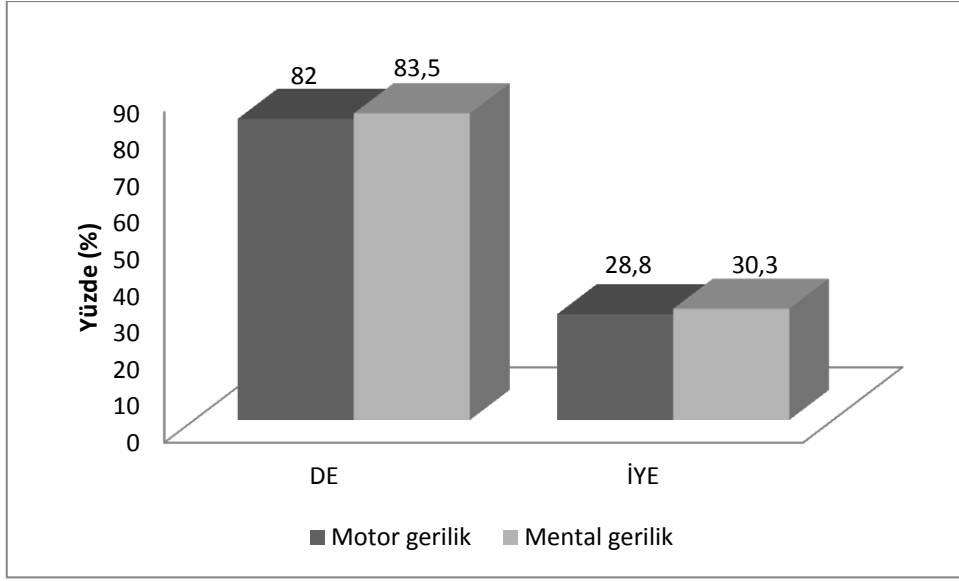
Şekil 10 Hastaların Aile Öyküsü Sıklığı

Her iki grup arasında aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,8$) (Tablo 13).

Tablo 13 Aile Öyküsü Sıklıklarının Karşılaştırılması

	DE		İYE		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Aile öyküsü olanlar	46	23	50	24	96	23,5	0,8
Aile öyküsü olmayanlar	154	77	158	76	312	76,5	

DE grubunda motor gerilik oranı %82 ($n=164$), zeka gerilik oranı %83,5 ($n=167$) iken İYE grubunda motor gerilik oranı %28,8 ($n=60$), zeka gerilik oranı %30,3 ($n=63$) saptandı (Şekil 11).



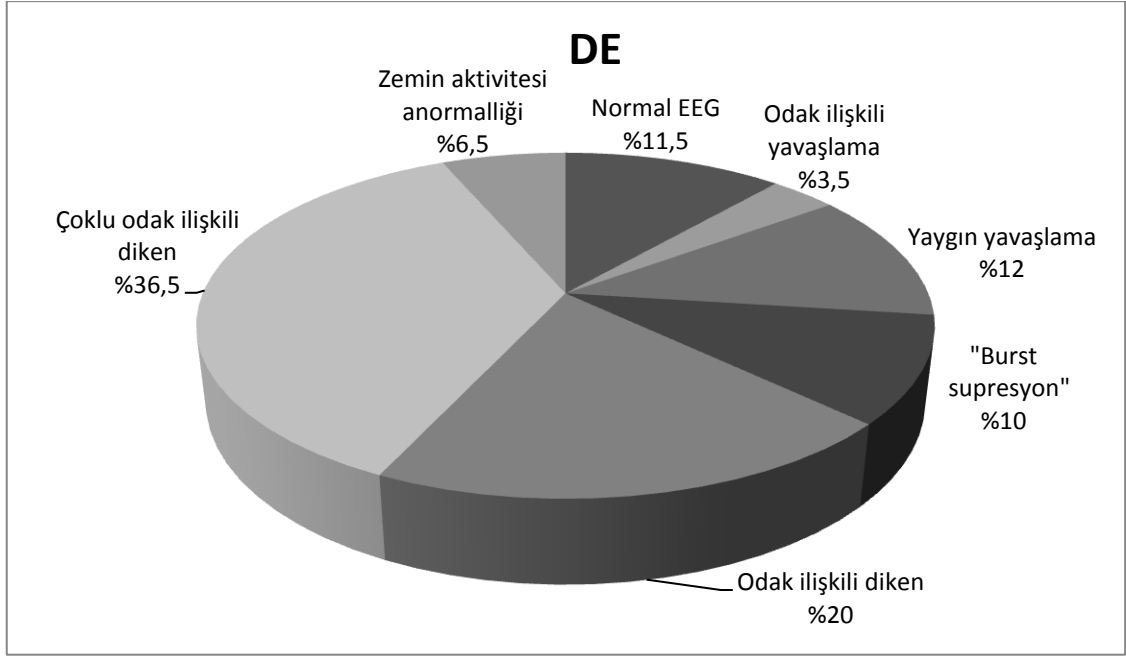
Şekil 11 Motor ve Zeka Gerilik Sıklıkları

Her iki grup arasında zeka ve motor gerilik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 14).

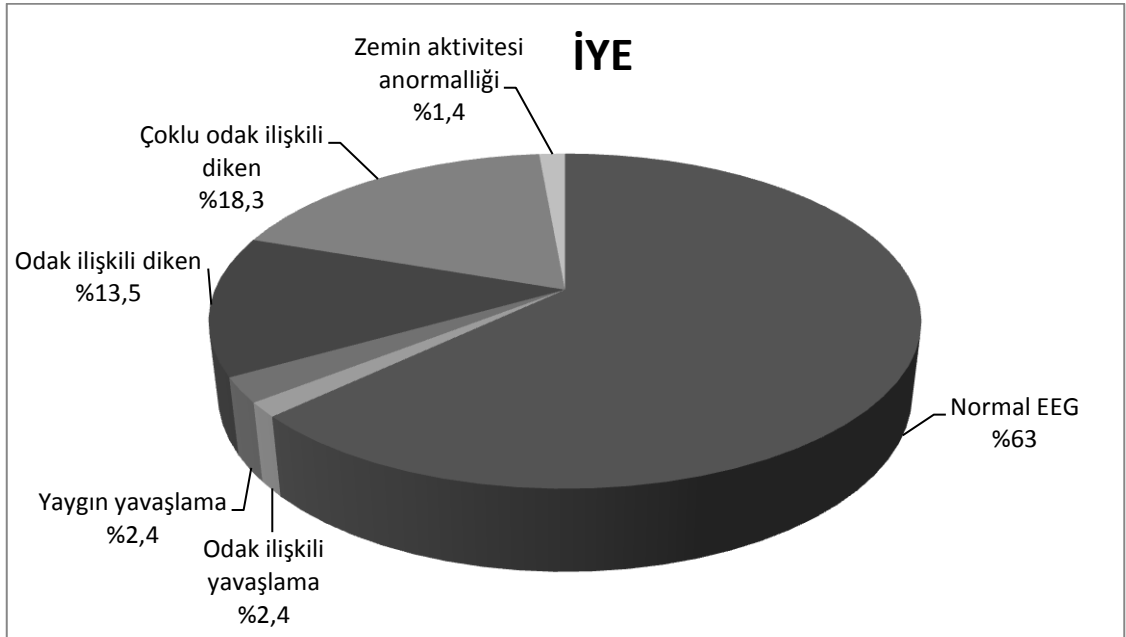
Tablo 14 Motor ve Zeka Gerilik Sıklıklarının Karşılaştırılması

	DE		İYE		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Motor gerilik olanlar	164	82	60	28,8	224	54,9	<0,001
Zeka geriliği olanlar	167	83,5	63	30,3	230	56,4	<0,001

Her iki grup EEG bulguları açısından değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. DE grubunda EEG anormalliği anlamlı ölçüde daha sık saptandı ($p < 0,001$) (Şekil 12-13).

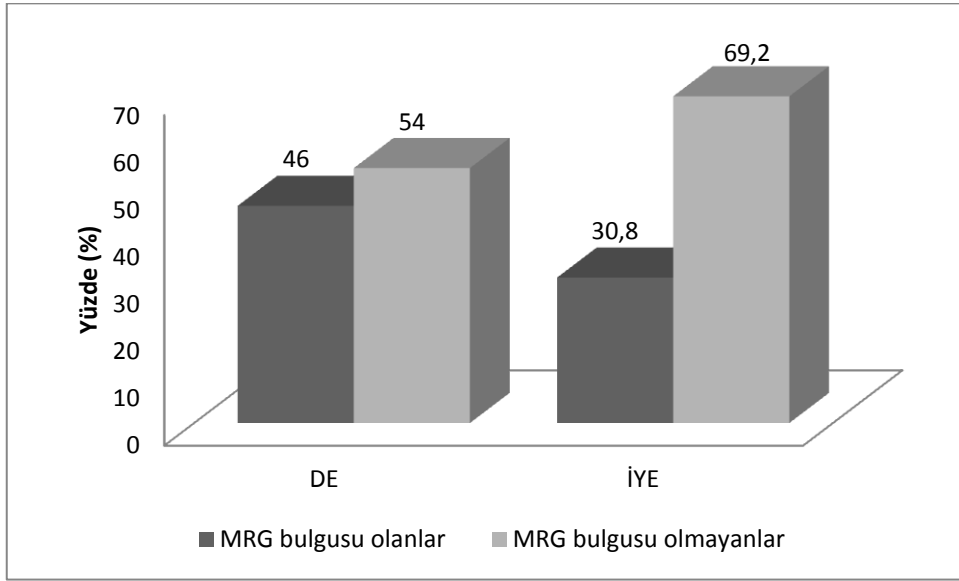


Şekil 12 Dirençli Epilepsili Hastalardaki EEG Anormallikleri



Şekil 13 İlaça Yanıt Veren Hastalardaki EEG Anormallikleri

Tüm hastalara yapılmış olan manyetik rezonans görüntüleme bulguları değerlendirildi. DE grubundaki hastaların %46'sında (n= 92) anormal MRG bulgusu saptanırken İYE grubundaki hastaların %30,8'inde (n=64) saptandı (Şekil 14).



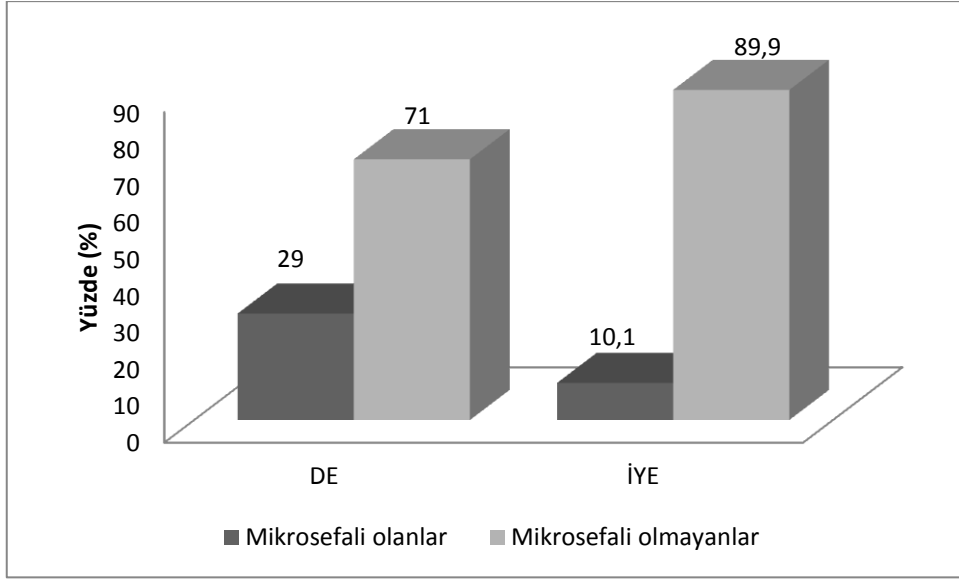
Şekil 14 MRG Bulgu Sıklıkları

MRG bulgusu açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,002$) (Tablo 15).

Tablo 15 MRG Bulgu Sıklıklarının Karşılaştırılması

	DE		İYE		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
MRG bulgusu olanlar	92	46	64	30,8	156	38,2	0,002
MRG bulgusu olmayanlar	108	54	144	69,2	252	61,8	

Mikrosefali varlığı açısından her iki grup değerlendirildiğinde DE grubunda %29 ($n=58$) oranında saptanırken, İYE grubunda %10,1 ($n=21$) olarak bulundu (Şekil 15).



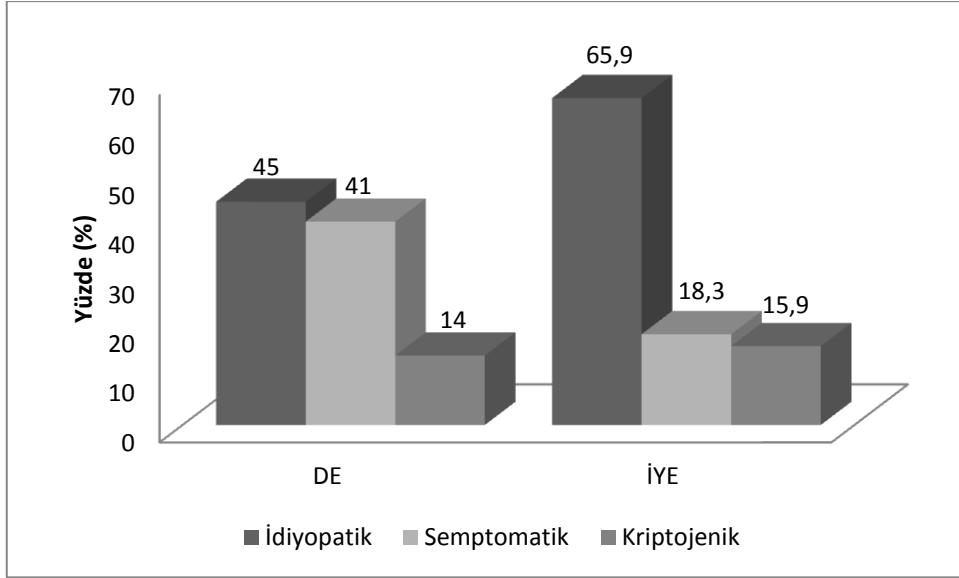
Şekil 15 Mikrosefali Sıklıkları

Mikrosefali açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,001$) (Tablo 16).

Tablo 16 Mikrosefali Sıklıklarının Karşılaştırılması

	DE		İYE		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Mikrosefalisi olanlar	58	29	21	10,1	79	19,4	<0,001
Mikrosefalisi olmayanlar	142	71	187	89,9	329	80,6	

Etiyolojik açıdan çalışmaya alınan hastalar gruplandırıldığında DE grubunda idiyopatik olanlar %45 (n=90) , semptomatik olanlar %41 (n=82), kriptojenik olanlar ise %14 (n=28) oranında saptanırken İYE grubunda ise idiyopatik etiyolojililer %65,9 (n=137), semptomatik olanlar %18,3 (n=38), kriptojenik olanlar %15,9 (n=33) oranında saptandı (Şekil 16).



Şekil 16 Hastaların Etiyolojik Dağılımı

İki grup arasında etiyolojik açıdan istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı, DE grubunda semptomatik etiyoloji, İYE grubunda ise idiyopatik etiyoloji anlamlı ölçüde sık bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 17).

Tablo 17 Etiyolojik Dağılımın Karşılaştırılması

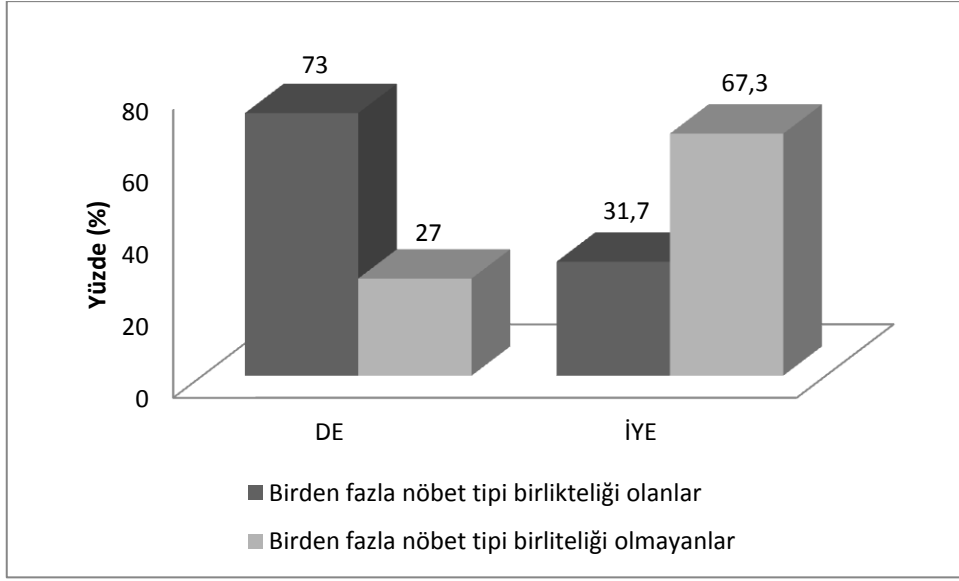
	DE		İYE		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
İdiyopatik	90	45	137	65,9	227	55,6	<0,001
Semptomatik	82	41	38	18,3	120	29,4	<0,001
Kriptojenik	28	14	33	15,9	61	15	0,281

Her iki gruptaki hastalar semptomatik etiyolojiyle ilişkili olabilecek MRG bulguları açısından incelendi (Tablo 18).

Tablo 18 Hastalarda Semptomatik Etiyolojiyle İlişkili Olabilecek MRG Bulguları

Semptomatik etiyolojiyle ilişkili olabilecek MRG bulguları	DE		İYE	
	n	%	n	%
Perinatal asfiksi bulguları	23	11,5	10	4,8
İskemik değişiklikler	16	8	13	6,3
Tüberoskleroz bulguları	5	2,5	0	0
Korpus kallozum agenezisi	3	1,5	1	0,5
Agiri-pakigiri	2	1	0	0
Hidrocefali	7	3,5	5	2,4
Ensefalomalazi	14	7	21	10,1
Ensefalomalazi+korpus kallozum agenezisi	8	4	3	1,4
Holoprozensefali	1	0,5	0	0
Dandy-Walker malformasyonu	1	0,5	0	0
Araknoid kist	4	2	5	2,4
Ensefalomalazi+agiri-pakigiri	2	1	0	0
Mesial temporal skleroz	2	1	0	0
Korpus kallozum agenezisi+ Dandy-Walker malformasyonu	1	0,5	0	0
Araknoid kist+ agiri-pakigiri	1	0,5	0	0
Hidrocefali+ agiri-pakigiri	1	0,5	0	0
Hidrocefali+ korpus kallozum agenezisi	3	1,5	0	0
Diğer (optik gliom, mega sisterna magna)	3	1,5	2	1
Toplam	97	48,5	60	28,8

Tüm hastalar birden fazla nöbet tipinin birlikteliği açısından değerlendirildi. DE grubundaki hastaların %73'ünde (n=146) birden fazla nöbet tipi görülürken, %27'sinde (n=54) görülmemektedir. İYE grubunda ise hastaların %31,7'sinde (n=66) birden fazla nöbet tipinin birlikteliği saptanırken, %67,3'ünde (n=140) saptanmadı (Şekil 17).



Şekil 17 Birden Fazla Nöbet Tipi Birlikteliğinin Görülme Sıklığı

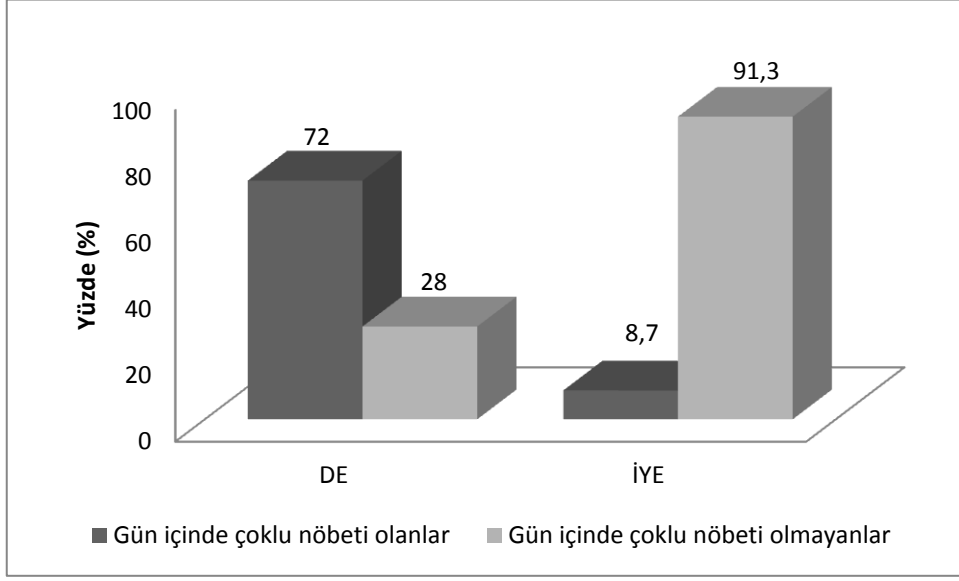
Birden fazla nöbet tipi görülme oranı DE grubunda anlamlı ölçüde yüksek olarak tespit edildi ($p < 0,001$) (Tablo 19).

Tablo 19 Birden Fazla Nöbet Tipi Birlikteliği Sıklıklarının Karşılaştırılması

	DE		İYE		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Birden fazla nöbet tipi birlikteliği olanlar	146	73	66	31,7	212	52,2	<0,001
Birden fazla nöbet tipi birlikteliği olmayanlar	54	27	140	66,7	194	47,8	

DE ve İYE grupları özgün epileptik sendrom varlığı açısından karşılaştırıldı. Taranan sendromlar; infantil spazm (West sendromu), benign rolandik epilepsi ve Lennox-Gastaut sendromuydu. DE grubunda 19 hasta (%9,5) infantil spazm tanısına sahipken, 4 hasta (%2) Lennox-Gastaut sendromu tanısıyla takip edilmekteydi. İYE grubunda ise infantil spazm ve Lennox-Gastaut saptanmazken, 1 hasta (%0,5) benign rolandik epilepsi tanısı ile izlenmekteydi.

Gün içerisinde çoklu nöbet görülme oranlarına bakıldığında DE grubunda %72 (n=144) iken İYE grubunda ise %8,7 (n=18) tespit edildi (Şekil 18).



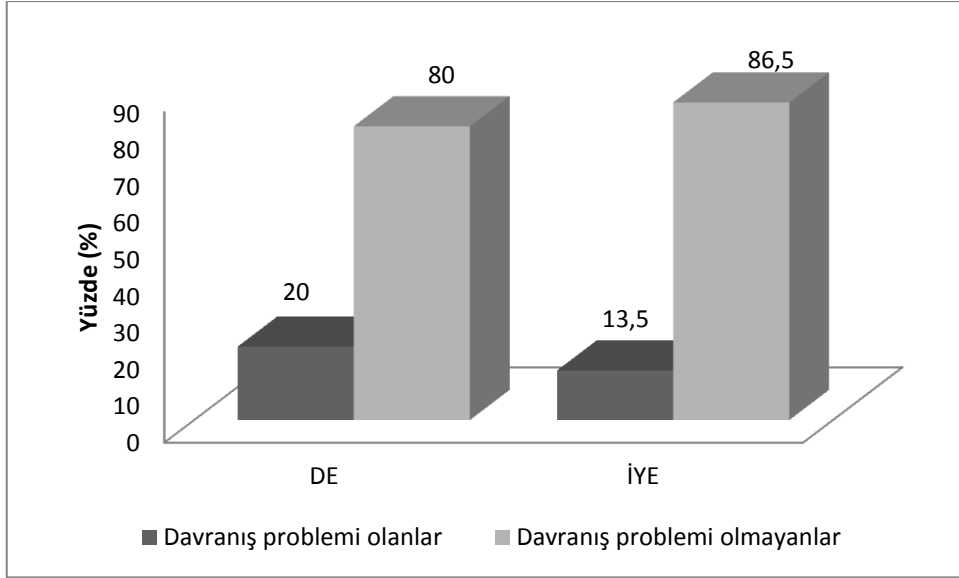
Şekil 18 Gün İçinde Çoklu Nöbet Görülme Sıklıkları

DE grubunda gün içinde çoklu nöbet geçirme oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek tespit edildi ($p < 0,001$) (Tablo 20).

Tablo 20 Gün İçinde Çoklu Nöbet Görülme Sıklıklarının Karşılaştırılması

	DE		İYE		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Gün içinde çoklu nöbeti olanlar	144	72	21	10,1	162	39,7	<0,001
Gün içinde çoklu nöbeti olmayanlar	18	8,7	190	91,3	246	60,3	

Eşlik eden davranış problemlerinin varlığı açısından bakıldığında DE grubunda hastaların %20'sinde davranış problemi saptanırken (n=40), %80'inde (n=160) saptanmadı. İYE grubunda ise hastaların %13,5'inde (n=27) davranış problemi varken, %86,5'inde tespit edilmedi (Şekil 19).



Şekil 19 Davranış Problemi Sıklığı

Davranış problemi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,06$) (Tablo 21).

Tablo 21 Davranış Problemi Sıklıklarının Karşılaştırılması

	DE		İYE		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Davranış problemi olanlar	40	20	27	13	67	16,5	0,06
Davranış problemi olmayanlar	160	80	180	86,5	340	83,5	

Hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayısı açısından da incelendi. DE grubunda 2 ve üzeri ilaç kullanımı varken, İYE grubunda en fazla 2 antiepileptik ile nöbetler kontrol altında tutulmaktaydı.

Tablo 22 Hastaların Kullandıkları İlaç Sayısı

Kullanılan ilaç sayısı	DE		İYE	
	n	%	n	%
1	0	0	195	93,8
2	72	36	13	6,2
3	85	42,5	0	0
4	32	16	0	0
≥5	11	5,5	0	0

DE grubunda kullanılan antiepileptik ilaç sayısı anlamlı ölçüde fazla tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 22).

Direnç belirteci olabilecek yukarıda sözü edilen ölçütlere çok değişkenli analiz uygulandığında status öyküsü, EEG bulgusunun varlığı ve gün içinde çoklu nöbet öyküsü anlamlı saptandı (Tablo 23).

Tablo 23 Lojistik Modele Alınan Bağımsız Değişkenlerin Değer Tablosu

Değişken	β	$SE(\hat{\beta})$	Wald	df	sig	Odds Oranı	%95 güven aralığı	
							alt	üst
Başlama yaşı	0,06	0,41	0,02	1,00	0,89	1,06	0,47	2,39
Nöbet tipi			4,85	3,00	0,18			
Jeneralize	-1,48	0,97	2,33	1,00	0,13	0,23	0,03	1,52
Parsiyel	0,40	0,54	0,55	1,00	0,46	1,50	0,52	4,34
Tanımlanamayan başlangıçlı	0,93	0,63	2,13	1,00	0,14	2,52	0,73	8,75
Yenidoğan nöbeti	-0,20	0,67	0,09	1,00	0,76	0,82	0,22	3,01
Ateşli nöbet	0,12	0,40	0,10	1,00	0,76	1,13	0,52	2,47
Status öyküsü	2,72	0,86	10,01	1,00	<0,001	15,18	2,82	81,87
Motor gerilik	0,72	0,96	0,56	1,00	0,46	2,05	0,31	13,47
Mental gerilik	1,81	0,99	3,30	1,00	0,07	6,09	0,87	42,82
EEG bulgusu	-1,65	0,38	18,58	1,00	<0,001	0,19	0,09	0,41
MRG bulgusu	-1,09	1,13	0,92	1,00	0,34	0,34	0,04	3,11
Mikrosefali	-0,60	0,50	1,44	1,00	0,23	0,55	0,21	1,46
Etiyoloji			4,97	2,00	0,08			
İdiyopatik	0,48	1,14	0,18	1,00	0,67	1,62	0,17	15,05
Semptomatik	1,80	1,15	2,46	1,00	0,12	6,04	0,64	57,09
Birden fazla nöbet tipi birlikteliği	0,16	0,55	0,09	1,00	0,77	1,18	0,40	3,46
Gün içinde çoklu nöbet	3,10	0,44	49,08	1,00	<0,001	22,30	9,36	53,15
Sabit	-3,92	1,67	5,54	1,00	0,02	0,02		

Bu bağımsız değişkenlerin modele girmesi ile elde edilen doğru sınıflama tablosu aşağıdaki gibi bulunmuştur (Tablo 24).

Tablo 24 Doğru Sınıflama Tablosu

Çok Değişkenli Model ile Elde Edilen Sonuç				
		DE	İYE	Toplam
Gerçek	DE	174	26	200
	İYE	20	188	208
	Toplam	194	214	408

$$\text{Doğruluk} = \frac{174+188}{408} = 0,887$$

Modelin doğruluk oranı %88,7 'dir.

IL-1 β -511. pozisyonda bulunan SNP analiz sonuçları genotip dağılımı ve allel sıklığı bakımından değerlendirildi. DE grubundaki 200 hastanın 195'inde, İYE grubundaki 208 hastanın 202'sinde ve 201 sağlıklı kontrolün 199'unda anlamlı analiz sonucu elde edildi (Tablo 25).

Tablo 25 IL-1 β -511 Gen Polimorfizm Sıklıkları

		DE		İYE		Kontrol	
		n	%	n	%	n	%
IL-1 β -511	C/C	38	19,5	0	0	62	31,2
	C/T	123	63,1	194	96	97	48,7
	T/T	34	17,4	8	4	40	20,1

DE ve İYE grupları karşılaştırıldığında üç genotip açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,001$). C/C ve T/T genotipleri DE grubunda sıkken, C/T genotipi İYE grubunda daha sık saptandı (Tablo26).

Tablo 26 Dirençli Epilepsi ve İlaça Yanıt Veren Epilepsi Gruplarında IL-1 β -511 Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması

		DE		İYE		p
		n	%	n	%	
IL-1 β -511	C/C	38	19,5	0	0	<0,001
	C/T	123	63,1	194	96	<0,001
	T/T	34	17,4	8	4	<0,001

Allel sıklığı açısından bakıldığında epileptogenezde ve direnç gelişiminde rol oynayabileceği düşünülen T allelinin İYE grubundaki tüm hastalarda bulunduğu, DE grubundaki hastaların ise %80,5'inde olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo 27).

Tablo 27 Dirençli Epilepsi ve İlaça Yanıt Veren Epilepsi Gruplarında IL-1 β -511 Allel Frekanslarının Karşılaştırılması

IL-1 β -511	DE		İYE		p
	n	%	n	%	
C	161	82,6	194	96	<0,001
T	157	80,5	202	100	<0,001

DE ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ise C/C genotipi kontrol grubunda anlamlı derecede sık olup, C/T genotipinin ise DE grubunda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. T/T genotipi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo28).

Tablo 28 Dirençli Epilepsi ve Kontrol Gruplarında IL-1 β -511 Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması

IL-1 β -511	DE		Kontrol		p
	n	%	n	%	
C/C	38	19,5	62	31,2	0,001
C/T	123	63,1	97	48,7	<0,001
T/T	34	17,4	40	20,1	0,576

Allel sıklığı açısından incelendiğinde T allelinin kontrol grubuna kıyasla DE grubunda daha yüksek oranda görüldüğü belirlendi (p=0,001) (Tablo29).

Tablo 29 Dirençli Epilepsi ve Kontrol Gruplarında IL-1 β -511 Allel Frekanslarının Karşılaştırılması

IL-1 β -511	DE		Kontrol		p
	n	%	n	%	
C	161	82,6	159	79,9	0,573
T	157	80,5	137	68,8	0,001

İYE ve kontrol grupları karşılaştırıldığında C/C ve T/T kontrol grubunda yüksek oranda saptanırken, C/T ise İYE grubunda fazlaydı (p<0,001). (Tablo30).

Tablo 30 İlaça Yanıt Veren Epilepsi ve Kontrol Gruplarında IL-1 β -511 Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması

IL-1 β -511	İYE		Kontrol		p
	n	%	n	%	
C/C	0	0	62	31,2	<0,001
C/T	194	96	97	48,7	<0,001
T/T	8	4	40	20,1	<0,001

Allel sıklığı incelendiğinde DE grubunda olduğu gibi İYE grubunda da T alleli kontrol grubuna oranla daha fazlaydı ($p<0,001$) (Tablo 31).

Tablo 31 İYE ve Kontrol Gruplarında IL-1 β -511 Allel Frekanslarının Karşılaştırılması

IL-1 β -511	İYE		Kontrol		p
	n	%	n	%	
C	194	96	159	79,9	<0,001
T	202	100	137	68,8	<0,001

IL-1 β +3953. pozisyonda bulunan SNP analiz sonuçları genotip dağılımı ve allel sıklığı bakımından değerlendirildi. DE grubunda 200 hastanın 186'sında (%93), İYE grubunda 208 hastanın 196'sında (%94,2), kontrol grubundaki 201 hastanın 194'ünde (%96,5) anlamlı analiz sonucu elde edildi (Tablo 32).

Tablo 23 IL-1 β +3953 Gen Polimorfizm Sıklığı

IL-1 β +3953	DE		İYE		Kontrol	
1/1	88	47,3	97	49,5	121	62,4
1/2	85	45,7	86	43,9	59	30,4
2/2	13	7	13	6,6	14	7,2

DE ve İYE grupları karşılaştırıldığında üç genotip açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo33).

Tablo 33 DE ve İYE Gruplarında IL-1 β +3953 Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması

IL-1 β +3953	DE		İYE		p
	n	%	n	%	
1/1	88	47,3	97	49,5	0,742
1/2	85	45,7	86	43,9	0,801
2/2	13	7,0	13	6,6	0,964

Allel sıklığı incelendiğinde de DE ve İYE grupları arasında allel 1 ve 2 frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 34).

Tablo 34 DE ve İYE Gruplarında IL-1 β +3953 Allel Frekanslarının Karşılaştırılması

IL-1 β +3953	DE		İYE		p
	n	%	n	%	
1	173	93	183	93,4	0,963
2	98	52,7	99	50,5	0,744

DE ve kontrol grupları karşılaştırıldığında DE grubunda 1/2 genotipi daha sıklıkla, kontrol grubunda 1/1 genotipi daha sık saptandı (Tablo 35).

Tablo 35 DE ve Kontrol Gruplarında IL-1 β +3953 Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması

IL-1 β +3953	DE		Kontrol		p
	n	%	n	%	
1/1	88	47,3	121	62,4	0,004
1/2	85	45,7	59	30,4	0,003
2/2	13	7	14	7,2	0,902

Allel frekanslarına bakıldığında DE grubunda kontrol grubuna kıyasla allel 2'nin daha sık görüldüğü tespit edildi (p=0,004) (Tablo 36).

Tablo 36 DE ve Kontrol Gruplarında IL-1 β +3953 Allel Frekanslarının Karşılaştırılması

IL-1 β +3953	DE		Kontrol		p
	n	%	n	%	
1	173	93	180	92.8	0,901
2	98	52.7	73	37.6	0,004

İYE ve kontrol grupları karşılaştırıldığında DE grubuna benzer şekilde 1/2 genotipi İYE grubunda daha sıkken, 1/1 genotipi kontrol grubunda daha sık saptandı (p=0,001) (Tablo 37).

Tablo 24 İYE ve Kontrol Gruplarındaki IL-1 β +3953 Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması

IL-1 β +3953	İYE		Kontrol		p
	n	%	n	%	
1/1	97	49,5	121	62,4	0,001
1/2	86	43,9	59	30,4	0,001
2/2	13	6,6	14	7,2	0,973

İYE grubunda da DE grubuna benzer şekilde kontrol grubuna kıyasla allel 2 sıklığı daha yüksek tespit edildi (p=0,001) (Tablo 38).

Tablo 38 İYE ve Kontrol Gruplarında IL-1 β +3953 Allel Frekanslarının Karşılaştırılması

IL-1 β +3953	İYE		Kontrol		p
	n	%	n	%	
1	183	93,4	180	92,8	0,973
2	99	50,5	73	37,6	0,001

IL-1 Ra VNTR polimorfizmi açısından değerlendirildi. DE grubunda 200 hastanın 188'inde (%94), İYE grubunda 208 hastanın 200'ünde (%96,2), kontrol grubundaki 201 hastanın 194'ünde (%96,5) anlamlı analiz sonucu elde edildi (Tablo 39).

Tablo 39 IL-1 Ra VNTR Polimorfizm Sıklığı

IL-1Ra	DE		İYE		Kontrol	
	n	%	n	%	n	%
1/1	154	81,9	135	67,5	138	71,1
1/2	14	7,4	32	16	25	12,9
1/3	5	2,7	18	9	7	3,6
1/4	3	1,6	4	2	4	2,1
1/5	0	0	0	0	3	1,5
2/2	11	5,9	8	4	11	5,7
2/3	0	0	2	1	1	0,5
2/4	0	0	1	0,5	0	0
3/3	1	0,5	0	0	4	2,1
5/5	0	0	0	0	1	0,5

DE ve İYE grupları karşılaştırıldığında 1/1 DE grubunda anlamlı ölçüde fazlayken, 1/2 ve 1/3 sıklığı İYE grubunda daha fazla saptandı. Diğer alleller açısından anlamlı farklılık tespit edilemedi (Tablo 40).

Tablo 40 DE ve İYE Gruplarında IL-1 Ra Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması

IL1-Ra	DE		İYE		p
	n	%	n	%	
1/1	154	81,9	135	67,5	0,001
1/2	14	7,4	32	16	0,001
1/3	5	2,7	18	9,0	0,021
1/4	3	1,6	4	2,0	0,934
2/2	11	5,9	8	4,0	0,535
3/3	1	0,5	0	0	0,972
2/3	0	0	2	1,0	0,516
2/4	0	0	1	0,5	0,977
1/5	0	0	0	0	-
5/5	0	0	0	0,0	-

Allel frekansları açısından bakıldığında da allel 2 ve allel 3 sıklığı İYE grubunda DE grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı, allel 1 frekansı ise DE grubunda daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 41).

Tablo 41 DE ve İYE Gruplarında IL- Ra Allel Frekans Sıklıklarının Karşılaştırılması

IL-1 Ra	DE		İYE		p
	n	%	n	%	
1	187	99,5	189	94,5	0,001
2	25	13,3	43	21,5	0,042
3	5	2,7	20	10	0,001
4	3	1,6	4	2	0,934
5	-	-	-	-	

DE ve kontrol grupları karşılaştırıldığında 1/1 sıklığı DE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde sık görülürken, diğer allel sıklılıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. 1/5 ve 5/5 genotipleri DE ve İYE grubunda görülmemiş, sadece kontrol grubunda tespit edilmiştir ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 42).

Tablo 42 DE ve Kontrol Gruplarında IL-1 Ra Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması

IL-1 Ra	DE		Kontrol		p
	n	%	n	%	
1/1	154	81,9	138	71,1	0,001
1/2	14	7,4	25	12,9	0,104
1/3	5	2,7	7	3,6	0,832
1/4	3	1,6	4	2,1	0,986
2/2	11	5,9	11	5,7	0,894
3/3	1	0,5	4	2,1	0,355
2/3	0	0	1	0,5	0,967
2/4	0	0	0	0	-
1/5	0	0	3	1,5	0,277
5/5	0	0	1	0,5	0,963

Allel sıklığı açısından incelendiğinde allel 1 sıklığı DE grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 43).

Tablo 43 DE ve Kontrol Gruplarında IL-1 Ra Allel Frekanslarının Karşılaştırılması

IL-1 Ra	DE		Kontrol		p
	n	%	n	%	
1	187	99,5	177	91,2	0,001
2	25	13,3	37	19,1	0,162
3	5	2,7	8	4,1	0,634
4	3	1,6	4	2,1	0,981
5	-	-	4	2,1	

İYE ve kontrol grupları karşılaştırıldığında sadece 1/3 genotipinin İYE grubunda anlamlı ölçüde sık görüldüğü tespit edildi ($p>0,05$). Diğer genotipler arasında anlamlı farklılık tespit edilemedi (Tablo 44).

Tablo 44 İYE ve Kontrol Gruplarında IL-1 Ra Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması

IL1-Ra	İYE		Kontrol		p
	n	%	n	%	
1/1	135	67,5	138	71,1	0,513
1/2	32	16	25	12,9	0,471
1/3	18	9	7	3,6	0,046
1/4	4	2	4	2,1	0,782
2/2	8	4	11	5,7	0,584
3/3	0	0	4	2,1	0,126
2/3	2	1	1	0,5	0,991
2/4	1	0,5	0	0	0,993
1/5	0	0	3	1,5	0,254
5/5	0	0	1	0,5	0,992

Allel sıklığı açısından İYE ve kontrol grupları arasında IL-1 Ra polimorfizmleri açısından bakıldığında allel 3 frekansı İYE grubunda daha sık saptandı ($p<0,05$) (Tablo 45).

Tablo 45 İYE ve Kontrol Gruplarında IL-1 Ra Allel Frekanslarının Karşılaştırılması

IL-1 Ra	İYE		Kontrol		p
	n	%	n	%	
1	189	94,5	177	91,2	0,283
2	43	21,5	37	19,1	0,645
3	20	10	8	4,1	0,041
4	4	2	4	2,1	0,782
5	-	-	4	2,1	

Her üç polimorfizm açısından cinsiyet farkı olup olmadığı incelendi ancak farklılık tespit edilmedi (Tablo 46).

Tablo 46 IL-1 β -511, +3953 ve IL-1 Ra Gen Polimorfizmlerinin Cinsiyet Dağılımı Açısından Karşılaştırılması

		KIZ		ERKEK		p
		n	%	n	%	
IL-1 β -511	C/C	39	15,7	61	17,6	0,612
	C/T	173	69,8	240	69,2	0,941
	T/T	36	14,5	46	13,3	0,762
IL-1 β +3953	1/1	119	49,4	187	56	0,132
	1/2	101	41,9	128	38,3	0,437
	2/2	21	8,7	19	5,7	0,312
IL1-Ra	1/1	180	73,8	246	73	0,901
	1/2	27	11,1	44	13,1	0,558
	1/3	16	6,6	14	4,2	0,274
	1/4	6	2,5	5	1,5	0,575
	2/2	11	4,5	19	5,6	0,686
	3/3	2	0,8	3	0,9	0,747
	2/3	2	0,8	1	0,3	0,809
	2/4	0	0	1	0,3	0,872
	1/5	0	0	3	0,9	0,363
	5/5	0	0	1	0,3	0,877

Epilepsili hastalar başlama yaşı 1 yaş altı ve 1 yaş üstü olarak gruplandırıldığında IL-1 β -511 C/C ve IL-1 β +3953 1/1 genotiplerinin başlama yaşı 1 yaş üstü epilepsilerde anlamlı ölçüde daha sık olduğu, IL-1 β -511 C/T genotipinin ise başlama yaşı 1 yaş altı olan grupta daha sık olduğu tespit edildi. Diğer genotiplerle başlama yaşı arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi (Tablo 47).

Tablo 47 IL-1 β -511, +3953 ve IL-1 Ra Gen Polimorfizmlerinin Başlama Yaşı 1 Yaş Altı Ve Üstü Olma Durumu Açısından Karşılaştırılması

		Başlama yaşı 1 ve altı		Başlama yaşı 1 ve üstü		p
		n	%	n	%	
IL-1β -511	C/C	19	11,6	81	18,8	0,042
	C/T	128	78	286	66,2	0,001
	T/T	17	10,4	65	15	0,186
IL-1β +3953	1/1	73	45,3	233	56,1	0,022
	1/2	73	45,3	157	37,8	0,126
	2/2	15	9,3	25	6	0,227
IL-1 Ra	1/1	121	75,2	306	72,7	0,614
	1/2	16	9,9	55	13,1	0,369
	1/3	12	7,5	18	4,3	0,173
	1/4	3	1,9	8	1,9	0,734
	2/2	8	5	22	5,2	0,913
	3/3	1	0,6	4	1,0	0,975
	2/3	0	0	3	0,7	0,686
	2/4	0	0	1	0,2	0,513
	1/5	0	0	3	0,7	0,682
	5/5	0	0	1	0,2	0,511

Nöbet tipleri ile genotipler arasındaki ilişki incelendiğinde hem DE grubunda hem de İYE grubunda nöbet tipinin jeneralize veya odak ilişkili oluşunun herhangi bir genotiple ilişkisi tespit edilemedi (Tablo 48-49).

Tablo 48 IL-1 β -511, +3953 ve IL-1 Ra Gen Polimorfizmlerinin DE Grubunda Nöbet Tipinin Jeneralize veya Odak ilişkili Olması ile ilişkisi Açısından Karşılaştırılması

		DE				p
		Jenaralize		Odak ilişkili		
		n	%	n	%	
IL-1β -511	C/C	14	31,8	1	16,7	0,774
	C/T	21	47,7	5	83,3	0,223
	T/T	9	20,5	0	0	0,501
IL-1β +3953	1/1	19	45,2	2	40	0,792
	1/2	21	50	2	40	0,956
	2/2	2	4,8	1	20	0,723
IL-1 Ra	1/1	35	81,4	3	75	0,728
	1/2	3	7	1	25	0,762
	1/3	0	0	0	0	-
	1/4	1	2,3	0	0	0,123
	2/2	4	9,3	0	0	0,769
	3/3	0	0	0	0	-
	2/3	0	0	0	0	-
	2/4	0	0	0	0	-
	1/5	0	0	0	0	-
	5/5	0	0	0	0	-

Tablo 49 IL-1 β -511, +3953 ve IL-1 Ra Gen Polimorfizmlerinin İYE Grubunda Nöbet Tipinin Jeneralize veya Odak ilişkili Olması ile ilişkisi Açısından Karşılaştırılması

		İYE				p
		Jenaralize		Odak ilişkili		
		n	%	n	%	
IL-1β -511	C/C	0	0	0	0	-
	C/T	101	97,1	5	100	0,312
	T/T	3	2,9	0	0	0,311
IL-1β +3953	1/1	50	50	1	20	0,393
	1/2	43	43	3	60	0,776
	2/2	4	7	1	20	0,834
IL-1 Ra	1/1	67	65,7	4	80	0,863
	1/2	19	18,6	0	0	0,642
	1/3	6	5,9	1	20	0,758
	1/4	2	2	0	0	0,173
	2/2	5	4,9	0	0	0,569
	3/3	0	0	0	0	-
	2/3	2	2	0	0	0,172
	2/4	1	1	0	0	0,066
	1/5	0	0	0	0	-
	5/5	0	0	0	0	-

Ateşli nöbet varlığı ile polimorfizmler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde IL-1 β -511 için DE grubunda ateşli nöbeti olmayan hastalarda C/C ve T/T sıklığının İYE grubuna göre belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 50).

Tablo 50 IL-1 β -511 Gen Polimorfizminin Ateşli Nöbeti Olmayan Hastalardaki Genotip Dağılımı

IL-1β -511	Ateşli nöbeti olmayanlar				p
	DE		İYE		
	n	%	n	%	
C/C	16	15,0	0	0	<0,001
C/T	65	60,7	133	96,4	<0,001
T/T	26	24,3	5	3,6	<0,001

Basit ateşli nöbeti olan hastalarda ise DE grubunda C/C genotipi varlığı ve sıklığı devam ederken T/T genotipi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. C/T genotipi ise İYE grubunda anlamlı biçimde daha sık görülmektedir (p=0,001) (Tablo 51).

Tablo 51 IL-1 β -511 Gen Polimorfizminin Basit Ateşli Nöbeti Olan Hastalardaki Genotip Dağılımı

IL-1 β -511	Basit ateşli nöbeti olanlar				p
	DE		İYE		
	n	%	n	%	
C/C	4	23,5	0	0	0,001
C/T	10	58,8	45	93,8	0,001
T/T	3	17,6	3	6,3	0,374

Komplike ateşli nöbeti olanlarda ise basit ateşli nöbetle benzer genotip dağılımı izlendi. C/T genotipi İYE grubunda anlamlı ölçüde sık saptandı (p=0,011) (Tablo 52).

Tablo 52 IL-1 β -511 Gen Polimorfizminin Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalardaki Genotip Dağılımı

IL-1β -511	Komplike ateşli nöbeti olanlar				p
	DE		İYE		
	n	%	n	%	
C/C	18	25,4	0	0	0,062
C/T	48	67,6	16	100	0,011
T/T	5	7	0	0	0,624

Allel sıklığı açısından değerlendirildiğinde IL-1 β -511 T ve C allel sıklığı açısından ateşli nöbeti olmayan ve basit ateşli nöbeti olan grup arasında anlamlı farklılık yokken, ateşli nöbeti olmayan ve basit ateşli nöbeti olan grupta komplike ateşli nöbeti olan gruba kıyasla T allelinin sıklığı anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı (Tablo 53-54-55).

Tablo 53 IL-1 β -511 Gen Polimorfizmi Allel Frekanslarının Ateşli Nöbeti Olan ve Olmayan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması

IL-1 β -511	Ateşli nöbeti olmayanlar		Basit ateşli nöbeti olanlar		p
	n	%	n	%	
C	214	87,3	59	90,8	0,573
T	229	93,5	61	93,8	0,842

Tablo 54 IL-1 β -511 Gen Polimorfizmi Allel Frekanslarının Basit Ateşli Nöbeti Olan ve Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması

IL-1 β -511	Basit ateşli nöbeti olanlar		Komplike ateşli nöbeti olanlar		p
	n	%	n	%	
C	59	90,8	82	94,3	0,611
T	61	93,8	69	79,3	0,021

Tablo 55 IL-1 β -511 Gen Polimorfizmi Allel Frekanslarının Ateşli Nöbeti Olmayan ve Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması

IL-1 β -511	Ateşli nöbeti olmayanlar		Komplike ateşli nöbeti olanlar		p
	n	%	n	%	
C	214	87,3	82	94,3	0,102
T	229	93,5	69	79,3	<0,001

IL-1 β +3953 genotipleri ile ateşli nöbet tipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 56).

Tablo 56 IL-1 β +3953 Genotiplerinin Ateşli Nöbeti Olmayan, Basit Ateşli Nöbeti Olan ve Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması

IL-1 β +3953		DE		İYE		p
		n	%	n	%	
Ateşli nöbeti olmayanlar	1/1	47	47	68	50,4	0,702
	1/2	47	47	57	42,2	0,544
	2/2	6	6	10	7,4	0,876
Basit ateşli nöbeti olanlar	1/1	9	52,9	22	48,9	0,993
	1/2	6	35,3	21	46,7	0,605
	2/2	2	11,8	2	4,4	0,632
Komplike ateşli nöbeti olanlar	1/1	32	46,4	7	43,8	0,921
	1/2	32	46,4	8	50	0,984
	2/2	5	7,2	1	6,3	0,677

Allel sıklığı açısından da IL-1 β +3953 açısından ateşli nöbeti olmayan, basit ateşli nöbeti olan ve komplike ateşli nöbeti olan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 57-58-59).

Tablo 57 IL-1 β +3953 Gen Polimorfizmi Allel Frekanslarının Ateşli Nöbeti Olmayan ve Basit Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması

IL-1 β +3953	Ateşli nöbeti olmayanlar		Basit ateşli nöbeti olanlar		p
	n	%	n	%	
1	219	93,2	58	93,5	0,843
2	120	51,1	31	50	0,962

Tablo 58 IL-1 β +3953 Gen Polimorfizmi Allel Frekanslarının Basit Ateşli Nöbeti Olan ve Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması

IL-1 β +3953	Basit ateşli nöbeti olanlar		Komplike ateşli nöbeti olanlar		p
	n	%	n	%	
1	58	93,5	79	92,9	0,845
2	31	50	46	54,1	0,742

Tablo 59 IL-1 β +3953 Gen Polimorfizmi Allel Frekanslarının Ateşli Nöbeti Olmayan ve Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması

IL-1 β +3953	Ateşli nöbeti olmayanlar		Komplike ateşli nöbeti olanlar		p
	n	%	n	%	
1	219	93,2	79	92,9	0,872
2	120	51,1	46	54,1	0,778

IL-1Ra'ya bakıldığında ateşli nöbeti olmayan DE grubundaki hastalarda 1/1 genotipinin sıklığı İYE grubundakilerden anlamlı ölçüde daha yüksekti ($p=0,001$), 1/3 genotipi ise İYE grubunda daha sık saptandı ($p=0,032$) (Tablo 60).

Tablo 60 IL-1 Ra Genotiplerinin Ateşli Nöbeti Olmayan Hastalardaki Dağılımı

IL1-Ra	Ateşli nöbeti olmayanlar				p
	DE		İYE		
	n	%	n	%	
1/1	84	81,6	90	65,2	0,001
1/2	11	10,7	23	16,7	0,302
1/3	1	1	13	9,4	0,032
1/4	2	1,9	3	2,2	0,745
2/2	5	4,9	6	4,3	0,903
3/3	0	0	0	0	-
2/3	0	0	2	1,4	0,734
2/4	0	0	1	0,7	0,781
1/5	0	0	0	0	-
5/5	0	0	0	0	-

Basit ve komplike ateşli nöbeti olan hastalara bakıldığında ise IL-1 Ra genotipleri açısından DE ve İYE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 61).

Tablo 61 IL-1 Ra Genotiplerinin Basit Ateşli Nöbeti Olan Hastalar İle Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması

IL-1 Ra		DE		İYE		p
		n	%	n	%	
Basit ateşli nöbeti olanlar	1/1	12	75	34	72,3	0,912
	1/2	0	0	7	14,9	0,243
	1/3	1	6	4	8,5	0,804
	1/4	0	0	0	0	-
	2/2	3	18,8	2	4,3	0,192
	3/3	0	0	0	0	-
	2/3	0	0	0	0	-
	2/4	0	0	0	0	-
	1/5	0	0	0	0	-
	5/5	0	0	0	0	-
Komplike ateşli Nöbeti olanlar	1/1	58	84,1	11	73,3	0,543
	1/2	3	4,3	2	13,3	0,465
	1/3	3	4,3	1	6,7	0,782
	1/4	1	1,4	1	6,7	0,774
	2/2	3	4,3	0	0	0,967
	3/3	1	1,4	0	0	0,381
	2/3	0	0	0	0	-
	2/4	0	0	0	0	-
	1/5	0	0	0	0	-
	5/5	0	0	0	0	-

Allel sıklığı açısından bakıldığında IL-1 Ra allelleri ile ateşli nöbeti olmayan, basit ateşli nöbeti olan ve komplike ateşli nöbeti olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 62-63-64).

Tablo 62 IL-1 Ra Allel Frekanslarının Basit Ateşli Nöbeti Olan Hastalar ile Ateşli Nöbeti Olmayan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması

IL-1 Ra	Ateşli nöbeti olmayanlar		Basit ateşli nöbeti olanlar		P
	n	%	n	%	
1	227	94,2	58	92,1	0,752
2	48	19,9	12	19	0,991
3	16	6,6	5	7,9	0,934
4	5	2,1	0	0	0,544
5	-	-	-	-	-

Tablo 63 IL-1 Ra Allel Frekanslarının Basit Ateşli Nöbeti Olan Hastalar ile Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması

IL-1 Ra	Basit ateşli nöbeti olanlar		Komplice ateşli nöbeti olanlar		p
	n	%	n	%	
1	58	92,1	80	95,2	0,671
2	12	19	8	9,5	0,162
3	5	7,9	4	4,8	0,674
4	0	0	2	2,4	0,601
5	-	-	-	-	-

Tablo 64 IL-1 Ra Allel Frekanslarının Ateşli Nöbeti Olmayan Hastalar ile Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması

IL-1 Ra	Ateşli nöbeti olmayanlar		Komplice ateşli nöbeti olanlar		p
	n	%	n	%	
1	227	94,2	80	95,2	0,951
2	48	19,9	8	9,5	0,052
3	16	6,6	4	4,8	0,742
4	5	2,1	2	2,4	0,784
5	-	-	-	-	-

TARTIŞMA

Çocukluk çağı epilepsilerinde direnç gelişimi iki veya daha fazla antiepileptik ilacın 18 aydan uzun kullanılması durumunda bir veya daha sık nöbet gözlenmesi durumu olarak tanımlanmakta olup direnç gelişme oranı yapılan çalışmalarda %6-14 arasında değişmektedir^{1-3,51}. Dirençli epilepsi yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya yol açan önemli bir bozukluk olmasının yanı sıra, depresyon ve düşük okul başarısı gibi psikiyatrik problemleri beraberinde getirmektedir. Bu durum pek çok ebeveynde duygusal etkilenmeye neden olmaktadır¹³². Buna ilave olarak kontrol edilemeyen nöbetlere bağlı aspirasyon, kardiyak aritmiler, elektrolit dengesizliği, beyin ödemi, böbrek yetmezliği, açıklanamayan ani ölüm ve dirençli status epileptikus gibi bir kısmı potansiyel hayatı tehdit edici tıbbi sorunlara yol açar³.

Tüm bu olumsuzluklar göz önüne alındığında dirençli epilepsi geliştirme riski yüksek olan çocukların erken belirlenmesi ebeveyn desteği ve bakımına yardımcı olacağı gibi farklı tedavi yöntemlerinin dikkate alınması konusunda yol gösterici olacaktır. Bizim çalışmamızın temel amaçlarından biri de bu tahmin ettirici etmenlerin ortaya konmasıdır.

Çalışmamızda seçilen hasta gruplarının cinsiyet dağılımlarına bakıldığında; DE grubunun %42,5'u kız, %57,5'u erkek; İYE grubunda da hastaların %42,3'ü kız, %55,7'si erkekti. Literatürde epilepsinin erkek cinsiyette daha sık olduğunu belirten yayınlar olmasına karşın, belirgin cinsiyet farklılığının olmadığını belirten yayınlar da vardır¹²⁵. Ancak çalışmaların erişkin popülasyonda yapılmış olması bu konunun kısıtlayıcı yanıdır. Yayınlarda erkeklerde epilepsi sıklığının fazla olmasını, bu cinsiyetin kazalara daha yatkın olması, alkol kullanma oranının daha fazla olması gibi nedenlerle açıklanmaktadır; çocukluk yaş grupları için bu nedenler geçerli değildir^{133,134}. Çalışmamızda yapılan DE ve İYE karşılaştırılmasında her iki grupta da erkek cinsiyet üstünlüğü olması, iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmaması nedeniyle erkek cinsiyetin epileptogenezde risk oluşturmaya karşın direnç gelişiminde rol oynamadığını düşündürmektedir.

Literatürde çocukluk çağı epilepsilerinde tahmin ettirici belirteç olarak söz edilen bir diğer ölçüt nöbetlerin başlama yaşıdır. Chawla ve arkadaşlarının⁴

yaptığı çalışmada DE grubunda ilk nöbetin 1 yaş altında görülme oranı %66, Ohtsuka ve arkadaşlarının⁶ yaptığı çalışmada ise %53 olduğu saptanmıştır. Yapılan diğer pek çok çalışmada ise bu oran DE grubunda %50-60 arasında değişmekte, İYE grubunda ise %10-20 aralığında saptanmaktadır^{3,54}. Bizim çalışmamızda da DE grubundaki hastaların %54,5'inde nöbetlerin 1 yaş altında başlaması, İYE grubunda ise ilk nöbetin 1 yaş altında görülme oranının sadece %28,4 olması son derece dikkat çekiciydi. Bu da literatürü destekler şekilde ilk nöbetin 1 yaş altında olmasının direnç gelişimi için tahmin ettirici bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Bir diğer önemli nokta da nöbetlerin erken başlamasının gelişmekte olan beyinde epileptogeneze kalıcı yatkınlık sağlayarak direnç gelişimine neden olabileceğidir.

Literatürde DE ve İYE grubu karşılaştırmalarında farklı saptanan bir diğer ölçüt nöbet sıklığıdır. DE grubunda nöbet sıklığı son derece yüksek olup pek çok hastada gün içinde de tekrarlamaktadır^{4,55}. İYE grubunda ise nöbet sıklığı daha düşük saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda da oranlar benzer olup, DE grubundaki hastaların %14'ü her gün, %31,5'i de haftada birden daha sık nöbet geçirmektedir. İYE grubundaki hastalarda ise her gün ve haftada birden daha sık nöbet geçiren hasta yokken, hastaların %86,5'i ayda birden daha az sıklıkta nöbet geçirmektedir. Bu sonuçlar da literatürü destekler şekilde nöbet sıklığının direnç gelişiminde önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda üzerinde durulan bir diğer önemli ölçüt de nöbet tipidir. Chawla ve arkadaşlarının⁴ yaptıkları çalışmada yapılan çok değişkenli analizde miyoklonik nöbet varlığının direnç gelişim göstergesi olabileceği sonucu çıkmıştır. Ancak Berg ve arkadaşlarının³, Udani ve arkadaşlarının¹³⁵ ve Huttenlocher ve arkadaşlarının¹³⁶ yaptıkları çalışmalarda başlangıç nöbet tipi ile direnç gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Eriksson ve arkadaşlarının⁵⁸ yaptıkları çalışmada ve diğer bir takım çalışmalarda birden fazla nöbet tipi birlikteliğinin ve miyoklonik veya infantil spazmların en zayıf nöbet kontrolüne yol açtığı gösterilmiştir^{3,135,136}. Singhvi ve arkadaşlarının¹³⁷ erişkinler üzerinde yaptıkları çalışmada odak ilişkili nöbetlerin direnç gelişiminde kötü prognostik etmen olduğu sonucu çıkmıştır. Çalışmaların bazılarında ise jeneralize tonik klonik nöbetler DE grubunda en sık görülen nöbet tipi olarak tespit edilmiştir^{3,4,6}. Bizim çalışmamızda da literatürdeki bazı çalışmaları destekler biçimde DE grubunda en sık birden fazla nöbet tipinin birlikteliği, ikinci

sıklıkta da tanımlanamayan başlangıçlı nöbetlerin gözlendiği görüldü. İYE grubunda ise en sık jeneralize nöbetler saptandı. Bu da birden fazla nöbet tipi birlikteliğinin beyin farklı yerlerinde farklı epileptik odakların varlığını ve farklı nöronal hasarın birlikteliğini işaret ettiğini akla getirmektedir.

Yapılan çalışmaların pek çoğu yenidoğan döneminde nöbet öyküsü olan hastalarda dirençli epilepsi sıklığının arttığını ortaya koymaktadır^{2-4,6,54}. Bu da beyin gelişiminin hızlı olduğu bu dönemde ortaya çıkan hasarın ileri yaşlara göre daha kuvvetli epileptojenik odaklar oluşturmasıyla ilişkilendirilebilir. Bir diğer nokta ise bu çocuklarda perinatal asfiksi öyküsü, konjenital malformasyonlar gibi dirençli epilepsi gelişiminde önemli rol oynayan nedenlerin sık bulunmasıdır. Bizim çalışmamızda da daha önceki çalışmaları doğrular biçimde DE grubundaki hastalarda yenidoğan nöbeti İYE grubundakilerden anlamlı derecede daha siktir. Bu da yeni doğan nöbetinin direnç gelişiminde yadsınamaz bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır.

Status epileptikus ile direnç gelişimi arasındaki ilişkiyi de irdeleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların pek çoğunda status epileptikus varlığı ile kötü prognoz arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir^{2,3,6,52-55}. Ancak bazı çalışmalarda buna zıt sonuçlar da elde edilmiş olup status epileptikus ile direnç gelişimi arasında ilişki tespit edilememiştir⁴. Çalışmaların bir kısmında ise status epileptikus direnç gelişiminde bir belirteç olması yerine altta yatan hastalığın şiddetini ortaya koyan bir ölçüt olduğu vurgulanmıştır^{138,139}. Bizim çalışmamızda da literatürü destekler biçimde DE grubunda status epileptikus oranı %86 iken, İYE grubunda ise sadece %4,8'dir. Status epileptikus öyküsünün direnç gelişimi için salt tahmin ettirici bir belirteç mi olduğu yoksa epilepsinin kötü kontrolünün ya da epilepsiye neden olan hastalığının ağır seyrinin bir sonucu mu olduğu net olarak ayırt edilememektedir.

Ateşli nöbetler muhtemel hipertermi esnasında ortaya çıkan hippokampal hasar mekanizmasıyla epilepsi gelişimi için risk etmenidir. Direnç ile ateşli nöbet ilişkisi pek çok çalışmada irdelenmiştir. Çalışmaların pek çoğunda direnç gelişimi ile ateşli nöbet varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır^{3-6,55,137}. Ancak bazı çalışmalarda ise buna zıt olarak ateşli nöbet varlığının direnç gelişimi için tahmin ettirici bir belirteç olduğu sonucu çıkmıştır¹⁴⁰. Bizim çalışmamızda da ateşli nöbet sıklığı DE grubunda önemli ölçüde daha yüksek tespit edildi. Ateşli nöbetlerin tiplerine bakıldığında İYE grubunda basit ateşli

nöbetler sıkken, DE grubunda ise komplike ateşli nöbetler daha sıkı. Camfield ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde uzamış ateşli nöbetlerin direnç gelişimiyle ilişkisi ortaya konmuştur⁵¹. Bu da bu ilişkinin basit bir neden sonuç ilişkisinden daha öte bir durum olduğunu ortaya koymakta ve bu konuda yapılacak çalışmalar için teşvik edici rol oynamaktadır.

Ailede epilepsi öyküsü ile direnç gelişimi arasındaki ilişki irdelendiğinde çalışmaların çoğunda DE grubu ile İYE grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır^{2,4,55}. Bizim çalışmamızda da aile öyküsü açısından DE ve İYE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu da aile öyküsünün sadece epileptogenezde rol oynadığını, direnç gelişiminde etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Literatürde DE grubunda zeka ve motor gerilik oranları İYE grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır^{3,4,7,52-55}. Bizim çalışmamızda da zeka ve motor gerilik oranları literatürü destekler biçimde DE grubunda İYE grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Ancak bu geriliklerin sadece klinik gözleme dayalı olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Moinuddin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DE grubunda mikrosefali %93 oranında saptanmıştır. Mikrosefali direnç gelişimi için bağımsız bir risk etmenidir¹⁴⁰. Chawla ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DE grubunda mikrosefali oranı %58 iken, İYE grubunda ise %2 saptanmıştır⁴. Benzer şekilde Berg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da mikrosefali DE grubunda %23,7, İYE grubunda ise %3,1 saptanmıştır³. Bizim çalışmamızda da literatürü destekler biçimde mikrosefali DE grubunda İYE grubuna kıyasla anlamlı derecede sık saptandı. Bu da mikrosefalinin çocukluk çağı epilepsisinde tahmin ettirici bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde pek çok önemli çalışmada vurgulanan bir diğer önemli belirteç de EEG anormalliğinin varlığıdır⁶. Berg ve arkadaşları yaptıkları çalışmada odak ilişkili yavaşlamanın direnç gelişim belirteci olduğunu saptamışlardır². Bir başka çalışmada ise odak ilişkili diken ve yaygın diken varlığı dirençle ilişkili bulunmuştur⁶. Bizim çalışmamızda da literatürü destekler biçimde EEG anormalliğinin varlığı direnç gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. DE grubundaki hastaların %88,5'unda EEG anormalliği varken, İYE grubundaki hastaların %37'sinde tespit edilmiştir. DE grubunda en sık çoklu odak ilişkili diken, 2. sıklıkta da odak ilişkili diken varlığı saptandı. Odak ilişkili yavaşlama, yaygın

yavaşlama, “burst supresyon”, odak ilişkili diken, çoklu odak ilişkili diken ve zemin aktivitesi anormalliği gibi tüm EEG anormallik tipleri DE grubunda İYE grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha sık saptandı. Bu sonuca bakıldığında ilk altı ay içerisinde EEG anormalliği saptanmasının çocukluk çağı epilepsilerinde direnç gelişimi için tahmin ettirici bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Bir diğer önemli ölçüt; anormal nöroradyolojik görüntüleme varlığıdır. Nörogörüntülemedeki son gelişmelerle; MRG, PET ve SPECT gibi yöntemlerle altta yatan nedenin tespiti, sınıflamanın yapılması ve dirençli nöbeti olan çocukların kontrolüne katkı sağlanması mümkün olmaktadır. Bu amaçlarla en sık kullanılan yöntem MRG'dir. Çalışmaların pek çoğunda anormal MRG bulgusu saptanmasının ileri dönemde gelişecek direncin göstergesi olabileceği sonucu çıkarılmıştır^{2,53,54,135,137}. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmaları destekler biçimde MRG bulgusu DE grubunda İYE grubuna göre anlamlı ölçüde daha sık saptanmıştır. Bu da epilepsi tanısı alan hastalarda başlangıçta yapılan nörogörüntülemenin önemini ortaya koymaktadır.

Direnç gelişiminde üzerinde durulan bir diğer etmen etiyolojidir. Chawla ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DE grubunda semptomatik etiyoloji %80 saptanırken, İYE grubunda ise sadece %2,8 tespit edilmiştir⁴. Aynı çalışmada perinatal asfiksiye bağlı hipoksik iskemik beyin hasarı semptomatik epilepsinin temel nedeni olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada DE grubunda en sık semptomatik etiyolojik neden perinatal asfiksi olarak tespit edilmişken, İYE grubunda ise en sık nörosistiserkoz saptanmıştır⁴. Berg ve arkadaşları da 613 vakada yaptıkları prospektif değerlendirmede, istatistiksel olarak anlamlı biçimde, DE grubunda idiyopatik etiyolojiyi %1,7, semptomatik etiyolojiyi ise %12,5 olarak saptamışlardır². Bir başka çalışmada da semptomatik etiyoloji DE grubunda %55,6 iken, İYE grubunda %20,5 saptanmıştır¹⁴¹. Ohtsuka ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada DE grubunda semptomatik etiyoloji oranını %52 tespit etmişler ve İYE grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamışlardır⁶. Bizim çalışmamızda da DE grubunda semptomatik etiyoloji oranı %41 iken, İYE grubunda %18,3 saptandı. Buna karşılık İYE grubunda idiyopatik etiyoloji oranı %65,9 tespit edilirken, DE grubunda ise %45 tespit edildi. İki grup arasında kriptojenik etiyolojiye sahip olma oranları

açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Bu da literatürdeki semptomatik etiyoloji direnç gelişim ilişkisini desteklemektedir.

Semptomatik etiyolojiye neden olan etmenlere bakıldığında Chawla ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DE grubunda en sık neden perinatal asfiksiyken, İYE grubunda en sık neden nörosistiserkoza bağlı kalsifiye granulom olarak saptanmıştır⁴. Aynı alışmada Hindistan'da sık görülen nörosistiserkoza DE grubunda rastlanmamıştır⁴. Singhvi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise DE grubunda en sık rastlanan neden nörosistiserkoz olarak raporlanmıştır¹³⁷. Gelişmiş ölkelerde ise en sık semptomatik etiyoloji nedeni perinatal asfiksi ve kortikal gelişimsel anormallik olarak bildirilmektedir²⁸. Bizim alışmamızda da literatürü destekler biçimde hem DE grubunda hem de İYE grubunda en sık perinatal asfiksi ve iskemi neden olmaktadır. İkinci sıklıkta ise yapısal beyin anomalileri görölmektedir. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Özgün epileptik sendrom varlığı da direnç gelişiminde suçlanan bir diğer ölçüttür. İnfantil spazm, West sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu gibi katastrofik epilepsiler yapılan çalışmalarda DE grubunda anlamlı ölçüde sık saptanmıştır^{3,58}. Bizim alışmamızda da literatürü destekler biçimde DE grubunda Lennox-Gastaut sendromu %2 oranında, infantil spazm %9,5 oranında görülürken, İYE grubunda bu iki sendroma da rastlanmamıştır. Bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Yapılan çalışmaların hemen hepsinde gün içinde çoklu nöbet varlığı ile direnç gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir^{2,4,5,54,55}. Bizim alışmamızda literatürü destekler biçimde DE grubunda gün içinde çoklu nöbet görülme oranı İYE grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek tespit edildi.

Gururaj ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada eşlik eden davranış problemlerinin varlığı ile direnç gelişimi arasındaki ilişki incelenmiş ancak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır¹⁴². Bizim alışmamızda da benzer şekilde davranış problemleri açısından DE ve İYE grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

IL-1β'nın nöronal uyarılabilirliği düzenleyerek nöbet gelişiminde ve epileptogenezde rol oynadığı bilinmektedir. IL-1 senteziyle ilişkili IL-1α, IL-1β ve IL-1Ra genleri 2. kromozomun uzun kolu üzerindeki bir gen kümesinde yer almaktadır (2q12–13 bölgesi). Bu gen kümeleriyle ilgili pek çok polimorfizm

tanımlanmış olup bunların bir kısmı dolaşımda artan sitokin seviyeleriyle ilişkilidir. Bizim çalışmamız IL-1 gen polimorfizmleriyle ilişkili olarak çocukluk yaş grubunda yapılan en geniş kapsamlı çalışma özelliğini taşımaktadır. Bu gen polimorfizmleriyle birlikte IL-1 serum ve BOS seviyelerine bakılması da düşünüldü ancak maddi nedenler, kitlerin düşük duyarlılığı, IL-1'in kısa yarı ömrü gibi teknik nedenlerle çalışma kapsamına dahil edilemedi. Bu da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır.

Çalışmalarda gösterilmiştir ki IL-1 β -511 T allel taşıyıcıları C allel taşıyıcılarına oranla daha fazla miktarda IL-1 β üretmektedir¹¹⁴. Erken çocukluk çağında uzamış febril konvülsiyon ile ileri dönemde gelişen mesial temporal lob epilepsisi arasındaki ilişki bilinmektedir. Kanemoto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada temporal lob epilepsisi olan hastalarda IL-1 β -511 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiye bakılmış, direnç gelişiminde önemli bir belirteç olan hippokampal skleroz varlığında IL-1 β -511 T allelinin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir⁸. Buono ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise bu ilişkiye rastlanamamıştır¹⁰⁹. Bu çelişkiyi açıklayabilecek çeşitli olası etmenler söz konusudur. Bunlardan birincisi toplumlar arası genetik farklılıktır. Örneğin sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında T allel sıklığı Japonlarda 0,46, Avrupa toplumlarında 0,34 ve Afrika toplumlarında 0,60 olarak saptanmıştır⁸. Bu etnik farklılık mutlaka göz önüne alınmalıdır. Haspolat ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sağlıklı Türk çocuklarında T allel sıklığı 0,42 saptanmıştır¹⁰⁵. Bir diğer önemli nokta ise çalışmaların istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilebilecek sayıda hasta ile yapılmasıdır.

Kanemoto ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada IL-1 üretiminde artışa neden olan IL-1 β -511 T allel sıklığının kontrol grubuna kıyasla HS'u olan TLE grubunda daha sık olduğu ancak HS'u olmayan TLE grubunda ve semptomatik epilepside ise kontrol grubu ile anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır⁹. Yine aynı çalışmada T allel sıklığı en sık komplike febril konvülsiyonu olanlarda, ikinci sıklıkta basit febril konvülsiyonu olanlardayken, febril konvülsiyonu olmayanlarda en az sıklıktadır⁹. Farklı bir çalışmada yine ateşli nöbetleri olan çocuklarda T allel sıklığının arttığı tespit edilmiştir⁹⁰. Buna karşın Tilgen ve Tsai'nin yaptıkları çalışmalarda T alleli ile ateşli nöbet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır^{11,13}. Aksine Tsai ve arkadaşları ateşli nöbeti olan çocuklarda C allel sıklığını daha yüksek bulmuşlardır¹¹.

Bizim çalışmamızda ise IL-1 β -511 T allel sıklığı DE grubuna kıyasla İYE grubunda anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı. T allel sıklığı hem DE hem de İYE gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Bu sonuç da IL-1 β -511 T allel varlığının epileptogenezle ilişkisini ortaya koyarken direnç gelişimiyle ilişkisi olmadığını düşündürmektedir.

Ateşli nöbetle ilişki açısından değerlendirildiğinde literatürle çelişir biçimde IL-1 β -511 T allel sıklığının ateşli nöbeti olmayan ve basit ateşli nöbeti olan gruplarda yüksek olması T allel varlığının uzamış ateşli nöbet gelişimi üzerine etkisi olmadığı sonucunu doğurmaktadır.

Çalışmamızda başlama yaşı 1 yaş altı ve 1 yaş üstü epilepsili hastalar arasında IL-1 β -511 allel sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuç da direnç gelişiminde IL-1 β -511 tek nukleotid polimorfizminin rolü olmadığı sonucunu desteklemektedir.

IL-1 β üzerinde etkisi olduğu düşünülen IL-1 β +3953 polimorfizmi üzerine de çalışmalar yapılmıştır. Kanemoto ve arkadaşlarının TLE ve HS'u olan hastalarda yaptıkları çalışmada bu polimorfizmin anlamlı bir etkisi saptanmamıştır⁸. Yine Özkara ve arkadaşlarının 2006 yılında TLE+HS'lu hastalarla sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında IL-1 β +3953 gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır¹². Bizim çalışmamızda ise DE ve İYE grupları arasında IL-1 β +3953 allel sıklığı açısından anlamlı farklılık yokken, kontrol grubuna kıyasla hem DE hem de İYE grubunda allel 2 sıklığı daha yüksektir. Bu da çalışmamıza IL-1 β +3953 allel 2 varlığının epileptogenezde rol oynadığını ancak direnç gelişiminde etkisi olmadığını düşündüren literatürdeki ilk çalışma olma özelliğini kazandırmaktadır. Ateşli nöbet varlığı ile IL-1 β +3953 polimorfizmi arasında da anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

IL-1 yolağının bir diğer kontrol noktası IL-1Ra VNTR'dir. Chou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada IL-1Ra allel 1'in ateşli nöbetlerin gelişiminde rol oynadığı tespit edilmiştir¹⁰. Allel 1'in bu olumsuz etkisini pekiştirir biçimde allel 2'nin ateşli nöbet gelişimine direnç yarattığını gösteren çalışmalar da vardır¹⁴³. Ancak benzer şekilde Türk toplumunda yapılan bir çalışmada ateşli nöbetlerle IL-1 Ra polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır¹⁰⁵. Kanemoto ve arkadaşlarının Japon popülasyonunda yaptıkları çalışmada da komplike ateşli nöbetle ilişkisi net olarak ortaya konan TLE'li hastalarda IL-1 Ra

polimorfizmlerinin etkisi gösterilememiştir⁸. Fin toplumunda Peltola ve arkadaşlarının dirençli odak ilişkili epilepsili hastalarla sağlıklı kontrolleri karşılaştıran çalışmasında IL-1 Ra polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır¹¹⁰. Bizim çalışmamızda ise İYE grubunda DE grubuna kıyasla IL-1 Ra allel 2 ve allel 3 sıklığı daha yüksek bulundu, Bu da literatürdeki IL-1 Ra allel 2 varlığının direnç gelişiminde koruyucu olabileceği hipotezini doğrulamaktadır. DE grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunan IL-1 Ra allel 1 sıklığı da allel 1 varlığı ile dirençli epilepsi gelişimi arasındaki ilişki üzerine ileri inceleme gerektiğini göstermektedir. Ateşli nöbet varlığı ile IL-1 Ra VNTR polimorfizmleri arasında da anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar çocukluk çağı epilepsisinde direnç gelişimi açısından tahmin ettirici belirteç olabilecek; başlangıç yaşının 1 yaş altı olması, başlangıç nöbet sıklığının yüksek olması, birden fazla nöbet tipinin birlikteliği, semptomatik etiyoloji, yenidoğan nöbeti varlığı, status epileptikus varlığı, zeka geriliği varlığı, motor gerilik varlığı, EEG anormalliği, MRG bulgusu olması, mikrosefali varlığı, özgün epileptik sendrom varlığı gibi etmenleri işaret etmektedir. Epilepsi izleminde bu etmenlerin olup olmadığı dikkatle incelenmeli, bunların varlığında izlem ciddiye alınmalı, sıklaştırılmalı, ebeveyn desteği artırılmalı, farklı tedavi seçeneklerine yönelinmelidir.

Çalışmamızda saptanan IL-1 β -511 allel 2 ve IL-1 β +3953 allel 2 epileptogenez ilişkisi de son derece önemli olup bu konuda yapılacak daha ileri incelemelere olan ihtiyacı ortaya koymaktadır. IL-1 Ra VNTR polimorfizminin epilepsili hastalarda incelenmesi ve bizim çalışmamızda ortaya konan allel 2 varlığının direnç gelişimi üzerine koruyucu etkisi doğrulanmalıdır.

Çalışmamız epilepsi genetiği üzerine kaydedilen bir aşama özelliği taşımakta olup, gelecekte geliştirilerek rutin kullanıma girebilecek gen tedavisi açısından da umut vaat edici olabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlar;

1. Çalışmamızda erkek cinste epilepsi sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. DE ve İYE grupları arasında ise cinsiyet farklılığı saptanmamıştır.
2. DE grubundaki hastalarda 1 yaş altında nöbetlerin başlama oranı İYE grubundakilere kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı.
3. DE grubunda nöbet sıklığı İYE grubuna göre daha yüksek bulundu.
4. Nöbet tipleri incelendiğinde DE grubunda en sık birden fazla nöbet tipi birlikteliği, 2.sıklıkta da tanımlanamayan başlangıçlı nöbetler görüldü.
5. DE grubunda yenidoğan döneminde nöbet geçirme öyküsü anlamlı ölçüde yüksek bulundu.
6. DE grubunda status epileptikus öyküsü anlamlı ölçüde yüksek bulundu.
7. Ateşli nöbet sıklığı DE grubunda önemli ölçüde daha yüksek tespit edildi. Ateşli nöbetlerin tiplerine bakıldığında İYE grubunda basit ateşli nöbetler sıklıkla, DE grubunda ise komplike ateşli nöbetler daha sık saptandı.
8. Aile öyküsü açısından DE ve İYE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
9. Zeka ve motor gerilik oranları DE grubunda İYE grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptandı.
10. Mikrosefali DE grubunda İYE grubuna kıyasla anlamlı derecede sık saptandı.
11. DE grubunda EEG anormalliği anlamlı ölçüde daha fazla oranda tespit edildi.
12. Anormal nörogörüntüleme bulgusu DE grubunda belirgin derecede daha fazla saptandı.
13. DE grubunda semptomatik etiyoloji daha sık bulundu.
14. DE grubunda daha yüksek oranda özgün epileptik sendrom varlığı tespit edildi.
15. DE grubunda gün içinde çoklu nöbet görülme oranı anlamlı ölçüde yüksek saptandı.
16. DE ve İYE grupları arasında eşlik eden davranış problemi sıklığı açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

17. IL-1 β -511 T allel sıklığı hem DE hem de İYE gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptandı.
18. Çalışmamızda başlama yaşı 1 yaş altı ve 1 yaş üstü epilepsili hastalar arasında IL-1 β -511 allel sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
19. Ateşli nöbeti olmayan ve basit ateşli nöbeti olan grupta komplike ateşli nöbeti olan gruba oranla IL-1 β -511 T allel sıklığı daha yüksek bulundu.
20. DE ve İYE grupları arasında IL-1 β +3953 allel sıklığı açısından anlamlı farklılık yokken, kontrol grubuna kıyasla hem DE hem de İYE grubunda allel 2 sıklığı daha yüksektir.
21. Ateşli nöbet varlığı ile IL-1 β +3953 polimorfizmi arasında da anlamlı ilişki tespit edilememiştir.
22. İYE grubunda DE grubuna kıyasla IL-1 Ra allel 2 ve allel 3 sıklığı daha yüksek bulundu.
23. DE grubunda IL-1 Ra allel 1 sıklığı kontrol grubuna oranla daha yüksek bulundu.

Öneriler;

1. Direnç gelişimi için erken tahmin ettirici belirteçler olan;
 - Cinsiyet
 - Başlama yaşı
 - Nöbet sıklığı
 - Nöbet tipi
 - Yenidoğan nöbeti
 - Status epileptikus öyküsü
 - Ateşli nöbet varlığı ve tipi
 - Zeka geriliği
 - Motor gerilik
 - Mikrosefali
 - EEG anormalliği
 - Nörogörüntüleme anormalliği
 - Etiyoloji

- Özgün epileptik sendrom varlığı
- Gün içinde çoklu nöbet varlığı tüm epilepsi hastalarında başlangıçtan itibaren irdelenmeli, direnç gelişimi için yüksek riskli hastalar belirlenmeli, alternatif tedavi yaklaşımları göz önüne alınmalı, izlem sıklaştırılmalı, ebeveyn ve hasta desteği artırılmalıdır.

2. Çalışmamızda da literatürü destekler biçimde epileptogenezde riskli bulunan IL- β -511 T allel varlığı ve ilk kez saptanan IL-1 β +3953 allel 2 varlığı imkanlar ölçüsünde tüm hastalarda incelenmeli, bu konuda yapılan çalışmalar artırılarak yangısal yolağı etkileyecek yeni tedavi seçenekleri geliştirilmelidir.

3. Literatürü destekler biçimde direnç gelişiminden koruyucu olduğu düşünülen IL-1 Ra allel 2 ve bizim çalışmamızda ilk kez saptanan IL-1 Ra allel 3 varlığı ileri çalışmalarla desteklenmeli ve bu yolağı uyarabilecek yeni araçların geliştirilmesi üzerinde çalışılmalıdır.

4. IL-1 Ra allel 1 ile direnç gelişimi arasında saptanan ilişki irdelenmeye devam etmeli, çalışmalar sürdürülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004; 127:1774–84.
2. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rappaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56:1445–52.
3. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case–control study. *Epilepsia* 1996; 37:24–30.
4. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatric Neurology* 2002; 27:186–91.
5. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314–9.
6. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. Refractory childhood epilepsy and factors related to refractoriness. *Epilepsia* 2000; 41:14–7.
7. Oskoui M, Webster RI, Zhang X, Shevell MI. Factors predictive of outcome in childhood epilepsy. *Journal of Child Neurology* 2005; 20:898–904.
8. Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, et al. Interleukin (IL)1beta, IL-1alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 47:571–4.
9. Kanemoto K, Kawasaki J, Yuasa S, et al. Increased frequency of interleukin-1beta-511T allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis and prolonged febrile convulsion. *Epilepsia* 2003; 44:796–9.
10. Chou IC, Tsai CH, Hsieh YY, Peng CT, Tsai FJ. Association between polymorphism of interleukin-1beta-511 promoter and susceptibility to febrile convulsions in Taiwanese children. *Acta Paediatr* 2003; 92:1356.
11. Tsai FJ, Hsieh YY, Chang CC, Lin CC, Tsai CH. Polymorphisms for interleukin 1 beta exon 5 and interleukin 1 receptor antagonist in Taiwanese children with febrile convulsions. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:545–8.

12. Ozkara C, Uzam M, Tanriverdi T, et al. Lack of association between IL-1beta/alpha gene polymorphisms and temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Seizure* 2006; 15; 288–91.
13. Tilgen N, Pfeiffer H, Cobilanschi J, et al. Association analysis between the human interleukin 1beta (–511) gene polymorphism and susceptibility to febrile convulsions. *Neurosci Lett* 2002; 334;68–70.
14. Naderi S, Acar F, Mertol T, Arda MN. Functional anatomy of the spine by Avicenna in his eleventh century treatise “Al-Qanun fial-Tibb” (The Canons of Medicine). *Neurosurgery* 2003; 52:1449–53.
15. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997; 38:1275-82.
16. Basagaoglu I, Karaca S, Salihoglu Z. Anesthesia techniques in the fifteenth century by Serafeddin Sabuncuoglu. *Anesth Analg* 2006; 102:1289.
17. Asadi-Pooya AA, Ghaffari A. Do patients with epilepsy believe they need specific dietary restrictions? *Epilepsy Behav* 2004; 5:945-8.
18. Majumdar SK. Corpus Hippocraticum 'on the sacred disease'. *Bull Indian Inst Hist Med* 1998; 28:111-8.
19. Ceric I, Mehic-Basara N. Ibn Sina--psychology and psychological disorders. *Med Arh* 1997; 51:21-3.
20. Jackson JH. A study of convulsions. *Trans St Andrews Med Crad Assoc* 1870; 3:1-45.
21. Gibbs FA, Lennox WC, Cibbs EL. The electro encephalogram in diagnosis and in localization of epileptic seizures. *Arch Neurol Psychiatry* 1936; 36:1225-35.
22. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston: Little Brown, 1954.
23. Lennox WG. *Epilepsy and related disorders*. Vol 1 Boston: Little, Brown and Company. 1960:532-74.
24. Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast and slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics* 1950; 5:626-44.
25. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1969; 11:102-13.

26. Gastaut H, Broughton R. Epileptic seizures: clinical and electro- graphic, features, diagnosis and treatment. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1972:25-90.
27. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46:470–2.
28. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42:1212–8.
29. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489–501.
30. Engel JJr. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42:796–803.
31. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389–99.
32. Forsgren L. Incidence and prevalence. In: Wallace SJ, Farrell K (eds). *Epilepsy in children*. 2nd edn. London: Arnold, 2004:21–5.
33. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34:453–68.
34. Tsuboi T. Prevalence and incidence of epilepsy in Tokyo. *Epilepsia* 1988; 29:103–10.
35. Hauser WA. Incidence and Prevalence. In: Engel J, Pedley T (eds). *Epilepsy A Comprehensive Textbook*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998:47-57.
36. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002; 43:1402-9.

37. De la Court A, Brteler MMB, Meinardi H. Prevalence of epilepsy in the elderly: The Rotterdam Study. *Epilepsia*, 1996; 37:141-7.
38. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalance of epilepsy in turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004; 19:271-4.
39. Bilgin Y. The epilepsy problem in society. *Ankara University Faculty of Medicine Magazine* 1980; 33:445-58.
40. Aziz H, Güvener A, Akhtar SW, et al. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: Population-based studies using identical protocols. *Epilepsia* 1997; 38:716-22.
41. Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia* 1999; 40:637-42.
42. Çan G, Bölükbaşı O, Torun P, et al. The Epilepsy Prevalence and Risk Factors in 0-6 Age Group in Trabzon City Center. The 5th National Public Health Congress, 12-16 October 1996, Istanbul.
43. Dreifuss FE. Classification of Epilepsies in Childhood. In: *Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy*, New York: Demos Publications, 1993:45-54.
44. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985; 26:268-78.
45. Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Research* 2006; 70S:27-33.
46. Manford M, Har YM, Sander JWAS, Shorvon SD. The National General Practice Study of Epilepsy. The Syndromic Classification of the International League Against Epilepsy applied to epilepsy in a general population. *Arch Neurol* 1992; 49:801-808.
47. Kellinghaus C, Loddenkemper T, Najm IM, et al. Specific epileptic syndromes, are rare in tertiary epilepsy centers: a patient oriented approach to epilepsy classification. *Epilepsia* 2004; 45(3):268-75.
48. Choi J, Koh S. Role of brain inflammation in epileptogenesis. *Yonsei Med J* 2008; 49:1-18.
49. Choi et. al. Cellular injury and neuroinflammation in children with chronic intractable epilepsy. *Journal of Neuroinflammation* 2009; 6:38-52.

50. Avanzini G, Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet Neurol* 2003; 2(1):33-42.
51. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? *The Journal of Pediatrics* 1997; 131:821-4.
52. Casetta I, Granieri E, Monetti VC, et al. Early predictors of intractability in childhood epilepsy: a community-based case- control study in Copparo, Italy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1999; 99:329-33.
53. Ko TS, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110:1245-51.
54. Kwong KL, Sung WY, Wong SN, So KT. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatric Neurology* 2003; 29:46-52.
55. Sillanpa M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia* 1993; 34:930-6.
56. Ramos-Lizana J, Aguilera-Lopez P, Aguirre-Rodriguez J, Cassinello-Garcia E. Early prediction of refractory epilepsy in childhood. *Seizure* 2009; 18:412-6.
57. Aso K, Watanabe K. Symposium: Limitation in medical treatment of cryptogenic or symptomatic localization related epilepsies of childhood onset. *Epilepsia* 2000; 41:18-20.
58. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997; 38:1275-82.
59. Allan SM, Rothwell NJ. Inflammation in central nervous system injury. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2003; 358:1669-77.
60. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:629-40.
61. Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2:734-44.
62. Lonnemann G, Endres S, Van der Meer JW, Cannon JG, Koch KM, Dinarello CA. Differences in the synthesis and kinetics of release of interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta and tumor necrosis factor from human mononuclear cells. *Eur J* 1989; 19:1531-6.
63. Rijkers K, Majoie HJ, Hoogland G, Kenis G, De Baets M, Vles JS. The role of interleukin-1 in seizures and epilepsy: A critical review. *Experimental Neurology* 2009; 216:258-71.

64. Van Vliet EA, da Costa Araujo S, Redeker S, van Schaik R, Aronica E, Gorter JA. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain* 2007; 130:521–34.
65. Minami M, Kuraishi Y, Yabuuchi K, Yamazaki A, Satoh M. Induction of interleukin-1 beta mRNA in rat brain after transient forebrain ischemia. *J Neurochem* 1992; 58:390–2.
66. Taupin V, Toulmond S, Serrano A, Benavides J, Zavala F. Increase in IL-6, IL-1 and TNF levels in rat brain following traumatic lesion. Influence of pre- and posttraumatic treatment with Ro5 4864, a peripheral-type (p site) benzodiazepine I. 1993; 42:177-185.
67. Yang L, Blumbergs PC, Jones NR, Manavis J, Sarvestani GT, Ghabriel MN. Early expression and cellular localization of proinflammatory cytokines interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in human traumatic spin. 2004; 29:966-971.
68. Bauer J, Berkenbosch F, Van Dam AM, Dijkstra CD. Demonstration of interleukin-1 beta in Lewis rat brain during experimental allergic encephalomyelitis by immunocytochemistry at the light and ultrastructural level. *J. Neuroimmunol* 1993; 48:13-21.
69. Griffin WS, Stanley LC, Ling C, et al. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:7611–5.
70. Vitkovic L, Konsman JP, Bockaert J, Dantzer R, Homburger V, Jacque C. Cytokine signals propagate through the brain. *Mol Psychiatry* 2000; 5:604–15.
71. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420:853–9.
72. Viviani B, Bartesaghi S, Gardoni F, et al. Interleukin-1beta enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci* 2003; 23(25):8692-700.
73. Yu B, Shinnick-Gallagher P. Interleukin-1 beta inhibits synaptic transmission and induces membrane hyperpolarization in amygdala neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:590–600.
74. Lai AY, Swayze RD, El-Husseini A, Song C. Interleukin-1 beta modulates AMPA receptor expression and phosphorylation in hippocampal neurons. *J Neuroimmunol* 2006; 175:97–106.

75. Avital A, Goshen I, Kamsler A. Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity. *Hippocampus* 2003; 13:826–34.
76. Vela JM, Molina-Holgado E, Arevalo-Martin A, Almazan G, Guaza C. Interleukin-1 regulates proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells. *Mol Cell Neurosci* 2002; 20:489–502.
77. Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Scharpe S, Steinbusch H, Leonard B. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord* 2007; 98:143–51.
78. Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1 (IL-1) production from LPS stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:810–6.
79. Matsuo M, Sasaki K, Ichimaru T, Nakazato S, Hamasaki Y. Increased IL-1beta production from dsRNA-stimulated leukocytes in febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2006; 35:102–6.
80. Pacifici R, Paris L, Di Carlo S, Bacosi A, Pichini S, Zuccaro P. Cytokine production in blood mononuclear cells from epileptic patients. *Epilepsia* 1995; 36:384–7.
81. Straussberg R, Amir J, Harel L, Punskey I, Bessler H. Pro- and anti inflammatory cytokines in children with febrile convulsions. *Pediatr Neurol* 2001; 24:49-53.
82. Bertolani MF, Portolani M, Marotti F, et al. A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: pathogenic considerations. *Childs Nerv Syst* 1996; 12:534–9.
83. Haspolat S, Mihci E, Coskun M, Gumuslu S, Ozben T, Yegin O. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures. *J Child Neurol* 2002; 17:749–51.
84. Hulkkonen J, Koskikallio E, Rainesalo S, Keranen T, Hurme M, Peltola J. The balance of inhibitory and excitatory cytokines is differently regulated in vivo and in vitro among therapy resistant epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2004; 59:199–205.
85. Lahat E, Livne M, Barr J, Katz Y. Interleukin-1beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 1997; 17:34–6.

86. Lehtimäki K, Keränen T, Huuhka M, et al. Increase in plasma proinflammatory cytokines after electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. *J Ect* 2008; 24:88–91.
87. Peltola J, Hurme M, Miettinen A, Keränen T. Elevated levels of interleukin-6 may occur in cerebrospinal fluid from patients with recent epileptic seizures. *Epilepsy Res* 1998; 31:129–33.
88. Tomoum HY, Badawy NM, Mostafa AA, Harb MY. Plasma interleukin-1beta levels in children with febrile seizures. *J Child Neurol* 2007; 22:689–92.
89. Tutuncuoglu S, Kutukculer N, Kepe L, Coker C, Berdeli A, Tekgul H. Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. *Pediatr Int* 2001; 43:235–9.
90. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased frequency of interleukin-1beta (–511) allele 2 in febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2002; 26:192–5.
91. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and antiinflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia* 2002; 43:920–3.
92. Peltola J, Palmio J, Korhonen L. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in cerebrospinal fluid from patients with recent tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res* 2000; 41:205–11.
93. Corcoran C, Connor TJ, O'Keane V, Garland MR. The effects of vagus nerve stimulation on pro- and anti-inflammatory cytokines in humans: a preliminary report. *Neuroimmunomodulation* 2005; 12:307–9.
94. Gayatri NA, F CD, Cross H. Corticosteroid including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;
95. Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, Hayashi T, Furukawa S. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology* 1998; 50:407–11.
96. Peltola J, Eriksson K, Keränen T. Cytokines and seizures. *Arch Neurol* 2001; 58:1168–9.
97. Baranzini SE, Laxer K, Bollen A, Oksenberg JR. Gene expression analysis reveals altered brain transcription of glutamate receptors and inflammatory genes in a patient with chronic focal (Rasmussen's) encephalitis. *J Neuroimmunol* 2002; 128:9–15.

98. Ravizza T, Boer K, Redeker S, et al. The IL-1beta system in epilepsy-associated malformations of cortical development. *Neurobiol Dis* 2006a; 24:128–43.
99. Ravizza T, Lucas SM, Balosso S, et al. Inactivation of caspase-1 in rodent brain: a novel anticonvulsive strategy. *Epilepsia* 2006b; 47:1160–8.
100. Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, Griffin WS. Increased neuronal beta-amyloid precursor protein expression in human temporal lobe epilepsy: association with interleukin-1 alpha immunoreactivity. *J Neurochem* 1994; 63:1872–9.
101. Brownson RC, Pettiti D. *Applied epidemiology: theory to practice*, New York: Oxford University Press, 1998: 71-103.
102. Pociot F, Mølviig J, Wogensen L, et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1b (IL-1b) gene correlates with IL-1b secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* 1992; 22:396–402.
103. Santtila S, Savinainen K, Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2(IL1RNp2) is associated with enhanced IL-1b production in vitro. *Scand J Immunol* 1998; 47:195–8.
104. VanDyke TE, Hoop GA. Neutrophil function and oral disease, *Crit Rev Oral Biol* 1990; 1:117-33.
105. Haspolat S, Baysal Y, Duman O, Coskun M, Tosun O, Yegin O. Interleukin-1 alpha, interleukin-1beta, and interleukin-1Ra polymorphisms in febrile seizures. *J Child Neurol* 2005; 20:565–8.
106. Di Giovine FS, Takhsh E, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphisms at the -511 in the interleukin-1 beta gene. *Hum Mol Genet* 1992; 1:450.
107. Kira R, Torisu H, Takemoto M, et al. Genetic susceptibility to simple febrile seizures: interleukin-1beta promoter polymorphisms are associated with sporadic cases. *Neurosci Lett* 2005; 384:239–44.
108. Heils A, Haug K, Kunz WS, et al. Interleukin-1beta gene polymorphism and susceptibility to temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 48:948–50.
109. Buono RJ, Ferraro TN, O'Connor MJ, Sperling MR, Ryan SG, Scattergood T. Lack of association between an interleukin 1 beta (IL-1beta) gene variation and refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42:782–4.

110. Peltola J, Keranen T, Rainesalo S, Hurme M. Polymorphism of the interleukin-1 gene complex in localization-related epilepsy. *Ann Neurol* 2001; 50:275–6.
111. Jin L, Jia Y, Zhang B, et al. Association analysis of a polymorphism of interleukin 1 beta (IL-1 beta) gene with temporal lobe epilepsy in a Chinese population. *Epilepsia* 2003; 44(10):1306–9.
112. Cavalleri G, Lynch J, Depondt C, et al. Failure to replicate previously reported genetic associations with sporadic temporal lobe epilepsy: where to from here? *Brain* 2005; 128(8):1832–40.
113. Kauffman MA, Moron DG, Consalvo D, Bello R, Kochen S. Association study between interleukin 1 beta gene and epileptic disorders: a HuGe review and metaanalysis. *Genet Med* 2008; 10:83–8.
114. Chen H, Wilkins LM, Aziz N, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet* 2006; 15:519–29.
115. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005; 46:1724–43.
116. Ravizza T, Gagliardi B, Noe F, Boer K, Aronica E, Vezzani A. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: Evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2008; 29:142–60.
117. Crespel A, Coubes P, Rousset MC, et al. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Res* 2002; 952:159–69.
118. Boer K, Spliet WG, van Rijen PC, Redeker S, Troost D, Aronica E. Evidence of activated microglia in focal cortical dysplasia. *J Neuroimmunol* 2006; 173:188–95.
119. Aronica E, Gorter JA, Redeker S, et al. Distribution, characterization and clinical significance of microglia in glioneuronal tumours from patients with chronic intractable epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005; 31:280–91.
120. Maldonado M, Baybis M, Newman D, et al. Expression of ICAM-1, TNF-alpha, NF kappa B, and MAP kinase in tubers of the tuberous sclerosis complex. *Neurobiol Dis* 2003; 14:279–90.

121. Turrin NP, Rivest S. Innate immune reaction in response to seizures: implications for the neuropathology associated with epilepsy. *Neurobiol Dis* 2004; 16:321-34.
122. Vezzani A, Baram TZ. New roles for interleukin-1 Beta in the mechanisms of epilepsy. *Epilepsy Curr* 2007; 7:45-50.
123. Avignone E, Ulmann L, Levavasseur F, Rassendren F, Audinat E. Status epilepticus induces a particular microglial activation state characterized by enhanced purinergic signaling. *J Neurosci* 2008; 28:9133-44.
124. Borges K, Gearing M, McDermott DL, et al. Neuronal and glial pathological changes during epileptogenesis in the mouse pilocarpine model. *Exp Neurol* 2003; 182:21-34.
125. Jankowsky JL, Patterson PH. The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae. *Prog Neurobiol* 2001; 63:125-49.
126. Wang S, Cheng Q, Malik S, Yang J. Interleukin-1beta inhibits gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptor current in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292:497-504.
127. Dube C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram TZ. Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol* 2005; 57:152-5.
128. Vezzani A, Conti M, De Luigi A, et al. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci* 1999; 19:5054-65.
129. Patel HC, Boutin H, Allan SM. Interleukin-1 in the brain: mechanisms of action in acute neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 992:39-47.
130. Rothwell NJ, Luheshi GN. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target. *Trends Neurosci* 2000; 23:618-25.
131. Panegyres PK, Hughes J. The neuroprotective effects of the recombinant interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) after excitotoxic stimulation with kainic acid and its relationship to the amyloid precursor protein gene. *J Neurol Sci* 1998; 154:123-32.
132. Alving J. What is intractable epilepsy? In: Johannessen SI (ed). *Intractable epilepsy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing, 1995:1–12.

133. Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS. Prevalence of epilepsy in the Parsi community of Bombay. *Epilepsia* 1988; 29(2):111-5.
134. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996; 37(3):224-9.
135. Udani VP, Dharnidharka V, Nair A, Oka M. Difficult to control epilepsy in childhood: A long term study of 123 cases. *Indian Pediatr* 1993; 30:1199-206.
136. Huttenlocher PR, Hapke RJ. A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 1990; 28:699-705.
137. Singhvi JP, Sawhney IM, Lal V, Pathak A, Prabhakar S. Profile of intractable epilepsy in a tertiary referral center. *Neurol India* 2000; 48:351-6.
138. Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989; 83:323-31.
139. Shinnar S, Maytal J, Krasnoff L, Moshe SL. Recurrent status epilepticus in children. *Ann Neurol* 1992; 31:598-604.
140. Moinuddin A, Rahman M, Akhter S, Kawser C. Predictors of childhood intractable epilepsy- A retrospective study in a tertiary care hospital. *Bangladesh J Child Health* 2009; 33(1):6-15.
141. Tae-Sung K, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110:1245-51.
142. Gururaj A, Sztriha L, Hertecant J, Eapen V. Clinical Predistors of Intactable Childhood Epilepsy. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 61:343–347.
143. Serdaroğlu G, Alpman A, Tosun A, et al. Febrile seizures: interleukin 1beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms. *Pediatr Neurol* 2009; 40:113–6.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMPA-R	: Alfa-Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İsoksazolepropionik Asit Algaç
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
cDNA	: Tamamlayıcı DNA
DE	: Dirençli Epilepsi.
EEG	: Elektroensefalografi
ELİSA	: Enzim Bağlı İmmün Assay
GABA	: Gamma-Aminobütirik Asit
HS	: Hippokampal Skleroz
ICE	: İnterlökin-1 Dönüştürücü Enzim
IFN- γ	: İnterferon-gama
IL	: İnterlökin
IL-1 R1	: İnterlökin-1 algaç tip 1
IL-1 R2	: İnterlökin-1 algaç tip 2
IL-1A	: IL-1 alfa sentezleyen gen bölgesi
IL-1B	: IL-1 beta sentezleyen gen bölgesi
IL-1Ra	: İnterlökin-1 algaç antagonisti
IL-1RN	: IL-1 algaç antagonisti sentezleyen gen bölgesi
IL-1 α	: İnterlökin-1 alfa
IL-1 β	: İnterlökin-1 beta
ILAE	: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)
İYE	: İlaça Yanıt Veren Epilepsi.
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: İletici RNA
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi.
NMDA	: N-Metil D-Aspartik Asit
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
RFLP	: Kesilmiş Parçacık Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism)

SK	: Sağlıklı Kontrol
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi (Single Nucleotid Polymorphism)
TLE	: Temporal Lob Epilepsisi
TLR	: Toll-Like Algaç
TNF- α	: Tümör Nekroz Etmen- alfa
VNS	: Vagus Sinir Uyarımı (Vagus Nerve Stimulation)
VNTR	: Variable Number of Tandem Repeats (Değişken Sayıda Ardışık Tekrar)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Grupların Cinsiyet Dağılımı)	43
Şekil 2 (Grupların Başlama Yaş Aralıklarının Dağılımı)	44
Şekil 3 (Hastaların Nöbet Sıklık Dağılımı)	44
Şekil 4 (Hastalarda Görülen Nöbet Tiplerinin Dağılımı)	46
Şekil 5 (Hastaların Jenerarlize Nöbet Alt Tiplerinin Dağılımı)	47
Şekil 6 (Hastaların Yenidoğan Nöbeti Sıklığı)	48
Şekil 7 (Hastaların Ateşli Nöbet Sıklığı)	49
Şekil 8 (Hastaların Ateşli Nöbet Alt Tipleri Sıklığı)	50
Şekil 9 (Hastalardaki Status Epileptikus Sıklığı)	51
Şekil 10 (Hastaların Aile Öyküsü Sıklığı)	52
Şekil 11 (Motor ve Zeka Gerilik Sıklıkları)	53
Şekil 12 (Dirençli Epilepsili Hastalardaki EEG Anormallikleri)	54
Şekil 13 (İlaca Yanıt Veren Hastalardaki EEG Anormallikleri)	54
Şekil 14 (MRG Bulgu Sıklıkları)	55
Şekil 15 (Mikrosefali Sıklıkları)	56
Şekil 16 (Hastaların Etiyolojik Dağılımı)	57
Şekil 17 (Birden Fazla Nöbet Tipi Birlikteliğinin Görülme Sıklığı)	59
Şekil 18 (Gün İçinde Çoklu Nöbet Görülme Sıklıkları)	60
Şekil 19 (Davranış Problemi Sıklığı)	61

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Epilepsi Hastalarında Plazma IL-1 Seviyesini İnceleyen Çalışmalar)	24
Tablo 2 (Epilepsi Hastalarında BOS IL-1 Seviyesini İnceleyen Çalışmalar)	26
Tablo 3 (Epilepsi Hastalarında IL-1 Gen Polimorfizmlerini İnceleyen Çalışmalar)	29
Tablo 4 (Çalışmamızdaki Hastaların ILAE 1989 Epilepsi Sınıflamasına Göre Sınıflaması)	42
Tablo 5 (Hastaların Yaş Dağılımı)	42
Tablo 6 (Hastalarda Görülen Nöbet Sıklıklarının Karşılaştırılması)	45
Tablo 7 (Hastalarda Görülen Nöbet Tiplerinin Karşılaştırılması)	46
Tablo 8 (Jeneralize Nöbet Alt Tiplerinin Karşılaştırılması)	47
Tablo 9 (Yenidoğan Nöbet Sıklıklarının Karşılaştırılması)	48
Tablo 10 (Ateşli Nöbet Sıklıklarının Karşılaştırılması)	49
Tablo 11 (Ateşli Nöbet Alt Tiplerinin Karşılaştırılması)	50
Tablo 12 (Status Epileptikus Sıklıklarının Karşılaştırılması)	51
Tablo 13 (Aile Öyküsü Sıklıklarının Karşılaştırılması)	52
Tablo 14 (Motor ve Zeka Gerilik Sıklıklarının Karşılaştırılması)	53
Tablo 15 (MRG Bulgu Sıklıklarının Karşılaştırılması)	55
Tablo 16 (Mikrosefali Sıklıklarının Karşılaştırılması)	56
Tablo 17 (Etiyolojik Dağılımın Karşılaştırılması)	57
Tablo 18 (Hastalarda Semptomatik Etiyolojiyle İlişkili Olabilecek MRG Bulguları)	58
Tablo 19 (Birden Fazla Nöbet Tipi Birlikteliği Sıklıklarının Karşılaştırılması)	59
Tablo 20 (Gün İçinde Çoklu Nöbet Görülme Sıklıklarının Karşılaştırılması)	60
Tablo 21 (Davranış Problemi Sıklıklarının Karşılaştırılması)	61
Tablo 22 (Hastaların Kullandıkları İlaç Sayısı)	62
Tablo 23 (Lojistik Modele Alınan Bağımsız Değişkenlerin Değer Tablosu)	63
Tablo 24 (Doğru Sınıflama Tablosu)	64
Tablo 25 (IL-1 β -511 Gen Polimorfizm Sıklıkları)	64

Tablo 26 (Dirençli Epilepsi ve İlaça Yanıt Veren Epilepsi Gruplarında IL-1 β -511 Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması)	65
Tablo 27 (Dirençli Epilepsi ve İlaça Yanıt Veren Epilepsi Gruplarında IL-1 β -511 Allel Frekanslarının Karşılaştırılması)	65
Tablo 28 (Dirençli Epilepsi ve Kontrol Gruplarında IL-1 β -511 Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması)	66
Tablo 29 (Dirençli Epilepsi ve Kontrol Gruplarında IL-1 β -511 Allel Frekanslarının Karşılaştırılması)	66
Tablo 30 (İlaça Yanıt Veren Epilepsi ve Kontrol Gruplarında IL-1 β -511 Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması)	66
Tablo 31 (İYE ve Kontrol Gruplarında IL-1 β -511 Allel Frekanslarının Karşılaştırılması)	67
Tablo 32 (IL-1 β +3953 Gen Polimorfizm Sıklığı)	67
Tablo 33 (DE ve İYE Gruplarında IL-1 β +3953 Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması)	67
Tablo 34 (DE ve İYE Gruplarında IL-1 β +3953 Allel Frekanslarının Karşılaştırılması)	68
Tablo 35 (DE ve Kontrol Gruplarında IL-1 β +3953 Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması)	68
Tablo 36 (DE ve Kontrol Gruplarında IL-1 β +3953 Allel Frekanslarının Karşılaştırılması)	68
Tablo 37 (İYE ve Kontrol Gruplarındaki IL-1 β +3953 Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması)	69
Tablo 38 (İYE ve Kontrol Gruplarında IL-1 β +3953 Allel Frekanslarının Karşılaştırılması)	69
Tablo 39 (IL-1 Ra VNTR Polimorfizm Sıklığı)	70
Tablo 40 (DE ve İYE Gruplarında IL-1 Ra Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması)	70
Tablo 41 (DE ve İYE Gruplarında IL-1 Ra Allel Frekans Sıklıklarının Karşılaştırılması)	71
Tablo 42 (DE ve Kontrol Gruplarında IL-1 Ra Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması)	71
Tablo 43 (DE ve Kontrol Gruplarında IL-1 Ra Allel Frekanslarının Karşılaştırılması)	72

Tablo 44 (İYE ve Kontrol Gruplarında IL-1 Ra Genotip Sıklıklarının Karşılaştırılması)	73
Tablo 45 (İYE ve Kontrol Gruplarında IL-1 Ra Allel Frekanslarının Karşılaştırılması)	73
Tablo 46 (IL-1 β -511, +3953 ve IL-1 Ra Gen Polimorfizmlerinin Cinsiyet Dağılımı Açısından Karşılaştırılması)	74
Tablo 47 (IL-1 β -511, +3953 ve IL-1 Ra Gen Polimorfizmlerinin Başlama Yaşı 1 Yaş Altı Ve Üstü Olma Durumu Açısından Karşılaştırılması)	75
Tablo 48 (IL-1 β -511, +3953 ve IL-1 Ra Gen Polimorfizmlerinin DE Grubunda Nöbet Tipinin Jeneralize veya Odak İlişkili Olması ile İlişkisi Açısından Karşılaştırılması)	75
Tablo 49 (IL-1 β -511, +3953 ve IL-1 Ra Gen Polimorfizmlerinin İYE Grubunda Nöbet Tipinin Jeneralize veya Odak İlişkili Olması ile İlişkisi Açısından Karşılaştırılması)	77
Tablo 50 (IL-1 β -511 Gen Polimorfizminin Ateşli Nöbeti Olmayan Hastalardaki Genotip Dağılımı)	78
Tablo 51 (IL-1 β -511 Gen Polimorfizminin Basit Ateşli Nöbeti Olan Hastalardaki Genotip Dağılımı)	78
Tablo 52 (IL-1 β -511 Gen Polimorfizminin Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalardaki Genotip Dağılımı)	78
Tablo 51 (IL-1 β -511 Gen Polimorfizmi Allel Frekanslarının Ateşli Nöbeti Olan ve Olmayan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması)	79
Tablo 53 (IL-1 β -511 Gen Polimorfizmi Allel Frekanslarının Basit Ateşli Nöbeti Olan ve Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması)	79
Tablo 54 (IL-1 β -511 Gen Polimorfizmi Allel Frekanslarının Ateşli Nöbeti Olmayan ve Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması)	80
Tablo 55 (IL-1 β +3953 Genotiplerinin Ateşli Nöbeti Olmayan, Basit Ateşli Nöbeti Olan ve Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması)	80
Tablo 56 (IL-1 β +3953 Gen Polimorfizmi Allel Frekanslarının Ateşli Nöbeti Olmayan ve Basit Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması)	81
	114

Tablo 57 (IL-1 β +3953 Gen Polimorfizmi Allel Frekanslarının Basit Ateşli Nöbeti Olan ve Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması)	81
Tablo 58 (IL-1 β +3953 Gen Polimorfizmi Allel Frekanslarının Ateşli Nöbeti Olmayan ve Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması)	81
Tablo 59 (IL-1 Ra Genotiplerinin Ateşli Nöbeti Olmayan Hastalardaki Dağılımı)	82
Tablo 60 (IL-1 Ra Genotiplerinin Basit Ateşli Nöbeti Olan Hastalar İle Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması)	83
Tablo 61 (IL-1 Ra Allel Frekanslarının Basit Ateşli Nöbeti Olan Hastalar ile Ateşli Nöbeti Olmayan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması)	84
Tablo 62 (IL-1 Ra Allel Frekanslarının Basit Ateşli Nöbeti Olan Hastalar ile Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması)	84
Tablo 63 (IL-1 Ra Allel Frekanslarının Ateşli Nöbeti Olmayan Hastalar ile Komplike Ateşli Nöbeti Olan Hastalar Arasındaki Karşılaştırması)	84