



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**EPİLEPSİ HASTALARINDA İNTERLÖKİN-1, 6, 8, 17 VE 18 DÜZEYLERİNİN
HASTALIĞIN SEYRİ VE TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ezgi Nazlı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL HAYDARPAŞA
NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**EPİLEPSİ HASTALARINDA İNTERLÖKİN-1, 6, 8, 17 VE 18
DÜZEYLERİNİN HASTALIĞIN SEYRİ VE TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ezgi Nazlı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yılmaz etinkaya
Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Tuba Akıncı**

İSTANBUL/2025

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR	25
TARTIŞMA	40
SONUÇLAR	47
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	65
EKLER	66

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi (SUAM)
Uzmanlık Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

1. Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
 2. Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 3. Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 4. Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 5. Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
 6. Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ezgi Nazlı

09.03.2025

TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, mesleki ve etik değerleri ile bana daha iyi bir hekim olmayı öğreten Nöroloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu Prof. Dr. Cemile Handan Mısırlı'ya,

Tez sürecimin başlangıcından sonuna kadar, gerek bilimsel katkı ve tecrübeleri, gerek manevi desteğini benden esirgemeyen Doç. Dr. Yılmaz Çetinkaya'ya,

Yine tez sürecimin her aşamasında sorularımı cevaplayan, bana yol gösteren Uzm. Dr. Tuba Akıncı'ya,

Uzmanlık eğitimimde bilgileriyle beni aydınlatan, kendileriyle birlikte çalışabilmiş olmaktan gurur duyduğum Prof. Dr. Hülya Tireli'ye, Prof. Dr. Kemal Tutkavul'a, Prof. Dr. Recai Türkoğlu'na ve Doç. Dr. Gülbün Asuman Yüksel'e,

Asistanlık süresince güzel bir çalışma ortamı oluşturduğumuz, tüm zorluklarda olduğu gibi tez sürecim boyunca da hep desteklerini gördüğüm Dr. Gürsan Güneş Uygun, Dr. Ruziye Erol Yıldız, Dr. Can Ulutaş, Dr. Huzeyfe Köklü, Dr. Ayça Simay Ersöz ve Dr. Zeynep Baştuğ olmak üzere tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Dr. Huzeyfe Köklü'ye ayrıca araştırmamın istatistik ve veri analiz sürecindeki büyük katkısından dolayı,

Yardım ve desteğini esirgemeyen Nöroloji Kliniği uzman hekimleri, hemşireleri ve sekreterlerine,

Araştırma süresince bana yardımcı olan ve laboratuvar alanında verdikleri destekler için Prof. Dr. Sebahat Aksaray, Doç. Dr. Eray Metin Güler ve Dr. Melih Tarık Özdemir'e,

Bugünlere gelmemdeki en büyük emeğin sahibi olan, annem Şadan Göger, babam Bülent Göger, ve hep yanımda olan kardeşim Beste Göger Aydın'a,

Bu süreçte de hayat yolunda olduğu gibi hep yanımda olan, en büyük dayanağım ve destekçim sevgili eşim İsmail Nazlı'ya, özellikle yazım aşamasında masamı işgal edip yanımdan bir an ayrılmayan canım kedilerim Saruman'a ve Suzi'ye,

Katkıları için teşekkür ederim.

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi BAP koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 2024/099.

KISALTMALAR

- AEİ:** Anti-epileptik İlaç
- AES:** Anti-enflamatuvar Sitokin
- ANI:** Anti-nöbet İlaç
- AUC:** Area Under the Curve (Eğri Altındaki Alan)
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CBZ:** Carbamazepine (Karbamazepin)
- DAMP:** Damage Associated Molecular Pattern (Hasar İlişkili Moleküler Patern)
- EEG:** Elektroensefalografi
- FKD:** Fokal Kortikal Displazi
- GABA:** Gama Aminobütirik asit
- HIV:** Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)
- HMGB-1:** High Mobility Group Box-1 (Yüksek Hareketlilik Grup Kutusu)
- ILAE:** International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)
- IL:** Interleukin (İnterlökin)
- IL-1:** İnterlökin 1
- IL-6:** İnterlökin 6
- IL-8:** İnterlökin 8
- IL-17:** İnterlökin 17
- IL-18:** İnterlökin 18
- KBB:** Kan Beyin Bariyeri
- LEV:** Levetiracetam (Levetirasetam)
- LGI-1:** Leucine Rich, Glioma Inactivated-1 (Lösün açısından zengin, Glioma İnaktif-1)
- LTG:** Lamotrigine (Lamotrijin)
- MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
- MTS:** Meziyal Temporal Skleroz
- mTOR:** Mammalian Target of Rapamycin (Rapamisinin Memeli Hedefi)
- NMDA:** N-metil D-aspartat

NPD: Negatif Prediktif Değer
OXC: Oxcarbazepine (Okskarbazepin)
PB: Phenobarbital (Fenobarbital)
PES: Pro-enflamatuvar sitokin
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
PGE-2: Prostaglandin E-2
PHT: Phenitoin (Fenitoin)
PPD: Pozitif Prediktif Değer
RNS: Reactive Nitrogen Species (Reaktif Nitrojen Radikalleri)
ROS: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Radikalleri)
SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography (Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi)
SSS: Santral Sinir Sistemi
SUDEP: Sudden Unexpected Death in Epilepsy (Epilepside Ani Beklenmedik Ölüm)
TGF-β: Transforming Growth Factor Beta (Transforme Edici büyüme Faktörü Beta)
TNF-α: Tumor Necrosis Factor Alpha (Tümör Nekroz Faktörü Alfa)
TPM: Topiramet
VPA: Valproat
ZNS: Zonisamid

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 2 Tedaviye Yanıtlı ve Tedaviye Dirençli Epilepsi Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 3 Tedaviye Yanıtlı ve Tedaviye Dirençli Gruplar Arasında Hastalığa Dair Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 4 Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 5 Laboratuvar Parametrelerinin Epilepsi Hastaları ve Kontrol Grubu Ayrımı İçin Tahmin Performanslarının Değerlendirilmesi

Tablo 6 Laboratuvar Parametrelerinin Tedaviye Yanıtlı Epilepsi ve Tedaviye Dirençli Epilepsi Hasta Grupları Arasında Karşılaştırılması

Tablo 7 Laboratuvar Parametrelerinin Tedaviye Yanıtlı Epilepsi ve Tedaviye Dirençli Epilepsi Hasta Grubu Ayrımı İçin Tahmin Performanslarının Değerlendirilmesi

Tablo 8 Hastalık Süresi İle Laboratuvar Parametreleri Arasında Korelasyon Değerlendirilmesi

Tablo 9 İnterlökkinlerin Nöbet Sıklığı Gruplarına Göre Yapılmış Jonckheere-Terpstra Testi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Nöbetlerin Operasyonel Sınıflaması ILAE, 2017 (Kaynak [27]'den Türkçeleştirilerek alınmıştır.)

Şekil 2 Epilepsi Sınıflandırma Modeli ILAE, 2017 (Kaynak [26]'den Türkçeleştirilerek alınmıştır.)

Şekil 3 Nöroenflamasyon ve Epilepsi Arasındaki İlişki (Kaynak [9]'den Türkçeleştirilerek alınmıştır.)

Şekil 4 Laboratuvar Parametrelerinin Epilepsi Hastaları ve Kontrol Grubu Ayırımı İçin Tahmin Performanslarının Değerlendirilmesi

Şekil 5 İnterlökin Düzeylerinin Tedaviye Dirençli Epilepsi, Tedaviye Yanıtlı Epilepsi ve Sağlıklı Kontrol Grubu Arasındaki Dağılımı

Şekil 6 Laboratuvar Parametrelerinin Tedaviye Yanıtlı Epilepsi ve Tedaviye Dirençli Epilepsi Hasta Grubu Ayırımı İçin Tahmin Performanslarının Değerlendirilmesi

Şekil 7 Nöbet Sıklığı Gruplarına Göre İnterlökin Düzeyleri Arasındaki İlişki (Post-hoc analize göre gruplar arası karşılaştırma: *:p<0,05, **:p<0,005 IL düzeyi birimi IL-1 için pg/mL diğerleri için ng/L)

ÖZET

Epilepsi Hastalarında İnterlökin-1,6,8,17 ve 18 Düzeylerinin Hastalığın Seyri ve Tedavi ile İlişkisi

Amaç: Epilepsi, beynin nöbet oluşturabilmesi ile karakterize, direkt veya indirekt etkiler ile mortalite nedeni olabilen ve ikinci sıklıkta engellilik yaratan nörolojik bir hastalıktır. Nöbet önleyici ilaçlara rağmen, bu hastalarda tedaviye direnç önemli bir sorundur. Epileptogenezde ve tedaviye dirençte rol oynayan mekanizmalar günümüzde hala netleştirilememiştir. Bu çalışmadaki amacımız belirtilen sitokinlerin epilepsideki seviyelerini araştırarak, hastalık patofizyolojisi, tedavi ve prognozu için teorik bir temel oluşturabilmektir.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 18 ile 60 arasında değişen 30 tedaviye yanıtı, 30 tedaviye dirençli epilepsi hastası ve 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 90 kişi çalışmaya alındı. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin yaş ve cinsiyet, hastaların ayrıca hastalığa dair özellikleri kaydedildi. İnteriktal dönemdeki hastalar ve sağlıklı gönüllülerden alınan örneklerde enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) yöntemi ile serum interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-17 ve IL-18 düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları ile tedaviye yanıtı ve dirençli epilepsi hasta grupları, yaş ve cinsiyet özellikleri açısından benzerdi. IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 ve IL-18 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı (her biri için $p < 0,001$). Ayrıca bu moleküllerin her birinin düzeyleri tedaviye dirençli epilepsi hasta grubunda tedaviye yanıtı gruba göre anlamlı şekilde yüksek olarak kaydedildi (her biri için $p < 0,001$). Nöbet sıklığı arttıkça interlökin seviyelerinde artış eğilimi olduğu ve eğilimi en iyi gösteren molekülün ise IL-1 olduğu tespit edildi ($p < 0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 ve IL-18 sitokinlerinin sağlıklı kontrol, tedaviye yanıtı ve tedaviye dirençli epilepsi hasta gruplarındaki seviyeleri karşılaştırılmıştır. Çalışılan her bir sitokinin epilepsi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanması, nöroenflamasyonun epileptogenezdeki rolünü, ve bu

moleküllerin epilepside biyobelirteç olabilme özelliğine sahip olabileceklerini düşündürmüştür. Bunun yanında tedaviye dirençli epilepsi hasta grubunda bu sitokin seviyelerinin tedaviye yanıtı gruba göre yüksek kaydedilmesi, çalışılan proenflamatuvar sitokinlerin tedaviye direnç mekanizmalarında etkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Sitokin, Nöroenflamasyon, İnterlökin, Dirençli epilepsi



ABSTRACT

Association of Interleukin-1, 6, 8, 17, and 18 Levels with Disease Progression and Treatment Response in Epilepsy Patients

Objective: Epilepsy is a neurological disease characterised by seizures in the brain, which may cause mortality through direct or indirect effects and is the second most common cause of disability. Despite the use of antiseizure medications, resistance to treatment continues to be a challenge in the management of epilepsy. The underlying mechanisms of epileptogenesis and drug resistance have yet to be fully understood. This study aims to investigate the levels of specific cytokines to provide a theoretical basis for pathophysiology, treatment and prognosis of epilepsy.

Materials and Methods: A total of 90 participants were included in the study: 30 patients with drug-responsive, 30 patients with drug-resistant epilepsy, and 30 healthy controls, all aged between 18 and 60 years. Age and sex, were recorded for all participants, along with clinical features of epilepsy patients. Serum levels of interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-17, and IL-18, collected from patients in the interictal phase and healthy volunteers, were analyzed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: The patient and control groups, as well as the drug-responsive and drug-resistant epilepsy subgroups, were similar in terms of age and sex. Comparing epilepsy patients to the control group, serum levels of IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, and IL-18 were significantly elevated ($p < 0.001$, each). Furthermore, cytokine levels were markedly higher in drug-resistant epilepsy patients than in drug-responsive patients ($p < 0.001$, each). Another notable finding was the positive correlation between seizure frequency and interleukin levels, with IL-1 showing the strongest trend ($p < 0.001$).

Conclusions: In this study, IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, and IL-18 levels were compared among healthy controls, drug-responsive and drug-resistant epilepsy patients. The significantly higher cytokine levels in epilepsy patients compared to controls suggest a role for neuroinflammation in epileptogenesis and indicate the

potential of these molecules as biomarkers for epilepsy. Moreover, the elevated levels of cytokines in drug-resistant patients highlight their possible involvement in drug resistance.

Keywords: Epilepsy, Cytokine, Neuroinflammation, Interleukin, Drug Resistant Epilepsy



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde kabaca 50 milyon insanı etkileyen epilepsi, beynin spontan epileptik nöbet oluşturabilmesi ile karakterize, hem direkt hem indirekt etkiler ile birçok morbidite ve mortaliteye yol açabilen kronik bir nörolojik hastalıktır [1, 2]. Epileptogenez normal bir beynin nöbet oluşturabilme yatkınlığına erişmesine kadar geçen süreyi ifade eder. İlerleyici bir süreç olup yaş, cinsiyet, genetik gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir [3]. Epileptogeneze dair mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır fakat temelde nöronlardaki eksitasyon ve inhibisyon arasındaki denge ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [4]. Günümüzde epilepsi hastaları nöbet önleyici ilaçlar (anti nöbet ilaç - ANİ) ile tedavi edilmektedirler. Bu ilaçların temel hedefi nöronal eksitasyonu azaltarak veya nöronal inhibisyonu artırarak nöbetleri durdurmaaktır [5]. Uygun ilaç tedavisine rağmen hastaların üçte biri kadarında tedaviye direnç gelişmektedir [6]. Tedaviye direnç, uygun seçilmiş iki ANİ'nin, artarda veya birlikte kullanımının yeterli süre boyunca denenmesi sonrası nöbet kontrolünün sağlanamaması şeklinde tanımlanır [7]. Tedaviye direnç, epilepsi hastalarında kontrol edilemeyen nöbetlere ve buna bağlı morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmasından dolayı en büyük problem olarak önemini korumaktadır. Bunun altında yatabilecek mekanizmalara yönelik çeşitli hipotezler tanımlanmıştır [7].

Hem epileptogenez hem de epilepside tedaviye direnç mekanizmalarında nöroenflamasyon oldukça dikkat çekmektedir [8]. Nöroenflamasyon ve epilepsi arasındaki ilişki çift yönlü düşünülmektedir [9]. Nöroenflamasyonda rol alan ana bileşenlerden olan çözülebilir moleküller, sitokinler, epilepsi hayvan modelleri ve hastalarında sıkça çalışılmıştır. Proenflamatuvar sitokinlerden olan interlökin 1 (IL-1) ve interlökin 6 (IL-6), epilepside en çok araştırılan moleküllerdendir [10].

Literatür tarandığında, epilepsi ve interlökinler arasındaki ilişkiye dair çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Epilepside tedaviye direnç ve interlökinler arasındaki ilişkiye dair çalışmalar da sınırlı sayıdadır. Tasarladığımız bu çalışmanın amacı hem sık çalışılmış olan IL-1 ve IL-6 hem de görece daha az çalışılmış olan interlökin 8 (IL-8), interlökin 17 (IL-17) ve interlökin 18 (IL-18) moleküllerini epilepsi ve kontrol grubunda

inceleyerek, bu moleküllerin epilepside biyobelirteç olabilme ihtimalini araştırmak, hem de bu molekülleri tedaviye yanıtı ve dirençli epilepsi hasta grupları arasında karşılaştırarak, moleküllerin tedaviye direnç sürecindeki etkilerini incelemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1. EPİLEPSİ

2. 1. 1. Epilepsinin Tarihçesi ve Tanımı

Epilepsi kelimesi Yunanca “epilambanein” fiilinden köken alır, bu da “ele geçirmek, sahip olmak ya da üzmek” gibi anlamlara gelmektedir [11]. Hastalığın tarihi 4000 yıllık bir Akad tabletine kadar uzanır. Burada epileptik nöbet geçiren bir kişi ‘boyunu sola dönük, el ve ayakları gergin, gözleri açık, ağzından sıvı akmakta ve bilinci yerinde değil’ şeklinde tasvir edilmiştir. Daha sonra Babiller, Mısırlılar, Çinliler ve Yunanlar tarafından da betimlenmiş olup çoğunlukla kötü, şeytani ruhların vücudu ele geçirmesine bağlanmıştır [12]. Epilepsinin bir hastalık olarak ilk resmi tanımı Hipokrat’a atfedilmiştir. Hipokrat epilepsiyi, bulaşıcı olmayan ve herediter olduğu düşünülen bir beyin hastalığı olarak ele almıştır [11].

Epileptik nöbetin modern anlamda tanımlanması 19. Yüzyılın sonlarında J.H. Jackson tarafından ‘sinir dokusundaki ara sıra, düzensiz deşarjlar’ şeklinde yapılmıştır [13]. Epileptik nöbet ve epilepsi hastalığına dair güncel terminoloji ise Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) topluluğu tarafından düzenlenmiştir [3].

Epileptik nöbet, beyin içerisinde normal seyir dışında, aşırı veya senkron nöronal aktiviteye bağlı geçici nörolojik semptom ve bulguların belirmesi olarak belirtilmiştir [3]. Epilepsi hastalığı ise beynin, süregelen epileptik nöbet oluşturma yatkınlığı ile karakterize bir hastalıktır [3]. ILAE tarafından 2014 yılında yayınlanan rapora göre epilepsi hastalığından söz edebilmek için şu üç durumdan birinin varlığı gereklidir:

- 1) Yirmi dört saat ara ile geçirilmiş en az iki tetiklenmemiş (spontan) nöbet olması,
- 2) En az bir tetiklenmemiş nöbet ve 10 yıl içerisindeki nöbet tekrarlama riskinin en az iki tetiklenmemiş nöbet varlığındaki riske benzer olması (en az %60),
- 3) Epilepsi sendromlarından biri ile tanı almış olmak [14].

2. 1. 2. Epidemiyoloji

Epilepsi hastalığının dünya genelinde yaklaşık 50 milyon insanı etkilediği bilinmektedir [1]. İkinci sıklıkta engellilik yaratan nörolojik hastalık olarak bildirilmiştir [15].

Epilepsi hastalığı, çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülmektedir. Hastalık insidansı bimodal dağılım göstermekte olup, 2 yaşın altında ve 65 yaşın üstünde en siktir [16]. İleri yaş popülasyonundaki insidans piki yaşam süresinin uzaması ve tedaviler ile birlikte semptomatik epilepsi olgularının daha uzun süre yaşayabiliyor olmasına bağlanmaktadır [3].

Fiest KM ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analiz çalışmasında epilepsi hastalığı prevalansı %0,76, insidansı ise %0,061 olarak hesaplanmıştır. Aynı meta analizde belirtildiği üzere epilepsi hastalığı erkeklerde kadınlara göre az bir fark ile daha sık görülmektedir [17].

İnsidans ve prevalans az gelişmiş ülkelerde, bilinmeyen nedenlerle gelişmiş ülkelere göre belirgin yüksektir [18]. Bu durumun, sağlık hizmetinin verilmesindeki yetersizlik, kötü hijyen koşulları, buna bağlı artmış enfeksiyon riski ve yüksek travmatik beyin hasarı riskine bağlı olabileceği düşünülmüştür [19].

Ülkemizde epilepsi hastalığı adına yapılmış geniş bir prevalans çalışması bulunmamaktadır fakat yapılmış olan bazı çalışmalar incelendiğinde prevalansın %0,5 ile %1.2 arasında değiştiği izlenmektedir [20-23]. Pakistan ve Türkiye popülasyonunda yapılan bir çalışmada hastalık prevalansının kırsal bölgelerde kentsel bölgelere kıyasla iki kat yüksek olduğu bildirilmiştir [20].

2. 1. 3. Morbidite ve Mortalite

Epilepsi hastalığı, nöbetlerin neden olduğu düşme, yaralanma, yumuşak doku zedelenmesi gibi görece daha basit morbiditeler yanında, yanıklar, kafa travmaları, aspirasyon pnömonisi, kazalar gibi majör hadiseler de yol açabilmektedir. Bunlar yanında kognitif yıkım, psikiyatrik komorbidite (depresyon, anksiyete, dikkat eksikliği vb.) ve stigmatizasyon da epilepsi hastalarının yaşadığı zorlukları arasındadır [2]. Bu hastalarda, mortalitenin en önemli nedeni ise komorbiditelerdir [24]. Epilepsi

hastalığındaki görülen erken ölümlerin üçte birlik bölümü epilepsinin direkt etkilerine bağlı oluşurken (status epileptikus, yaralanmalar, epilepsi hastalarında ani beklenmedik ölüm – sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) vb.), geri kalan bölümü indirekt etkilerine (aspirasyon pnömonisi, psikolojik nedenler-intihar, ilaçların da neden olabileceği kardiyovasküler sistem etkileri vb.) ve altta yatan nörolojik hastalığa bağlanmıştır [2]. SUDEP, nörolojik hastalıklar arasında, inmeden sonra yaşam kaybına en sık neden olan durumdur [25].

2. 1. 4. Sınıflandırma

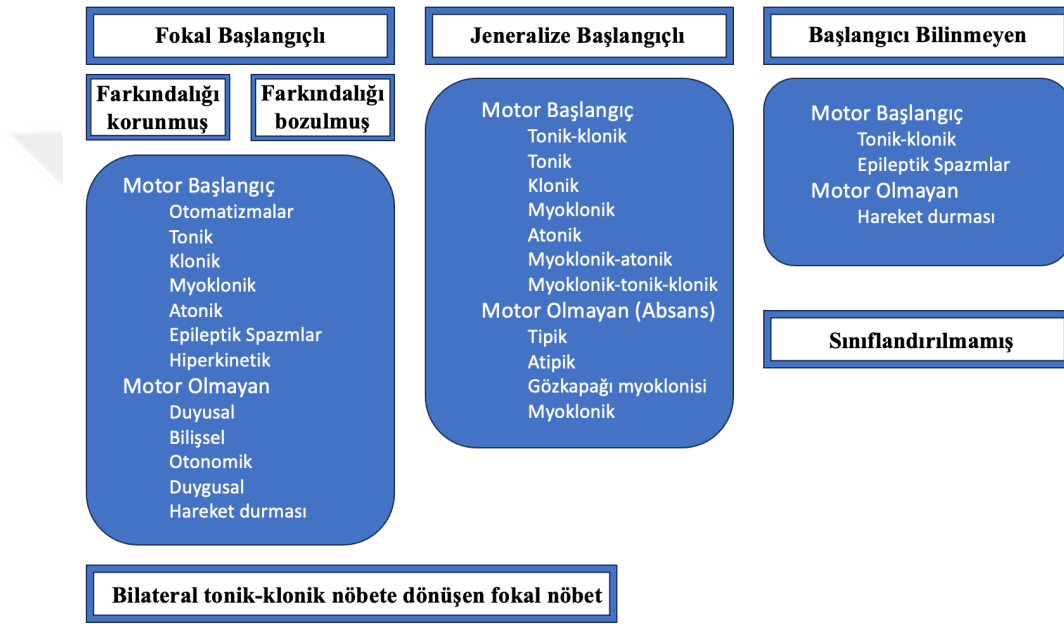
ILAE, 2017’de epilepsi hastalığında etiyoloji ve sınıflandırmaya dair bir rapor yayınlamıştır [26]. Buna göre epileptik nöbet geçirdiği kararlaştırılmış bir hastada, ilk olarak yapılması gereken şey nöbet tipini sınıflandırmaktır [26]. Sınıflandırma nöbetin başlangıç şeklinde göre fokal, jeneralize ve başlangıcı bilinmeyen olarak ayrılır. Fokal başlangıç düşünülüyorsa herhangi bir noktada farkındalık kaybı olup olmadığı araştırılır. Farkındalık kaybının eşlik ettiği fokal nöbet eski sınıflandırmaya göre ‘kompleks parsiyel nöbet’ olarak adlandırılan nöbet tipidir [27, 28]. Nöbet tipini tanımlamak için nöbetin, motor komponentlerden veya motor olmayan komponentlerden hangisini veya hangilerini içerdiği belirlenir. Sınıflandırmaya ait detaylar Şekil 1’de gösterilmektedir [27].

Nöbet tipine karar verdikten sonra epilepsi tipine karar verilir. Fokal epilepsili hastalarda nöbetler bir hemisferden kaynaklanır. Elektroensefalografi (EEG) normal olabilse de interiktal fokal epileptiform deşarj veya fokal yavaşlama yaygındır. Yine görüntülemelerde fokal yapısal lezyonların varlığı destekleyicidir. Jeneralize epilepsili hastalarda ise jeneralize tipte (absans, myoklonik, atonik, tonik, tonik-klonik) nöbetler izlenmekte, EEG’lerinde çoğunlukla jeneralize epileptiform deşarj görülmektedir. Kombine fokal ve jeneralize epilepsili grup da hem fokal hem jeneralize nöbetler ile seyreder [3].

Jeneralize epilepsiler içerisinde ele alınan, iyi tanımlanmış bir alt grup olan İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler dört epilepsi sendromundan oluşur, bunlar; çocukluk çağı absans epilepsisi, juvenil absans epilepsi, juvenil myoklonik epilepsi, jeneralize tonik-klonik epilepsi olarak sıralanmaktadır [26]. İdiyopatik Jeneralize Epilepsi hastalarının

EEG’lerinde çoğunlukla frontalde ortaya çıkan 2-5 Hz arası jeneralize diken-dalga kompleksleri görülmektedir [29].

Epilepsi hastalığını sınıflandırmada üçüncü aşama ise, hastada var olan epilepsinin herhangi bir epilepsi sendromunun komponenti olup olmadığının araştırılmasıdır. Fakat hiçbir sendroma uymuyor ise bu aşama olmadan da sınıflandırma tamamlanabilir [26, 30].



Şekil 1 Nöbetlerin Operasyonel Sınıflaması ILAE, 2017 (Kaynak [27]’den Türkçeleştirilerek alınmıştır.)

2. 1. 5. Etiyoloji

Hastanın ilk epileptik nöbet ile başvurusundan itibaren etiyolojiye karar verilmeye çalışılır. Bu açıdan yapılacak ilk inceleme, anamnez ve nörolojik muayeneden sonra, ideal olarak epilepsi protokolünde çekilmiş bir Manyetik Rezonans Görüntülemesidir (MRG). MRG ile klinisyen, hastanın epilepsisine neden olabilecek, altta yatan yapısal bir lezyon olup olmadığının araştırmasını yapar. ILAE, epilepsi için yapısal etiyojinin de aralarında bulunduğu altı etiyoloji başlığı belirlemiştir. Bunlar sırasıyla genetik, yapısal, metabolik,

immün, enfeksiyöz, ve bilinmeyen etiyolojilerdir. Sınıflandırma ve etiyoloji bir arada Şekil 2’de gösterilmektedir [26].

Yapısal etiyoloji: MRG’de görüntülenebilen ve artmış epilepsi riski ile ilişkilendirilmiş yapısal anomalilerden kaynaklanmaktadır. İnme, travma, enfeksiyon gibi edinilmiş veya kortikal gelişim anomalileri şeklinde gelişimsel olabilirler. Epilepsi protokolünde uygun şartlarda çekilmiş MRG, hastanın epilepsi özelliklerine göre iyi bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastanın medikal tedaviye dirençli olduğu durumlarda bu basamak hastayı epilepsi cerrahisine yönlendirmek açısından oldukça önemli görülmektedir [30, 31].

Genetik etiyoloji: Genetik epilepsiler, bilinen veya öngörülen bir genetik sendromun ana semptomu olabileceği gibi, bu sendromun bir sonucu olarak da ortaya çıkabilirler. Günümüzde birçok olguda altta yatan genetik patoloji olduğu düşünülmekte olup bu patolojilerin çoğu halen gösterilememiştir [26]. Otozomal dominant kalıtmı hastalıklarda genetik etiyoloji çıkarımı sadece aile öyküsü ile yapılabilir. Buna örnek olarak benign famiyal neonatal epilepsili ailelerde KCNQ2 veya KCNQ3 potasyum kanallarından birinde mutasyon gösterilmesi verilebilir. Öte yandan benzer sendroma sahip popülasyonlarda yapılan klinik araştırmalar sonucu da genetik etiyoloji önerilebilir [32]. Yine tanımlanan bir moleküler temel olabilir ve majör etkiyi oluşturmaya göre tek gen veya kopya sayısı ile ilişkisi gösterilebilir [33]. Genlerin çoğu fenotipik, sendromların çoğu genetik heterojenite içermektedir. Kompleks kalıtım paterni izlenen epilepsilerde yatkınlık özelliği söz konusu olabilir. Burada genetik varyant tek başına epilepsiye neden olmamakta, fakat yatkınlık oluşturmaktadır [34]. Ayrıca genetik etiyoloji kalıtsal etiyoloji ile eş değildir. Hem ağır hem iyi seyirli epilepsilerde de novo mutasyonların gösterimi gitgide artmaktadır. Bu hastalarda aile öyküsü bulunmamaktadır [35, 36]. Unutmamak gerekir ki genetik etiyolojiyi tespit etmek çevresel faktörlerin katkısını tamamen dışlamak demek değildir. Genetik etiyolojiye dayandırılmış epilepsi, bireyin epilepsi geliştirmesine neden olan veya hastalığı geliştirmesinde önemli bir etkiye sahip bir patolojik varyantın gösterilmesidir [26].

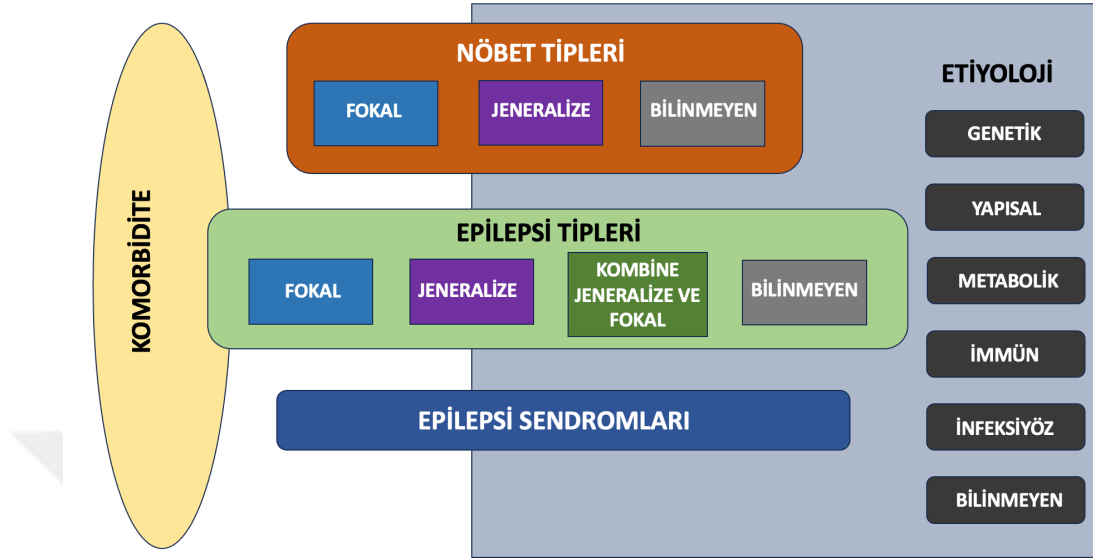
Enfeksiyöz etiyoloji: Enfeksiyöz etiyolojiden, bilinen bir enfeksiyon nedeni ile oluşan ve nöbetlerin kor bulgusunu oluşturduğu epilepsi varlığında söz edilir. Dünya

apında en yaygın etiyolojidir [37]. Enfeksiyöz etiyolojilere örnek olarak nrosistiserkozis, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), serebral malarya, serebral toksoplazmosis vb. verilebilir. Nedene özgü spesifik tedavileri bulunmaktadır. Bazılarında nrogrntlemelerde altta yatan etkenin oluşturduğu yapısal lezyon da tespit edilebilir [26].

Metabolik etiyoloji: Direkt olarak bilinen veya öngörülen metabolik bir bozukluk nedeniyle oluşan ve sendromun ana parçasını nöbetlerin oluşturduğu epilepside metabolik etiyolojiden söz edilebilir. Porfiri, remi, aminoasidopatiler vb. metabolik etiyolojilere örnek olarak gösterilebilir. Bu etiyolojiyi belirlemek, spesifik tedavi seçenekleri ile gelişebilecek mental retardasyonu önlemek adına oldukça önemlidir [26].

İmmün etiyoloji: İmmün epilepsiler, nöbetlerin ana bulgu olduğu immün bozukluklar sonucu gelişen epilepsilerdir. İmmün etiyolojiler arasında Rasmussen Ensefaliti ve otoantikör aracılı sendromlar sayılabilir [3]. Yakın zamanda karakteristik klinik sunumları ile birçok immün epilepsi tanımlanmıştır. Örnekler arasında N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör antikör ve Lösin açısından zengin glioma - inaktive 1 (LGI1) antikör ensefalitleri bulunmaktadır [38].

Bilinmeyen etiyoloji: Bilinmeyen etiyoloji aslında epilepsinin etiyolojisinin henüz bilinmediğini ifade etmektedir. Nedeni belirlenemeyen epilepsi hastaları oldukça fazladır ve nedenin belirlenememesi hastaların ne kadar detaylı değerlendirildiği ile yakından ilişkilidir ve bu nedenle ülkelere, farklı sağlık sistemlerine ve sosyoekonomik düzeye göre farklılıklar göstermektedir [26]. Genel olarak bakıldığında epilepsilerin üçte biri bu gruptadır. Tanımlanmış genetik epilepsi sendromlarından herhangi birine uymayan ve kalıtsal demek için yeterli veri sahibi olunmayan durumlarda genetik etiyoloji düşünülse de bilinmeyen etiyoloji şeklinde sınıflandırma yapılmalıdır [27].



Şekil 2 Epilepsi Sınıflandırma Modeli ILAE, 2017 (Kaynak [26]’den Türkçeleştirilerek alınmıştır.)

2. 1. 6. Epileptogenez

Epileptogenez, nöronal ağlardaki inhibitör ve eksitatör mekanizmalar arasındaki dengesizlik sonucu sağlıklı bir beynin spontan, rekürren nöbetler üretebilmesine yol açan bir süreçtir [39, 40]. Geçmişte epileptogenezin kronik bir süreç olduğu düşünülmüş fakat günümüzde saatler ve dakikalar içerisinde akut gelişebileceği ve geri dönüşümlü olabileceği de artık bilinmektedir [3]. Hücrel ve moleküler bir düzeyde epileptogenez, beynin herhangi bir şekilde hasarı sonucu, bir seri hücrel ve moleküler olayların başlatılması ile provoke olmamış nöbetlerin oluşmasını ifade etmektedir. Bu süreçte katkıda bulunan hücrel mekanizmalar içerisinde nörodejenerasyon, nörogenez, aksonal ve miyelin hasarı, kan beyin bariyeri (KBB) hasarı, gliosis, anjiyogenez vb. sayılabilir. Bu patolojiler sonucunda oluşan artmış nöronal eksitabilite nöbetleri tetikler [41]. Geleneksel olarak epileptogenezin, epileptojenik hasar sonrası hastalık ortaya çıkana kadar süren bir ‘latent’ periyot olabileceğinden bahsedilmektedir. Fakat birçok çalışma ile gösterilmiştir ki, ilk nöbet sonrası oluşan nöbetlerin sıklığı ve şiddeti artarak devam edebilmektedir. Bu

veriler ise epileptogenezin devam eden ve ilerleyen bir süreç olduğuna işaret etmektedir [42, 43, 44].

Jeneralize epilepsiler için, epileptojenik ağlar bilateral talamokortikal yapıları içererek yaygın bir şekilde yayılmış iken, fokal epilepsiler için bu çoğunlukla bir hemisfer alanına sınırlıdır [27]. Jeneralize epilepsilerin çoğunun genetik bir çıkış noktası olduğu düşünürken, fokal epilepsiler, özellikle tedavi dirençli olanlar, altta yatan yapısal lezyonlara bağlanmıştır. Çoğunluğu temporal lob kaynaklı fokal nöbetlerde, cerrahi sonucu edinilmiş bilgilere göre, en sık rastlanan nöropatolojik bulgu hipokampal sklerodur [45].

2. 1. 7. Epilepsi Hastalarının Değerlendirilmesi

Epilepsi hastalarının değerlendirilmesindeki temel basamak, hastanın perinatal öyküsü, gelişim basamakları, aile öyküsü gibi başlıkların da dahil olduğu ayrıntılı bir anamnezdir. Bunu detaylı bir sistemik ve nörolojik muayene takip etmelidir. Daha sonra yardımcı laboratuvar teknikleri kullanılabilir [3].

Elektroensefalografi (EEG): Hans Berger tarafından icat edilen ve 100 yılı aşkın zamandır kullanılan, geniş bir nöron grubunun elektriksel aktivitesindeki dalgalanmanın saçlı deriden kayıtlanmasına dayalı bir yöntemdir [46].

Epilepsi hastalarının tanısında, nöbet sınıflandırması ve epilepsi sendromlarında EEG'nin önemi büyüktür. Hastaların değerlendirilmesindeki başlıca katkıları şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Öngörülen tanının desteklenmesi, tanı konmada destekleyici olması,
- 2) Nöbet kaydı (iktal kayıt) yapılabilirse sınıflandırmada ve sendromların belirlenmesinde yardımcı olması,
- 3) Odağın lateralizasyon ve lokalizasyonu hakkında bilgi vermesi

İlk nöbet ile gelen hastada EEG, en önemli testlerden biridir [3]. İlk nöbet ile gelen hastada çekilen EEG'de interiktal epileptiform deşarj çıkmış ise bu hastada nöbet tekrarlama riski normal popülasyona göre iki katına çıkmaktadır [14].

Uzun süreli video EEG monitorizasyon: Non-epileptik psikojen nöbet, parasomni ve noktürnal hareket bozuklukları ayırıcı tanısında faydalıdır. Yine nöbet tipi

sınıflandırmasında ve epilepsi cerrahisi öncesinde iktal değerlendirmenin detaylı yapılarak, epileptojenik odağın belirlenmesinde önemlidir [47].

Nöropsikolojik değerlendirme: Nöropsikolojik testlerin epilepside kullanım alanı çok çeşitlidir. Bunlardan ilki epilepsi hastalığının yaratabileceği kognitif gerilemeyi anlamak amacı ile hastanın takibinde uygulanmasıdır. ANİ kullanımı nedeniyle (örneğin topiramet) oluşabilecek kognitif defektleri belirlemek ve epilepsi cerrahisi öncesi değerlendirme amacıyla da kullanılabilir [48].

Nörogörüntüleme: İlk epileptik nöbet ile başvuran hastalarda özellikle anormal nörolojik bulgu varlığında hızlı çekilebilmesi açısından beyin bilgisayarlı tomografi (BT) önerilmektedir. BT’de lezyon tespit edilememiş ve nöbet tetikleyici faktörü de olmayan hastalarda, yeni epilepsi tanısı almış olan hastalarda yapısal lezyonun belirlenmesi açısından, ve aynı zamanda tedaviye dirençli hastalarda cerrahi değerlendirme amacıyla MRG çekilmelidir [3]. ILAE tarafından 2019’da yayınlanan raporda epilepsi protokolünde MRG hususları belirlenmiştir, buna göre bu görüntülemelerin, yüksek çözünürlüklü üç boyutlu (3D) 1mm’lik kesitli aksiyel, koronal ve sagittal T1 ve FLAIR sekansları ve buna ek olarak iki boyutlu (2D) submilimetrik koronal T2 sekanslarını içermesi gerekmektedir [49].

Erişkin epilepsi hastalarında en sık cerrahi yapılan lezyon hipokampal sklerozdur ve MRG’de tipik bulguları T2/FLAIR kesitlerde hiperintensite ve T1 ağırlıklı kesitlerde hipokampusta atrofi görünümüdür [50]. Yine fokal kortikal displaziler, epileptojenik odaklardır ve özellikle tedaviye dirençli çocukluk çağı epilepsilerinde sık tespit edilirler [3].

Fonksiyonel görüntüleme: Fonksiyonel görüntülemenin epilepsi hastalarını değerlendirmedeki temel iki amacı MRG negatif hastalarda epileptojenik odağı belirlemek ve ilgili kortikal haritalandırmadır. Bu amaçla en sık tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılmaktadır. Bu görüntülemeler özellikle epilepsi cerrahilerinde önemlidir [51]. Yine fonksiyonel MRG (fMRG), nöronal ağların belirlenmesi ve odak lokalizasyonu için kullanılabilir, EEG ile eş zamanlı çekimleri mümkündür [3].

2. 1. 8. Tedavi

Epilepsi tedavisinde ilk olarak, durumun ilaç ile tedavi edilme gerekliliği sorgulanmalıdır. Bunun için tanının doğru konulmuş olması oldukça önemlidir. Hastalarda, iki tetiklenmemiş nöbet veya tek tetiklenmemiş nöbet ve nöbet tekrarlama ihtimalinin yüksek olduğunu gösteren durumlar varlığında ilaç tedavisi gündeme gelir [14]. Tanının doğru konulduğundan ve ilaç ile tedavi gereksiniminden emin olunduktan sonra, nöbet tipi ve varsa sendrom özellikleri ve etiyolojiye göre uygun ilaç seçimi yapılmalıdır [3].

Günümüzde epilepsi tedavisinin temelini ANİ oluşturmaktadır. Daha önceleri antiepileptik ilaç (AED) olarak adlandırılan bu tedavilere, epileptogenezi önlemediği ve daha ziyade nöbeti önleyen semptomatik tedaviler olmaları nedeniyle artık ANİ denilmektedir [52]. Çoğu 30 yıldan fazladır kullanılan yaklaşık 30 ANİ hali hazırda epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır [53]. ANİ ile var olan nöbetlerin semptomatik olarak gerilemesi birçok hücrel mekanizmaya dayanır. Bu mekanizmalar 4 başlık altında toplanabilir:

- 1) Voltaj kapılı sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca) kanallarının modülasyonu,
- 2) Gama aminobütirik asit (GABA) ilişkili inhibisyon
- 3) Sinaptik vezikül proteinlerine etki ile sinaptik salınımın direkt modülasyonu,
- 4) İyonotropik glutamat reseptörleri ilişkili sinaptik eksitasyonun inhibisyonu

Herhangi bir ANİ, bu 4 temel mekanizmanın biri veya birkaçı ile, nöronların içsel eksitasyon kapasiteleri ve hızlı inhibitör veya eksitatör nörotransmisyonunu ayarlayarak nöbetleri durdurma üzerinde etkilidir [54].

Tüm hastalar için tek bir iyi ANİ yoktur, ilaç seçimine hasta bazında karar verilmelidir. Hastaların nöbet tiplerine, yaşlarına, cinsiyetlerine, varsa epileptik sendromlarına, eşlik eden komorbiditelere, ilaç-ilaç etkileşimlerine ve yaşam tarzlarına göre ilaç tedavisi bireyselleştirilmelidir. Farmakolojik tedavide temel amaç mümkün olan en az doz ilaçla nöbet kontrolü sağlanarak hastanın yaşam kalitesini yükseltmektir [55].

Tedaviye, uygun seçilmiş düşük doz bir monoterapi ile başlanması önerilmektedir. Hastaların yaklaşık %50'si bu basamak ile nöbetsizliğe ulaşmaktadır [56, 57]. Başlangıç

monoterapisi için, ILAE tarafından 2013'te yayınlanan rapora göre, fokal başlangıçlı epilepsiler için karbamazepin (CBZ), levetirasetam (LEV), zonisamid (ZNS), ve fenitoin (PHT) ilaçlarını A kanıt seviyesinde; jeneralize başlangıçlı tonik klonik nöbetler için ise CBZ, lamotrijin (LTG), okskarbazepin (OXC), fenobarbital (PB), PHT, topiramat (TPM), and valproat (VPA) ilaçlarını bu grupta en yüksek kanıt seviyesi olan C seviyesinde değerlendirmiştir [58]. Eğer hastada nöbetler, monoterapi optimal doza çıkılmasına rağmen devam etmekteyse, ilk olarak tedavi uyumsuzluğu dışlanmalı, sonrasında tanının doğruluğu ve tedavinin uygunluğu tekrar gözden geçirilmelidir. ANİ değişikliği gerekli bulunmuşsa, alternatif monoterapi ile nöbetsizliğe ulaşma şansı yaklaşık %15 tir [59]. Ardışık 2 veya 3 monoterapiye yanıt yok ise veya klinisyenin öngörüsü monoterapi yanıtı ihtimalinin düşük olduğu yönündeyse, politerapi önerilir [60].

2. 1. 8. Tedaviye Direnç

Epilepside, tedaviye yanıt hastalığın da dalgalı seyretmesinden ötürü, dinamik bir süreçtir. Tedaviye yanıt epilepsi demek için, verilen ANİ ile hastanın, en az tedavi öncesi interiktal döneminin 3 katı veya 12 ay (hangisi daha uzunsa) süresince nöbet geçirmemiş olması gerekmektedir. Bu bağlamda tedaviye direnç de ardışık veya monoterapi şeklinde yeterli süre denenilen, tedaviye uygun seçilmiş ve iyi tolere edilebilen 2 ANİ ile nöbetsizliğe ulaşılamaması şeklinde tanımlanmıştır [7].

Epilepsi hastalarının yaklaşık 1/3'ünde tedaviye direnç geliştiği düşünülmektedir [57]. Tedaviye direncin, çevresel, genetik, hasta ve tedavi ilişkili etkenler şeklinde multifaktöriyel olabileceği üzerinde durulmuştur [61]. Tedaviye direnç mekanizmalarına yönelik çeşitli hipotezler oluşturulmuştur. Bunlardan en bilinenleri 'terapötik hedef' ve 'taşıyıcı' hipotezleridir [6].

Nöroenflamasyonun da potansiyel bir mekanizma olabileceğinden bahsedilmiştir. Deneysel veriler nöroenflamasyonun, tedaviye dirençli epilepside KBB disfonksiyonuna ve p-glikoprotein (Pgp) ekspresyonunun düzenlemesine yol açtığını göstermektedir, bu da nöroenflamasyonun tedaviye direnç hipotezlerinden olan 'taşıyıcı hipotezi' ile arasındaki bağlantıya işaret etmektedir [53].

2. 2. NÖROENFLAMASYON

Günümüzde enflamatuvar mekanizmalar birçok nörolojik hastalıkta gösterilmiştir [62-64]. Sinir sistemi genelinde meydana gelen enflamatuvar olaylar genel olarak nöroenflamasyon olarak adlandırılmaktadır. Nöroenflamasyon, çeşitli endojen ve ekzojen uyarılar ile tetiklenen, astrositler, mikroglia, endotel hücreler, çeşitli immün hücrelerin periferik birikimi ile salınan sitokinler ve kemokinler gibi bir dizi enflamatuvar molekülü ve ayrıca bunlara cevaben oluşan anti-enflamatuvar yanıtları içeren dinamik bir süreçtir [65]. Burada, immün hücreler ve beyin parankim hücreleri arasındaki esas kontrol kapısının KBB olduğu düşünülmektedir. Etiyolojiden bağımsız olarak, Santral Sinir Sisteminde (SSS) meydana gelen herhangi bir hasarda KBB bozukluğundan söz edilir [66, 67].

SSS’de oluşan enflamatuvar yanıtlar akut ve kronik nöroenflamasyona yol açabilmektedir [68]. Kronik nöroenflamasyon, tetikleyici olaydan sonra enflamatuvar uyarının uzun süre sebat etmesi ile oluşur. Devam eden enflamatuvar molekül salınımı, artmış oksidatif strese, mikroglial aktivasyon ise hücre hasarı ve nörodejenerasyona yol açmaktadır [69].

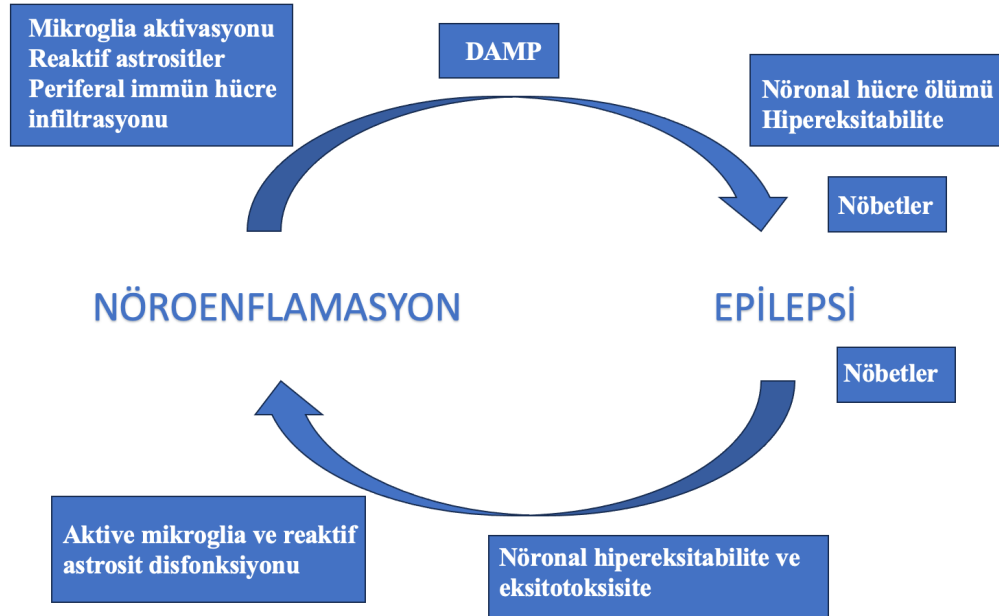
Nöroenflamasyonun temel elemanlarından olan sitokinler, hedef hücrelerdeki reseptörleri aktifleştirerek büyüme, farklılaşma ve gen ekspresyonunun düzenlenmesini sağlayan, küçük molekül ağırlıklı, çözünebilir proteinlerdir. Sitokinlerin bağışıklık sistemindeki görevlerini ve birbirleriyle olan ilişkilerini anlamak nöroenflamasyonu anlamak açısından önem taşımaktadır [70]. Bir sitokin, farklı hücrelerden salgılanıp, farklı hücreleri etkileyip yine birçok farklı biyolojik etki oluşturabilmektedir. Sitokinler etkilerine göre pro-enflamatuvar (PES) ve anti-enflamatuvar sitokinler (AES) olarak iki gruba ayrılmaktadır [71]. PES’lerden bilinenleri IL-1, 6, 8, TNF alfa şeklindeyken, AES’lere IL-4 ve 10 örnek verilebilir [72].

2. 2. 1. Epilepsi ve Nöroenflamasyon

Nöroenflamasyon ve epilepsi arasındaki ilişki iki taraflı düşünülebilir. Bu konudaki çalışmalar hem nöroenflamasyonun epileptogenezde yer alabildiği hem de nöbetlerin nöroenflamasyona neden olabileceğini göstermektedir [73, 74]. Artmış

nöroenflamasyon, mikroglia ve astrositlerin disfonksiyonuna, bu da glutamaterjik yolları etkilemesi ile nöronal hipereksitabilite, eksitotoksisite ve buna bağlı nöbetlere yol açar. Nöbetlerin tekrar etmesi ile indüklenen ileri hipereksitabilite ve buna bağlı nöronal hasar ise hasar ilişkili moleküler patern (DAMP) salınımına neden olur. DAMP salınımıyla mikroglia ve astrositler aktive olarak periferik immün hücre infiltrasyonuna yol açar [9]. Bu çift yönlü süreç Şekil 3’te şemalaştırılmıştır.

Hayvan deneylerinde, konvülzan madde enjeksiyonu sonrası, kemirgenlerin immünohistokimyasal çalışmalarından elde edilen veriler, nöbetlerin epileptojenik odaklarda enflamatuvar madde salınımına yol açtığını göstermektedir [75-77]. Deneysel ve klinik veriler, enfeksiyon, enflamasyon ve sitokinler gibi enflamatuvar moleküllerin nöbet yatkınlığı ve nöbet ilişkili beyin parankim hasarına neden olduğunu göstermektedir [78-80]. Yine hayvan modellerinde, intratekal IL-1 β uygulanması sonrası nöbet eşiğinin düştüğü de nöroenflamasyon ve epileptogenez arasında bir bağ olabileceğine işaret etmektedir [81].



Şekil 3 Nöroenflamasyon ve Epilepsi Arasındaki İlişki (Kaynak [9]’den Türkçeleştirilerek alınmıştır.)

Epileptogenezde rol alan nöroenflamasyonun, en majör elemanlarından biri toll-like reseptörlerdir (TLR). TLR4'ün, yüksek hareketlilik grup kutusu 1 (HMGB-1) üzerinden aktivasyonu ile NMDA reseptörün uyarılması ve peşi sıra hücre içine kalsiyum girişi gerçekleşir ve nöbet oluşumu uyarılır. HMGB-1 aynı zamanda KBB yapısını da bozmaktadır [82, 83]. TLR dışında, rapamisinin memeli hedefi (mTOR) yolağı nöroenflamasyonda düzenleyici görev alır. Bu yolağın aktivasyonu, sinaptik plastisite, nöronal hipereksitabilite ve nöbetlere yatkınlığa neden olmaktadır [84]. Genetik etiyolojilerden tuberoskleroz mTOR hiperaktivasyonu ile epilepsiye yol açtığı düşünülen bozukluklardan en iyi bilinenidir, Frajil X sendromu diğer bir örnek olarak verilebilir [85, 86].

Bir dizi mekanizma ile KBB bozulması ve kemoatraktan maddelerin salınımı sonrası, immün hücreler SSS'yi infiltre edip, sitokinlerin de içinde bulunduğu enflamatuvar madde salınımına yol açar [87]. SSS enflamasyonu ve beyin parankim hasarı, reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin (ROS, RNS) salınımına neden olur. Bu moleküller oksidatif stres ile ilişkilendirilir. Oksidatif stresin, hem nöbete yatkınlık hem de PES, prostaglandin E2 (PGE2) ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) uyarımı ile var olan enflamatuvar durumu kötüleştirme şeklinde etkileri vardır. PGE2 ve TGF- β ayrıca astrositlerden glutamat salınımını uyarak hipereksitabiliteye yol açar [88]. PES'ler ise nöroenflamasyonda en kritik basamak olarak görev alıp çok çeşitli enflamatuvar mekanizmayı tetikleyebilirler. PES'ler, nöronal hipereksitabilite durumunun sebat etmesini sağlayarak nöbetlere yatkınlık oluşturur. Nöbetler SSS'deki enflamasyonu artırır, bu da yine nöbet sıklığının ve şiddetinin artmasında etkilidir. Bu nedenle daha önce de belirtildiği gibi, nöroenflamasyon ve PES'ler epilepsinin hem nedeni hem sonucu olarak ele alınabilir [87].

Tüm bunlara ek olarak nöroenflamasyonun bir dizi olaylar zinciri sonucu tedaviye dirençli epilepsi oluşumunda da rol aldığı düşünülmüştür. Bu konuda üç temel mekanizma belirtilmiştir: KBB disfonksiyonu, geçirgen damar oluşumu ile giden anjiyogenez ve oksidatif stres [53, 61]. Tedaviye dirençli temporal lob epilepsili ve hipokampal sklerozlu olan ve cerrahi yapılan hastaların biyopsilerinde mikrogliyal aktivasyon ve PES (IL-1, 6 ve TNF- α) ekspresyon artışı gösterilmiştir [89, 90].

2. 2. 2. İnterlökin 1

İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-1 alpha (IL-1 α) ve interlökin-1 reseptör antagonistinin (IL-1ra) de içinde bulunduğu son eklenen moleküllerle birlikte 11 alt tipi olan bir interlökin ailesidir. IL-1 β , bu aile içinde proenflamatuvar etkisi en iyi bilinen alt tiplerden biridir. Etkisini gösterdiği interlökin-1 reseptör tip 1'e (IL-1RI), IL-1 α 'ya göre daha yüksek afinite ile bağlanmaktadır [91]. IL-1 β 'nın lokal ve sistemik etkileri bulunur. Bunlardan lokal olanlar hiperaljezi, vazodilatasyon ve immün hücrelerin enflamasyon odağına çekilmesini sağlamak şeklinde sıralanabilirken, sistemik etkileri ateş ve akut faz reaktanları ve fagosit aktivasyonu gibi cevapların oluşmasını sağlamak şeklinde sıralanabilir [70].

Fizyolojik olarak serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) içerisinde düşük seviyelerde bulunan IL-1 β seviyeleri enflamasyon durumunda artmaktadır. SSS'deki salınımını kontrol eden başlıca hücreler mikrogliya ve astrositlerdir [87].

IL-1, epileptogenez ile ilişkisi en çok araştırılmış sitokinlerdendir. IL-1 β , glutamat salınımını arttırıp, glutamat gerilimini azaltarak nöronal eksitabiliteyi düzenlemekte, astrogliozise neden olmakta ve buna bağlı olarak da nöbet oluşumu ve epileptogenezde rol oynamaktadır [91].

2. 2. 3. İnterlökin 6

İnterlökin-6 (IL-6), esas kaynağı olan monosit ve makrofajlar dışında endotel hücreler, fibroblastlar ve adipositler tarafından da sentezlenebilen proenflamatuvar bir sitokindir [70]. Küçük bir molekül olması nedeni ile KBB'yi geçmektedir ve hipotalamusta PGE2 sentezini uyararak vücut ısısını ayarlamakta görev alır [92].

Normal şartlar altında SSS'de çok düşük miktarlarda bulunan IL-6'nın salınımı, mikrogliya ve astrositlerin uyarılmasıyla ve ayrıca artmış IL-1 β , TNF- α , IFN- γ ve IL-17 seviyeleri ile artmaktadır [93, 94]. IL-6 salınımının artmasının, IL-1 β 'ya benzer şekilde, azalmış uzun dönem potansiyelizasyon, ki bu sinaptik gücü gösteren fizyolojik bir belirtidir ve yine azalmış hipokampal nörogenez ve artmış gliozis ile ilişkisi epileptogeneze katkıda bulunur [94].

2. 2. 4. İnterlökkin 8

İnterlökkin-8 (IL-8)'in, C-X-C motif ligand 8 (CXCL-8) olarak da bilinen, nötrofil adezyonu, kemotaksis, lizozomal salınım gibi proenflamatuvar etkileri olan bir moleküldür. Üretimi IL-1 β ve TNF- α salınımı ile artar [95].

Klinik anlamda birçok enflamatuvar ve otoimmün hastalıkta önemli rolü vardır. Beyinde mikrogliya ve astrositler tarafından salınır. CXCR1 ve CXCR2 reseptörlerine bağlanarak esas etkisini gösterir [96]. Enflamatuvar cevabın erken safhasında üretilir ve diğer sitokinlerin aksine günler, haftalarca sebat eder. Bu özelliği beynin nörodejeneratif süreçlerinde kronik enflamatuvar değişikliklere neden olarak rol alabileceğini gösterir [95]. Epilepsi hastalarının serumlarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-8 mRNA ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiş olup, bu IL-8'in epileptogenezde potansiyel bir rolü olabileceğini düşündürmektedir [97].

2. 2. 5. İnterlökkin 17

İnterlökkin-17 (IL-17), IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi bazı sitokinlerin ve yine bazı kemokinlerin salınımını indükleyebilen görece yeni bir proenflamatuvar sitokindir [98]. IL-17 ailesi Th17 hücreleri tarafından IL-23 varlığında oluşturulan IL-17A, B, C, D, F ve Th2 hücreleri tarafından oluşturulan IL-17E alt tiplerinden oluşur, ve tüm bu sitokinler IL-17 reseptör ailesi (IL-17R) aracılığıyla sinyal iletir [99].

IL-17'nin KBB yapısını bozduğu ve nöronal hasarı indüklediği Multipl Skleroz ve iskemik beyin hasarında gösterilmiştir [100, 101]. KBB'de yaratılan bu bozukluğun temporal lob epilepsili hastalarda nöronal hipereksitabilite, nöbet oluşumu ve tedavi direnci ile de ilişkisi gösterilmiştir [102]. Epilepsi hastalarının BOS ve serumlarında IL-17 seviyelerinin artmış olduğu ve bunun nöbet ciddiyetiyle korele olduğu gösterilmiştir [103].

2. 2. 6. İnterlökkin 18

İnterlökkin-18 (IL-18), IL-1 sitokin ailesine ait görece yeni tanımlanan bir moleküldür. Beyindeki hemen hemen bütün hücrelerden salınabilmektedir. Doğal ve edinsel bağışıklıkta önemli işlevleri bulunan IL-18'in otoimmün, nörodejeneratif ve

nöropsikiyatrik hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir [104]. Epileptogenez ve nöbet ile ilişkisi netleştirilememiştir. Temporal lob epilepsili hastaların hipokampüslerinde artmış IL-18 gen ekspresyonu gösterilmiştir [105]. Öte yandan diğer PES'lerden farklı olarak KBB yapısını koruduğu da düşünülmüştür [106].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.05.2024 tarihli toplantıda 2024/79 karar no ile onay alınmış ve sonrasında çalışma Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır.

Çalışma ayrıca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2024/099).

3. 1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışmamız tek merkezli, prospektif, gözlemsel, analitik, kesitsel olarak düzenlenmiştir.

Çalışmanın başında katılımcılara gönüllü bilgilendirme ve aydınlatılmış onam formu okutulmuş ve imzaları alınmıştır (Ek-1 ve 2 Bilgilendirilmiş Onam Formu). Çalışma popülasyonu kontrol grubu, tedaviye yanıtlı ve tedaviye dirençli epilepsi hastaları olarak 3 gruba ayrılıp; çalışma için toplam 90 örnek incelenmiştir. Muayenede tüm gönüllülerin demografik verileri (yaş, cinsiyet), epilepsi hastalarının ise ek olarak hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi (ilk nöbetten muayene anına kadar geçen süre), nöbet tipi (primer jeneralize, fokalden jeneralizeye dönen), son nöbet tarihi, nöbet sıklığı, kullandığı ANİ, tedaviye yanıt durumu, MRG ve EEG verileri kaydedilmiştir.

3. 2. HASTA SEÇİMİ

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniği'nden takipli çalışma için gönüllü olan hastalarda yapılmıştır. Nöroloji uzmanı tarafından tanısı kesinleşmiş Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy - ILAE) kriterlerine göre epilepsi tanısı almış, en az 1 yıldır takip edilen hastalar çalışmaya alınmıştır.

Kontrol grubu toplam 30 kişiden oluşmakta olup, hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyette, ek hastalığı olmayan hasta yakınları veya hastane çalışanlarından seçilmiştir.

3. 2. 1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük, 60 yaşından küçük olmak
- Okur-yazar olmak
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak
- MRG ve EEG bulguları eşliğinde nöroloji uzmanı tarafından ve ILAE tanımlamalarına göre Epilepsi tanısı almış olmak ve en az bir yıldır Epilepsi tanısı ile takip ediliyor ve anti-nöbet ilacı kullanıyor olmak
- Son 72 saatte nöbeti olmamak
- Epilepsi cerrahisi veya Vagal Sinir Stimulusu uygulanmamış olmak

3. 2. 2. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaşından küçük, 60 yaşından büyük olmak
- Çalışma işlemlerini yerine getirmek için gerekli zihinsel kapasiteden yoksun olmak
- Gebelik veya laktasyon döneminde olmak
- Kranioserebral hasar, beyin kanaması, beyin enfarktüsü geçirmiş olmak
- Kafa içi yer kaplayan lezyonlar ve kalıtsal metabolik hastalıklarından kaynaklanan Sekonder Epilepsi tanısı almak
- Glukokortikoid veya immünosüpresif ajan tedavileri almak
- Yakın zamanda geçirilmiş şiddetli enfeksiyon
- Bulaşıcı, otoimmün veya metabolik hastalığa sahip olmak, kronik karaciğer, böbrek veya kalp hastalığı olmak
- Kanser tanısı almış olmak
- Son 72 saatte nöbet geçirmiş olmak

3. 3. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma, 01.06.2024-01.12.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi

Polikliniği'ne başvuran, kriterlere uygun ve çalışmaya katılmayı kabul edip, onam formunu imzalayan 60 hastaya uygulanmıştır.

Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri kaydedilmiş, sonrasında nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Hastalığa dair, hastalık süresi, nöbet tipi, son nöbet tarihi, nöbet sıklığı, kullandığı ANİ'ler, MRG ve EEG özellikleri not edilmiştir.

Hastalık süresi yıl bazında işlenmiştir. Nöbet tipi jeneralize başlangıçlı olanlar (jeneralize) ve bilateral tonik klonik nöbete dönüşen fokal nöbet (fokal başlangıçlı) şeklinde gruplandırılmıştır. Nöbet sıklığı literatürde geçtiği üzere, birçok yılda 1 nöbet geçirenler, yılda 1-11 arası nöbet geçirenler, ayda 1-3 arası nöbet geçirenler, haftada 1-6 arası nöbet geçirenler ve her gün nöbet geçirenler olarak gruplandırılmıştır [107]. MRG özellikleri normal veya yapısal lezyon (meziyal temporal/hipokampal skleroz, fokal kortikal displazi vb.) olarak, EEG özellikleri ise normal, fokal anomali veya jeneralize anomali şeklinde belirtilmiştir.

3. 4. KAN ÖRNEĞİ ALINMASI VE ÖRNEKLERİN ÇALIŞILMASI

Onam formu imzalamış gönüllülerden alınan kan örnekleri, eğitimli personel tarafından sabahın erken saatlerinde, 8 saatlik açlıktan sonra alınmıştır.

Biyobelirteç seviyelerinde epileptik nöbetin etkisinden kaçınmak için hastaların ziyaretten önceki 72 saat içerisinde nöbetsiz olması tercih edilmiştir. Gönüllülerin kan örneği verme öncesi anti-enflamatuvar ilaç veya analjezik kullanmamış olmalarına dikkat edilmiştir.

Tüm gönüllülerden yaklaşık 2 mililitre periferik venöz kan örneği toplanmış ve hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında 3000 x g de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları tam kandan ayrılıp Eppendorf tüplere bölünerek, biyokimyasal analizler yapılncaya kadar -80 °C'de buzdolabında saklanmıştır.

3. 5. ENZİME BAĞLI İMMÜNSORBENT TESTİ (ELISA)

Serum örneklerinde sitokin seviyelerinin değerlendirilmesi amacıyla farklı parametreler için onlara özgü farklı enzime bağlı immünosorbent test (ELISA) kitleri kullanılmıştır. IL-1 düzeyleri (pg/mL), Mybiosource markasına ait MBS012415 referanslı

kit ile; IL-6 (ng/L), BTLab markasına ait E0090Hu referanslı kit ile; IL-8 (ng/L), BTLab markasına ait E0089Hu referanslı kit ile; IL-17 (ng/L), BTLab markasına ait E0142Hu referanslı kit ile ve IL-18 (ng/L), BTLab markasına ait E0147Hu referanslı kit ile, üretici firma tarafından sağlanan protokollere birebir uygun olarak çalışılmıştır. 40 µL serum örneği ve 10 µL parametreye özgü antikor çözeltisi her bir mikrolaka kuyusuna ilave edildikten sonra 50 µL streptavidin-HRP her kuyucuğa ilave edilmiş ve ardından plaka 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi bitiminde 350 µL yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkanmış kuyulara 50 µL substrat A ve 50 µL substrat B eklenmiş ve karanlık bir ortamda 37°C'de 10 dakika süreyle tekrar inkübe edilmek üzere bırakılmıştır. Reaksiyonu durdurmak amacıyla her kuyuya 50 µL durdurma solüsyonu inkübasyon sonunda eklenmiştir. Çok modlu bir mikrolaka okuyucusu (Synergy HTX, Biotek, ABD) kullanılarak 450 nm dalga boyunda örneklerin ölçümleri gerçekleştirilmiştir. İncelenen interlökinlerin serum düzeyleri, kitlerde elde edilen standart eğriler temel alınarak hesaplanmış ve veriler, daha sonra yapılacak istatistiksel analiz için kaydedilmiştir.

3. 6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmelerin tümü IBM SPSS yazılımının 24. sürümü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler medyan ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak rapor edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırması için kullanılan testler Pearson Ki-kare Testi ve Fisher Kesin Testidir. Biyobelirteçler ve bağımlı değişkenler üzerinde Shapiro–Wilk testi ile normallik analizleri yapılmıştır. Gruplar arasında biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla parametrik veya non-parametrik olma durumuna göre Mann-Whitney U testi veya bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Anlamlı bulunan parametreler için ROC analizi gerçekleştirilmiştir. Kesme noktalarının optimal değerlerinin belirlenebilmesi için Youden indeksi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir. Gruplar arasında sıralı bir trend olup olmadığını değerlendirmek için Jonckheere-Terpstra testi kullanılmıştır. Bu test, sıralı kategorik değişkenlerde medyanlar arasında yönlü bir fark olup olmadığını test etmek amacıyla tercih edilmiştir. Analizde, bağımsız grupların sıralı yapısını dikkate alarak, değişkenlerin artan veya azalan bir eğilim

gösterip göstermediği incelenmiştir. Test sonuçları z istatistiği ve buna karşılık gelen p değeri ile rapor edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışma, kriterlere uygun, 30 tedaviye yanıtı, 30 tedaviye dirençli epilepsi tanılı hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu dahil edilerek toplamda 90 gönüllü üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Hasta ve kontrol grubundan serumlarında IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 ve IL-18 düzeylerini değerlendirmek amacıyla kan örneği alınmıştır.

4. 1. ÇALIŞMA POPULASYONUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Yaş ortalaması hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında sırasıyla 35,43 ($\pm 9,73$) ve 33,87 ($\pm 5,18$) olarak hesaplanmış ve aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,322$). Cinsiyet dağılımına bakıldığında, hasta grubunda kadınların oranı %48,33 ($n = 29$) ve erkeklerin oranı %51,67 ($n = 31$) iken, kontrol grubunda bu oran iki cinsiyette %50 ($n = 15$) bulunmuştur, bu açıdan iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p = 1,0$) (Tablo 1).

Tablo 1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Kontrol n=30	Hasta n=60	p
Yaş		33.87 ($\pm 5,18$)	35.43 ($\pm 9,73$)	0,322
Cinsiyet n (%)	Erkek	15 (%50)	31 (%51,67)	1,0
	Kadın	15 (%50)	29 (%48,33)	

*ki-kare, diğeri Mann-Whitney U Test

Tedaviye yanıtı epilepsi hasta grubunda yaş ortalaması 33,73 ($\pm 10,47$), tedaviye dirençli epilepsi hasta grubunda ise 37,13 ($\pm 8,41$) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,232$). Yine tedaviye yanıtı epilepsi hasta grubunda 14 kadın (%46,67), 16 erkek (%53,33); tedaviye dirençli epilepsi hasta grubunda ise her iki

cinsiyetten 15'er kişi olup (%50), bu iki grup arasında cinsiyet dağılımında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 1,0$) (Tablo 2).

Tablo 2 Tedaviye Yanıtlı ve Tedaviye Dirençli Epilepsi Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Tedaviye Yanıtlı n=30	Tedaviye Dirençli n=30	p
Yaş		33,73 ($\pm 10,47$)	37,13 ($\pm 8,41$)	0,232
Cinsiyet n (%)	Erkek	16 (%53,33)	15 (%50)	1,0
	Kadın	14 (%46,67)	15 (%50)	

*ki-kare, diğeri Mann-Whitney U Test

4. 2. HASTALIĞA DAİR ÖZELLİKLER

Epilepsi hastaları tedaviye yanıtlı ($n = 30$) ve tedaviye dirençli ($n=30$) hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında hastalık süresi, nöbet tipi, monoterapi veya politerapi ile tedavi edilme durumu, MRG ve EEG bulguları karşılaştırılmıştır (Tablo 3).

Tedaviye yanıtlı ve tedaviye dirençli grupta hastalık süreleri normal dağılım göstermemiş ve bu nedenle Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Medyanlar sırasıyla 21,5 yıl (min.= 3 – maks.= 40) ve 23 yıl (min.= 7- maks.= 48) olarak hesaplanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,239$).

Tedaviye yanıtlı hasta grubunda jeneralize nöbet oranı %53,3 ($n = 16$) ve fokal başlangıçlı nöbet oranı %46,6 ($n = 14$), tedaviye dirençli hasta grubunda ise bu oranlar sırasıyla %23,3 ($n = 7$) ve %76,6 ($n = 23$) olup, dirençli grupta fokal başlangıçlı nöbet tipi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p = 0,033$).

MRG bulguları normal olanlar anormallik yok ve MRG'de yapısal lezyonu bulunanlar anormallik var şeklinde değerlendirilmiştir. Tedaviye yanıtlı grupta MRG normal olan hastaların oranı %90 ($n = 27$) iken tedaviye dirençli grupta bu oran %76,6 ($n = 23$) olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,299$). Tedaviye yanıtlı

grupta MRG anormalliği olan 3 hastanın (%10) 2'sinde MTS, 1'inde ise şizensefali izlenmiştir. Dirençli grupta ise MRG anormalliği olan 7 hasta (%23,3) olup bu hastaların 2'sinde MTS, 2'sinde FKD, 1'inde polimikrogri, 1'inde poreensefali ve 1'inde ise subependimal heterotopi şeklinde anormallikler izlenmiştir.

EEG bulguları incelendiğinde tedaviye yanıtı grupta normal EEG oranı %60 (n = 18), fokal EEG anomalisi oranı %13,3 (n = 4), jeneralize EEG anomalisi oranı %26,6 (n = 8) olarak hesaplanmıştır. Tedaviye dirençli grupta ise normal EEG oranı %63,3 (n = 19), fokal EEG anomalisi oranı %16,6 (n = 5), jeneralize EEG anomalisi oranı %20 (n = 6) olarak bulunmuştur. EEG bulguları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,809).

Hastaların monoterapi ve politerapi ile takipleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Tedaviye yanıtı epilepsi grubundaki hastalarda monoterapi oranı %66,6 (n = 20), politerapi oranı ise %33,3 (n = 10) iken tedaviye dirençli epilepsi grubunda monoterapi oranı %10 (n = 3) ve politerapi oranı %90 (n = 27) olarak hesaplanmıştır.

Tedavide kullanılan ANİ'ler açısından bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,182). Her iki grupta da en çok tercih edilen ilacın LEV olduğu dikkat çekmektedir (tedaviye yanıtı epilepsi hasta grubunda %60, tedaviye dirençli epilepsi hasta grubunda %70). Bunu tedaviye yanıtı epilepsi hasta grubunda VPA (%30), tedaviye dirençli grupta ise CBZ (%60) takip etmiştir. Politerapi ile takip edilenlerden %51,4'ünün (n = 19) ikili ANİ kombinasyonları ile, %43,2'sinin (n = 16) üçlü kombinasyonlar ile, %5,4'ünün (n = 2) ise dördü kombinasyonlar ile izlendiği kaydedilmiştir. Yine kombinasyonlarda en sık LEV (%78,4), ikinci sıklıkta ise CBZ (%59,5) kullanıldığı saptanmıştır.

Nöbet sıklıklarına göre hastalar 5 grupta değerlendirilmiştir:

1. Birçok yıl içerisinde 1 kez nöbet
2. Yılda 1-11 nöbet
3. Ayda 1-3 nöbet
4. Haftada 1-6 nöbet
5. Her gün nöbet

Çalışmamızda, her gün nöbet geçiren hasta bulunmamaktadır. Birçok yılda 1 kez nöbet geçiren 23 (%38,3) hasta olup bunların hepsi tedaviye yanıtı grupta yer almaktadır. Yılda 1-11 nöbet geçiren 8 (%13,3) hasta ve ayda 1-3 nöbet geçiren 19 (%31,6) hasta kaydedilmiştir. Haftada 1-6 nöbet geçiren ise 10 hasta (%16,7) bulunmakta olup bu hastaların tümü tedaviye dirençli grupta yer almaktadır.



Tablo 3 Tedaviye Yanıtlı ve Tedaviye Dirençli Gruplar Arasında Hastalığa Dair Özelliklerin Karşılaştırılması

		Tedaviye Duyarlı n=30	Tedaviye Dirençli n=30	p
Nöbet Tipi n (%)				0,033
	Jeneralize	16 (%53,3)	7 (%23,3)	
	Fokal			
	Başlangıçlı	14 (%46,6)	23 (%76,6)	
Tedavi n (%)				<0,001
	Monoterapi	20 (%66,6)	3 (%10)	
	Politerapi	10 (%33,3)	27 (%90)	
MRG Anormalliği n (%)				0,299
	Var	3 (%10)	7 (%23,3)	
	Yok	27 (%90)	23 (%76,6)	
EEG n (%)				0,809
	Normal	18 (%60)	19 (%63,3)	
	Fokal	4 (%13,3)	5 (%16,6)	
	Jeneralize	8 (%26,6)	6 (%20)	
Hastalık Süresi* yıl medyan (min-maks)		21,5 (3-40)	23 (7-48)	0,239
Hastaların Kullandığı ANİ n (%)				
	VPA	9 (%30)	10 (%33,3)	
	CBZ	7 (%23,3)	18 (%60)	
	OXC	1 (%3,3)	1 (%3,3)	
	LTG	4 (%13,3)	4 (%13,3)	
	LEV	18 (%60)	21 (%70)	
	PHT	0	1 (%3,3)	0,182
	PGB	0	1 (%3,3)	
	CLZ	1 (%3,3)	2 (%6,7)	
	TPM	1 (%3,3)	6 (%20)	
	LCM	0	8 (%26,7)	
	ZNS	0	4 (%13,3)	

*Mann-Whitney U Test, diğerleri Ki-Kare testi

4. 3. ÇALIŞMA POPULASYONUNUN LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Laboratuvar parametreleri ilk etapta hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. IL-1 düzeyleri hasta grubunda 62.21 ± 19.33 pg/mL, kontrol grubunda ise 27.46 ± 5.91 pg/mL ölçülmüştür. IL-6 düzeyleri hasta grubunda 278.19 ± 49.73 ng/L, kontrol grubunda ise 129.69 ± 17.79 ng/L olarak kaydedilmiştir. IL-8 düzeyleri hasta grubunda 352.55 ± 29.32 ng/L iken kontrol grubunda ise 235.91 ± 21.57 ng/L olarak not edilmiştir. IL-17 düzeyleri hasta grubunda 88.20 ± 26.36 ng/L, kontrol grubunda ise 37.17 ± 11.39 ng/L bulunmuştur. IL-18 düzeyleri hasta grubunda 29.93 ± 8.35 ng/L iken kontrol grubunda ise 14.08 ± 3.04 ng/L ölçülmüştür. Tüm IL seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (her biri için $p < 0,001$) (Tablo 4).

Tablo 4 Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ortalama $\pm$ Std. Sapma. Medyan (min-maks)	Ortalama $\pm$ Std. Sapma. Medyan (min-maks)	
IL-1 (pg/mL)	62.21 ± 19.33 61.83 (30.30-105.24)	27.46 ± 5.91 26.70 (11.07-38.37)	<0,001
IL-6 (ng/L)	278.19 ± 49.73 291.64 (204.66-381.77)	129.69 ± 17.79 129.07 (91.62-161.17)	<0,001
IL-8 (ng/L)	352.55 ± 29.32 355.89 (308.23-417.70)	235.91 ± 21.57 231.46 (210.65-299.57)	<0,001
IL-17* (ng/L)	88.20 ± 26.36 86.18 (44.26-143.91)	37.17 ± 11.39 36.48 (19.77-64.13)	<0,001
IL-18 (ng/L)	29.93 ± 8.35 27.04 (14.91-47.59)	14.08 ± 3.04 13.47 (7.62-19.86)	<0,001

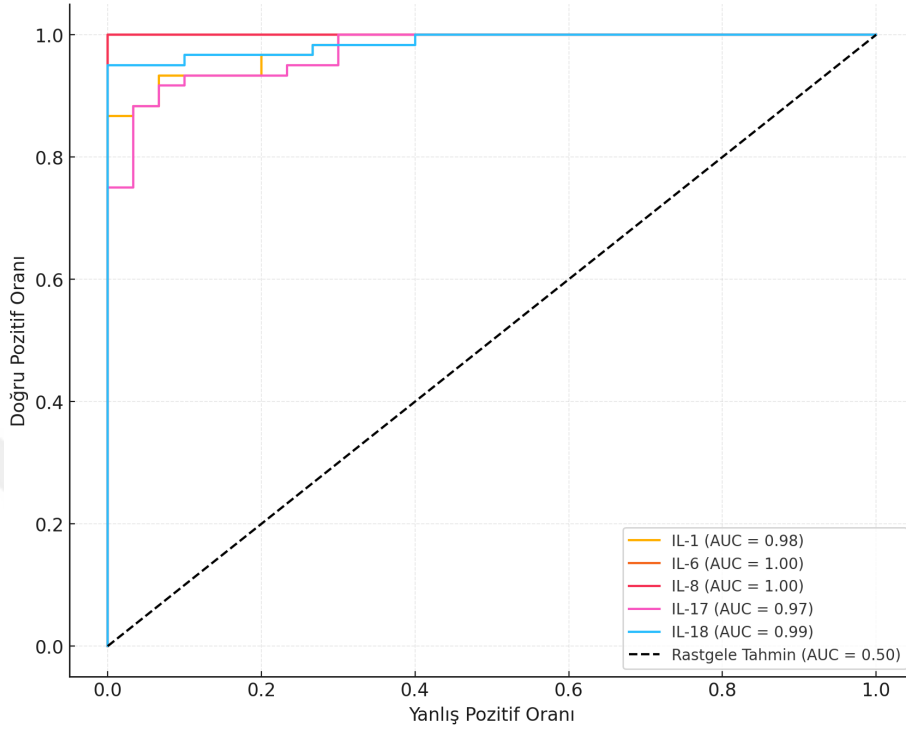
*Bağımsız Örneklem t-Testi, diğerleri: Mann-Whitney U Testi, IL: İnterlökin

IL-1 için AUC (Area Under the Curve – Eğri Altında Kalan Alan) değeri 0,99 (0,96-1) bulunmuştur ve p değeri <0,001'tir. IL-1 için belirlenen kesme değeri (cut-off) değeri 39,79 pg/mL'dir. Bu biyobelirtecın duyarlılığı %86, özğüllüğü %100, Pozitif Prediktif Değeri (PPD) %100, Negatif Prediktif Değeri (NPD) %78 olarak saptanmıştır. IL-6 için AUC değeri 1 (1-1) olarak belirlenmiş ve p değeri <0,001'tir. IL-6 için belirlenen kesme değeri 204,66 ng/L'dir. Hem duyarlılık hem de özğüllük %100 olarak saptanmıştır. Yine hem PPD hem de NPD %100 olarak kaydedilmiştir. IL-8 için AUC değeri 1 (1-1) olarak bulunmuş ve p değeri <0,001'tir. IL-8 için belirlenen kesme değeri 308,22 ng/L'dir. Hem duyarlılık hem de özğüllük %100 olarak saptanmıştır. PPD ve NPD değerlerinin ikisi de %100 olarak belirtilmiştir. IL-17 için AUC değeri 0,97 (0,95-1) olarak belirlenmiş ve p değeri <0,001'tir. IL-17 için belirlenen kesme değeri 57,06 ng/L'dir. Duyarlılığı %88, özğüllüğü %96, PPD %98 ve NPD de %80 olarak kaydedilmiştir. IL-18 için ise AUC değeri 0,99 (0,97-1) olarak saptanmış ve p değeri <0,001'tir. IL-18 için belirlenen kesme değeri 20 ng/L'dir. Duyarlılığı %95, özğüllüğü %100, PPD %100 ve NPD %90 olarak kaydedilmiştir (Tablo 5) (Şekil 4).

Tablo 5 Laboratuvar Parametrelerinin Epilepsi Hastaları ve Kontrol Grubu Ayrımı İçin Tahmin Performanslarının Değerlendirilmesi

	AUC (95)	Kesme Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)	P
IL-1	0,99 (0,96-1)	39,79 pg/mL	0,86	1	1	0,78	<0,005
IL-6	1 (1-1)	204,66 ng/L	1	1	1	1	<0,005
IL-8	1 (1-1)	308,22 ng/L	1	1	1	1	<0,005
IL-17	0,97 (0,95-1)	57,06 ng/L	0,88	0,96	0,98	0,8	<0,005
IL-18	0,99 (0,97-1)	20 ng/L	0,95	1	1	0,9	<0,005

PPD:Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer, AUC: Eğri altında kalan alan



Şekil 4 Laboratuvar Parametrelerinin Epilepsi Hastaları ve Kontrol Grubu Ayrımı İçin Tahmin Performanslarının Değerlendirilmesi

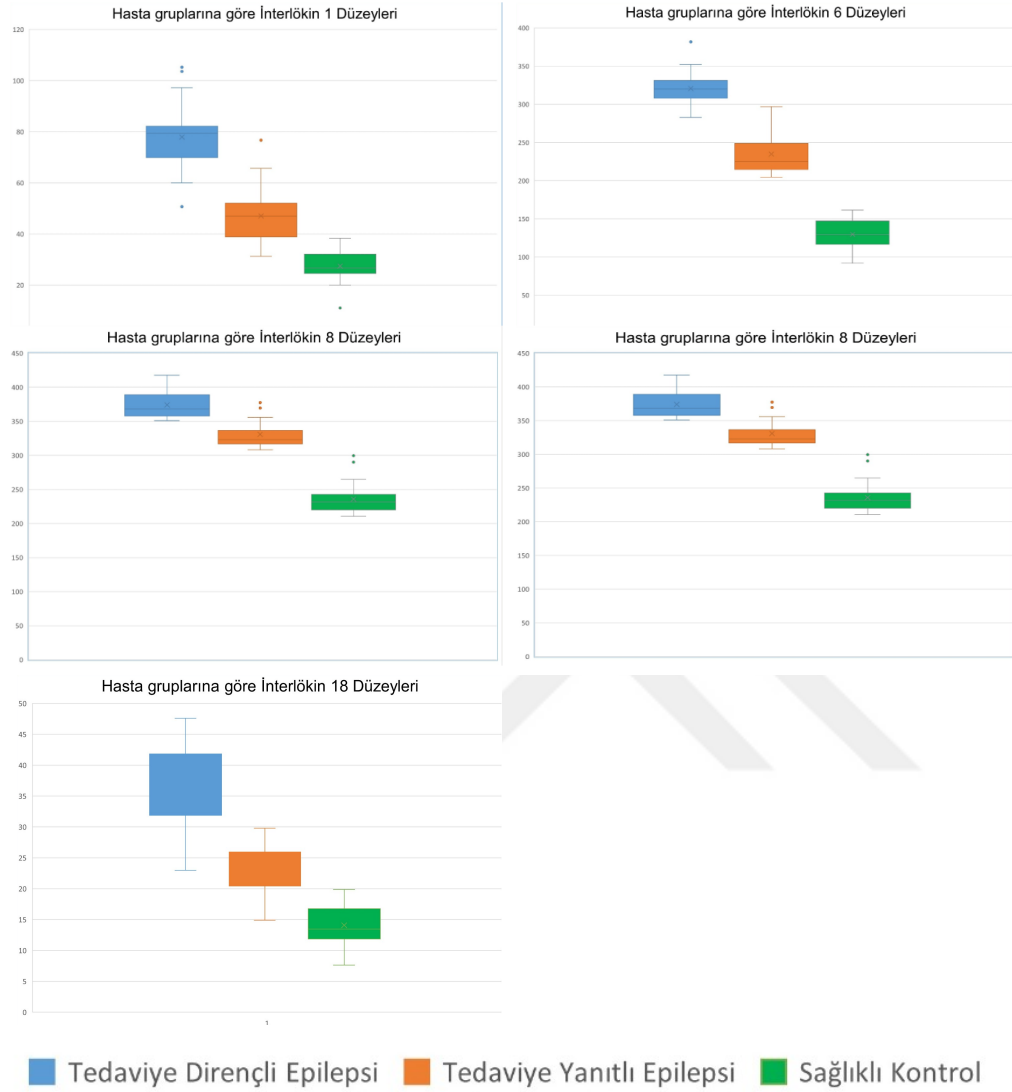
Laboratuvar parametreleri tedaviye yanıtı ve tedaviye dirençli epilepsi hastaları arasında karşılaştırılmıştır. Sonuçlara bakıldığında, tedaviye yanıtı grupta IL-1 seviyesi 46.49 ± 10.37 pg/mL iken tedaviye dirençli grupta 77.93 ± 11.90 pg/mL ölçülmüştür. IL-6 seviyeleri tedaviye yanıtı grupta 234.76 ± 25.96 ng/L, tedaviye dirençli grupta 321.62 ± 21.32 ng/L bulunmuştur. IL-8 seviyeleri tedaviye yanıtı grupta 330.93 ± 20.01 ng/L iken tedaviye dirençli grupta 374.18 ± 19.52 ng/L olarak kaydedilmiştir. IL-17 seviyeleri tedaviye yanıtı grupta 68.90 ± 18.95 ng/L, tedaviye dirençli grupta ise 107.51 ± 16.81 ng/L olarak not edilmiştir. Son olarak IL-18 seviyeleri tedaviye yanıtı grupta 23.33 ± 3.35 ng/L ve tedaviye dirençli grupta 36.54 ± 6.35 ng/L ölçülmüştür. Tüm IL seviyeleri tedaviye dirençli epilepsi hasta grubunda, tedaviye yanıtı epilepsi hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (her biri için $p < 0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6 Laboratuvar Parametrelerinin Tedaviye Yanıtlı Epilepsi ve Tedaviye Dirençli Epilepsi Hasta Grupları Arasında Karşılaştırılması

	Tedaviye Yanıtlı Grup	Tedaviye Dirençli Grup	p
	Ortalama $\pm$ Std. Sapma Medyan (min-maks)	Ortalama $\pm$ Std. Sapma. Medyan (min-maks)	
IL-1* (pg/mL)	46.49 $\pm$ 10.37 46.65 (30.30-76.70)	77.93 $\pm$ 11.90 79.47 (50.68-105.24)	<0,001
IL-6 (ng/L)	234.76 $\pm$ 25.96 224.75 (204.66-296.94)	321.62 $\pm$ 21.32 319.81 (283.00-381.77)	<0,001
IL-8 (ng/L)	330.93 $\pm$ 20.01 322.90 (308.23-377.63)	374.18 $\pm$ 19.52 368.08 (351.12-417.70)	<0,001
IL-17 (ng/L)	68.90 $\pm$ 18.95 65.99 (44.26-130.06)	107.51 $\pm$ 16.81 109.50 (81.54-143.91)	<0,001
IL-18* (ng/L)	23.33 $\pm$ 3.35 24.22 (14.91-29.79)	36.54 $\pm$ 6.35 35.91 (22.98-47.59)	<0,001

*Bağımsız Örneklem t-Testi, diğerleri: Mann-Whitney U Testi, IL: İnterlökin

Her interlökinin ayrı ayrı, 3 grup arasında (tedaviye yanıtlı epilepsi, tedaviye dirençli epilepsi ve sağlıklı kontrol) dağılım grafikleri hazırlanmıştır (Şekil 5).



Şekil 5 İnterlökin Düzeylerinin Tedaviye Dirençli Epilepsi, Tedaviye Yanıtlı Epilepsi ve Sağlıklı Kontrol Grubu Arasındaki Dağılımı

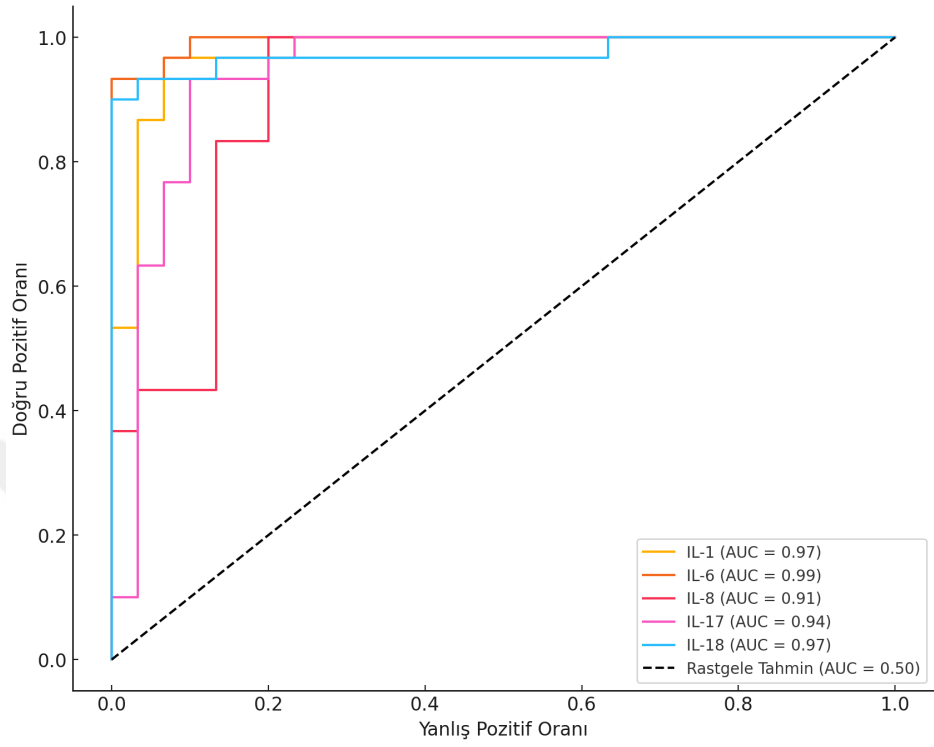
Laboratuvar parametrelerinin tahmin performansları tedaviye yanıtlı ve tedaviye dirençli epilepsi grupları arasında karşılaştırıldığında, IL-1 için AUC değeri 0,97 (0,94-1) ve p değeri <0,001'dir. IL-1 için kesme değeri 60,02 pg/mL'dir. Bu biyobelirtecın duyarlılığı %97, özgüllüğü ise %93 olarak hesaplanmıştır. PPD %94, NPD ise %97 olarak

belirtilmiştir. IL-6 için AUC değeri 0,99 (0,98-1) olarak bulunmuştur ve $p < 0,001$ 'dir. IL-6 için belirlenen kesme değeri ise 297,13 ng/L'dir. Duyarlılık bu biyobelirteç için %93, özgüllük ise %100 olarak belirlenmiştir. PPD %100 iken NPD %94 olarak saptanmıştır. IL-8 için belirtilen AUC değeri 0,91 (0,83-0,99) ve p değeri $< 0,001$ 'dir. IL-8 için kesme değeri ise 351,12 ng/L olarak kaydedilmiştir. Duyarlılığı %100 olarak hesaplanan bu biyobelirtecin özgüllüğü %80'dir. PPD %83 ve NPD %96 olarak saptanmıştır. IL-17 için AUC değeri 0,94 (0,88-1) bulunmuştur ve $p > 0,001$ 'dir. IL-17 için kesme değeri 85,25 ng/L olarak belirlenmiştir. Bu biyobelirtecin duyarlılığı %93, özgüllüğü %90, PPD %90, NPD ise %93 olarak kaydedilmiştir. Son olarak IL-18 için bulunan AUC değeri 0,97 (0,93-1) ve $p > 0,001$ 'dir. IL-18 için kesme değeri 30,28 ng/L olarak belirlenmiştir. Duyarlılık %90 ve özgüllük %100 olarak kaydedilmiştir. Bu biyobelirteç için PPD %100 ve NPD %88 olarak saptanmıştır (Tablo 7) (Şekil 6).

Tablo 7 Laboratuvar Parametrelerinin Tedaviye Yanıtlı Epilepsi ve Tedaviye Dirençli Epilepsi Hasta Grubu Ayrımı İçin Tahmin Performanslarının Değerlendirilmesi

	AUC (95)	Kesme Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)	p
IL-1	0,97 (0,94-1)	60,02 pg/mL	0,97	0,93	0,94	0,97	$< 0,001$
IL-6	0,99 (0,98-1)	297,13 ng/L	0,93	1	1	0,94	$< 0,001$
IL-8	0,91 (0,83-0,99)	351,12 ng/L	1	0,8	0,83	0,96	$< 0,001$
IL-17	0,94 (0,88-1)	85,25 ng/L	0,93	0,9	0,9	0,93	$< 0,001$
IL-18	0,97 (0,93-1)	30,28 ng/L	0,9	1	1	0,88	$< 0,001$

PPD:Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer, AUC: Eğri altında kalan alan



Şekil 6 Laboratuvar Parametrelerinin Tedaviye Yanıtlı Epilepsi ve Tedaviye Dirençli Epilepsi Hasta Grubu Ayrımı İçin Tahmin Performanslarının Değerlendirilmesi

Hastalık süreleri ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde hastalık süresi arttıkça IL-6 değerlerinin arttığı görülmüştür. Bu korelasyona ait Spearman korelasyon katsayısı (r) 0,26 p değeri ise 0,04 olarak bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8 Hastalık Süresi İle Laboratuvar Parametreleri Arasında Korelasyon Değerlendirmesi

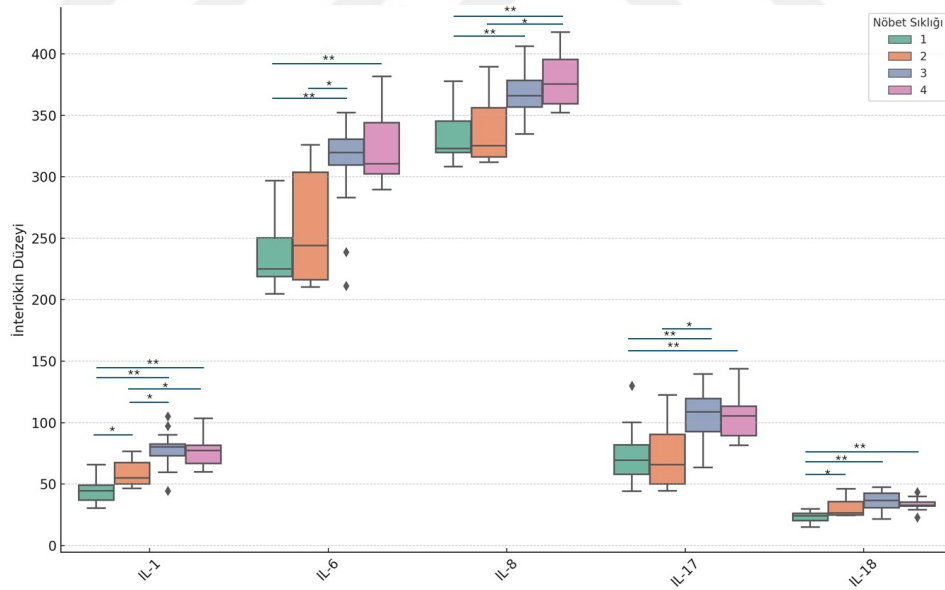
İnterlökin	r	p
IL-1	0.12	0,36
IL-6	0.26	0,04
IL-8	0.11	0,41
IL-17	0.12	0,37
IL-18	0.05	0,7

IL: İnterlökin, r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Çalışmamızda her gün nöbet geçiren hasta bulunmamaktadır. İnterlökin düzeyleri ayrı ayrı, 4 nöbet sıklığı grubunda incelenmiştir. Jonckheere-Terpstra testi, sıralı alternatifler için yapılan analizde, nöbet sıklığı arttıkça (1-2-3-4) interlökin düzeylerinin medyanında istatistiksel olarak anlamlı bir artış eğilimi olduğunu göstermiştir. IL-1 için: TJT=1090.00, z=6.09, p<0.001; IL-6 için TJT=1020.00, z=5.15, p<0.001; IL-8 için TJT=981.00, z=4,63, p<0.001; IL-17 için TJT=976.00, z=4.56, p<0.001; IL-18 için TJT=1001.00, z=4.89, p<0.001 olarak saptanmıştır (Tablo 9). Jonckheere-Terpstra testi sonrası yapılan post-hoc analizlerde, IL-1 için yalnızca 3. ve 4. nöbet sıklığı grubu arasındaki farkın anlamlı olmadığı (p>0.05), diğer tüm gruplar arasındaki farkların anlamlı olduğu (p<0.05) tespit edilmiştir. Genel eğilime bakıldığında post-hoc analizde herhangi bir interlökinin 3. ve 4. grubu ayıramadığı görülmüştür. IL-1 düzeyi bu iki grup harici gruplar arasındaki farkı diğer interlökinlerden daha iyi saptadığı görülmüştür (Şekil 7).

Tablo 9 İnterlökinlerin Nöbet Sıklığı Gruplarına Göre Yapılmış Jonckheere-Terpstra Testi

	Ortalama (ss)				TJT	z	p
	1	2	3	4			
IL-1 (pg/mL)	43,87 (8,83)	59,02 (11,79)	78,2 (13,14)	76,55 (12,99)	1090	6,09	<0,001
IL-6 (ng/L)	237,56 (27,23)	258,46 (48,81)	312,04 (35,12)	323,09 (29,19)	1020	5,15	<0,001
IL-8 (ng/L)	332,93 (21,85)	338,33 (29,17)	368,03 (18,89)	379,62 (24,67)	981	4,63	<0,001
IL-17 (ng/L)	71,51 (19,55)	72,2 (27,55)	106,35 (19,22)	104,88 (18,57)	976	4,56	<0,001
IL-18 (ng/L)	22,93 (3,65)	30,99 (8,51)	36,07 (7,65)	33,5 (5,58)	1001	4,89	<0,001



5. TARTIŞMA

İnterlöklerin epilepside olası biyobelirteç olma ve tedaviye yanıtı ve dirençli epilepsiyi ayırma özelliğinin araştırılması ve epilepsi hastalarının özellikleri ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla hazırlanan bu çalışmada IL-1, 6, 8, 17 ve 18 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla epilepsi hasta grubunda ve tedaviye yanıtı epilepsi hasta grubuna kıyasla tedaviye dirençli epilepsi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.

5. 1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK DEĞİŞKENLERE AİT VERİLERİN TARTIŞILMASI

Çalışmamıza 30 tedaviye yanıtı epilepsi, 30 tedaviye dirençli epilepsi hastası ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 90 kişi alınmıştır.

Epilepsi hastaları ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine tedaviye yanıtı ve tedaviye dirençli epilepsi hasta grupları arasında da yaş ve cinsiyet bağlamında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Literatürde, vücudu herhangi bir şekilde tehdit eden çeşitli uyaranlara verilen immün cevabın ve dolayısıyla bu immün cevapta yer alan sitokinlerin, yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterebildiklerine dair bilgiler bulunmaktadır [108-111]. Çalışmamızda hem epilepsi hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında hem de tedaviye yanıtı ve dirençli epilepsi hasta grupları arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmaması, sonuçların daha objektif değerlendirilebilmesine olanak tanımıştır.

Hastalık klinik özelliklerine bakıldığında, çalışmamızda, hastalık süreleri (epilepsi tanı anından çalışma anına kadar olan süre), MRG ve EEG bulguları açısından tedaviye yanıtı ve tedaviye dirençli grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Monoterapi ve politerapi ile tedavi incelendiğinde beklenildiği üzere çalışmamızda da tedaviye yanıtı gruba göre tedaviye dirençli grupta politerapi ile tedavi edilme istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [7]. Nöbet tipi

açısından tedaviye yanıtı ve tedaviye dirençli epilepsi hasta grubu karşılaştırmalı değerlendirildiğinde, tedaviye dirençli epilepsi grubunda fokal başlangıçlı nöbet tipi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek görülmektedir.

5. 2. İNTERLÖKİN-1, 6, 8, 17, 18 VE EPİLEPSİ

Enflamatuvar yanıtın mediyatörleri olarak bilinen sitokinler, bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivasyonu, büyümesi ve gelişmesinde düzenleyici görev alan çözünebilir proteinlerdir. Nöbetler ile sitokin arasındaki ilişki hala tam olarak anlaşılamamıştır [112]. Sitokinlerin düzensiz ve aşırı salgılanmasının nörodejenerasyona yol açarak nöbetleri tetikleyebileceği düşünülmektedir [113]. Nöbetler ile beyin dokusunda seviyelerinin artmasının gösterilmesiyle ise nöbetlerin denovo sitokin sentezine yol açabileceği de gösterilmiştir [114].

Bir metaanaliz çalışmasında 2016 yılında, 66 makale değerlendirilmiş, IL-1 β ve IL-6'nın epilepside en çok çalışılan sitokinler olduğu belirtilmiştir [115]. Ye Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ek olarak IL-17, Pernhorst ve arkadaşları ise IL-8'e dikkat çekmiştir [116]. Çalışmamıza IL-1 ailesinin görece yeni tanımlanmış elemanlarından olan IL-18'i de eklenerek, IL-1, 6, 8, 17 ve 18 olarak toplamda 5 sitokinin interiktal dönemde düzeyleri araştırılmıştır.

Rijkers ve arkadaşları tarafından hazırlanan derlemede, herhangi bir şekilde nöronal hasar oluşturularak nöbet indüklenen deneysel hayvan modelleri incelenmiş ve çoğunda IL-1 β ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir [91]. Hayvan deneylerinden elde edilen veriler IL-1 β 'nın, kainik asit ile indüklenen nöbetlerin süresini uzatıp buna bağlı gelişen nöronal hasarı arttırdığını ve yine verilerin büyük çoğunluğu yüksek IL-1 düzeylerinin epileptojenik potansiyellerini göstermektedir [10, 79, 117]. Öte yandan IL-1'in antikonvülzan mekanizması olabileceğine dair hayvan modelleri de vardır fakat bunlar küçük bir kısmını oluşturmaktadır [118]. Histopatolojik çalışmalar içerisinde de epileptik beyin dokusunda IL-1 ailesine ait belirteçler gösterilmiştir [119]. Çoğu klinik çalışmada da IL-1 seviyeleri epilepsi ile ilişkili bulunmuştur [10]. Ülkemizden Uludağ ve arkadaşları tarafından yapılan ve 23 epilepsi hastasının dahil edildiği bir çalışmada IL-1 β seviyeleri normal popülasyona göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur

[120]. Bizim çalışmamızda da literatürün çoğunluğuna uygun şekilde IL-1 seviyeleri epilepsi hastalarında, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Deneyssel hayvan modellerine bakıldığında IL-6 seviyeleri ve epilepsi arasındaki ilişkiye dair çoğunlukla IL-6'nın nörotoksik ve prokonvülzan olduğuna dair sonuçlar bildirilmiştir [10]. Bunun yanında çelişkili sonuçlar da vardır. Kalueff ve arkadaşlarının yaptığı intranazal IL-6 uygulanan sıçanlarda nöbet şiddetinin arttığı gösterilmiştir [121]. Başka bir hayvan çalışmasında ise IL-6'nın adenozein reseptörlerinin aktivasyonu ile sıçanlarda hipertermi ile indüklenen nöbetin süresini azalttığı ortaya konmuştur [122]. IL-6 seviyeleri klinik çalışmalarda kontrol grubuna göre epilepsi hastalarında yüksek olarak saptanmıştır [120, 123, 124]. Ezer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da IL-6 seviyeleri jeneralize epilepsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur [125]. Uludağ ve arkadaşları tarafından interlökin seviyelerine nöbetlerin etkisini araştırmak üzere tasarlanan bir çalışmada ise nöbet sonrası 12. saatte bakılan IL-6 seviyelerinin bazale göre anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir. [120]. Çalışmamıza nöbetlerin interlökin seviyelerinde neden olabilecekleri akut etki nedeni ile son 72 saatte nöbeti olanlar dahil edilmemiştir. IL-6 seviyeleri de yine literatüre uygun olarak epilepsi hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek kaydedilmiştir ($p<0,001$).

BOS IL-17 seviyelerinin Multipl Skleroz hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırıldığı bir çalışmada, IL-17 seviyelerinin glutamat seviyeleri ile korele olduğu gözlenmiştir [126]. Ayrıca hem hayvan deneyleri, hem histopatolojik çalışmaların gösterdiği verilerle IL-17'nin astrosit ve mikrogliada nitrik oksit sentezini uyardığını bilmekteyiz [127, 128]. Nitrik oksitin glutamat sentezini uyarması ve glutamatın da eksitotoksisiteye neden olması, IL-17'nin epilepside rolü olabileceğini düşündürmektedir [129]. He ve arkadaşlarının 24 temporal lob epilepsili hastanın cerrahi örnekleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, IL-17 nin hem mRNA hem protein düzeylerinin epilepsili hasta grubunda otopsilerden elde edilen kontrol grubu örneklerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [130]. Mao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da yine epilepsi hastalarında interiktal IL-17A seviyeleri ve bunun yanında IL-6 seviyeleri de kontrol

grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur [103]. IL-17'nin nörotrofik faktörler salgılayarak nöronları koruyucu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar olsa da bu faktörlerin epileptogenezde zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir [131, 132]. Bizim çalışmamızda da IL-17 seviyeleri literatüre uygun şekilde epilepsi hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Öte yandan, Alvim ve arkadaşlarının, 446 epilepsi hastası ve 166 sağlıklı kontrolü dahil ettiği ve çeşitli sitokin seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada IL-1 seviyeleri iki grup arasında benzer iken, IL-6 ve IL-17 seviyeleri epilepsi hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur [133]. Yine IL-1 β seviyeleri bir çalışmada epilepsi hasta grubu ve kontrol grubu arasında benzer olarak kaydedilmiştir [134]. Nowak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise epilepsi hastalarında IL-6 seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken, IL-1 β seviyelerinin benzer olduğu belirtilmiştir [135]. Bu çelişkili sonuçların literatürde bulunması da bizim çalışmamız gibi çalışmaların yapılmasının faydalı olabileceğini göstermektedir.

IL-8'e dair veriler daha sınırlıdır. Birkaç çalışmada CXCL8/IL-8 ve epilepsi arasındaki potansiyel ilişki meziyal temporal lob epilepsili hastaların beyin dokularında mikroglia ve astrositlerde kemokin ekspresyonunun artması şeklinde gösterilmiştir [116, 136]. Gallentine ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada febril konvülsiyon ile başvuran çocuk hastalarda status epileptikus sonrası alınan kan örneklerinde diğer ateşli çocuk hastalara göre IL-8 seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir [137]. Burada nöbetin sitokin seviyeleri üzerindeki akut etkisi nedeni ile bir farklılık olabileceği düşünülebilir. Pollard ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise IL-8 seviyelerinin epilepsi hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekliği kaydedilmiştir [138]. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde epilepsi hastalarında IL-8 seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

IL-18, IL-1 ailesine ait görece yeni keşfedilmiş bir sitokindir [87]. Daha önce enfeksiyöz, otoimmün ve kardiyovasküler hastalıklarda çalışılmış olup MS ve Alzheimer Hastalığı'nda da seviyelerinin yükseldiği belirtilmiştir [139-142]. IL-18 ve epilepsi arasındaki ilişki ile ilgili literatürde hayvan deneylerinden gelen veriler çelişkilidir. Ryu ve arkadaşlarının status epileptikus oluşturulan sıçan modelleri ile yaptıkları bir çalışmada

IL-18'in nöronları koruyucu etkisinden bahsedilmiştir [143]. Tzeng ve arkadaşları IL-18 enjeksiyonu ile Alzheimer fare modellerinde eksitator sinaptik iletimin azaldığını göstermiştir [144]. Hipoksik-iskemik fare modellerinde ise IL-18'in nörodejenerasyona sebebiyet verebileceği gösterilmiştir [145]. Mochol ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan 119 epilepsi hastası ve 80 sağlıklı kontrolü içeren çalışmada ilk kez IL-18 ve IL-18 bağlayıcı protein (IL-18BP) seviyelerinin epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olduğu kaydedilmiştir [146]. Çalışmamıza bakıldığında IL-18 seviyeleri, sınırlı literatürü destekleyici şekilde epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Epilepsi hastalığında tanının doğruluğundan ve ilaç başlanması gerekliliğinden emin olunduktan sonra ilk basamak tedaviyi ANİ oluşturmaktadır [3]. Prognozu genel olarak iyidir, %55-68 hastada uzun süreli remisyonlar görülmektedir. [147]. Fakat yeni geliştirilen ANİ'lere rağmen epilepsi hastalarında tedaviye direnç bir problemidir, hastaların %30'dan fazlasında geliştiği bilinmektedir [7]. Bunun nedeni olarak günümüzde kullanılan tüm ANİ'lerin semptomatik tedavi amaçlı olup, epileptogenez üzerine etkili olmaması düşünülebilir. Kontrol edilemeyen nöbetler ile birlikte epilepsi hastalarında morbidite ve mortalite artmaktadır [6]. Bu nedenle epilepside tedaviye direnç mekanizmaları çalışılmış ve üzerine bir çok hipotez öne sürülmüş olup sürecin multifaktöriyel bir zeminde geliştiği düşünülmüştür [61]. Nöroenflamasyon, tedaviye direnç mekanizmalarında dikkat çekmektedir. Nöroenflamasyonun, tedaviye dirençli epilepside KBB yapısını bozduğu ve Pgp ekspresyonunu arttırdığı düşünülmektedir [8]. Fakat enflamasyonun tedaviye dirençteki rolü üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. IL-1 ve IL-6 bu konuda en çok çalışılmış sitokinler arasındadır.

Pedre ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, epilepsi cerrahisi yapılan tedaviye dirençli hastalardan cerrahi öncesi, cerrahi sonrası birinci ve ikinci sene olmak üzere IL-1 β ve IL-6 seviyelerine bakılmıştır. Çalışmanın sonuçlarında tedaviye dirençli hastalarda enflamatuvar ve apoptotik süreçlerin varlığı gösterilmiştir. Ayrıca cerrahi sonrası çoğu hastada nöbetsizliğe ulaşılmış ve nöbetsizlik periyodu sonrası bakılan IL-1 β ve IL-6 seviyeleri cerrahi öncesine göre düşük saptanmıştır, bu sonuçlar nöbetlerin inflamasyon sürecini tetiklediği şeklinde yorumlanmıştır [148].

Zhang ve arkadaşları tarafından 30 tedaviye yanıtı, 30 tedaviye dirençli ve 29 sağlıklı kontrol ile çeşitli sitokin seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada, IL-1 β seviyelerinin tedaviye dirençli ve yanıtı grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılığı olmadığı, fakat IL-17 seviyelerinin tedaviye dirençli grupta tedaviye yanıtı gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir [149]. Ouedraogo ve arkadaşları ise tedaviye dirençli epilepsi hasta grubunda tedaviye yanıtı gruba göre IL-6 seviyelerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir, ancak IL-1 β ve IL-17A seviyeleri iki grupta benzer kaydedilmiştir. Aynı çalışmada içerisinde IL-17A'nın da bulunduğu proenflamatuvar sitokin ekspresyonu yapan CD4+ T hücrelerin tedaviye dirençli grubun serum örneklerinde tedaviye yanıtı gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [150]. Sınırlı sayıdaki bu literatüre uygun olarak bizim çalışmamızda IL-1, IL-6 ve IL-17 seviyeleri iki grup arasında karşılaştırıldığında tedaviye dirençli grupta tedaviye yanıtı gruptan daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

IL-8'in BOS düzeylerinin tedaviye dirençli epilepsi hastalarında yükselme eğiliminde olduğu gösterilmiş ve bu IL-8'in epileptogenezde ve tedaviye dirençte potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür [151]. Tedaviye dirençli 25, tedaviye yanıtı 22 epilepsi hastası ve 25 sağlıklı kontrolün alındığı bir çalışmada ise IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, ve IL 18'in de içinde bulunduğu birçok sitokin kan seviyeleri araştırılmıştır. Sadece IL-8'in seviyesi epilepsi hastalarında sağlıklı kontrole göre yüksek saptanmış ve sitokinlerin her birinin seviyesi tedaviye dirençli ve yanıtı epilepsi grupları arasında karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur [152]. Çalışmamızda ise IL-8 ve IL-18 seviyeleri tedaviye dirençli grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek kaydedilmiştir (her iki interlök için de $p<0,001$).

İnterlök seviyeleri ve nöbet sıklığı arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç çalışma yapılmıştır. Ishikawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, IL-6 seviyeleri günlük jeneralize başlangıçlı motor nöbeti olan hastalarda aralıklı nöbeti olan hastalara göre yüksek bulunmuştur [153]. Pernhorst ve arkadaşları IL-18 seviyelerinin nöbet sıklığıyla korele olduğunu bildirmişlerdir [116]. Öte yandan bu sitokinin Mochol ve arkadaşları tarafından incelendiği bir çalışmada son 6 ayda nöbet olup olmaması ile interlök seviyeleri arasındaki ilişkiye bakılmış ve herhangi bir ilişki saptanmamıştır [146]. Mao ve

arkadaşlarının bir çalışmasında ise IL-17A seviyelerinin nöbet sıklığı ile korele olduğu gösterilmiştir [103]. Yine IL-17'nin nöbet sıklığı ile olan pozitif korelasyonu, 2024 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sunulmuştur [149]. Bu literatür ışığında çalıştığımız sitokinlerin nöbet sıklığı ile olan ilişkisi de incelenmiştir. Nöbet sıklığını 4 grup üzerinden değerlendirdiğimiz çalışmamızda, nöbet sıklığı arttıkça (1. gruptan 4. gruba gidildikçe) interlökin düzeylerinin artma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber, IL-1 seviyelerinin çalışılan diğer interlökinlere göre nöbet sıklığını daha çok yansıttığı saptanmıştır.

5. 3. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın en büyük kısıtlılıkları hasta sayımızın az olması, IL değerlerinin sadece tek bir zaman aralığında ve sadece serumda incelenmiş olmasıdır. Tedavide kullanılan ANİ'ler açısından oldukça heterojen bir grup olması kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Serum interlökin seviyeleri direkt olarak, SSS'ndeki interlökin seviyelerini göstermemektedir ve bu da bir kısıtlılık olarak düşünülebilir. Yine bazı interlökinlerde yağ dokusu gibi kaynaklar gösterilmesi, glukoz ve kolesterol gibi metabolik parametrelerin interlökin düzeylerini etkileyebileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Bu parametreler açısından örneklemin homojenitesi hakkında bir yorum yapılamamaktadır.

ANİ öncesi ve belirli bir süre düzenli ANİ kullanımı sonrası bu moleküllerin çalışılması ve farklı ANİ grupları, nöbet tipleri ve yapısal etiyolojilere göre alt grup analizleri yapılabilecek kadar büyük bir örneklemin elde edilmesinin bu gibi çalışmaların kalitesini arttırabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Mevcut çalışmada IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 ve IL-18 sitokinlerinin sağlıklı kontrol, tedaviye yanıtı epilepsi ve tedaviye dirençli epilepsi hasta gruplarındaki seviyeleri karşılaştırılmıştır. Çalışılan bütün sitokin seviyeleri epilepsi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre ve tedaviye dirençli hasta grubunda tedaviye yanıtı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Ayrıca yine IL-1 başta olmak üzere çalışılan bütün moleküllerin nöbet sıklığı ile pozitif korelasyonu söz konusudur. Bu verilerle çalışılan proenflamatuvar sitokinlerin epileptogenez ve epilepside tedaviye dirençte rolü olabileceği düşünülmüştür. İncelenen bu moleküllerin epilepside biyobelirteç olarak kullanılabileceği ve özellikle tedaviye dirençli epilepsi hastalarında cerrahi gibi invaziv tedavilerden önce epileptogeneze yönelik denenebilecek yeni non-invaziv tedavi seçeneklerinin gündeme gelebileceği konusunda bu çalışmamızın sonuçları umut vadetmektedir. Yapılacak daha yüksek hasta sayılı ve ideal olarak daha homojen hasta grupları ile olan çalışmalar ile birlikte bu yolun önü daha da açılacaktır.

KAYNAKLAR

1. GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(4):357-375. doi:10.1016/S1474-4422(18)30454-X.
2. Devinsky O, Spruill T, Thurman D, Friedman D. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality. *Neurology.* 2016;86(8):779-786. doi:10.1212/WNL.0000000000002253.
3. Öge E, Baykan B, Bilgiç B. Epilepsi. In: *Nöroloji*. Vol 4. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.; 2021:384-449.
4. Laryushkin DP, Maiorov SA, Zinchenko VP, Mal'tseva VN, Gaidin SG, Kosenkov AM. Of the Mechanisms of Paroxysmal Depolarization Shifts: Generation and Maintenance of Bicuculline-Induced Paroxysmal Activity in Rat Hippocampal Cell Cultures. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13). doi:10.3390/ijms241310991.
5. Dwivedi R, Tiwari P, Pahuja M, Dada R, Tripathi M. Anti-seizure medications and quality of life in person with epilepsy. *Heliyon.* 2022;8(10). doi:10.1016/j.heliyon.2022.e11073.
6. Campos-Bedolla P, Feria-Romero I, Orozco-Suárez S. Factors not considered in the study of drug-resistant epilepsy: Drug-resistant epilepsy: Assessment of neuroinflammation. *Epilepsia Open.* 2022;7(S1):S68-S80. doi:10.1002/epi4.12590.
7. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
8. Bazhanova ED, Kozlov AA, Litovchenko AV. Mechanisms of Drug Resistance in the Pathogenesis of Epilepsy: Role of Neuroinflammation. A Literature Review. *Brain Sci.* 2021;11. doi:10.3390/brainsci11050663.

9. Sanz P, Rubio T, Garcia-Gimeno MA. Neuroinflammation and Epilepsy: From Pathophysiology to Therapies Based on Repurposing Drugs. *Int J Mol Sci.* 2024;25(8). doi:10.3390/ijms25084161.
10. Li G, Bauer S, Nowak M, Norwood B, Trackenberg B, Rosenow F, et al. Cytokines and epilepsy. *Seizure.* 2011;20(3):249-256. doi:10.1016/j.seizure.2010.12.005.
11. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav.* 2010;17(1):103-108. doi:10.1016/j.yebeh.2009.
12. Kaculini CM, Tate-Looney AJ, Seifi A. The History of Epilepsy: From Ancient Mystery to Modern Misconception. *Cureus.* 2021;13(3):e13953. doi:10.7759/cureus.13953.
13. Jackson JH. Lectures on the Diagnosis of Epilepsy. *Br Med J.* 1879;1(943):109-12. doi:10.1136/bmj.1.943.109.
14. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/epi.12550.
15. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet.* 2012;380(9859):2197-2223. doi:10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
16. De Bittencourt PRM, Adamolekun B, Bharucha N, Carpio A, Cossio OH, Danesi MA, et al. Epilepsy in the Tropics: I. Epidemiology, Socioeconomic Risk Factors, and Etiology. *Epilepsia.* 1996;37(11):1121-1127. doi:10.1111/j.1528-1157.1996.tb01035.x.
17. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim D, et al. Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology.* 2017;88(3):296-303. doi:10.1212/WNL.0000000000003509.
18. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61(5):433-443. doi:10.1136/jnnp.61.5.433.

19. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity—The worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(7):958-962. doi:10.1111/epi.12605.
20. Aziz H, Güvener A, Akhtar SW, Hasan KZ. Comparative Epidemiology of Epilepsy in Pakistan and Turkey: Population-Based Studies Using Identical Protocols. *Epilepsia*. 1997;38(6):716-722. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb01242.x.
21. Velioglu SK, Bakirdemir M, Can G, Topbas M. Prevalence of epilepsy in northeast Turkey. *Epileptic Disord*. 2010;12(1):22-37. doi:10.1684/epd.2010.0298.
22. Karaagaç N, Yeni SN, Senocak M, Bozluolçay M, Savrun FK, Ozdemir H et al. Prevalence of Epilepsy in Silivri, a Rural Area of Turkey. *Epilepsia*. 1999;40(5):637-642. doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb05567.x.
23. Balal M, Demir T, Aslan K, Bozdemir H. Adana İl Merkezinde Epilepsi Prevalansı ve Sosyodemografik Faktörlerle İlişkisi. *Turk J Fam Med Prim Care*. 2017;11(1):20-28. doi:10.15511/tjtfp.23.00264.
24. Keezer MR, Bell GS, Neligan A, Novy J, Sander JW. Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. *Neurology*. 2016;86(8):704-712. doi:10.1212/WNL.0000000000002390.
25. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: Assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014;55(10):1479-1485. doi:10.1111/epi.12666.
26. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709.
27. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530. doi:10.1111/epi.13670.

28. Engel Jr. J. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x.
29. Rosenow F, Klein KM, Hamer HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(4):425-444. doi:10.1586/14737175.2015.1025382.
30. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
31. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2147-2153. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x.
32. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2015;56(7):1071-1080. doi:10.1111/epi.13020.
33. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):304-316. doi:10.1016/S1474-4422(15)00250-1.
34. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, Mefford HC, Bayly MA, Bellows S, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet*. 2009;18(19):3626-3631. doi:10.1093/hmg/ddp311.
35. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K, Trouillard O, et al. Correction: Sporadic Infantile Epileptic Encephalopathy Caused by Mutations in PCDH19 Resembles Dravet Syndrome but Mainly Affects Females. *PLOS Genet*. 2009;5(2):e1000381. doi:10.1371/annotation/314060d5-06da-46e0-b9e4-57194e8ece3a.

36. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, McMahon JM, O'Roak BJ, Cook J, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet.* 2013;45(7):825-830. doi:10.1038/ng.2646.
37. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol (Berl).* 2016;131(2):211-234. doi:10.1007/s00401-015-1481-5.
38. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(7):380-390. doi:10.1038/nrneurol.2012.99.
39. Pitkänen A, Engel J Jr. Past and Present Definitions of Epileptogenesis and Its Biomarkers. *Neurotherapeutics.* 2014;11(2):231-241. doi:10.1007/s13311-014-0257-2.
40. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, 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(4):470-472. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
41. Pitkänen A, Nodde-Ekane XE, Lapinlampi N, Puhakka N. Epilepsy biomarkers – Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiol Dis.* 2019;123:42-58. doi:10.1016/j.nbd.2018.05.007.
42. Nissinen J, Halonen T, Koivisto E, Pitkänen A. A new model of chronic temporal lobe epilepsy induced by electrical stimulation of the amygdala in rat. *Epilepsy Res.* 2000;38(2):177-205. doi:10.1016/S0920-1211(99)00088-1.
43. Williams PA, White AM, Clark S, Ferraro DJ, Swiercz W, Staley KJ, et al. Development of Spontaneous Recurrent Seizures after Kainate-Induced Status Epilepticus. *J Neurosci.* 2009;29(7):2103-2112. doi:10.1523/JNEUROSCI.0980-08.2009.
44. Kadam SD, White AM, Staley KJ, Dudek FE. Continuous Electroencephalographic Monitoring with Radio-Telemetry in a Rat Model of Perinatal Hypoxia–Ischemia Reveals Progressive Post-Stroke Epilepsy. *J Neurosci.* 2010;30(1):404-415. doi:10.1523/JNEUROSCI.4093-09.2010.

45. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019;393(10172):689-701. doi:10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
46. Müller-Putz GR. Electroencephalography. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier. 2020;168:249-262. doi:10.1016/B978-0-444-63934-9.00018-4.
47. Cascino GD. Video-EEG Monitoring in Adults. *Epilepsia*. 2002;43(s3):80-93. doi:10.1046/j.1528-1157.43.s.3.14.x.
48. Baxendale S. Neuropsychological assessment in epilepsy. *Pract Neurol*. 2018;18(1):43-48. doi:10.1136/practneurol-2017-001827.
49. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019;60(6):1054-1068. doi:10.1111/epi.15612.
50. Blümcke I. Neuropathology of focal epilepsies: A critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15(1):34-39. doi:10.1016/j.yebeh.2009.02.033.
51. Sidhu MK, Duncan JS, Sander JW. Neuroimaging in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(4):371-378. doi:10.1097/WCO.0000000000000568.
52. Perucca E, French JA, Aljandeel G, et al. Which terms should be used to describe medications used in the treatment of seizure disorders? An ILAE position paper. *Epilepsia*. 2024;65(3):533-541. doi:10.1111/epi.17877.
53. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A, Barker EL. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*. 2020;72(3):606-638. doi:10.1124/pr.120.019539.
54. Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*. 2020;168:107966. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.107966.
55. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust*. 2018;208(5):226-233. doi:10.5694/mja17.00951.
56. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 2002;58(8_suppl_5):S2-S8. doi: 10.1212/wnl.58.8_suppl_5.s2.

57. Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-319. doi:10.1056/NEJM200002033420503.
58. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-563. doi:10.1111/epi.12074.
59. Brodie M, Barry SJE, Bamagous G, Norrie J, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78(20):1548—1554. doi:10.1212/wnl.0b013e3182563b19.
60. Raspall-Chaure M, Neville BG, Scott RC. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. *Lancet Neurol*. 2008;7(1):57-69. doi:10.1016/S1474-4422(07)70324-1.
61. Sisodiya SM, Lin W -R., Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain*. 2002;125(1):22-31. doi:10.1093/brain/awf002.
62. Norris CM, Kadish I, Blalock EM, Chen KC, Thibault V, Porter NM, et al. Calcineurin Triggers Reactive/Inflammatory Processes in Astrocytes and Is Upregulated in Aging and Alzheimer's Models. *J Neurosci*. 2005;25(18):4649-4658. doi:10.1523/JNEUROSCI.0365-05.2005.
63. Rostami J, Fotaki G, Sirois J, Mzezewa R, Bergström J, Essand M, et al. Astrocytes have the capacity to act as antigen-presenting cells in the Parkinson's disease brain. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):119. doi:10.1186/s12974-020-01776-7.
64. Rodríguez Murúa S, Farez MF, Quintana FJ. The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2022;17(Volume 17, 2022):121-139. doi:10.1146/annurev-pathol-052920-040318.
65. Li W, Wu J, Zeng Y, Zheng W. Neuroinflammation in epileptogenesis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Front Immunol*. 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1269241.

66. Tomkins O, Shelef I, Kaizerman I, Eliushin A, Afawi Z, Misk A, et al. Blood–brain barrier disruption in post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(7):774-777. doi:10.1136/jnnp.2007.126425.
67. Mukhtar I. Inflammatory and immune mechanisms underlying epileptogenesis and epilepsy: From pathogenesis to treatment target. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2020;82:65-79. doi:10.1016/j.seizure.2020.09.015.
68. Milatovic D, Zaja-Milatovic S, Breyer RM, Aschner M, Montine TJ. Chapter 55 - Neuroinflammation and Oxidative Injury in Developmental Neurotoxicity. In: Gupta RC, ed. *Reproductive and Developmental Toxicology (Second Edition)*. Second Edition. Academic Press; 2017:1051-1061. doi:10.1016/B978-0-12-804239-7.00055-X.
69. Vliet EA van, Zibell G, Pekcec A, Schlichtiger J, Edelbroek PM, Holtman L, et al. COX-2 inhibition controls P-glycoprotein expression and promotes brain delivery of phenytoin in chronic epileptic rats. *Neuropharmacology*. 2010;58(2):404-412. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.09.012.
70. Miller L, Stevens C. *Clinical Immunology & Serology A Laboratory Perspective*. 5th Edition. F.A. Davis; 2022.
71. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2009;78(6):539-552. doi:10.1016/j.bcp.2009.04.029.
72. Boshtam M, Asgary S, Kouhpayeh S, Shariati L, Khanahmad H. Aptamers Against Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Review. *Inflammation*. 2017;40(1):340-349. doi:10.1007/s10753-016-0477-1.
73. Villasana-Salazar B and Vezzani A. Neuroinflammation microenvironment sharpens seizure circuit. *Neurobiol Dis*. 2023;178:106027. doi:10.1016/j.nbd.2023.106027.
74. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(8):459-472. doi:10.1038/s41582-019-0217-x.

75. Vezzani A, Moneta D, Conti M, Richichi C, Ravizza T, De Luigi A, et al. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97(21):11534-11539. doi:10.1073/pnas.190206797.
76. Aronica E, Boer K, Vliet EA van, Redeker S, Baayen JC, Spliet WG, et al. Complement activation in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2007;26(3):497-511. doi:10.1016/j.nbd.2007.01.015.
77. Minami M, Kuraishi Y, Satoh M. Effects of kainic acid on messenger RNA levels of IL-1 β , IL-6, TNF α and LIF in the rat brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;176(2):593-598. doi:10.1016/S0006-291X(05)80225-6.
78. Aarli JA. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev*. 1993;15(1):41-49. doi:10.1016/0387-7604(93)90005-S.
79. Dubé C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram TZ. Interleukin-1 β contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol*. 2005;57(1):152-155. doi:10.1002/ana.20358.
80. Ravizza T, Boer K, Redeker S, Spliet WGM, van Rijen PC, Troost D, et al. The IL-1 β system in epilepsy-associated malformations of cortical development. *Neurobiol Dis*. 2006;24(1):128-143. doi:10.1016/j.nbd.2006.06.003.
81. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. 2016;139(S2):136-153. doi:10.1111/jnc.13607.
82. Balosso S, Liu J, Bianchi ME, Vezzani A. Disulfide-Containing High Mobility Group Box-1 Promotes N-Methyl-d-Aspartate Receptor Function and Excitotoxicity by Activating Toll-Like Receptor 4-Dependent Signaling in Hippocampal Neurons. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(12):1726-1740. doi:10.1089/ars.2013.5349.
83. Maroso M, Balosso S, Ravizza T, Liu J, Aronica E, Iyer AM, et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med*. 2010;16(4):413-419. doi:10.1038/nm.2127.
84. Ostendorf AP, Wong M. mTOR Inhibition in Epilepsy: Rationale and Clinical Perspectives. *CNS Drugs*. 2015;29(2):91-99. doi:10.1007/s40263-014-0223-x.

85. Talos DM, Sun H, Zhou X, Fitzgerald EC, Jackson MC, Klein PM, et al. The Interaction between Early Life Epilepsy and Autistic-Like Behavioral Consequences: A Role for the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Pathway. *PLOS ONE*. 2012;7(5):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0035885.
86. Sharma A, Hoeffler CA, Takayasu Y, Miyawaki T, McBride SM, Klann E, et al. Dysregulation of mTOR Signaling in Fragile X Syndrome. *J Neurosci*. 2010;30(2):694-702. doi:10.1523/JNEUROSCI.3696-09.2010.
87. Soltani Khaboushan A, Yazdanpanah N, Rezaei N. Neuroinflammation and Proinflammatory Cytokines in Epileptogenesis. *Mol Neurobiol*. 2022;59(3):1724-1743. doi:10.1007/s12035-022-02725-6.
88. Terrone G, Balosso S, Pauletti A, Ravizza T, Vezzani A. Inflammation and reactive oxygen species as disease modifiers in epilepsy. *Neuropharmacology*. 2020;167:107742. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107742.
89. Crespel A, Coubes P, Rousset MC, Brana C, Rougier A, Rondouin G, et al. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Res*. 2002;952(2):159-169. doi:10.1016/S0006-8993(02)03050-0.
90. Beach TG, Woodhurst WB, MacDonald DB, Jones MW. Reactive microglia in hippocampal sclerosis associated with human temporal lobe epilepsy. *Neurosci Lett*. 1995;191(1):27-30. doi:10.1016/0304-3940(94)11548-1.
91. Rijkers K, Majoie HJ, Hoogland G, Kenis G, Baets MD, Vles JS. The role of interleukin-1 in seizures and epilepsy: A critical review. *Exp Neurol*. 2009;216(2):258-271. doi:10.1016/j.expneurol.2008.12.014.
92. Banks WA, Kastin AJ, Gutierrez EG. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neurosci Lett*. 1994;179(1):53-56. doi:10.1016/0304-3940(94)90933-4.
93. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a Major Cytokine in the Central Nervous System. *Int J Biol Sci*. 2012;8:1254-1266. doi:10.7150/ijbs.4679.
94. Gruol DL. IL-6 regulation of synaptic function in the CNS. *Neuropharmacology*. 2015;96:42-54. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.10.023.

95. Remick DG. Interleukin-8. *Crit Care Med.* 2005;33(12):S466-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000186783.34908.18.
96. Ehrlich LC, Hu S, Sheng WS, Sutton RL, Rockswold GL, Peterson PK, et al. Cytokine Regulation of Human Microglial Cell IL-8 Production1. *J Immunol.* 1998;160(4):1944-1948. doi:10.4049/jimmunol.160.4.1944.
97. Taalab YM, Fathi Mohammed W, Helmy MA, Othman AAA, Darwish M, Hassan I, et al. Cannabis Influences the Putative Cytokines-Related Pathway of Epilepsy among Egyptian Epileptic Patients. *Brain Sci.* 2019;9(12). doi:10.3390/brainsci9120332.
98. Xu S, Cao X. Interleukin-17 and its expanding biological functions. *Cell Mol Immunol.* 2010;7(3):164-174. doi:10.1038/cmi.2010.21.
99. Song X, Qian Y. The activation and regulation of IL-17 receptor mediated signaling. *Cytokine.* 2013;62(2):175-182. doi:10.1016/j.cyto.2013.03.014.
100. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med.* 2007;13(10):1173-1175. doi:10.1038/nm1651.
101. Wang DD, Zhao YF, Wang GY, Sun B, Kong QF, Zhao K, et al. IL-17 potentiates neuronal injury induced by oxygen–glucose deprivation and affects neuronal IL-17 receptor expression. *J Neuroimmunol.* 2009;212(1):17-25. doi:10.1016/j.jneuroim.2009.04.007.
102. Vliet EA van, Aronica E, Gorter JA. Role of blood–brain barrier in temporal lobe epilepsy and pharmacoresistance. *Neuroscience.* 2014;277:455-473. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.07.030.
103. Mao LY, Ding J, Peng WF, Ma Y, Zhang YH, Fan W, Wang X. Interictal interleukin-17A levels are elevated and correlate with seizure severity of epilepsy patients. *Epilepsia.* 2013;54(9):e142-e145. doi:10.1111/epi.12337.
104. Alboni S, Cervia D, Sugama S, Conti B. Interleukin 18 in the CNS. *J Neuroinflammation.* 2010;7(1):9. doi:10.1186/1742-2094-7-9.

105. Lachos J, Zattoni M, Wieser HG, Fritschy JM, Langmann T, Schmitz G, et al. Characterization of the Gene Expression Profile of Human Hippocampus in Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Epilepsy Res Treat.* 2011;2011(1):758407. doi:10.1155/2011/758407.
106. Jung HK, Ryu HJ, Kim MJ, Kim WI, Choi HK, Choi HC, et al. Interleukin-18 attenuates disruption of brain–blood barrier induced by status epilepticus within the rat piriform cortex in interferon- γ independent pathway. *Brain Res.* 2012;1447:126-134. doi:10.1016/j.brainres.2012.01.057.
107. Viteva EI. Seizure frequency and severity: How really important are they for the quality of life of patients with refractory epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17:35-42. doi:10.4103/0972-2327.128544.
108. Clark JA, Peterson TC. Cytokine production and aging: overproduction of IL-8 in elderly males in response to lipopolysaccharide. *Mech Ageing Dev.* 1994;77(2):127-139. doi: 10.1016/0047-6374(94)90020-5.
109. O'Connor MF, Motivala SJ, Valladares EM, Olmstead R, Irwin MR. Sex differences in monocyte expression of IL-6: role of autonomic mechanisms. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(1):R145-R151. doi:10.1152/ajpregu.00752.2006.
110. Aulock SV, Deininger S, Draing C, Gueinzus K, Dehus O, Hermann C. Gender Difference in Cytokine Secretion on Immune Stimulation with LPS and LTA. *J Interferon Cytokine Res.* 2006;26(12):887-892. doi:10.1089/jir.2006.26.887.
111. Saghazadeh A, Ataenia B, Keynejad K, Abdolalizadeh A, Hirbod-Mobarakeh A, Rezaei N. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude. *J Psychiatr Res.* 2019;115:90-102. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.05.019.
112. Sinha S, Patil SA, Jayalekshmy V, Satishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? *Epilepsy Res.* 2008;82(2):171-176. doi:10.1016/j.eplepsyres.2008.07.018.
113. Benveniste EN. Cytokine Actions in the Central Nervous System. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998;9(3):259-275. doi:10.1016/S1359-6101(98)00015-X.

114. Ravizza T, Vezzani A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system. *Neuroscience*. 2006;137(1):301-308. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.07.063.
115. Vries EE de, Munckhof B van den, Braun KPJ, Royen-Kerkhof A van, Jager W de, Jansen FE. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;63:177-190. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.02.007.
116. Pernhorst K, Herms S, Hoffmann P, Cichon S, Schulz H, Sander T, et al. TLR4, ATF-3 and IL8 inflammation mediator expression correlates with seizure frequency in human epileptic brain tissue. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2013;22(8):675-678. doi:10.1016/j.seizure.2013.04.023.
117. Vezzani A, Conti M, Luigi AD, Ravizza T, Moneta D, Marchesi F, 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(12):5054-65. doi:10.1523/JNEUROSCI.19-12-05054.1999.
118. Sayyah M, Beheshti S, Shokrgozar MA, Eslami-far A, Deljoo Z, Khabiri AR, et al. Antiepileptogenic and anticonvulsant activity of interleukin-1 β in amygdala-kindled rats. *Exp Neurol*. 2005;191(1):145-153. doi:10.1016/j.expneurol.2004.08.032.
119. Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, Griffin WST. Increased Neuronal β -Amyloid Precursor Protein Expression in Human Temporal Lobe Epilepsy: Association with Interleukin-1 α Immunoreactivity. *J Neurochem*. 1994;63(5):1872-1879. doi:10.1046/j.1471-4159.1994.63051872.x.
120. Uludag IF, Bilgin S, Zorlu Y, Tuna G, Kirkali G. Interleukin-6, interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist levels in epileptic seizures. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2013;22(6):457-461. doi:10.1016/j.seizure.2013.03.004.
121. Kalueff AV, Lehtimäki KA, Ylinen A, Honkaniemi J, Peltola J. Intranasal administration of human IL-6 increases the severity of chemically induced seizures in rats. *Neurosci Lett*. 2004;365(2):106-110. doi:10.1016/j.neulet.2004.04.061.

122. Fukuda M, Morimoto T, Suzuki Y, Shinonaga C, Ishida Y. Interleukin-6 attenuates hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Brain Dev.* 2007;29(10):644-648. doi:10.1016/j.braindev.2007.04.007.
123. Liimatainen S, Fallah M, Kharazmi E, Peltola M, Peltola J. Interleukin-6 levels are increased in temporal lobe epilepsy but not in extra-temporal lobe epilepsy. *J Neurol.* 2009;256(5):796-802. doi:10.1007/s00415-009-5021-x.
124. Lehtimäki KA, Liimatainen S, Peltola J, Arvio M. The serum level of interleukin-6 in patients with intellectual disability and refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011;95(1):184-187. doi:10.1016/j.epilepsyres.2011.03.004.
125. Ezer R, Toydemir HE, Gökyiğit FM. İnterlökin-6 düzeyinin epileptik nöbet ile ilişkisi. *Ortadoğu Tıp Derg.* 2020;12(2):225-232. doi:10.21601/ortadogutipdergisi.651791.
126. Kostic M, Dzopalic T, Zivanovic S, Zivkovic N, Cvetanovic A, Stojanovic I, et al. IL-17 and Glutamate Excitotoxicity in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Scand J Immunol.* 2014;79(3):181-186. doi:10.1111/sji.12147.
127. Trajkovic V, Stosic-Grujicic S, Samardzic T, Markovic M, Miljkovic D, Ramic Z, et al. Interleukin-17 stimulates inducible nitric oxide synthase activation in rodent astrocytes. *J Neuroimmunol.* 2001;119(2):183-191. doi:10.1016/S0165-5728(01)00391-5.
128. Kawanokuchi J, Shimizu K, Nitta A, Yamada K, Mizuno T, Takeuchi H, et al. Production and functions of IL-17 in microglia. *J Neuroimmunol.* 2008;194(1):54-61. doi:10.1016/j.jneuroim.2007.11.006.
129. Cavus I, Kasoff WS, Cassaday MP, Jacob R, Gueorguieva R, Sherwin RS, et al. Extracellular metabolites in the cortex and hippocampus of epileptic patients. *Ann Neurol.* 2005;57(2):226-235. doi:10.1002/ana.20380.
130. He JJ, Sun FJ, Wang Y, Luo XQ, Lei P, Zhou J, et al. Increased expression of interleukin 17 in the cortex and hippocampus from patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neuroimmunol.* 2016;298:153-159. doi:10.1016/j.jneuroim.2016.07.017.

131. Kandravicius L, Monteiro MR, Assirati J Joao Alberto, Carlotti J Carlos Gilberto, Hallak JE, Leite JP. Neurotrophins in Mesial Temporal Lobe Epilepsy With and Without Psychiatric Comorbidities. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72(11):1029-1042. doi:10.1097/NEN.0000000000000002.
132. Heinrich C, Lähteinen S, Suzuki F, Anne-Marie L, Huber S, Häussler U, et al. Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2011;42(1):35-47. doi:10.1016/j.nbd.2011.01.001.
133. Alvim MKM, Morita-Sherman ME, Yasuda CL, Rocha NP, Vieira ÉL, Pimentel-Silva LR, et al. Inflammatory and neurotrophic factor plasma levels are related to epilepsy independently of etiology. *Epilepsia*. 2021;62(10):2385-2394. doi:10.1111/epi.17023.
134. Gao F, Gao Y, Zhang S j., Zhe X, Meng FL, Qian H, et al. Alteration of plasma cytokines in patients with active epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(6):663-669. doi:10.1111/ane.12665.
135. Nowak M, Bauer S, Haag A, Cepok S, Todorova-Rudolph A, Tackenberg B, et al. Interictal alterations of cytokines and leukocytes in patients with active epilepsy. *Brain Behav Immun*. 2011;25(3):423-428. doi:10.1016/j.bbi.2010.10.022.
136. Morin-Brureau M, Milior G, Royer J, Chali F, Le Duigou C, Savary E, et al. Microglial phenotypes in the human epileptic temporal lobe. *Brain*. 2018;141(12):3343-3360. doi:10.1093/brain/awy276.
137. Gallentine WB, Shinnar S, Hesdorffer DC, Epstein L, Nordli DR Jr, Lewis DV, et al. Plasma cytokines associated with febrile status epilepticus in children: A potential biomarker for acute hippocampal injury. *Epilepsia*. 2017;58(6):1102-1111. doi:10.1111/epi.13750.
138. Pollard JR, Eidelman O, Mueller GP, Dalgard CL, Crino PB, Anderson CT, et al. The TARC/sICAM5 Ratio in Patient Plasma is a Candidate Biomarker for Drug Resistant Epilepsy. *Front Neurol*. 2013;3. doi:10.3389/fneur.2012.00181.

139. Chen YC, Chen SD, Miao L, Liu ZG, Li W, Zhao ZX, et al. Serum levels of interleukin (IL)-18, IL-23 and IL-17 in Chinese patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2012;243(1):56-60. doi:10.1016/j.jneuroim.2011.12.008.
140. Losy J, Niezgoda A. IL-18 in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2001;104:171-173. doi:10.1034/j.1600-0404.2001.00356.x.
141. Ojala J, Alafuzoff I, Herukka SK, Groen T van, Tanila H, Pirttilä T. Expression of interleukin-18 is increased in the brains of Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging.* 2009;30(2):198-209. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.06.006.
142. Malaguarnera L, Motta M, Di Rosa M, Anzaldi M, Malaguarnera M. Interleukin-18 and transforming growth factor-beta 1 plasma levels in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neuropathology.* 2006;26(4):307-312. doi:10.1111/j.1440-1789.2006.00701.x.
143. Ryu HJ, Kim JE, Kim MJ, Kwon HJ, Suh SW, Song HK, et al. The protective effects of interleukin-18 and interferon- γ on neuronal damages in the rat hippocampus following status epilepticus. *Neuroscience.* 2010;170(3):711-721. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.07.048.
144. Tzeng TC, Hasegawa Y, Iguchi R, Cheung A, Caffrey DR, Thatcher EJ, et al. Inflammasome-derived cytokine IL18 suppresses amyloid-induced seizures in Alzheimer-prone mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2018;115(36):9002-9007. doi:10.1073/pnas.1801802115.
145. Hedtjärn M, Leverin AL, Eriksson K, Blomgren K, Mallard C, Hagberg H. Interleukin-18 Involvement in Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *J Neurosci.* 2002;22(14):5910. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-14-05910.2002.
146. Mochol M, Taubøll E, Aukrust P, Ueland T, Andreassen OA, Svalheim S. Interleukin 18 (IL-18) and its binding protein (IL-18BP) are increased in patients with epilepsy suggesting low-grade systemic inflammation. *Seizure - Eur J Epilepsy.* 2020;80:221-225. doi:10.1016/j.seizure.2020.05.018.
147. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2015;17(3):243-253. doi:10.1684/epd.2015.0751.

148. Pedre LL, Chacón LMM, Fuentes NP, Robinson Agramonte MLA, Serrano Sánchez T, Cruz-Xenes RM, et al. Follow-Up of Peripheral IL-1 β and IL-6 and Relation with Apoptotic Death in Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy Patients Submitted to Surgery. *Behav Sci*. 2018;8. doi:10.3390/bs8020021.
149. Zhang L, Zhang N, Su M, Wang L, Liu S, Fu Q, et al. Concentration of IL-1 β , IL-7, IL-12, IL-17, CX3CL1, ITAC and relation with the seizure severity and sudden unexpected death in epilepsy patient. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2024;121:70-77. doi:10.1016/j.seizure.2024.07.014.
150. Ouédraogo O, Rébillard RM, Jamann H, Mamane VH, Clénet ML, Daigneault A, et al. Increased frequency of proinflammatory CD4 T cells and pathological levels of serum neurofilament light chain in adult drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2021;62(1):176-189. doi:10.1111/epi.16742.
151. Česká K, Papež J, Ošlejšková H, Slabý O, Radová L, Loja T, et al. CCL2/MCP-1, interleukin-8, and fractalkine/CX3CL1: Potential biomarkers of epileptogenesis and pharmacoresistance in childhood epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2023;46:48-54. doi:10.1016/j.ejpn.2023.06.001.
152. Milano C, Montali M, Barachini S, Burzi IS, Pratesi F, Petrozzi L, et al. Increased production of inflammatory cytokines by circulating monocytes in mesial temporal lobe epilepsy: A possible role in drug resistance. *J Neuroimmunol*. 2024;386:578272. doi:10.1016/j.jneuroim.2023.578272.
153. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Kobayashi M. Increased interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory generalized motor seizures. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2015;25:136-140. doi:10.1016/j.seizure.2014.10.007.