

SELEN SOYLU

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2022



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

WEST SENDROMUNDA PERİFERİK KAN HÜCRE
ALT TIPLERİNİN İMMÜNOPATOGENEZE ETKİSİ

SELEN SOYLU

DANIŞMAN
DOÇ. DR. CEM İSMAİL KÜÇÜKALİ

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
SİNİRBİLİM TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL-2022

İTHAF

Tüm zorlu koşullarda her zaman yanımda olan eşime, aileme ve arkadaşlarıma ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Her konuda hayatıma yön veren, bilimsel kariyerimde önümü ve ufkumu açan, bilgisini, zamanını ve yardımlarını benden esirgemeyen, bölümün birliğini ve düzenini sağlayan, esprileri ve güzel enerjisiyle bölümümüze neşe katan bölüm başkanımız ve danışman hocam sayın Doç. Dr. Cem İsmail Küçükali'ye bana kattığı her şey için çok teşekkür ederim.

Tez çalışma sürecimde, elde ettiğim sonuçların yorumlanmasında ve analizinde yardımlarını hiç esirgemeyen, aklımıza takılan tüm bilimsel soruları her daim nazik ve güler yüzlü tavrıyla yanıtlayan ve akademik hayatımıza mütevazî kişiliğiyle her daim ışık tutan değerli hocam Prof. Dr. Erdem Tüzün'e çok teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında en sıkışık zamanlarında bile yardımını ve desteğini benden esirgemeyen, sadece bölümde ve akademik hayatımızda değil karşılaştığımız her sorunda kapısı her zaman bize açık olan, tecrübelerini ve bilgilerini özverili bir şekilde bizimle paylaşmaktan mutluluk duyan sayın hocam Doç. Dr. Vuslat Yılmaz'a tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İçtenliği ve sıcacık gülümsemesiyle her zaman bizlere destek olan, her konuda ve sorunda her daim yanımızda olan, yüzümüzü güldüren, bize neşe katan sayın hocam Doç. Dr. Nurcan Orhan'a çok teşekkür ederim.

Tezimde çalışılacak hastaların seçiminde ve bu hastalarla ilgili verilerin toplanması sürecinde bana yardımcı olan, deneyimleri ve bilgi birikimiyle bana yol gösteren İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji bölümünden sayın hocam Doç. Dr. Pınar Topaloğlu'na, asistan doktor Minara Cherkezzade'ye ve tüm özverili çalışmasıyla bölümün biricik sekreteri Selvare'ye teşekkür ederim.

Kendisiyle tanışmaktan ve çalışmaktan keyif aldığım, tüm bilgi ve birikimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen, her konuda bizlere yardımcı olmaya çalışan, akademik hayatımızda bize ışık tutan, yol gösteren sayın hocam Ece Erdağ'a çok teşekkür ederim.

Yüksek Lisans sürecimin bana kattığı en güzel insanlardan olan Canan Ulusoy ve Zerrin Karaaslan'a manevi destekleri ile yanımda oldukları, bilgi ve deneyimlerini

benimle paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmedikleri, muhteşem ve pozitif enerjileriyle her daim bize ışık tuttukları için çok teşekkür ederim.

Gerek laboratuvarıda gerekse özel hayatımda karşılaştığım problemlerin üstesinden gelmemde ve çözüme kavuşturmamda her daim bana yardımcı olan, yüzümün asık olduğunu anladıkları her an yanıma gelip manevi desteklerini benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini benimle her zaman paylaşan, kahve molalarıma neşe katan dert ortaklarım, canım arkadaşlarımlarım Elif Şanlı, Ece Akbayır ve Hande Yüceer'e gönülden teşekkür ederim.

Sinirbilime adım attığım andan itibaren her daim yanımda olan, bütün yolları birlikte yürüdüğümüz, her problemi birlikte göğüslendiğimiz, iyi, kötü her durumda ortak hareket ettiğimiz, üzüldüğümde, sinirlendiğim ve gerildiğim beni sakinleştiren, enerjik, anaç, güler yüzlü ekürim yol arkadaşım Gizem Koral'a çok teşekkür ederim.

Hatalarıma karşı anlayışlı, başarılarıma karşı ise her zaman gururlu tavırları ile sevgili annem ve babama bana maddi ve manevi her konuda destek çıktıkları, başımı hep dik tuttukları, huzurlu bir ortamda büyümem için ellerinden geleni yaptıkları, şefkatlerini ve ilgilerini benden esirgemedikleri için çok teşekkür ederim.

Çocukluğımın en güzel anıları, hayatım, on yıllarım, kalplerimizin bir olduğu, kötü günlerimin neşesi, iyi günlerimin coşkusu birtanecik kardeşim Nur Kuzu'ya tüm zorlu koşullarda hep yanımda olduğu, her konuda bana destek çıktığı ve arkamda durduğu, hayatım boyunca kendim ve kendisiyle ilgili tüm zorlukları benimle birlikte göğüslendiği için tüm kalbimle teşekkür ederim.

Stresli zamanlarımda yanımda olup bana destek veren, sevinçlerime coşku, üzüntülerime huzur katan, esprili, güler yüzlü, her daim enerjik, anaç, samimi, içten ve sevecen canım kardeşim Ceylan Özçelik'e bana kattığı herşey için çok teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini koşulsuz bir şekilde önüme sunan, gergin ve stresli durumlarımı en kolay şekilde atlatmama yardımcı olan, koşulsuz şartsız her daim yanımda olan, çocukluğum, hayat arkadaşım biricik eşim Ufuk Soylu'ya çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37173

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	Xİİ
ÖZET	XVİİ
ABSTRACT	XVİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. WS: Tanım ve Epidemiyoloji.....	6
2.2. WS: Klinik Özellikler	10
2.2.1. İnfantil Spazmlar	10
2.2.2. Hipsaritmi-EEG Paterni	11
2.2.3. Gelişimsel Durma ve Gerileme (Psikomotor Gerilik).....	12
2.3. Etiyolojik Mekanizmalar.....	12
2.3.1. Birçok Farklı Etiyoloji İçin Bir Sendrom (Bir Fenotip).....	12
2.3.2. Genetiğin Etiyolojik Bir Faktör Olarak Rolü.....	14
2.3.3. Ek Nedensel Faktörler.....	16
Yapısal Beyin Bozuklukları	16
Karmaşık Malformasyon Sendromları	17
Doğuştan metabolizma hataları.....	18
Nörokutanöz Bozukluklar (Fakomatozlar).....	19
2.3.4. İmmün Sistemin Hastalık Patogenezi İle Olası İlişkisi.....	21
2.4. West Sendromu Patogenezi.....	22
2.4.1. Genetik Mekanizmalar	22
<i>Sık görülen epileptik ensefalopati sendromları ve gen ilişkileri:</i>	22
<i>İyon kanalı üzerinden etkili genler:</i>	23
<i>İyon kanalı olmayan genler:</i>	23

<i>X-Kromozomu üzerinden kalıtılan genler:</i>	23
2.4.2. İmmün Mekanizmalar	24
B lenfositlerinin Rolü.....	31
T lenfositlerinin rolü	32
2.4.3. West Sendromu ve İmmün sistem ilişkisi	33
2.5. West Sendromu’nda Tanı.....	36
2.6. West Sendromu’nda Tedavi	36
2.6.1. Adrenokortikotrofik Hormon (ACTH).....	36
2.6.2. Vigabatrin (VGB).....	38
2.6.3. Diğer İlaçlar ve Tedavideki Son Gelişmeler	40
Ketojenik Diyet	42
Cerrahi Tedavi.....	42
IS'de Ortaya Çıkan Spesifik Antiepileptik Tedaviler.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Olguların Seçimi	44
3.2. Gradyan Yöntemi ile Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinin (PKMH) İzolasyonu	45
3.3. Periferik Kan Hücrelerinin İmmünfenotiplemesi.....	46
3.4. Donmuş PKMH’de NFκB ve NLRP3 ekspresyonlarının akım sitometresi ile belirlenmesi.....	46
3.5. İstatistiksel Analizler.....	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Klinik ve Demografik Veriler	49
4.2. Periferik Kan Mononükleer Hücre Fenotiplerinin Karşılaştırılması.....	50
4.2.1. Periferik Kan B, T, Monosit ve Doğal Öldürücü Hücrelerinin Dağılımı.....	50
4.2.2. Periferik Kan B Hücresi Altıplarının Dağılımı	52
4.2.3. Periferik Kan T Hücresi Altıplarının Dağılımı	56
4.2.4. Monosit, T Hücre, NK ve NKT Hücrelerinde İntrastoplazmik NLRP3 Ekspresyonlarının Çalışma Gruplarındaki Dağılımı	59
4.2.5. Monosit, T Hücre, NK ve NKT Hücrelerinde İntrastoplazmik NFκB Yüzdelilerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı.....	60
4.2.6. Monosit, T Hücre, B Hücre ve NKT Hücrelerinde Tedavi Öncesi ve Sonrası Gruplar Arasında İkili Karşılaştırmalar.....	62

5. TARTIŞMA	65
KAYNAKLAR	69
ETİK KURUL KARARI	92
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	95
ÖZGEÇMİŞ	96



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çocukluk çağında görülen epileptik ensefalopatiler ^{35,37}	6
Tablo 2. IS ile en sık ilişkili olan genler.	14
Tablo 3. Epilepsi ve nöbetleri olan hastalarda proinflatuar sitokinlerin nöbetlerle ilişkisi.....	34
Tablo 4. Hastaların Klinik Özellikleri.....	50
Tablo 5. Klinik ve demografik veriler	50
Tablo 6. B hücre alt tipleri ve ekprese ettikleri CD molekülleri.....	53
Tablo 7. T hücre alt tipleri ve ekprese ettikleri CD molekülleri	56



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Doğal ve edinsel immünitinin temel mekanizmaları ¹⁵³	25
Şekil 2. NOD benzeri reseptörler (NLR'ler) dört gruba ayrılabilir: bir sınıf II transaktivatörden (CIITA) oluşan NLRA; bir nöral apoptoz önleyici proteinden (NAIP) oluşan NLRB; NOD1, NOD2, NLRC3–NLRC5 ve NLRX1'den oluşan NLRC; ve NLRP1–NLRP14'ten oluşan NLRP ¹⁵⁴	27
Şekil 3. Genel olarak, klasik NLRP3 inflamazom aktivasyonu, iki bağımsız ve paralel sinyal gerektirir ¹⁵⁶	29
Şekil 4. Mikroglia'daki NLRP3 düzenleyici yol ¹⁵⁴	29
Şekil 5. Edinsel immünitinin çeşitleri ^{152,153}	31
Şekil 6. B hücre alt tipleri ve yüzey belirteç tipleri ¹⁵⁹	32
Şekil 7. PKMH hücreleri arasında T, B, Monosit, NK ve NKT hücre popülasyonlarının genel dağılımı. WS: West Sendromu, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, SK: Sağlıklı Kontrol.....	52
Şekil 8. Periferik mononükleer B hücresi alt tiplerinin WS olgusu ve sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı. WS: West Sendromu, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, SK: Sağlıklı Kontrol.....	55
Şekil 9. Periferik mononükleer T hücresi alt tiplerinin WS olguları ve sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı. WS: West Sendromu, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, SK: Sağlıklı Kontrol.....	58
Şekil 10. Monosit, T hücresi, NK ve NKT hücrelerinde intrastoplazmik NLRP3 yüzdelерinin WS olgusu ve sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı. WS: West Sendromu, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, SK: Sağlıklı Kontrol.....	60
Şekil 11. Monosit, T hücresi, NK ve NKT hücrelerinde intrastoplazmik NFκB yüzdelерinin WS olgusu ve sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı. WS: West Sendromu, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, SK: Sağlıklı Kontrol.....	62
Şekil 12. Monosit, T hücresi, B Hücre ve NKT hücrelerinde tedavi öncesi ve sonrası WS olguları arasındaki dağılım. WS: West Sendromu, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası.....	64

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

β : Beta

α : Alfa

κ : Kapa

γ : Gama

WS: West Sendromu

EE: Epileptik Ensefalopati

IS: İnfantil Spazm

ES: Epileptik Spazm

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Mücadele komisyonu (International League Against Epilepsy komisyonu)

TSC: Tüberoskleroz Kompleksi

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

LGS: Lennox-Gastaut Sendromu

EEG: Elektroensefalografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

ARX: Aritaless Related Homebox Gen

CDKL5: Cyclin-Dependent Kinase-Like 5

ALG13: ALG13 UDP-N-Acetylglucosaminyltransferase Subunit

MAGI2: Membrane Associated Guanylate Kinase

STXBP1: Syntaxin Binding Protein 1

SCN1A: Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 1

SCN2A: Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 2

GABRB3: Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptor Subunit Beta3

DNM1: Dynamin 1

GABA: Gama-Aminobütrik Asit

VGB: Vigabatrin

IL-1 β : İnterlökin-1 Beta

IL-12: İnterlökin-12

- MIP-1 β** : Macrophage İnflammatory Protein-1 Beta
- bFGF**: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü (Basic Fibroblast Growth Factor)
- IL-2**: İnterlökin-2
- TNF- α** : Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
- IFN- α** : İnterferon-Alfa
- BOS**: Beyin Omurilik Sıvısı
- IL-1RA**: Interleukin-1 Receptor Antagonist
- IL-6**: İnterlökin-6
- NF- κ B**: Nuclear Factor Kappa B
- NLRP**: NOD-Like Receptor Pyrin
- NOD**: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain
- PKMH**: Periferik Kan Mononükleer Hücreler
- EIEE**: Erken Başlangıçlı İnfantil Epileptik Ensefalopatiler
- YUDESE**: Yavaş Uyku Dalgasında Elektriksel Status Epileptikus
- YUDSDD**: Yavaş Uyku Dalgasında Sürekli Diken Dalga
- ISs**: IS ile İlişkili Bozukluklar (Spektrum)
- EEE**: Erken Epileptik Ensefalopatiler
- UKISS**: Birleşik Krallık İnfantil Spazmlar Çalışması
- CGH**: Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (Comperative Genomic Hybridization)
- NGS**: Yeni Nesil Dizileme (Next Generation Sequencing)
- WES**: Tüm ekzon dizilemesi (Whole Exom Sequencing)
- WGS**: Tüm genom dizilemesi (Whole Genome Sequencing)
- CNV**: Kopya Sayısı Varyantları (Copy Number Variations)
- PURA**: Pürinden Zengin Element Bağlayıcı Protein A
- WBS**: Williams-Beuren Sendromu
- PKU**: Fenilketonüri, Phenylketonuria
- PAH**: Fenilalanin Hidroksilaz (Phenylalanine Hydroxylase)
- BH4**: Tetrahidrobiopterin
- PDE**: Piridoksine Bağımlı Epilepsi
- alfa AASA**: Alfa-Amino-Adipik-Semialdehit

TSC: Tüberoskleroz Kompleksi

NF1: Nörofibromatozis Tip 1

SWS: Sturge-Weber Sendromu

NMDA: N-Metil-Aspartat

VGKC: Voltaj Kapılı Potasyum Kanalı

IL-1: İnterlökin-1

IL-17A: İnterlökin-17 Antagonisti

NK: Doğal Öldürücü (Natural Killer)

PRR: Patern Tanıma Reseptörleri (Pattern-Recognition Receptors)

PAMP: Patojen ile İlişkili Moleküler Modeller (Pathogen-Associated Molecular Patterns)

DAMP: Hasarla İlişkili Moleküler Modeller (Damage Associated Molecular Patterns)

TLR: Toll Benzeri Reseptörler (Toll-Like Receptors)

RIG-1: Retinoid Asit ile İndüklenebilir Gen-1 (Retinoid Acid-Inducible Gene-1)

RLR: RIG-1 Benzeri Reseptörler (RIG-1-Like Receptors)

CLR: C Tipi Lektin Reseptörleri (C-Type Lectin Receptors)

NLR: NOD Benzeri Reseptörler (NOD-Like Receptors)

LRR: Lösin Açısından Zengin Tekrar (Leucine-Rich Repeat)

CIITA: Sınıf II Transaktivatör (Class II Transactivator)

NAIP: Nöral Apoptoz Önleyici Protein (Neural Apoptosis Inhibitory Protein)

MDP: Muramil Dipeptid

DNA: Deoksiribonükleik Asit

RNA: Ribonükleik Asit

ATP: Adenozin Trifosfat

LPS: Lipopolisakkarid Asit

Ca: Kalsiyum

ASC: Apoptoz ile İlişkili Speck Benzeri Protein

PYD: N-Terminal Pirin Alanı

NACHT: Nükleotid Trifosfataz

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

PTM: Posttranslasyonel Değişiklikler (Posttranslational Modifications)

A β : Amiloid β

ASH: Antijen Sunucu Hücreler

CD: Farklılaşma Kümesi (Cluster Of Differentiation)

TCR: T Hücre Reseptörleri

MHC: Major Histokompatibilite (Doku Uyumluluğu) Antijenleri

STL: Sitotoksik T Lenfositleri

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

HMGB1: Yüksek Mobilite Grup Kutusu 1

COX-2: Siklooksijenaz-2

PGE2: Prostaglandin E2

NOX2: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat-Oksidaz

IL-1R1: IL-1 Reseptör Tip 1

FKD: Fokal Kortikal Displazi

IL-17R: IL-17 Reseptör

TL: Temporal Lob

TLE: Temporal Lob Epilepsi

KBB: Kan-Beyin Bariyeri

CRH: Kortikotropin Salgılayan Hormon

TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta

GABA-T: Gama-Aminobutirik Asit-Transaminazı

FDA: ABD Gıda ve İlaç Dairesi

AED: Antiepileptik İlaçlar

VFD: Görme Alanı Kusurları

VABS: Vineland Adaptive Behavior Scales

ICISS: Uluslararası İşbirlikçi İnfanıl Spazmlar Çalışması

MA: MCT yağı-ATKINS

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

EDTA: Etilendiamintetraasetik Asit

PBS: Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi (Phosphate Buffered Saline)

FBS: Fetal Sığır Serum (Fetal Bovine Serum)

DMSO: Dimethyl Sulphoxyde

Breg: Regulator (Düzenleyici) B Hücresi

Treg: Regulator (Düzenleyici) T Hücresi

SYN: Synacthen



ÖZET

Soylu, S. (2022). West Sendromunda Periferik Kan Hücre Altıtiplerinin İmmünopatogeneze Etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2022.

West Sendromu, tipik olarak bebeklerde ortaya çıkan, hipsaritmi, infantil spazmlar ve nörogelişimsel prognoza ile karakterize bir epileptik ensefalopatidir. Nöbetlerin eşlik ettiği bazı otoimmün hastalıklarda hastaların serum ve serebrospinal sıvılarındaki otoimmünite ile ilişkili antikör ve sitokinlerin süt çocukluğu dönemi epileptik ensefalopatilerde monosit, T ve B hücre aracılı immün yanıtla bağlı olarak epileptiform aktiviteyi tetiklediği düşünülmektedir, ancak immünopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Amacımız, WS'deki immün patogenezi ve özellikle inflamazom aktivitesini ortaya koymak ve tedaviyle gelişecek değişkenliği tespit etmektir. Çalışmamıza synacthen tedavisi uygulanan 8 WS olgusu ile yaş ve cinsiyet uyumlu 11 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hastaların kanlarından periferik kan mononükleer hücreleri izole edilerek immünfenotiplmeleri yapılmış, NFκB transkripsiyon faktörü ile NLRP3 inflamazom faktörü ekspresyonları tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, B, T, NK ve NKT hücre dağılımlarında fark bulunmazken, tedavi öncesi naif B hücrelerinde (CD19⁺IgD⁺CD27⁻) sağlıklılara göre artma (p=0,018) tespit edilmiştir. Tedavi öncesi dönüşmüş hafıza B hücrelerinde ise (CD19⁺IgD⁺CD27⁺) sağlıklılara göre azalma belirlenmiş (p=0,0108), plazma (CD19⁺CD38⁺CD138⁺) hücrelerindeki artış anlamlı (p=0,004) iken, plazmablastlardaki (CD19⁺CD38⁺⁺CD138⁻) artış anlamlılığa yakın (p=0,055) bulunmuştur. Tedavi öncesi CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinde ise kontrollere göre anlamlı bir artış görülmüştür (p=0,04). NLRP3 ve NFκB yüzdeleri açısından değerlendirme yapıldığında sadece NKT hücrelerinin NLRP3 yüzdelinde tedavi sonrası grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı (p=0,0225), tedavi öncesi grupta da sağlıklılara göre anlamlılığa yakın (p=0,0954) bir artış görülmüştür. Hastalarda tedavi sonrası CD4⁺ yardımcı T hücrelerinde anlamlı (p=0,0313), CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinde ve Breg (CD19⁺CD38⁺⁺24⁺⁺) hücrelerinde anlamlılığa yakın (p=0,0625; p= 0,0625) bir azalma belirlenmiştir.

Bulgularımız, inflamasyonla ilişkili mekanizmaların WS vakalarında nöbetlere sebep olabileceği ve epilepsi patogenezinde rol oynayabileceği yönündeki görüşleri desteklemektedir, ayrıca hastalığın patofizyolojisini aydınlatmak ve tedaviye dirençli hastalarda yeni tedavi seçeneklerinin oluşturulması bakımından da önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Epileptik Ensefalopati, İnfantil spazm, İmmünfenotipleme, İnflamazom

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37173

ABSTRACT

Soylu, S. (2022). The Effect of Peripheral Blood Cell Subtypes on Immunopathogenesis in West Syndrome. İstanbul İstanbul University, Institute of Health Sciences, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Department of Neuroscience, Master's Degree Thesis, İstanbul. 2022.

West Syndrome is an epileptic encephalopathy that typically occurs in infants and is characterized by hypsarrhythmia, infantile spasms, and neurodevelopmental prognosis. In some autoimmune diseases accompanied by seizures, autoimmunity-related antibodies and cytokines in the serum and cerebrospinal fluids of patients are thought to trigger epileptiform activity in infancy epileptic encephalopathies, depending on the immune response mediated by monocytes, T and B cells.

Our aim is to reveal the immune pathogenesis and especially inflammasome activity in WS. Eight WS cases treated with synacthen and 11 age- and sex-matched healthy volunteers were included in our study. Peripheral blood mononuclear cells were isolated from the blood of the patients and immunophenotyping was performed, the expressions of NFκB transcription and NLRP3 inflammasome factor were evaluated before and after treatment.

In our study, there was no difference in the B, T, NK and NKT cells, while an increase in pre-treatment naive B cells (CD19+IgD+CD27-) was found compared to the controls ($p=0.018$). Before treatment, a decrease was determined in transformed memory B cells (CD19+IgD-CD27+) compared to controls ($p=0.0108$), the increase in plasma (CD19+CD38+CD138+) cells was significant ($p=0.004$), the increase in plasmablasts (CD19+CD38+CD138-) was close to significance ($p=0.055$). A significant increase was observed in pre-treatment CD8+ cytotoxic T cells compared to controls ($p=0.04$). When evaluating the percentages of NLRP3 and NFκB, only a significant ($p=0.0225$) increase was observed in the NKT cells compared to controls in the post-treatment group ($p=0.0954$), and a close to significant ($p=0.0225$) increase was observed in the pre-treatment group compared to controls. A significant difference was found in CD4+ helper T cells ($p=0.0313$) after treatment in patients. A decrease in CD8+ cytotoxic T cells and Breg (CD19+CD38++24++) cells was close to significance ($p=0.0625$; $p=0.0625$).

Our findings support the views that inflammation-related mechanisms may cause seizures in WS cases and play a role in the pathogenesis of epilepsy, and are also important in terms of elucidating the pathophysiology of the disease and creating new treatment options in treatment-resistant patients.

Key Words: Epileptic Encephalopathy, Infantile spasm, Immunophenotyping, Inflammasome

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: 37173

1. GİRİŞ VE AMAÇ

West Sendromu (WS), tipik olarak bebeklerde ortaya çıkan, nörogelişimsel prognozu kötü ve erken ölüm riski yüksek olan yaşa özgü bir epileptik ensefalopatidir (EE)¹⁻⁵. WS, bebeklik döneminde bir epileptik sendrom olarak kabul edilir ve kısa tonik kasılmalar, hipsaritmi olarak adlandırılan özel elektroensefalografik bulgu (bebeklerin %60'ında belirlenebilen) ve psikomotor gelişimin durması veya gerilemesi şeklinde bir triad ile karakterizedir⁴⁻⁶. Birçok raporda WS ile kısa tonik kasılmaları ifade eden infantil spazm (IS) terimleri eş anlamlı olarak birbirinin yerine kullanılmaktadır⁷. IS yerine Epileptik Spazm (ES) terimi de kullanılmaktadır. WS'nin karakteristik özellikleri arasında, adrenokortikotropik hormon (ACTH) veya glukokortikoidler gibi immün baskılayıcıların görece yüksek terapötik etkinliğe sahip olması da yer almaktadır^{8,9}.

“Uluslararası Epilepsi ile Mücadele komisyonu (ILAE/International League Against Epilepsy)”, WS etiyojisini genetik, yapısal, metabolik ve bilinmeyen olarak sınıflandırmaktadır¹⁰. Bu sınıflandırmanın haricinde sendrom, semptomatik ve kriptojenik olarak da ikiye ayrılabilir¹¹.

IS, tedaviye zayıf yanıt verebilecek diğer nöbet ve epilepsi türlerine dönüşebilir⁶. Burada bilişsel ve nörogelişimsel bozukluklar oldukça önemlidir ve sıklıkla zihinsel geriliğe (%70-%90) yol açmaktadırlar^{4,5}. Altta yatan yapısal veya metabolik patolojiler nedeniyle IS'li bebeklerin %15'inde otizm görülmektedir^{3,6}. Bir araştırmada tüberoskleroz kompleksine (TSC) bağlı IS'li bebeklerin %57'sinde OSB (Otizm Spektrum Bozukluğu) olduğu bildirilmiştir^{6,12}.

Uzun süreli takipte¹³ daha yüksek oranlar bildirilmesine rağmen, ölüm oranı %9-35 arasındadır ve bu oran oldukça önemli kabul edilmektedir^{14,15}. Hayatta kalan çocukların %50-70'inde ise epilepsi gelişmektedir⁶. Bu hastaların %15-25'nin tanısının Lennox-Gastaut sendromuna (LGS) dönüştüğü ve bu oranın %54'e kadar çıkabildiği de bildirilmiştir^{3,16}.

WS hastalarında erken teşhis, tedavinin gecikmemesi ve faydalı olabilmesi için oldukça önemlidir¹⁰. Bunun için de kapsamlı bir klinik değerlendirme, elektroensefalografi (EEG) değerlendirmesi, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile genetik ve metabolik testler erken tanıya yardımcı olur¹⁰.

Genetik tanı yöntemlerinde son gelişmelerle birlikte, IS ile genetik kusurlar arasında gittikçe artan sayıda ilişkiler bulunmuştur. Bu durum, IS'li bebeklerin %12'sini kapsamaktadır⁵. Yenidoğan asfiksi, meningoensefalit, serebral disgenez ve konjenital metabolik bozukluklar gibi kalıtsal ve kalıtsal olmayan durumlar dahil WS'nin birçok etiyolojik faktörü bildirilmiştir¹¹. X kromozomuyla ilişkili mutasyonlarda *ARX* (Aritaless related homebox gen)¹⁷, *CDKL5* (cyclin-dependent kinase-like 5)¹⁸ ve *ALG13* (ALG13 UDP-N-acetylglucosaminyltransferase subunit)¹⁹; otozomal mutasyonlarda ise *MAGI2* (membrane associated guanylate kinase)²⁰, *STXBP1* (syntaxin binding protein 1)²¹, *SCN1A* (sodium voltage-gated channel alpha subunit 1)²², *SCN2A* (sodium voltage-gated channel alpha subunit 2)²³, *GABRB3* (gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit beta3)¹⁹ ve *DNM1* (dynamin 1)²⁴ genler dikkat çekmektedir. *ARX* ve *CDKL5* gibi önceden bilinmeyen sorumlu genler kriptojenik WS'de tanımlanmaktadır¹¹.

Günümüzde IS/WS için birinci basamak tedavi seçeneklerinin başında hormonal tedaviler [ACTH, glukokortikoid steroidler] veya GABA (Gama-Aminobütrik asit) aminotransferaz inhibitörü vigabatrin (VGB) gelmektedir⁴⁻⁶. Ketojenik diyet, kortikosteroidlerin ve/veya VGB'nin etki etmediği durumlarda IS için alternatif bir yardımcı tedavi olarak önerilmiş ve dirençli IS'de etkisini göstermiştir^{25,26}. IS hastalarının daha küçük bir yüzdesi diğer nöbet önleyici ilaçlara (valproat, topiramet, zonisamid) veya vitamin B6'ya yanıt verebilmektedir^{14,27}. WS'li hastaların bu belirsiz ve yıkıcı prognozu göz önüne alındığında, WS için yeni ve etkin tedavi yöntemlerinin belirlenmesi, hayvan modellerini kullanan çalışmaların odak noktasını oluşturmaktadır⁶.

İnflamasyon, inflamatuvar sinyal yollarını hedefleyen ilaçların varlığı ve WS patogenezinde rol oynayan potansiyel kanıtlar, yeni tedavi geliştirmede olası bir hedef olarak dikkat çekmektedir⁶. WS'nin patogenezinde ve tedavisinde inflamatuvar yolların rolüne dair teoriler, WS hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmaların sonucu olarak ortaya çıkmıştır. WS patogenezinin genetik altyapısı da doğrudan veya dolaylı olarak inflamasyon ile ilişkili genler ile ilgilidir⁶.

WS'nin immün sistem ile ilişkisi ile ilgili veri bulunmakla birlikte²⁸⁻³²; kesin mekanizmalar hala bilinmemektedir. ACTH tedavisi öncesi CD3⁺CD25⁺ ve CD19⁺CD95⁺ hücrelerinin periferik kandaki azalan oranları ile, WS'de T hücrelerinin yanı sıra B hücrelerinin de aktif olabileceği gösterilmiştir³³. Hastalarda, ACTH tedavisi ile CD3⁺CD4⁺ ile CD4⁺CD8⁺ T hücre oranları ile IL-1 β (İnterlökin-1 beta), IL-12

(İnterlökin-12) ile MIP-1 β 'nin (Macrophage İnflammatory Protein-1 beta) seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir³³. Bu bulgular, ACTH'nin T hücre inaktivasyonuna neden olabileceğini düşündürmektedir³³, ancak bunun terapötik etkisindeki kesin rolü hala belirsizdir. Bir başka çalışmada, temel fibroblast büyüme faktörünün (bFGF, basic fibroblast growth factor), lökosit alımını güçlendiren ve WS hastalarının beynine lenfosit alımında rol oynayabilen güçlü bir anjiyojenik faktör ve endotel hücre mitojeni olduğu belirtilmiştir³⁴. Liu ve arkadaşları serum IL-2 (İnterlökin-2), TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü-alfa) ve IFN- α 'nın (İnterferon-alfa) WS'de düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir²⁸. Haginoya ve arkadaşları ise beyin omurilik sıvısında (BOS) IL-1 β , IL-1RA (Interleukin-1 Receptor Antagonist), IL-6 (İnterlökin-6) ve TNF- α düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında, WS'de yalnızca IL-1RA'da değişiklik belirlemişlerdir²⁹. Ayrıca Multiple Hit model sıçanların korteksindeki NF- κ B (Nuclear Factor kappa B) aktivasyonu ve NF- κ B inhibitörü celestrol ile başarılı spazm durdurma ile ilgili yapılan bir çalışmada bulunan bulgular, antiinflamatuvar tedavinin spazmlar üzerindeki etkinliği hakkında ek kanıtlar sağlamaktadır⁶.

WS'nin immünopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan birçok çalışmada IL-1 β , TNF- α , NF κ B ve NLRP3 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain, Leucine Rich Repeat and Pyrin Domain Containing = NOD-Like Receptor Pyrin) gibi inflamasyon ile ilişkili moleküllerin epilepside nöbetlere sebep olabileceği öngörülmektedir. Tüm bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızın amacı, WS'deki immün patogenezi inflamazom aktivitesini belirleyerek ortaya koymak ve tedavi ile meydana gelebilecek değişkenliği tespit etmektir. Böylece WS'nin olası otoimmün altyapısı belirlenmiş olacaktır. Bunun için, WS hastası çocuklardan ve sağlıklı kontrol bireylerden alınan periferik kan örneklerinden izole edilecek olan mononükleer hücrelerdeki (PKMH) monosit-makrofaj serisi hücreler immünofenotipik olarak akım sitometresi ile belirlenmiştir. Bu değerlendirme WS hastası çocuklarda hem tedavi öncesi ve hem de tedavi sonrası tekrarlanmıştır. Bu hücre gruplarındaki NF κ B transkripsiyon faktörü ve NLRP3 inflamazom faktörü ekspresyonları değerlendirilmiştir. Bu da hem hastalığın patofizyolojisini aydınlatmak hem de özellikle tedaviye dirençli hastalarda yeni tedavi seçeneklerinin oluşturulması bakımından önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

Epilepsi; tekrarlayan ve kendiliğinden oluşan nöbetlerle karakterize kronik bir rahatsızlıktır. Epileptik bir nöbet; beyinde nöronal aktivitenin anormal yoğun ve senkronize şekilde ilerlemesine bağlı olarak, bulgu ve semptomların geçici olarak ortaya çıkması ile oluşur. Nöbetler duysal, motor veya otonomik fenomenlerle birlikte bilinç kaybının oluşması veya oluşmaması ile karakterizedir³⁵. Epilepsi sendromları, bu hastalığa işaret eden belirti ve bulguların kümeler halinde ve/veya birlikte meydana gelmesi ile oluşur ve bu sendromda nöbet tipleri, EEG paterni, başlangıç yaşı, nörolojik ve radyolojik bulgular ve prognoz gibi tipik özellikler ayırıcı tanıyı sağlamaktadır. Süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan ve sendromların tanımına uyan birçok epilepsi türü mevcuttur. Epilepsi sendromlarının belirlenmesi ve tanımlanması tanı, tetkik, tedaviye karar verme ve prognoz açısından son derece önemlidir³⁵.

Epileptik Ensefalopati (EE) terimi, erken başlangıçlı (genellikle ilk bir yıl), ilaç tedavisine dirençli, altta yatan etyolojiden bağımsız olarak epileptik nöbetlerin kendisinin yaptığı motor ve mental retardasyonu tanımlamak için kullanılmaktadır⁴. Erken başlangıçlı infantil epileptik ensefalopatiler (EIEE), epileptik aktivitenin (sadece nöbetlerin değil, aynı zamanda epileptiform anormalliklerin) tek başına altta yatan patolojiden beklenenin ötesinde (örneğin kortikal malformasyon) ciddi bilişsel ve davranışsal bozukluklara sebep olduğu bir grup hastalıktır^{4,36}. Bu bozukluklar zamanla kötüleşebilir³⁶ ve çocukluk çağındaki gelişim sürecinde azalma veya kazanılmış beyin fonksiyonlarının kaybına neden olabilir³⁵.

EIEE'ler, sendromlar arası ve sendrom içi fenotipik değişkenliğe neden olan çok sayıda etiyolojiye sahiptir. Etiyolojiler, yapısal, metabolik veya genetik etiyolojileri içerir, ancak önemli bir yüzdesinin nedeni hala bilinmemektedir^{4,35}. Bu hastalık semptomatik fokal beyin lezyonları (neokortikal hücrelerin hatalı yerleşimi, tümör, kortikal gliozis, inflamasyon) veya sistemik bir hastalığın (metabolik, hormonal, iyon kanalı hastalıkları, spesifik genetik sendromlar) seyrinde ortaya çıkabilmektedir^{35,37}. Hastalara uygulanan tipik tedavi sürecinin yanı sıra, ketojenik diyet, vagal sinir stimülasyonu ve epilepsi cerrahisi antiepileptiklere dirençli vakalarda diğer tedavi seçenekleri olarak öngörülmektedir^{35,37}.

Son yıllarda, epileptik ensefalopatilerin genetiğine ilişkin hayvan modelleri, insan epilepsi sendromlarının fenotipinin belirli yönlerini özetlemek, spesifik patolojileri veya

etiyojileri (genetik veya edinilmiş) yeniden yaratmak; patogenez veya tedavi yanıtı üzerindeki sinyal yollarının ilişkisini test etmek için tasarlanmıştır. WS, IS veya diğer EİEE'ler için yapılan hayvan çalışmaları, epileptik sivri uçlarının bilişsel ve nörogelişimsel katkısını anlamamızı kolaylaştırmıştır³⁸⁻⁴⁰. Genetik çalışmalar, neonatal ve infantil epilepsi sendromları hakkında daha iyi bilgi sağlarken, nörogörüntüleme çalışmaları, LGS gibi çocuklukta başlayan epileptik ensefalopatilerin altında yatan nedenlere ışık tutmaktadır⁴¹.

Hem epilepsinin şiddeti hem de nörogelişimsel ve davranışsal ölçümlerdeki olumsuz sonuçlar ve sınırlı tedavi seçenekleri, bu koşulları epilepsi araştırmalarında bir öncelik haline getirmektedir. Ancak bu nadir hastalıklara ilişkin çalışmalara dahil edilebilen hasta sayısının az olması, WS ve IS gibi sendromların heterojenliği ve ulaşılabilen insan biyolojik materyalinin sınırlılığı sebebiyle yapılan araştırmaların sonuçlarının benzerliği sınırlıdır⁴.

EE olarak tanımlanan sendromlara (*Tablo-1*) ek olarak, nöbetlerin ensefalopatik etkileri ve interiktal epileptiform anormallikler, olası herhangi bir epilepsi formu ile ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu terimin, inatçı nöbetler ve şiddetli bilişsel işlev bozukluğu olan tüm şiddetli epilepsi sendromlarına atıfta bulunmak için uygunsuz kullanımı, epileptik ensefalopati kavramı ile ilgili kafa karışıklığına yol açmaktadır. Bunun sebebi, tanımlanmış herhangi bir epilepsi sendromu için, kriterleri karşılamayan hastaların yüksek oranından kaynaklanıyor olabilir⁶.

Çocukluk çağı epileptik sendromları yenidoğandan başlayarak, süt çocukluğu dönemi, çocukluk dönemi ve adolesan dönemde görülebilir. Bu farklı yaş grupları, farklı klinik özellikler, farklı tedavi metodları ve farklı prognoz özellikleri gösterebilmektedir. Hastalığın, kısa süreli ve iyi prognozlu olanları kadar, yaşam boyu süren kötü prognozlu olanları da mevcuttur^{14,35,42-45}.

Birkaç sendrom, epileptik ensefalopatiler olarak kabul edilmektedir: bebeklik döneminde myoklonik nöbetler ile seyreden Dravet Sendromu (Süt çocukluğunun ağır Myoklonik Epilepsisi) ve Miyoklonik-Astatik Epilepsi (Doose Sendromu), hipsaritmi ile birlikte olan West Sendromu veya İnfantil Spazmlar (İnfantil Epileptik Ensefalopati), supresyon-börst paterni ile karakterize olan Ohtahara Sendromu ve neonatal dönemde Erken Myoklonik Ensefalopati (Erken Miyoklonik Epilepsi), göç eden fokal nöbetlerle seyreden bebeklik dönemi epilepsisi (Malign Migratuvar Parsiyel Epilepsi), Lennox-

Gastaut sendromu (LGS), Landau-Kleffner Sendromu ve yavaş uyku sırasında ortaya çıkan Elektriksel Status Epileptikus çocukluk döneminin başlıca epileptik ensefalopati sendromlarıdır⁴¹. IS ve LGS dışındakilerin pediatrik tarafından tanınması oldukça güçtür ve bu durum tanıda gecikmelere ve daha fazla mental yıkıma yol açmaktadır. Etiyoloji multifaktöriyel özellik göstermektedir ve altta yatan mekanizma hala bilinmemektedir. Yüksek dozda ve çoklu ilaç tedavisi uygulamalarına rağmen antiepileptiklere yanıt ise hala kötüdür^{35,37}.

Çocukluk Çağında Görülen Epileptik Ensefalopatiler
İnfant ve Çocuklarda Myoklonik Nöbetler ile Birlikte Olan Epileptik Ensefalopatiler • Dravet Sendromu (Süt çocukluğunun ağır Myoklonik Epilepsisi) • Myoklonik Astatik Epilepsi (Doose Sendromu)
Hipsaritmi ile Birlikte Olan İnfantil Epileptik Ensefalopati • West Sendromu
Supresyon-Bürst ile Birlikte Olan Erken İnfantil Epileptik Ensefalopatiler • Ohtahara Sendromu • Erken Myoklonik Ensefalopati
Diğer Epileptik Ensefalopatiler • Malign Migratuvar Parsiyel Epilepsi • Lennox-Gastaut Sendromu • Landau-Kleffner Sendromu • Yavaş uyku dalgasında elektriksel status epileptikus (YUDESE) veya yavaş uyku dalgasında sürekli diken dalga (YUDSDD)

Tablo 1. Çocukluk çağında görülen epileptik ensefalopatiler^{35,37}

2.1. WS: Tanım ve Epidemiyoloji

WS, olası kötü sonuçları olan ve tanı kriterleri net olmasına rağmen tedavisinde hala soru işaretleri olan kendine özgü ve yaşa bağlı nadir görülen bir epileptik bozukluktur¹⁰. WS, EEG’de infantil spazmlar (1), hipsaritmi paterni (2) ve gelişimsel durma veya gerilemeyi (psikomotor regresyon) (3) içine alan bir triad ile karakterizedir^{7,46}. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisiyle kendini gösterir: (a) genellikle kümeler halinde görülen infantil spazm olarak adlandırılan fleksiyon veya ekstansiyon spazmlarının iktal olayları, (b) interiktal kaotik yüksek amplitüd ve multifokal epileptik interiktal arka plan (hipsaritmi), ve (c) zihinsel veya nörogelişimsel bozukluklar^{4,5}. IS,

fokal veya multifokal, pre-, peri- veya postnatal beyin hasarı veya malformasyonu veya genetik yatkınlık içeren bir dizi nedenden kaynaklanır ve herhangi bir yapısal lezyonun kanıtı olmadan da ortaya çıkabilmektedir⁴¹. Bu sendrom, önemli gelişimsel etkileri nedeniyle bebeklik döneminin en ağırlarından biri olmaya devam etmektedir. IS şikayeti ile başvuran çocuklar, bilişsel bozulma geliştirme riski altındadır ve bu durum, vakaların çoğunda epilepsinin devam etmesiyle ilişkili görünmektedir⁴¹. IS ağır özürlülük oluşturan bir durumdur ve birçok hasta, spazmların tamamen kesilmesinden sonra bile başka nöbet tipleri geliştirebilmektedir⁴⁷. IS'li çocuklarda provoke olmayan nöbetlerle prezente epilepsisi olan diğer çocuklara nispeten otizm gelişme riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir⁴⁸.

İnfanıl spazmlar olarak da bilinen WS, genellikle (olguların %90'ında⁴¹) yaşamın ilk yılında 4 ila 7 ay arasında zirve yapmakta ve bebeklik döneminde ortaya çıkmaktadır^{46,49}. Aslında hastalığın başlangıç yaşı 1 gün ile 6 yaş arasında değişkenlik göstermektedir³⁷.

Tarihsel geçmişe bakacak olursak IS ve WS'nin geçmişi üç önemli adımda gelişmiştir: (1) Tunbridge'den pratisyen hekim William James West (1793-1848), bu rahatsızlığı ilk kez 1841 yılında tanımlamış ve 4 aylık oğlu James Edwin'in (1840-1860) zaman içinde sıklığı ve yoğunluğu artan "öne doğru hafif dalgalanmalar" şeklinde görülen klinik durumunu bildirmiştir, bu rapor "The Lancet" bilimsel dergisinde yayınlanmıştır^{7,10,46}. West, başlangıçta nöbetlere "Salaam tikleri" adını vermiştir ve daha sonra West'in oğluna bakan meslektaşı Langdon-Down ile birlikte James'in daha büyük yaşlarda dil eksikliği, anlamsız kahkaha, başın yuvarlanması, müzikten ve parlak, canlı renklerden memnun olma, otomatikliğe ve ritmik eylemlere büyük bir eğilim gibi otizm spektrum bozukluklarında karşılaşılan klinik özelliklere benzer şekilde davranışlar gösterdiğini bildirmiştir^{46,50}. Doktor West'in oğlunun spazmları hakkındaki açıklaması, klasik bir tasvir olarak kabul edilmiş ve rapor, genellikle yaşamın ilk yılında başlayan, seri olarak ortaya çıkan, zeka ve motor bozulma ile ilişkili olarak görünüşte sağlıklı görünen bebeklerde ortaya çıkabilen spazmları tanımlamaktadır^{7,10,46}. (2) 110 yıl sonra ilk olarak Gibbs tarafından 1952 yılında bu anormallikler "hipsaritmi" olarak adlandırılmış ve infanıl spazmlarla ilişkili tipik bir EEG paterni bildirilmiştir^{35,51,52}. Daha sonra Gastaut tarafından da "West Sendromu" ismi önerilmiştir^{35,51,52}. (3) Sorel ve Dusaucy-Bauloye ACTH ile tedavinin hem klinik hem de EEG anormalliklerinin

iyileşmesini sağladığını gözlemlemiştir⁴⁶. Bu ilk klinik ve nörofizyolojik tanımlardan bu yana, nörolojik ve psikiyatrik çocukların bakımı ile ilgilenen klinisyenler, zamanla infantil spazmlara sıklıkla psikomotor gecikme ve/veya gelişimsel gerileme eşlik ettiğini fark etmişlerdir⁴⁶.

Sonraki yıllarda, “West Sendromu” olarak etiketlenen hastalık üzerine artan ve değişken sayıda pek çok terim bildirilmiştir. İlk olarak en ilgili klinik olaya göre IS ve daha sonra hastalığın başlangıcı süt çocukluğu döneminin dışında da olabileceği için epileptik spazmlar (ES) terimleri benimsenmiştir⁵³. Ancak, literatürde hala en çok alıntı yapılan terimler WS ve IS terimleridir^{54,55}, birçok doktor IS’ler WS’nin en temsili belirtisi olduğundan bu iki terimi birbirinin yerine kullanmaktadır⁴⁶. Birçok raporda WS, IS ve ES hala birbirinin yerine kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda ise iktal fenomeni belirtmek için "IS" terimi ve IS ile ilişkili bozuklukları (spektrumu) tanımlamak için ise "ISs" terimi kullanılmaktadır⁷.

ILAE sınıflandırmasına göre⁵³, IS ve WS, epileptik anormalliklerin ilerleyici serebral disfonksiyona katkıda bulunabileceği EE’ler içinde gruplandırılmıştır. IS’ler kalıcı EEG anormallikleri ve bilişsel kusurlarla ilişkili, erken yaşamda başlayan şiddetli, ilaca dirençli epileptik bozukluklarla karakterize "Erken Epileptik Ensefalopatiler" (EEE) grubuna aittir ve tanım gereği, bu bozukluk grubunda nöbetler kendiliğinden serebral disfonksiyonun ilerlemesine neden olan birtakım etkilere sebep olabilmektedir^{36,54,56}. Bununla birlikte, yıllar geçtikçe, infantil spazm oluşumunun her zaman hipsaritm ve/veya zihinsel gecikme ile ilişkili olmadığını, spazm tipi nöbetlerin başlangıç yaş aralığının yaşamın ilk yılları ile sınırlı olmadığını ve spazmların ve ilişkili EEG’nin klinik spektrumunun daha önce düşünülenenden daha geniş bir kavram olduğunu bildiren artan sayıda çalışmalar yapılmıştır⁴⁶. Klasik belirtilerin yanı sıra, IS veya ES, atipik elektroklinik fenotiplerle (örn. hafif spazmlar, modifiye hipsaritm) ortaya çıkabilmekte ve başlangıçları süt çocukluğu döneminde olabilmektedir⁷. İktal fenotip, nörogelişimsel anormalliklerden sorumlu olan hücresel/moleküler olaylar dizisinin bir sonucudur ve ilişkili EEG anormallikleri olmayan iktal fenomenler de bildirilmiştir⁵⁷.

Pek çok gelişmeye rağmen, çoğu vakada infantil spazmların etiyojisi halen gizli kalmıştır⁴⁶. Bu hastalık ile ilgili genel özellikleri ve daha az yaygın olan yönleri ile ilgili bazı ilerlemeler ve çalışmalar mevcuttur^{6,36}. Bu yaklaşımlar arasında klinik spazmların terminolojisi, yani adlandırılması (örn. IS ve ES), çeşitli klinik ve EEG özellikleri (örn.

EEG anormallikleri olmayan tipik iktal fenomenler), etiyolojisi, ilişkili genetik faktörler (spektrum ilişkili genetik anormallikler), gelişimsel gecikme yükü, patogeneze, tedavi seçenekleri (karmaşık fenotipler ile tedavi) ve prognoz modaliteleri bulunmaktadır^{6,36}. Artan sayıda gen, protein ve sinyal yolu patogeneze oldukça önemli rol oynamaktadır. Bu durum şu anda çok sayıda bozukluklar spektrumu olarak kabul edilmektedir: yapısal, bulaşıcı, metabolik, sendromik ve immünolojik olaylar dahil olmak üzere diğer nedensel faktörlerle birlikte, hepsi genetik yatkınlık arka planında hareket eden, infantil spazm sendromudur (ISs'ler)⁷.

İnfanıl spazmlar başlangıçta klinik değerlendirmeye göre idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak sınıflandırılmıştır. Birinci ve ikinci gruplar, semptomların başlangıcından önce sırasıyla normal ve anormal nörolojik gelişimi olan ve tanımlanmış bir nedeni olmayan hastaları göstermektedir. Son grup, bozulmuş gelişimi ve bilinen bir etiyolojisi olan bebekleri içermektedir¹⁰. Vakalar "kriptojenik" ve "semptomatik" olarak ikiye ayrılmaktadır¹⁰. Spazmlar başlamadan önce gelişimi normal olan, altta yatan etiyolojik bir nedeni bulunamayan hastalar kriptojenik infantil spazm olarak kategorize edilmektedir. Hastaların %20'si kriptojenik, %80'i ise semptomatik grupta yer almaktadır^{10,37}. Serebral neoplasmlar, toksinler, perinatal inmelere, travma, enfeksiyonlar, hipoksi-iskemi, kortikal gelişimin malformasyonları⁵⁸, vasküler ve genetik bozukluklar, tüberoskleroz⁵⁹ ve Down Sendromu semptomatik grupta yer alan hastalarda altta yatan başlıca etiyolojik nedenlerdir. Kriptojenik grupta yer alan hastalar ise tedaviye çok iyi yanıt vermekte ve ileri dönem prognozları çok iyi olmaktadır³⁷. ILAE Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu, 2010 yılında "kriptojenik" ve "semptomatik" terimlerini genetik, yapısal, metabolik ve bilinmeyen etiyolojiler olarak değiştirmiştir⁶⁰.

2001 ve 2003 yıllarında yapılan bazı araştırmalara göre WS her 1000 doğumda 0.16-0.42 oranında görülmektedir^{16,61}. Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre ise IS'lerin yaklaşık 0.249 vaka/1000 canlı doğumda meydana geldiği tahmin edilmektedir⁶² ve 2013 yılında yapılan bir başka çalışmaya göre ise vakaların %90'ında prevalans 10 yaşında 1-2/10.000 çocuk olarak tespit edilmiştir ve tespit sonucu etkilerin, yaşamın ilk 1 yılı içerisinde başladığı görülmüştür⁶³. Bu durumdan etkilenen çocukların sayısı zaman içinde tutarlılık göstermektedir ve en son popülasyon temelli ve vaka serisi çalışmalarında herhangi bir artış kaydedilmemiştir⁶². 2003 yılında yapılan bir çalışmaya göre hastalık cinsiyet farkı göstermemektedir¹⁶. Ancak sonraki yıllarda erkek çocukların kızlardan

(1,4/1) daha fazla etkilendiği görülmüştür³⁵. Vakaların %1–7 arasında ailede epilepsi öyküsü bulunmaktadır¹⁶. Zirve genellikle 4 ile 7 ay arasındadır ve erkek/kadın oranı 6:4'tür^{35,51,63}. Spazmların süresi 25 ila 32 ay arasında değişmekte olup, %85'inde 5 yaşın altında spazmlar durmaktadır^{51,63}.

ILAE'nin kanıtladığı üzere bazı vakalar 14 yaşına kadar ortaya çıkmaktadır ve bu vakalar, bu durumun bebeklik döneminin ilk yılı ile sınırlı olmadığını, epileptik spazmların sadece bebeklik döneminde değil, aynı zamanda çocukluk döneminde de olabileceğini göstermektedir⁴⁶. Ancak epileptik spazmların 14 yaşına kadar geç başlangıçlı oluşumu nadir vakalarda bildirilmiştir^{41,46}. WS insidansı için 2-5/10.000 yenidoğan olarak tahmin edilmektedir⁴⁹ ve WS bu insidansla en yaygın infantil yıkıcı epileptik ensefalopati olarak görülmektedir^{15,52}.

2.2. WS: Klinik Özellikler

WS terimi, bir EEG'de kümelenmiş spazmlar ve hipsaritminin kombinasyonu ve gecikmiş beyin gelişimi veya gerilemesi ile karakterize edilen bir IS formunu (bir alt küme) ifade eder [şimdiki zamanda, gecikmiş gelişimin spazmların başlangıcından önce gerçekleşmesi şart değildir]. Daha az sıklıkla, spazmlar kümeler yerine tek başına meydana gelebilir, hipsaritmi herhangi bir klinik spazm kanıtı olmadan (tesadüfen) kaydedilebilir [infantil spazmlar olmadan hipsaritmi] veya tipik klinik spazmlar hipsaritmi yokluğunda ortaya çıkabilir⁴⁶.

Son ILAE sınıflandırması³⁶, “epileptik spazmları” ayrı “bilinmeyen” bir nöbet grubuna yerleştirmiştir, çünkü bunların fokal mi, genelleştirilmiş mi yoksa her ikisi birden mi olduğunu anlamak için yetersiz bilgi bulunmaktadır.

2.2.1. Infantil Spazmlar

Spazmlar tipik olarak saniyeden 1-2 saniyeye kadar değişen bir zaman diliminde boyun, gövde ve uzuv kaslarının ani, sık ve kısa kasılmaları ile bunların simetrik kontraksiyonlarından oluşur^{36,49,55}. Genellikle kümeler halinde bulunur ve 1 gün boyunca birkaç ile yüzlerce arasında gerçekleşebilir^{36,49,55}. Tek bir spazm genellikle 1-2 saniye boyunca devam eder ve 200 ms kadar süren miyoklonustan daha uzun, ancak birkaç saniye süren tonik nöbetlerden ise daha kısa sürede gerçekleşir^{64,65}. Spazmlar genellikle 5-30 saniye süren aralıklar ile tekrar etmektedir^{64,65} ve genellikle uyanma sırasında veya uykuya dalarken ortaya çıkmaktadır^{36,49,55,66}. Spazm sırasında ortaya çıkan kas aktivitesi

yaklaşık iki saniye süren fazık ve on saniye süren tonik bileşen içermektedir³⁷. Bazı spazmlarda tonik bileşen olmayabilir³⁷. Sarsıntılar genellikle fleksördür ancak ekstansör veya karışık da olabilir^{36,37,49}. Spazmlar bazen ağlama veya bağırma ile başlar ve bazen siyanoz, solukluk, gözlerde kayma ve solunum veya kalp hızında değişiklik gibi diğer klinik olaylarla ilişkilidir^{36,49}. Spazmlara birçok otonomik (kızarma, terleme, kalp hızı değişiklikleri), oküler (gözlerde deviasyon, pupiller dilatasyon, nistagmus) ve solunum hızı değişiklikleri eşlik etmektedir^{37,49}. Spazmlar, çok şiddetli veya gözle görülemeyecek kadar hafif olabilmektedir. Hastalarda spazmlar birden fazla tipte ve simetrik olarak ortaya çıkabildiği gibi asimetrik de olabilmektedir. Motor spazmlardan sonra sıklıkla hastalarda bir duraklama evresi oluşmaktadır³⁷.

Spazmlar, vakaların %47-84'ünde kümeler halinde ortaya çıkmakta, gece ve gündüz aynı sıklıkta gerçekleşmektedir. Uykuda spazmlar izlenmese de, uykudan uyanma evresinde sıklaşmaktadır. Taktil uyarı, gürültü, beslenme, heyecan, korku, ateş, açlık ve aşırı sıcaklık nöbetleri tetikleyen başlıca uyaranlardır³⁷.

2.2.2. Hipsaritmi-EEG Paterni

Hipsaritmi paterni, tek, multifokal sivri uçlar ile keskin dalgalar ve asenkron büyük genlikli, yavaş dalgaların birbirine karışması ve bunların arkasından oluşan bir zayıflama sonucu kaotik ve dağınık bir bazal aktiviteden oluşmaktadır. Hipsaritmi, tüm epileptik spazm vakalarında bulunmaz ve bulunan vakalarda ise spazmın klinik seyri boyunca sürmez. Caraballo ve arkadaşları⁵⁷, hipsaritmi olmadan ve interiktal EEG'de fokal veya jeneralize paroksizmal deşarjları olan veya olmayan ve kümeler halinde gerçekleşen epileptik spazmlardan etkilenen 16 hastayı takip ettikleri bir çalışmayı bildirmişlerdir. Bu gruptan 13 hasta kriptojenik ve 3 hasta ise semptomatiktir: nöropsikolojik gelişim beş hastada normal, on bir hastada bozulmuştur. Buna göre, hipsaritmi, farklı bir patern ("atipik" veya "modifiye" hipsaritmi) olarak IS'lerde asimetrik ve fokal deşarjlar, yarı periyodik patlama baskılanması, genelleştirilmiş kompleks ve arka plan ritminin kısmi korunması olarak görülebilmektedir⁴⁶.

Bunların dışında iyi huylu ve epileptik olmayan infantil spazmlar da bildirilmiştir⁴⁶. Bu mevcut bilgilere göre, normal bir EEG'nin IS'lerin teşhisini dışladığına dair genel bir fikir birliği de vardır⁶⁷.

2.2.3. Gelişimsel Durma ve Gerileme (Psikomotor Gerilik)

Gelişimsel gecikme genellikle şiddetli olmaktadır. Ancak, infantil spazmları olan bazı hastalar kısmen veya tamamen korunmuş halde bir bilişsel profile sahip olurlar. Bu profil, genellikle “kriptojenik” gruptaki vakalarda meydana gelmektedir³⁶. Psikomotor retardasyon, spazmların başlangıcından önce oluşabilir, ancak aynı zamanda veya hemen sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Çoğu zaman, spazmlar fark edilemeyecek kadar belirsiz olabileceğinden ve ayrıca erken bebeklik döneminde gelişim gecikmesini kesin olarak değerlendirmek zor olabileceğinden, gelişimsel gecikme güvenilir bir şekilde değerlendirilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı, gelişimsel durma veya gecikme artık bir teşhis kriteri olarak görülmemektedir⁵⁵.

Motor ve görsel kusurlar da oluşabilmektedir. Spazmların ortaya çıkmasından önce tetikleyici bir olayı takiben gizli bir epileptogenez periyodu vardır: serebral hasar ile spazmların başlangıcı arasındaki gecikme süresinin 6 hafta ile 11 ay arasında değiştiği düşünülmektedir^{46,68}.

2.3. Etiyolojik Mekanizmalar

2.3.1. Birçok Farklı Etiyoloji İçin Bir Sendrom (Bir Fenotip)

IS'ler genel olarak, epileptik nöbetler ile bilişsel ve davranışsal gelişim bozuklukları dahil olmak üzere bir takım nörolojik bozuklukların yer aldığı, bazıları hala bilinmeyen, bazıları iyi bilinen yapısal, bulaşıcı, metabolik ve immünolojik kusurlar ve genetik anormallikler olan farklı patojenik olaylardan kaynaklanmaktadır⁵⁶. Tüm bu faktörler, genellikle tek bir nedensel olay veya karmaşık ilişkiler halinde gelişmektedir. IS'lerin ortaya çıkmasında farklı nedenler olabileceğinden, net bir etiyolojik ayırım yapılamamaktadır. Yani, vakaların yaklaşık %35'inde, etiyolojik olay hala bilinmemektedir, ancak bu bilinmeyen grupta yapılan analizlerin sonuçları, tanımlanabilir etiyolojilere sahip grupla karşılaştırıldığında genellikle daha olumludur. Yuskaitis ve arkadaşları⁶⁹, kaynağı bilinmeyen IS'leri olan 133 bebeğin %15'inde normal gelişim, kalan %85'inde ise klinik olarak iyi belgelenmiş gelişimsel gecikme olduğunu bildirmişlerdir.

IS'lerin sebepleri, aslında doğum öncesi, perinatal ve doğum sonrası dönemde ortaya çıkabilmektedir. Hipoksik-iskemik ensefalopati, IS'lerin en yaygın nedenlerinden biri olarak bildirilmektedir. “Birleşik Krallık Infantil Spazmlar Çalışması” (UKISS)⁷⁰ tarafından yürütülen bir çalışmada, IS'lerden etkilenen ve etiyolojik tanıları kanıtlanmış

hastalarda %10 oranında hipoksik-iskemik ensefalopati bildirilmiştir, bunu da kromozomal anormallikler, kompleks malformasyon sendromları ve perinatal inme (%8), tüberoskleroz (%7) ve periventriküler lökomalazi veya kanama (%5) izlemektedir. Hipoksik-iskemik ensefalopati, doğum öncesi serebral enfeksiyonlar ve inme, daha sonra IS'lerle ortaya çıkan kalıcı beyin hasarına neden olabilmektedir. UKISS çalışmasındaki⁷⁰ etiyolojik olayların birçoğunun patojenik olarak benzer olduğu görülmektedir: örneğin, kortikal gelişimin bir malformasyonu olarak kabul edilen tüberosklerozda tipik beyin kusurlarına yol açan moleküler/hücrel olaylar bazı karmaşık malformasyon sendromlarında veya beyin yapısal kusurları olan kromozomal anormalliklerde meydana gelen olaylara benzer. Bu da, ilgili genlerin/proteinlerin kaskadının, ortak hücre içi sinyal yollarına ait olması nedeniyle meydana geldiğini düşündürmektedir. En önemlisi, birçok yeni çalışma vasküler olayların (her türden: hipoksik, iskemik, inme), enfeksiyonların, metabolik ve immünolojik kusurların genetik yatkınlık zemininde etkili olabileceğini vurgulamaktadır^{46,71}. Daha yakın zamanlarda, Kuzey Amerika'da "Ulusal İnfanıl Spazm Konsorsiyumu" tarafından yapılan bir araştırmada etiyolojik nedene ulaşılan IS hastaları üzerinde yapılan bir araştırmada, %14,4'ünde genetik faktörlerin, %10'unda genetik-yapısal, %10,8'inde yapısal-doğuştan, %22,4'ünde yapısal-edinilmiş, %4,8 'inde metabolik ve %2'sinde enfeksiyöz faktörlerin etkili olduğu ortaya çıkmıştır⁷². Bu bağlamda, en geniş epidemiyolojik çalışmalara göre, IS'li hastalarda, modern genetik teknolojiler (yani, array-CGH/Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon/Comperative Genomic Hybridization, NGS/Yeni Nesil Dizileme/Next Generation Sequencing, WES/Tüm ekzon dizilemesi/Whole Exom Sequencing ve WGS/Tüm genom dizilemesi /Whole Genome Sequencing) kullanıldığında genetik-moleküler tutulum, giderek artan sayıda genin veya IS'lerin doğrudan ifadesiyle ilgili kopya sayısı varyantların (CNV'ler/Copy Number Variations) tanımlanmasına olanak tanımaktadır^{46,71}. Moleküler/hücrel anomali, IS'lerin altında yatan nöronal/beyin yapısal fenotipini doğrudan kendi başına oluşturmada rol oynayabilir veya dolaylı olarak karmaşık bir sendromik fenotipe (yani tanınabilir bir malformasyon sendromu veya doğuştan bir metabolizma hatası) veya hücrel düzeyde vasküler veya enfeksiyöz bir olaya neden olabilir⁷¹. IS'lerin birkaç mekanizma yoluyla üretilmesinde genetik nedenler rol oynayabilir: kromozomal veya büyük/tek gen anormallikleri, CNV veya tüm bu faktörlerin bir karışımı⁷.

2.3.2. Genetiğin Etiyolojik Bir Faktör Olarak Rolü

Scheffer ve arkadaşları⁵⁶, IS'lerde yer alan genlerin çoğunun, diğer nörolojik bozukluklarla da ilişkili olabildiği için, fenotipik bir heterojenite gösterdiğini söylemektedir (Tablo-2).

Genler	Sitogenetik Lokasyonları	Genler	Sitogenetik Lokasyonları
<i>ARX</i>	Xp21.3	<i>MAGI2</i>	7q21.11
<i>CDKL5</i>	Xp22.13	<i>GRIN2A</i>	16p13.2
<i>PAFAH1B1/LIS1</i>	17p13.3	<i>FOXP1</i>	14q12
<i>DCX</i>	Xq23	<i>NSD1</i>	5q35.3
<i>TUBA1A</i>	12q13.12	<i>NEDD4</i>	15q21.3
<i>STXBP1</i>	9q34.11	<i>CALN1</i>	7q11.22
<i>KCNQ2</i>	20q13.33	<i>WDR45</i>	Xp11.23
<i>SPTAN</i>	9q34.11	<i>SLC1A4</i>	2p14
<i>RARS2</i>	6q15	<i>CYFIP2</i>	5q33.3
<i>UBA5</i>	3q22.1	<i>GNB1</i>	1p36.33
<i>IARS2</i>	1q41	<i>GPT2</i>	16q11.2
<i>PHACTR1</i>	6p24.1	<i>HUWE1</i>	Xp11.22
<i>ATP2A2</i>	12q24.11	<i>KMT2D</i>	12q13.12
<i>CD99L2</i>	Xq28	<i>MYO18A</i>	17q11.2
<i>CLCN6</i>	1p36.22	<i>NOS3</i>	7q36.1
<i>CYFIP1</i>	15q11.2	<i>RYR1</i>	19q13.2
<i>RYR2</i>	1q43	<i>TECTA</i>	11q23.3
<i>RYR3</i>	15q13.3-q14	<i>PURA</i>	5q31.3
<i>TAF1</i>	Xq13.1		

Tablo 2. IS ile en sık ilişkili olan genler.

Dulac ve arkadaşları⁷³, Hemminki ve arkadaşları⁷⁴, epileptik nöbetlerden etkilenen diğer aile üyelerini de kapsayan ailelerde IS olma şansının arttığı gözlemine dayanarak, IS'lere neden olan genetik bir yatkınlık geliştirmişlerdir. Örneğin ikizlerde IS vakalarında genetik bir yatkınlık doğrulanmıştır. Bu ikinci bağlamda Pavone ve arkadaşları⁷⁵, ilk olarak, kısa bir zaman aralığında (birkaç saat) spazmları gelişen bir dizi monozigotik ikizde IS oluşumunu tanımlamıştır. Benzer bulgular Coppola ve arkadaşları⁷⁶ tarafından üç bağımsız monozigotik ikiz setinde de kaydedilmiştir: her ikiz setinde, epileptik spazmların aynı gün, bir ikizin spazmının diğerinden saatler içinde ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir. Bu fenomeni açıklamak zordur: sadece zamana bağlı, önceden programlanmış bir moleküler/hücreyel olayın, belirli bir bireyde, programlanmış apoptoz fenomenine ve yaşam boyu meydana gelen hücreyel ölüme benzer şekilde, spazmların başlangıcını ve genel oluşumunu tetikleyebileceğini varsayabiliriz⁷. Farklı ve muhtemelen tamamlayıcı bir açıklama olarak, çevresel tetikleyicilerin genetik olarak yatkın monozigotik ikizleri (IS'leri) aynı anda etkilediği söylenebilir⁴⁶.

Genlerin IS etiyojisine doğrudan katılımı, IS/ES'li kompleks malformasyon fenotiplerinden etkilenen hastalarda, her ikisi de insan kromozomu Xp22 bölgesinde bulunan *ARX1* geninin ve *CDKL5* mutasyonlarının saptanması ile ilişkilidir^{46,71}. Bu iki gen, fetal beyinlerde geniş çapta ifade edilmekte ve beyin gelişimindeki rolleri de kesin olarak gösterilmektedir^{46,55,71,77-81}.

Paciorkowski ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre⁷¹, *PAFAH1B1/LIS1*, *DCX* ve *TUBA1A* genleri dahil olmak üzere X'e bağlı olmayan diğer genlerdeki mutasyonlar da sıklıkla IS'ler ile ilişkili bulunmuştur⁴⁶. Bu genler GABAerjik internöronlarda eksprese edilir ve bunların mutasyonları, embriyogenez sırasında nöronal hücre bozulmasına ikincil olarak IS'lerin doğrudan bir nedeni olarak kabul edilir^{36,71,78}. IS'lere neden olan diğer genler arasında *STXBP1*^{82,83}, *KCNQ2*⁸⁴, *GRIN2B* ve *GRIN2A*^{85,86} ve *MAGI2*²⁰ genleri bulunur. IS'lerin patogeneğinde yer alan genlerin daha ileri ve daha yeni çalışmalara göre nedensel mutasyonları da *SPTAN*, *FOXG1* ve *NSD1* genlerini içermektedir⁶³. Boutry-Kryza ve arkadaşları⁸⁶, farklı tipte IS'leri olan 73 hasta üzerinde, dizi-CGH testi ve genomik sekanslama yoluyla, *CDKL5* ve *STXBP1* genlerinde spesifik nokta mutasyonları barındıran üç hasta da dahil olmak üzere, hastaların %15'ine kadar çoklu genlerdeki CNV'lerde anormallikler ortaya çıkarmışlardır; ayrıca⁸⁶ sırasıyla 2q24.3, 5q14.3 ve 9p34 bölgelerinde mikrolezyon ve 2q24.3 ve Xp28.11.93 bölgelerinde mikro

kopyalar veren IS hastalarını kaydetmişlerdir. Aynı çalışmaya⁸⁶ göre, *NEDD4* ve *CALN1* genlerinin intronik delesyonlarını içeren IS serilerinde kaydedilen 16p12.1 delesyonları da, IS'ler için potansiyel risk faktörleri olarak kabul edilmiştir.

Son çalışmalar, *WDR45*^{87,88}, *KCNQ2 R198Q*⁸⁹, *SLC1A4* (varyant)⁹⁰, *RARS2*⁹¹, *UBA5*⁹², *IARS2*⁹³, *hCDKL5*⁹⁴ ve *PHACTR1*⁹⁵ genlerindeki mutasyonları IS ile ilişkili genlere dahil ederek IS spektrumunu genişletmişlerdir. WES aracılığıyla taranan IS'li 56 Çinli aileden oluşan bir kohort üzerinde yapılan bir araştırmada, 17 yeni IS aday geni ortaya çıkarılmıştır: bu genler *ATP2A2*, *CD99L2*, *CLCN6*, *CYFIP1*, *CYFIP2*, *GNB1*, *GPT2*, *HUWE1*, *KMT2D*, *MYO18A*, *NOS3*, *RYR1*, *RYR2*, *RYR3*, *TAF1*, *TECTA* ve *UBA* genleridir⁹⁶.

Son zamanlarda, Shimojima ve arkadaşları tarafından 5q31.2-q31.3 mikrodelesyonu (PURA (Pürinden Zengin Element Bağlayıcı Protein A) genini içeren bir bölge) barındıran IS çocukları rapor edilmiştir⁹⁷. PURA genindeki de-novo mutasyonları (PURA sendromu olarak adlandırılır), ciddi zihinsel engellilik, epilepsi, beslenme zorlukları ve solunum ve gastrointestinal problemlerle ilişkili neonatal hipotoni, göz anomalileri, endokrin kusurları, aşırı uyku hali ve hipotermi, abartılı irkilme tepkileri ile karakterize bir nörogelişimsel bozukluktan sorumludur⁹⁸. Bu son bulgular, fenotiplerinde tipik ve atipik IS dahil olmak üzere nörogelişimsel bozuklukların "gelişen" spektrumunun ne kadar geniş ve karmaşık olduğunu da göstermektedir⁷.

2.3.3. Ek Nedensel Faktörler

Yapısal Beyin Bozuklukları

Yapısal beyin anormallikleri, IS'lerin iyi bilinen nedenleridir: lisensefali, fokal kortikal displazi, polimikroji, hidranensefali ve hemimegalensefali, IS'lerin altında yatan gelişimsel beyin anomalilerinin bazı örnekleridir⁷. Spesifik olarak, klasik lisensefali ile ilgili olan *PAFAH1B1/LIS1* ve *DCX* genleri, etkilenen çocukların yaklaşık %80'inde IS'lerle ilişkili görünmektedir. Lisensefali, gelişimsel gecikme ve IS olan bir çocukta *KIF2A* geninin de-novo heterozigot mutasyonu bildirilmiştir⁹⁹. Son zamanlarda, IS ve periventriküler nodüler heterotopisi olan bir çocuğun, dengesiz bir kromozomal translokasyon 3p26.2-10p15.1 ve bir 6q22.31 duplikasyonu barındırdığı bulunmuştur¹⁰⁰. *B3GALNT2* geninde yeni bir homozigot anlamsız mutasyona sahip bir çocuk, Walker-Warburg sendromu, IS'ler ve sensörinöral işitme kaybı tanısı ile uyumlu klinik özellikler ile bildirilmiştir¹⁰¹.

Karmaşık Malformasyon Sendromları

Down, Pallister-Killian ve Williams-Beuren sendromları genellikle IS'lerle ilişkilendirilmiştir⁷.

1990'larda Down sendromlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların 15'i epileptik nöbetlerden şikayetçi olmuştur ve bunlardan 4'ü IS'lerden muzdaripti¹⁰². Tapp ve arkadaşlarına göre de¹⁰³, Down sendromundan etkilenen hastalarda epileptik nöbet prevalansı %1 ila 13 arasında değişmektedir: bunlar arasında %6-32'si IS ile birlikte bulunur.

12p kromozomunun tetrasomisi, Pallister-Killian sendromunun ana nedenidir: etkilenen hastalarda cilt pigmentasyonu, bitemporal alopesi, sert görünümlü yüz, epileptik nöbetler ve zihinsel engellilik görülür. Özellikle, bu hastalar geç başlangıçlı epileptik spazmlar sergilemektedir¹⁰⁴.

Williams-Beuren Sendromu (WBS), zihinsel engellilik ve mutlu, şefkatli davranışla ilişkili karakteristik yüz özellikleri ve kalp problemleriyle kendini gösteren bir kromozomal mikrolelesyonla bağlantılıdır. Marshall ve arkadaşları²⁰, *MAGI2* geni ile ilişkili olan kromozom 7q11.23-q21.11'de büyük bir delesyon barındıran IS'leri olan bir WBS hastasını bildirmişlerdir.

Schinzel-Giedon, Smith-Lemli-Opitz, Smith-Magenis ve Sotos sendromları bağlamında anekdot IS vakaları bildirilmiştir⁶³.

PPP1CB ile ilişkili Noonan benzeri sendromu olan bir erkek bebekte de epileptik spazmlar kaydedilmiştir¹⁰⁵.

IS ile ilişkili özellikler, iki iyi karakterize edilmiş sendromun belirtileridir: PEHO ve Aicardi sendromları. PEHO sendromu, granül nöron kaybına bağlı olarak dikkat çekici serebellar atrofi ile birlikte ödem, hipsaritmi ve optik atrofi ile kendini gösteren nadir ve progresif bir ensefalopatidir. Son zamanlarda *ZNHIT3* genindeki bir mutasyon, bunun birincil nedeni olarak tanımlanmıştır¹⁰⁶. Aicardi sendromu kadın cinsiyetini etkileyen bir nörogelişimsel sendromdur: korpus kallozum agenezisi, retinal lakünler, şiddetli zihinsel engel ve asimetrik hipsaritmi gösteren EEG'li IS'ler ana anormalliklerdir; özellikle koroid pleksusu etkileyen beyin tümörleri de bildirilmiştir^{7,107}.

Doğuştan metabolizma hataları

Fenilketonüri (PKU/Phenylketonuria), amino asit fenilalanini tirozine ve diğer bileşenlere dönüştüren Fenilalanin Hidroksilaz (PAH/Phenylalanine Hydroxylase) enzimini kodlayan genin mutasyonundan kaynaklanan doğuştan gelen bir metabolik bozukluktur. Ön tarama döneminde, PKU insidansı 5000 yenidoğanda 1 kadar yüksekti ve cilt hipopigmentasyonu, ciddi gelişimsel gecikme ve IS'ler dahil nöbetler ile karakterize edildi. Tedavi edilmeyen hastalarda, şiddetli beyin tutulumundan şiddetli beyin demiyelinizasyonu ve gri maddedeki anormallikler sorumludur. Nadir fakat daha şiddetli bir PKU alt tipi, bir PAH koenzimi olan tetrahidrobiopterin (BH4) eksikliği ile ilgili bir bozukluktur. Tedavi edilmeyen hastalarda IS tipi gelişimsel gecikme ve epileptik nöbetler neredeyse sürekli olarak bildirilmektedir¹⁰⁸. Erken başlangıçlı doğuştan metabolizma hataları IS'lerin ilk tezahürü olarak ortaya çıkabilmektedir⁷. Alrifai ve arkadaşları¹⁰⁹ IS ile başvuran çocuk hastaların %12,5'inde nörometabolik bozukluk tanısı kaydetmiştir: bunlardan ikisi Leigh benzeri bir bozukluk göstermiş, diğerleri etilmalonik asidüri, non-ketotik hiperglisinemi (*GCSH* geninin neden olduğu), hiperinsülinemik hipoglisemi (*HNF17* geninin neden olduğu), kısa zincirli asil-koenzim A, molibden kofaktör eksikliği (alt tipler *MOCS12*; *GPHN* geninin neden olduğu), birincil karnitin eksikliği (*SLC22A5* geninin neden olduğu) ve hipopitüitarizme sekonder neonatal hipoglisemi (alt tipler *CPHD15*), dehidrojenaz eksikliğinden (*ACADS*'nin neden olduğu) etkilenmişlerdir. IS'ler ayrıca glisin ensefalopatisi (*GLDC* ve *GCST* genlerinin neden olduğu); DEND (gelişimsel gecikme, epilepsi, *KCNJ 11* geninin neden olduğu neonatal diyabet); metilmalonik asidüri (*MUT* geninin neden olduğu), akçaağaç şurubu idrar hastalığı (*BCKDHA*, *BCKDHB*, *DBT* ve *DLD* genlerinin neden olduğu) ve propiyonik asidemi (*PCCA* ve *PCCB* genlerinin neden olduğu) olan çocuklarda klinik bir özellik olabilir⁷.

IS'ler ayrıca globoid hücre lökodistrofi-Krabbe hastalığı (*GALC* geninin neden olduğu) ve *ATP7A* geninin neden olduğu Menkes hastalığı dahil olmak üzere nörodejeneratif bozukluğu olan çocuklarda da bildirilmiştir^{7,110,111}. IS'ler ile ilişkili nadir bozukluklar arasında serebrotendinöz ksantomatoz (*CYP27A1* geninin neden olduğu)¹¹²; glukoz transport 1 eksikliği (*SLC2A1* geninin ekson 9'undaki mutasyonların neden olduğu)¹¹³; glikosilasyon bozuklukları (*ALG1,6,11* genlerinin neden olduğu: *CDG* ve *CDG 1x* alt tipleri)¹¹⁴ yer almaktadır. Piridoksine bağımlı epilepsi (PDE), çeşitli şiddetli nöbetler, kısmi ve genel nöbetler, atonik ve miyoklonik nöbetler, konvülsif status

epileptikus ve IS'ler ile kendini gösterebilir⁷. Alfa-amino-adipik-semialdehit (*alfa AASA*) dehidrojenazı (antikitin) kodlayan *ALDH7a1* genindeki mutasyon, IS'ler dahil epileptik nöbetlerin iyi bilinen bir nedenidir⁷¹. Van Karnebeek ve arkadaşlarının raporlarına göre¹¹⁵, PDE, geç başlangıçlı ve piridoksine farklı yanıt veren atipik özellikler ve hipoglikemik epizodlar, laktik asidoz ve elektrolit anomalileri gibi metabolik bozukluklarla kendini gösterebilir. Nörotransmitter ve nörogörüntüleme anormallikleri IS'lerin başlangıcından önce gelebilir⁷.

Nörokutanöz Bozukluklar (Fakomatozlar)

IS'ler, bazı nörokutanöz bozukluklarda veya fakomatozlarda en erken tezahürlerden biri olabilir. Bu bağlamda, etkilenen çocuklar tipik olarak, konjenital deri (ve göz) anomalileri ve merkezi (ve periferik) sinir sistemi yapısal anormallikleri (ve / veya tümörler) ve sıklıkla sistemik tutulumla ilişkili nörolojik belirtileri (örn. kalp ve damarlar, akciğer, böbrek ve kemik) göstermektedirler⁷.

- **Tüberoskleroz Kompleksi (TSC)**

TSC tipik olarak IS'ler ile ilişkili nörokutanöz bozukluğun en yaygın örneğidir⁷. TSC'den etkilenen çocuklar sıklıkla (vakaların >% 90'ına kadar) farklı epileptik nöbet tipleri ile başvurmaktadır⁷. Hamartin/tuberin kompleksi ve mTOR yolu aracılığıyla *TSC1* veya *TSC2* genlerindeki mutasyonlar, nöronal/nöronlar arası bozulmaya neden olur ve bu da beyin kortikal göç ve katmanlaşmasında bir malformasyona yol açar, bu da kortikal yumrular, beyaz cevher anomalileri, subependimal nodüller (ve ilgili subependimal dev hücreli astrositom) ve beyin kistlerinin gelişimi ile yansıtılır¹¹⁶. Bu beyin yapısal anormallikleri, epileptik nöbetlerin (ve genel nörogelişimsel, davranışsal ve bilişsel kusurların) ortaya çıkmasına neden olabilir¹¹⁷. Ortalama yaşı 10 olan TSC çocuklardan oluşan bir popülasyonla yapılan bir çalışmada, epileptik nöbetler çocukların %91'inde meydana gelmiştir ve bunların %32'sinde ise IS öyküsü bulunmaktadır¹¹⁸. Birkaç çalışma, fokal kortikal tüber rezeksiyonu ile tedavi edilen ilaca dirençli epilepsili TSC hastalarında (geçmişte IS geçmişi olan kişiler dahil) nöbetlerin durmasına karşı sıklıkla önemli bir düşüş olduğunu belgelemiştir^{119,120}. Tek ve/veya kombine mTOR inhibitörleri ile yeni tedaviler, IS'ler dahil TSC ve ilaca dirençli epilepsi hastalarında önerilmiştir, ancak kullanımları ile ilgili dikkat çekici yan etkiler ve nispeten zamanla zayıf etkililik nedeniyle eleştiriler artmıştır¹²¹⁻¹²³.

- **Nörofibromatozis Tip 1 (NF1)**

NF1 hastaları, *NF1* gen protein ürünü olan nörofibromin kaybının etkisiyle ilişkili olan, iyi huylu (ve daha seyrek olarak kötü huylu) merkezi ve/veya periferik sinir sistemi ve sistemik tümörlerin gelişimine genetik bir yatkınlık göstermektedir^{7,124}. Yapılan bir çalışmada, NF1 hastalarından oluşan bir kohortta, %5,87'si epileptik nöbetlerden şikayetçiymiş: bunlar arasında en yaygın nöbet tipleri kısmi ve birincil jeneralize imiş, sadece iki çocuk IS ile başvurmuş¹²⁵. Hastane temelli büyük bir çalışmada ve literatürün sistematik olarak gözden geçirilmesinde, IS ile başvuran NF1 çocukları, NF1 popülasyonunun sadece %1.5'ini temsil ediyordu ve çoğu daha olumlu bir sonuca sahipti¹²⁶. NF1 bağlamında nöbetler, epilepsi ve infantil spazmlar *ras/NF1* ilişkili *MEK/MAPK/ERK* sinyal yolundaki bozulma ile ilişkilendirilmiştir^{126,127}.

- **Sturge-Weber Sendromu (SWS)**

Embriyonik fasyal damar sisteminin kapiller vasküler malformasyonları, leptomeninges (altta yatan nöronal düzensizlikler dahil) ve koroidal göz tabakası SWS'nin ana özellikleridir⁷. Bu karmaşık vasküler gelişimsel bozulma sendromuna, damarlar ve nöronal gelişimden sorumlu nükleer yapısal bir gen olan *GNAQ* genindeki somatik mutasyonlar neden olur⁷. Epileptik nöbetler (aynı zamanda bilişsel ve davranışsal anormallikler) hastalığın en sık görülen klinik belirtileridir ve tek taraflı hastaların %77'sinde ve iki taraflı beyin tutulumu ile %92'sinde meydana geldiği bildirilmiştir¹²⁷⁻¹²⁹. Epileptik nöbetler esas olarak kısmi ama aynı zamanda tonik-klonik jeneralize türlerdir⁷: IS'ler ara sıra kaydedilmiştir¹²⁹.

- **Ito Tipinin (Hipomelanozu) Pigment Mozaïği**

Bazen IS'ler de dahil olmak üzere nöbetler ve epilepsi, Blaschko çizgilerini (yani, insan embriyosundaki ve daha sonra doğum sonrası yaşamdaki pigment hücrelerinin düzenini ve göç modellerini yansıtan ciltte bir çizgi sistemi) izleyen cilt pigment (genellikle hipopigmente tipte) kıvrımları ve çizgilerle çocuklarda (ve yetişkinlerde) kaydedilebilmektedir. Etkilenen bireyler ayrıca çoğunlukla gözü, kas-iskelet sistemini ve sinir sistemlerini etkileyen ilişkili deri dışı anormallikler de sergileyebilir: Bu ikinci karmaşık malformasyon fenotipi şu anda Ito'nun hipomelanozu olarak bilinir, bu durum, henüz bilinmeyen bazı pigment genleri için somatik mozaikliği yansıtan bir durumdur⁷. Epilepsi ve Ito'nun hipomelanozu bağlamında IS'lerin ortaya çıkışı, tipik olarak

muhtemelen daha şiddetli ve karmaşık nörolojik fenotiple ilişkili küçük (mozaik) göç bozukluğundan (beyaz madde düzensizliği olarak tezahür eden) kaynaklanmaktadır^{7,130}.

2.3.4. İmmün Sistemin Hastalık Patogenezi İle Olası İlişkisi

İmmün sistemin rolü, IS'lerin patogenezinde yer alan bazı genlerin, çeşitli inflamatuvar kaskadlarda ve sinyal yollarında da önemli roller oynadığı gözlemlenmiştir^{6,7}. Lemke ve arkadaşları⁸⁵, IS'li iki çocukta *GRIN2B* genindeki (N-metil-aspartat (NMDA) reseptörünün NR2B alt yapısını kodlayan) mutasyonları bildirmişlerdir: NMDA reseptörleri bir dizi nörolojik bozuklukta rol oynamaktadır. Özellikle, IS'li 4 aylık bir bebekte voltaj kapılı potasyum kanalı (VGKC) kompleks proteinlerine karşı yüksek antikor titreleri bildirilmiştir¹³¹.

İmmün sistemde rol oynayan çeşitli sitokinlerin (özellikle IL-1/İnterlökin-1 ve IL-6), epilepsinin patogenezi ile potansiyel olarak ilişkili olduğu kabul edilmiştir¹³²⁻¹³⁴. Status epileptikus'un deneysel bir fare modelinde, hipokampal astrositlerde mRNA düzeyinde nöbetlerden sonra IL-1'in yükseldiği bulunmuştur¹³⁴. IL-1 beyindeki mikroglia tarafından üretilir ve epileptogenez oluşumu için astrositleri etkilediği rapor edilmiştir¹³³. Shiihara ve ark. ACTH tedavisinden sonra IL-1 düzeylerinin düştüğünü bildirmiştir³³, ancak çok sayıda örnekte IL-1RA düzeylerinde anlamlı farklılıklar saptanmamıştır¹³⁵. Klinik semptomların çözülmesinin ardından tedaviden sonra serum IL-1RA düzeylerinin arttığı bir çalışmada bildirilmiştir. Bazı raporlar, ACTH ile tedavinin CD4⁺ hücrelerinin ve CD3⁺ hücrelerinin sayısını arttırdığını ileri sürmektedir³². Bir başka çalışmada da, Dravet sendromlu hastaların hücre içi analizi, monositlerin bir in vitro aşısı ile uyarılmasının ardından hücrelerde IL-1 dahil proinflamatuvar sitokinlerin artan seviyelerini ortaya çıkarmıştır¹³⁶. Ek olarak, pediatrik ilaca dirençli epilepsi serumunda değil, periferik monositlerde hücre içi IL-1 seviyesi kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, hücre içi IL-1 seviyesi, nöbet sıklığı ile korele görülmüş ve klinik özellikler ile hücre içi IL-1 seviyeleri arasındaki ilişki doğrulanmıştır¹³².

Sitokinler ve WS hakkında daha önce birkaç rapor bulunmaktadır. Tekgül et al.³⁰ IL-6'nın WS grubunda daha yüksek olduğunu ancak menenjit ve konvülsiyonu olan hastaları içeren kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, Haginoya ve ark.²⁹ ve Takamatsu ve ark.¹³⁵, WS'li hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında IL-6, TNF- α ve IL-1 β dahil olmak üzere önemli düzeyde proinflamatuvar sitokinler saptanmamıştır. Liu, Wang ve ark.²⁸ serumda IL-2, TNF- α ve

IFN- α düzeylerinin yükseldiğini gösterirken; Ture ve ark.¹³⁷, tedavi edilmeyen hasta grubunda IL-6 ve IL-17A (İnterlökin-17 antagonisti) düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir. Bugüne kadar, WS'nin inflamatuvar sitokin değerlendirmesi hakkında kesin bir bulgu yoktur¹³⁸. İnsanlarda sitokin ölçümleri her zaman basit veya deterministik değildir¹³⁸. Birçok rapor, nöbet zamanlamasının, numune işlemenin ve kan almanın sitokin analizinin sonuçlarını etkileyebileceğini öne sürmektedir^{138,139}.

2.4. West Sendromu Patogenezi

2.4.1. Genetik Mekanizmalar

Epileptik ensefalopatilerin genetik nedenleri heterojendir; etkilenen bireyde *de-novo* mutasyonları en yaygın olarak rapor edilmektedir; nadir vakalar kromozomal anomalilere ve doğuştan metabolizma hastalıklarına bağlıdır¹⁴⁰.

Epileptik ensefalopati için genetik neden ilk olarak 2001'de, Dravet Sendromu üzerinde yapılan bir çalışmada yedi çocuğun hepsinin *de-novo SCN1A* mutasyonuna sahip olduğu tespit edilmesiyle saptanmıştır¹⁴⁰. Kromozom mikrodizileme ve yeni nesil gibi moleküler tekniklerin ortaya çıkmasıyla çoklu genlerin dizilimi, epileptik ensefalopati için gen keşfinde hızlı bir büyüme meydana getirmiştir¹⁴⁰.

Sık görülen epileptik ensefalopati sendromları ve gen ilişkileri:

Dravet Sendromu: İnfant dönemde genellikle ilk 1 yıl içinde jeneralize ya da hemiklonik aktivite ya da uzamış ve tekrarlayan febril nöbetlerle prezente olmaktadır. Gelişim başlangıçta normal ancak 1-4 yaş arasında davranışsal değişikliklerle gelişimsel gerilik belirginleşmektedir. Hastaların %70-80'inde *SCN1A* mutasyonu görülmektedir¹⁴¹. Çoğunlukla *de-novo* mutasyon olmakla birlikte %2-3'ünde delesyon ya da duplikasyon da görülmektedir¹⁴².

Ohtahara Sendromu: Hayatın ilk 3 ayında başlayan tonik spazmlarla karakterizedir. Klinik bulguları ileride West Sendromuna dönüşebilmektedir¹⁴¹. Ohtahara sendromu ilişkili genler, *STXBP1* ve *ARX*'tir^{143,144}.

West Sendromu: İnfantil spazm, psikomotor retardasyon ve EEG'de hipsaritmik paterni ile karakterize bir klinik tablodur. İnfantil spazmlar, ilk 4-6 ay içinde görülebilmektedir. Genetik olarak heterojen bir grup olarak incelenmektedir. *STXBP1* ve *ARX* genleri yanı sıra *CDKL-5* ve *SLC25A22* genleri ile ilişkisi de bildirilmiştir¹⁴¹.

Lennox-Gastaut Sendromu: 1-8 yaşları arasında görülen atipik absans nöbetleri, iktal tonik patern ve gelişimsel gerilik ile karakterizedir¹⁴⁰. Sık görülen mutasyonlar arasında *ALG13*, *CACNA1A*, *CDKL-5* ve *CHD2* gen mutasyonları yer almaktadır^{145,146}.

Literatürde, epileptik ensefalopatilerin *de-novo* gen varyantlarının tanımlandığı 151 çalışma incelenmiş ve 134 gen ile 704 *de-novo* varyant tanımlanmıştır¹⁴⁷. Her genin patojenik potansiyeli aşağıdaki durumlar göz önünde bulundurularak değerlendirilmiştir: (1) ilişkisiz vakalarda varyantların tekrarı; (2) kalıtım modeli ve genetik bozukluk ile klinik arasındaki korelasyon dahil olmak üzere, genlerin önceden tanımlanmış fenotipleri hakkında bilgi; ve (3) genetik deneysel çalışmalardan elde edilen veriler. Genler ve fonksiyonel özelliklerine göre sınıflandırılma yapılmıştır¹⁴⁷.

İyon kanalı üzerinden etkili genler:

Sodyum kanal genleri ile ilgili *SCN1A*, *SCN2A* ve *SCN8A* genlerin çoğunlukla misens mutasyonların Dravet Sendromu ve diğer epileptik ensefalopatilerle ilişkisi gösterilmiştir¹⁴⁷. **Potasyum kanal genleri** ile ilgili *KCNA1*, *KCNA2*, *KCNB1*, *KCNQ2* ve *KCNT1* genlerin epileptik ensefalopatilerle ilişkisi gösterilmiştir. *KCNT1* varyantları ilk olarak Otozomal Dominant Nokturnal Frontal Lob Epilepsisinde tanımlanmıştır¹⁴⁷. **GABA reseptör** genleri üzerinde *GABA-A* subünitini kodlayan beş gen; *GABRA1*, *GABRB1*, *GABRB2*, *GABRB3* ve *GABRG2* epileptik ensefalopatili hastalarda bildirilmiştir¹⁴⁷. **Glutamat reseptör** gen varyantları *GRIN1*, *GRIN2A*, *GRIN2B* ve *GRIN2D* epileptik ensefalopatide tanımlanmıştır¹⁴⁷. **Diğer iyon kanal geni** olan sıklık nükleotid-bağımlı kanallar kodlayan dört genden biri olan *HCN1*'in epileptik ensefalopati ile ilişkisi bildirilmiştir¹⁴⁸.

İyon kanalı olmayan genler:

Potansiyel epileptik ensefalopati ilişkili genler *CHD2*, *DNM1*, *FGF12*, *GNAO1*, *SLC6A1*, *SPTAN1* ve *STXBP1* olarak tanımlanmıştır¹⁴⁷.

X-Kromozomu üzerinden kalıtılan genler:

Bu genlerin kadın ve erkek cinsiyet üzerinde fenotip ve hastalık şiddetinde farklılıklara yol açtığı gözlenmiştir. *CASK*, *CDKL5*, *CLCN4*, *IQSEC2*, *SLC35A2* ve *WDR45* genleri, X kromozom üzerine kodlanan hastalık ile ilişkili genlerdendir¹⁴⁷. *CASK*,

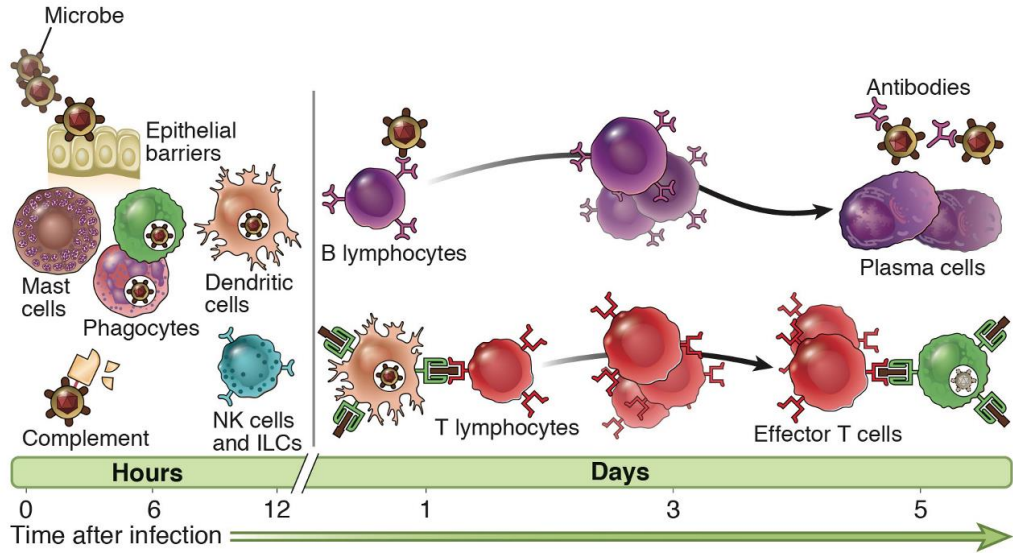
DCX ve *PCDH19* genlerinin epileptik ensefalopati ile ilişkisi önceden bildirilmiştir¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

Epileptik ensefalopatilerin karmaşık genetik yapısı, genomik devrim süreci ile ortaya çıkmaktadır. *de-novo* mutasyonları, özellikle sinaptik fonksiyon ve iyon kanallarında yer alan proteinleri kodlayan genlerde sıklıkla bulunmaktadır. Hem somatik hem de germ-hattı (germline) olan mozaizizm, özellikle ekzom ve panel dizilimi negatif olan hastalarda patogenezi anlamada giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Klinik ekzom ve genom dizileme bulgularını yorumlamak için yeni tekniklerin geliştirilmesi önemlidir ve önemli miktarda yatırıma ihtiyaç duyulmaktadır^{141,147}.

2.4.2. İmmün Mekanizmalar

İmmünite (bağışıklık)^{152,153}, vücudu tehdit eden enfeksiyon hastalıklarına karşı direnç olarak tanımlanmaktadır. İmmün sistem elemanlarının enfeksiyona sebep olan mikroorganizmalara karşı vücudu korumak için eşzamanlı ve düzenli olarak verdikleri tepkiye de **immün yanıt** denilmektedir. İmmün sistemin en önemli fizyolojik işlevi (*Şekil-1*), enfeksiyonların oluşumunu engellemek ve onların ortadan kaldırılmasını sağlamaktır. Ayrıca, patolojik inflamasyonları tetikleyebilir, böylece yeni molekülleri tanıyarak uygun yanıtın oluşumunu sağlayabilir. Bunun dışında tümörlere karşı savunmada da görev almaktadır.

İmmün sistem^{152,153}; öncü savunma sistemini oluşturan doğal immünite ve onu takiben daha etkili ve güçlendirilmiş bir savunma sistemi oluşturan edinsel (adaptif) immüniteden meydana gelmektedir. Bu iki sistem, birbirini tamamlayıcı şekilde ve birbiriyle iletişim halinde çalışmaktadır (*Şekil-1*).

Doğal/doğuştan/innate immüniteEdinsel/kazanılmış/adaptif immünite

Şekil 1. Doğal ve edinsel immüitenin temel mekanizmaları¹⁵³.

Doğal immün sistemin efektör mekanizmaları, enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu engelleri oluşturur. Bazıları enfeksiyonları önlerken (epitelyal bariyerler) bazıları ise mikroorganizmaları yok etmektedir (fagositler, doğal öldürücü-NK hücreleri ve kompleman sistemi). Edinsel immün mekanizma, doğal immün yanıtın sonra ve daha yavaş, lenfosit ve onların ürünleri aracılığı ile daha özgül ve etkin savunma ile gelişmektedir. Antikorlar, serumdaki enfeksiyon etkenleri yakalar ve mikropları yok eder. T lenfositleri ise hücre içindeki mikropları etkisiz hale getirmektedir¹⁵³.

2.4.2.1. Doğal İmmünite

Doğal immünite, doğuştan gelişen veya organizmada zaten mevcut olan immünite olarak da adlandırılmaktadır. Etkinliğini mikropların konak dokularına girişini engellemeye ve konak dokularına girmeyi başaran mikropları hızlı bir şekilde yok etmeye yönelik gerçekleştirmektedir. İlk 0-12 saatte güçlenerek tam kapasitesine ulaşmaktadırlar. Doğal immün yanıt, enfeksiyonlara karşı erken savunmayı sağlayıp bu etkenlere karşı edinsel immüt yanıtını güçlendirirler. Sadece mikropların taşıdıkları ortak yapıları tanımaktadırlar^{152,153}.

Doğal immünitede ilk savunma hattını, epitel bariyerler, epitelde bulunan hücreler ve doğal antibiyotikler birlikte oluşturmaktadır. Mikroplar epiteli geçip dokulara veya dolaşıma girerlerse, makrofaj ve nötrofil gibi fagositoz yeteneğine sahip hücreler

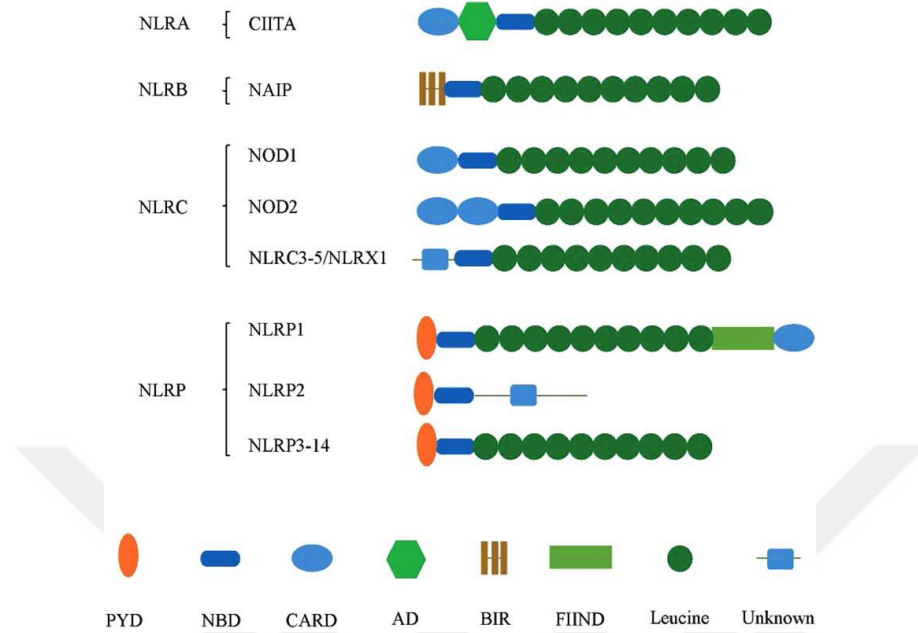
(fagositler), doğal öldürücü (Natural Killer, NK) hücreler denilen özelleşmiş lenfositler, dentritik hücreler ve bunları tamamlayıcı şekilde oluşan kompleman sisteminin proteinlerini içeren bazı plazma proteinleri devreye girmektedir. Merkezi sinir sistemindeki mikrogliya, astrositler ve oligodendrositler doğal immün sistemin elemanlarıdır¹⁵⁴.

Doğal immün sistem hücreleri, yüzeylerinde taşıdıkları Patern Tanıma Reseptörlerin (PRR'ler/Pattern-Recognition Receptors) patojen ile ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler/Pathogen-Associated Molecular Patterns) ve hasarla ilişkili moleküler modellerle (DAMP'ler/Damage Associated Molecular Patterns) etkileşime girmesiyle mikroorganizmaları tanıyabilmektedir¹⁵⁴. PRR'ler farklı yapı ve işlevlerine göre 4'e ayrılmaktadır¹⁵⁴:

1. Toll Benzeri Reseptörler (TLR'ler/Toll-Like Receptors)¹⁵⁴: konakçı bağışıklık sisteminde bir öncü görevi görür ve ligand tanıma için ekstra bir zar alanına ve sinyal iletimi için bir sitoplazmik alana sahiptir.
2. Retinoid Asit ile İndüklenebilir gen-1 (RIG-1/Retinoid Acid-Inducible Gene-1) Benzeri Reseptörler (RLR'ler/-like receptors)¹⁵⁴: viral enfeksiyonlara yanıt veren ve bağışıklık homeostazını koruyan sitozolik reseptörlerdir.
3. C Tipi Lektin Reseptörleri (CLR'ler/C-Type Lectin Receptors)¹⁵⁴
4. NOD Benzeri Reseptörler (NLR'ler/NOD-like Receptors)¹⁵⁴: bir NACHT alanı ve bir C-terminal lösin açısından zengin tekrar (LRR/C-Terminal Leucine-Rich Repeat) alanı içeren sitozolik sensörlerdir.

NLR reseptör ailesinin yirmiden fazla üyesi tanımlanmıştır ve farklı N-terminal bölgeleri temelinde dört alt aileye ayrılabilir¹⁵⁴ (*Şekil 2*): bir sınıf II transaktivatörden (CIITA/Class II Transactivator) oluşan NLRA; bir nöral apoptoz önleyici proteinden (NAIP/Neural Apoptosis Inhibitory Protein) oluşan NLRB; NOD1, NOD2, NLRC3–NLRC5 ve NLRX1'den oluşan NLRC; ve NLRP1-NLRP14'ten oluşan NLRP. CIITA, tümör baskılanmasında rol oynar¹⁵⁴. NLRP3, NLR protein ailesinin en çok çalışılan üyesidir. NLRP3, bakteriyel haberci RNA, muramil dipeptid (MDP), DNA (Deoksiribonükleik Asit) ve RNA (Ribonükleik Asit) virüsleri, mantarlar, protozoa, ATP (Adenozin Trifosfat), ürik asit kristalleri, silika, alüminyum hidroksit, LPS

(Lipopolisakkarid Asit), PM10 parçacıkları ve Ca²⁺ (Kalsiyum) iyonları dahil olmak üzere bir PAMP ve DAMP paneline yanıt verir¹⁵⁴.



Şekil 2. NOD benzeri reseptörler (NLR'ler) dört gruba ayrılabilir: bir sınıf II transaktivatörden (CIITA) oluşan NLRA; bir nöral apoptoz önleyici proteinden (NAIP) oluşan NLRB; NOD1, NOD2, NLRC3–NLRC5 ve NLRX1'den oluşan NLRC; ve NLRP1–NLRP14'ten oluşan NLRP¹⁵⁴.

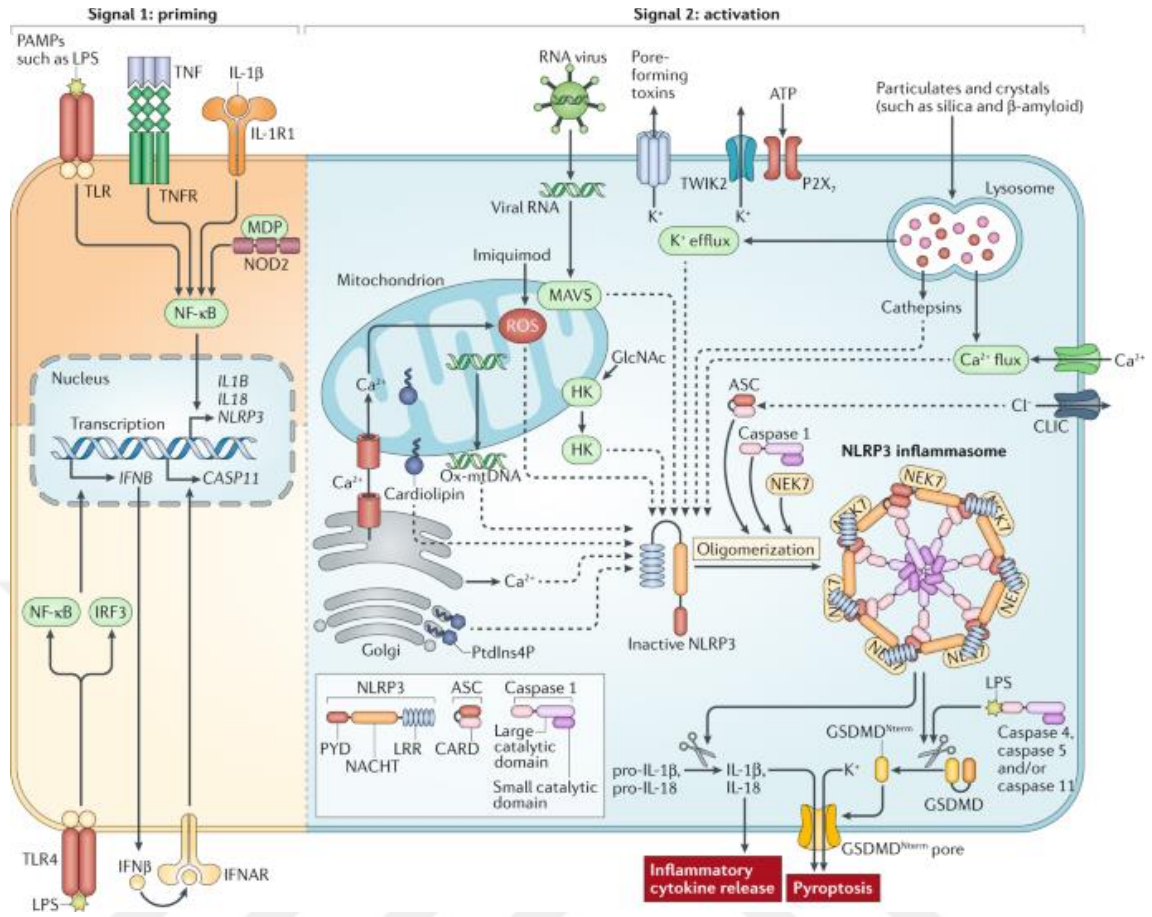
İnflamazom, mikrobiyal enfeksiyonlara veya hücrel strese karşı inflamatuvar yanıtı aracılık eden multimerik sitozolik protein kompleksleridir¹⁵⁵. Bir inflamazom, inflamatuvar yanıtı iltihaplanma öncesi sitokinler olan IL-1 β ve IL-18'in salınımını uyarır ve termofillerin ölümünü destekleyen hücre içi çok fonksiyonlu bir protein olarak görev yapar¹⁵⁶. Bir inflamazom gövdesi; bir sensör, bir adaptör protein ve bir efektör enzimden oluşmaktadır¹⁵⁵. İnflamasomları oluşturduğu keşfedilen ilk sensör protein ailesi NLR'lerdir¹⁵⁵. Buna göre; NLRP3 inflamazom gövdeleri de, NLRP3 (sensör protein), apoptoz ile ilişkili speck benzeri protein (ASC-adaptör protein) ve pro-kaspaz-1 (efektör enzim)'den oluşur¹⁵⁶. NLRP3 inflamazomu esas olarak makrofajlarda, nötrofillerde ve diğer bağışıklık hücrelerinde bulunur¹⁵⁶. NLRP3 reseptörü bir N-Terminal Pirin alanından (PYD), Nükleotid Trifosfataz (NACHT) alanından ve C-terminal lüsine-zengin tekrardan (LRR) oluşur. PYD alanı, ASC ile etkileşime aracılık eder ve inflamazom düzeneğine yol açar ve NOD alanı, NLRP3'ün otooligomerizasyonunu teşvik edebilen ATPase aktivitesine sahiptir. LRR alanı, NLRP3 inflamazom aktivasyonunun önemli bir parçasıdır ve NLRP3 aktivitesini düzenlemek için ligandlarla etkileşime girer, ancak

spesifik işlevi açıklığa kavuşturulmamıştır. NLRP3, Reaktif Oksijen Türleri (ROS), ATP, bakteri ve mantar bileşenleri gibi çeşitli uyaranlarla in vivo aktive edilebilir¹⁵⁶.

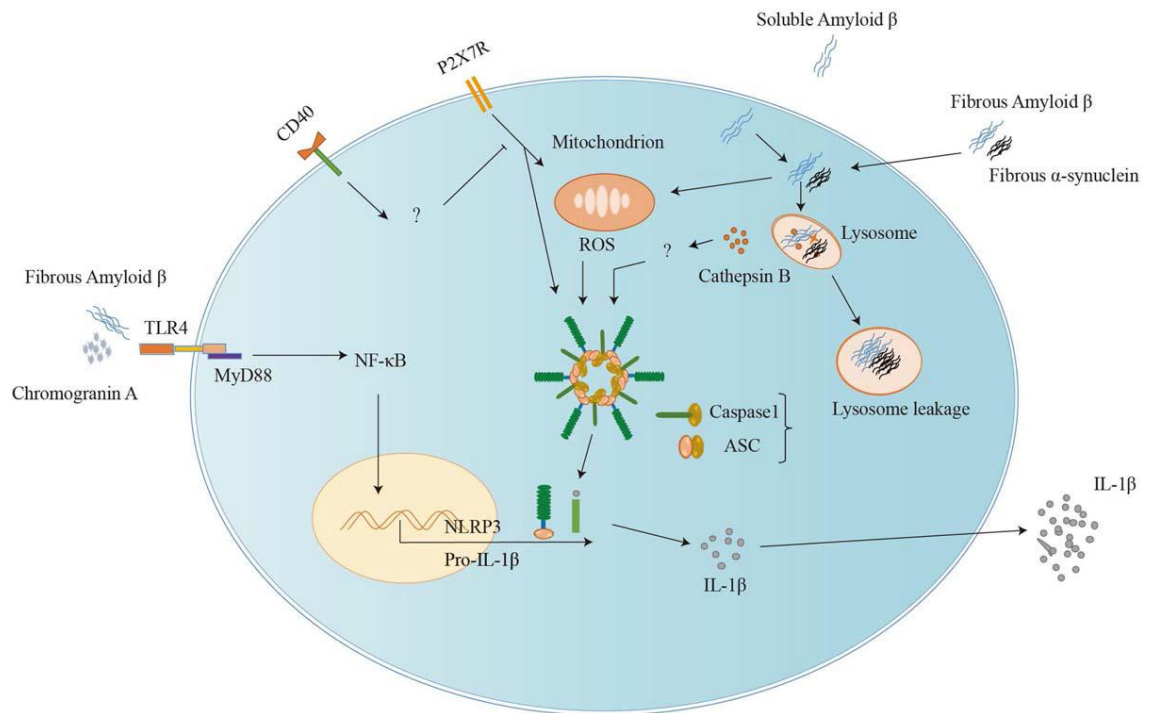
NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu, hücresel hasarı veya stresi gösteren iki sinyalin entegrasyonunu içerir¹⁵⁵. NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu genellikle hücre dışı stimülasyona bağlıdır, bu da NLRP3'ün transkripsiyonel indüksiyonuna ve reseptör aktivasyonunun posttranslasyonel modifikasyonuna yol açar. Genel olarak, klasik NLRP3 inflamazom aktivasyonu, iki bağımsız ve paralel sinyal gerektirir^{154,156} (*Şekil-3*).

1. Hazırlama (priming) olarak da bilinen ilk sinyal, TNF gibi endojen moleküller veya LPS gibi mikrobiyal bileşenler tarafından tetiklenen NLRP3 inflamazom başlatma sinyalidir¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Bu bileşikler, homolog sitokin reseptörlerini aktive ederek, NF- κ B'ye bağlı olarak NLRP3, pro-IL-1 β ve pro-IL-18 ekspresyonunun artmasına neden olur¹⁵⁶. Bununla birlikte, NLRP3, belirli posttranslasyonel değişiklikler (PTM'ler-posttranslational modifications) nedeniyle otomatik olarak bastırılmış ve etkin olmayan bir durumda tutulur¹⁵⁵. Bu nedenle, NLRP3 inflamazomu tipik olarak montaj ve aktivasyon için çok sayıda patojen ve stresle ilişkili tehlike sinyalinden oluşan ikinci bir sinyal gerektirir¹⁵⁵.

2. İkinci adım, inflamazom oluşumuna, IL-1 β ve IL-18 salınımına ve piroptoza yol açan aktivasyon adımıdır. İkinci sinyal, NLRP3 inflamazomunun doğrudan aktivasyonudur ve potasyum çıkışı, kalsiyum sinyal değişiklikleri, mitokondriyal disfonksiyon, artan ROS ve lizozomal sızıntıdan tripsin salınımı gibi çeşitli yukarı akış hücresel sinyal olaylarını içerebilir¹⁵⁶. Aktivasyon adımı sırasında kaspaz-1, kaspaz-11, kaspaz-4, kaspaz-5 ve kaspaz-8, NLRP3 inflamazomunun aktivasyonuna katılır. NLRP6 ve NLRP12, inflamasyon sırasında engelleyici bir rol oynar. NLRP14 spermatogenezde rol oynar ve bu genin mutasyonları spermatojenik başarısızlığa neden olabilir¹⁵⁶.



Şekil 3. Genel olarak, klasik NLRP3 inflamazom aktivasyonu, iki bağımsız ve paralel sinyal gerektirir¹⁵⁶.



Şekil 4. Mikroglialdaki NLRP3 düzenleyici yol¹⁵⁴.

Soluble Ve Fibröz Amiloid β ($A\beta$)¹⁵⁴ (*Şekil-4*), fibröz α -sinüklein ve kromogranin A, NLRP3 inflamazomunun aktivasyonuna katkıda bulunur. Fibröz Ab ve kromogranin A, sırayla NLRP3 ve Pro-IL-1 β ekspresyonu ile sonuçlanan TLR4-MyD88-NF κ B yolunu aktive eder. Bu aktivasyon, kümelenmiş $A\beta$, P2X7R ve katepsin B dahil olmak üzere birçok faktörün sonucu olabilir. Bununla birlikte, katepsin B'nin inflamazom ile nasıl etkileşime girdiği hala bilinmemektedir. Aktif NLRP3 inflamazomunun oluşumundan sonra, inflamazom hücre dışı boşluğa salınan IL-1 β 'yi aktive etmek için pro-IL-1 β 'yi parçalayan kaspaz-1'i aktive eder. Ek olarak, NLRP3 inflamazomu, P2X7R sinyalini inhibe ederek CD40 tarafından bastırılabilir.

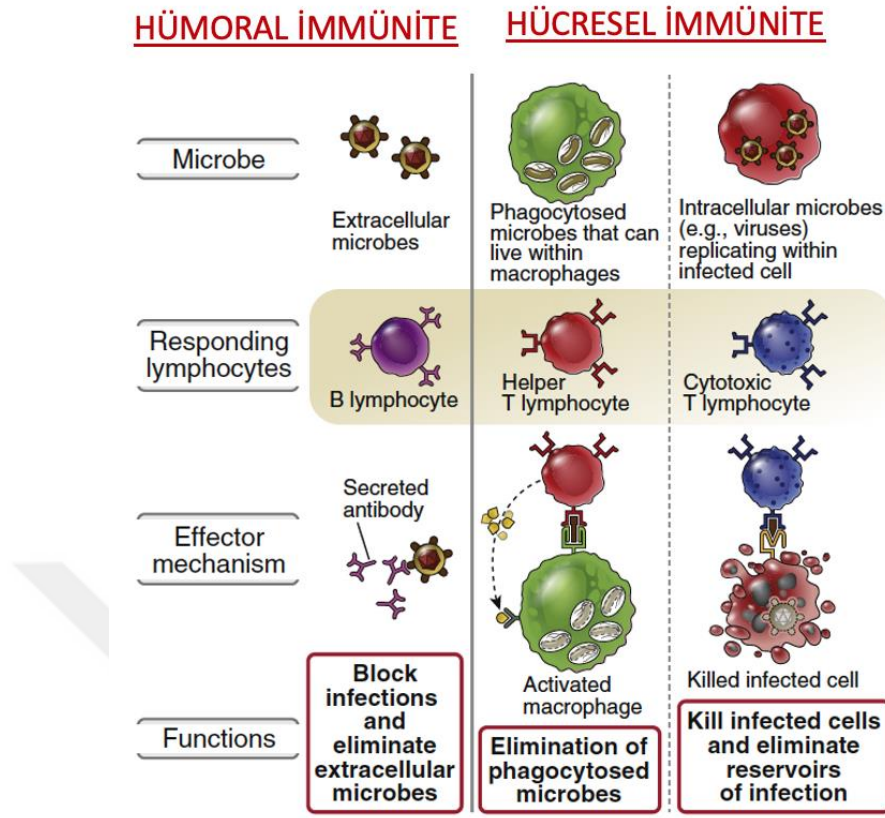
2.4.2.2. Edinsel İmmünite

Edinsel immünite^{152,153}; adaptif, özgül veya kazanılmış immünite olarak da adlandırılmaktadır. Enfeksiyöz etkenlere karşı savunma yapılabilmesi için, patojen yani hastalık yapıcı mikroplar ve doğal immüniteye dirençli mikroplara karşı edinsel immün yanıtın gelişmesi gerekmektedir.

Doğal immün sistem, edinsel immün sistem elemanlarını uyararak daha uzun süreli ve daha güçlü bir savunma hattının oluşturulmasını sağlar. Mikroorganizmalara karşı savunma sağlanmadan önce, lenfositlerin çoğalması ve farklılaşması gerekmektedir. Sürekli olarak patojenik ajanlara maruz kalan savunma hücreleri, ajanlara karşı spesifik olarak güçlenir ve proliferer olurlar. Böylece, mikroplara özgü bir şekilde etkinlik gösterirler. Ayrıca aynı patojenlere bir sonraki karşılaşmada daha hızlı bir şekilde yanıt oluşturabilmek için onları hafıza hücrelerine kaydederler. Edinsel immün yanıtın tam kapasitesine ulaşması günler alabilmektedir¹⁵⁷.

Edinsel immün sistem, lenfositler (T ve B lenfositleri) ile onların sitokin ve antikor denilen ürünlerinden oluşmaktadır. Lenfositler yüzeylerinde, hem enfeksiyona sebep olmayan hem de mikropların ürettiği çeşitli maddeleri tanıyan reseptörler bulundurmaktadırlar¹⁵⁸.

Edinsel immünite¹⁵³, hüморal (salgısal) ve hücre içi mikroplara karşı savunma sağlayan hücresel (hücre-aracılı) immünite olmak üzere iki ana mekanizmadan oluşur (*Şekil-5*). Hüморal immünite B lenfositleri ve bunların ürettikleri antikorlar ile gerçekleşirken, hücresel immünite T lenfositleri aracılığı ile gerçekleşmektedir. Ayrıca efektör hücreler ve Antijen Sunucu Hücreler (ASH) de edinsel immün yanıtı eşlik etmektedirler¹⁵³.



Şekil 5. Edinsel immünitinin çeşitleri^{152,153}.

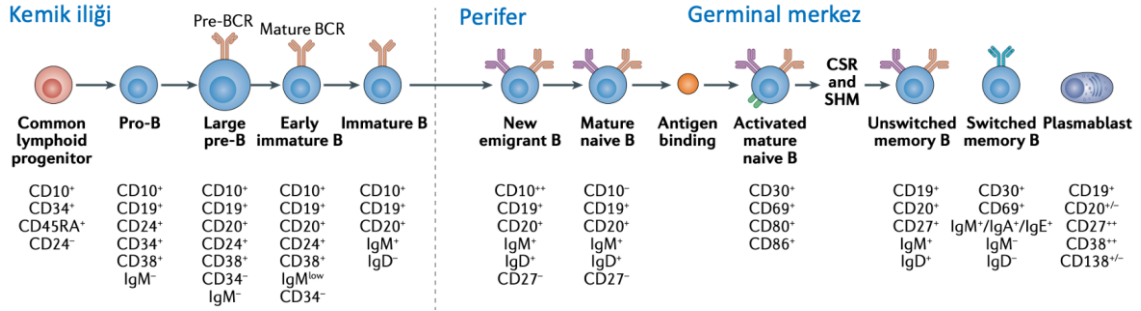
Hümmoral immünitide, B lenfositler hücre dışı mikropları yok etmek için antikor salgırlar. Hücresel immünitide, yardımcı T lenfositleri, fagosit antijenleri yok etmek için makrofajları aktive etmekte veya sitotoksik T lenfositleri, enfekte olmuş hücreleri doğrudan ortadan kaldırmaktadır¹⁵⁸.

Lenfositler¹⁵³ morfolojik olarak birbirlerinden kısmen farksızdırlar; ancak lenfositlerin işlevleri, köken aldıkları hücre dizisi ve fenotipik olarak birbirlerinden farklılık gösterir. Bu nedenle biyolojik yanıtları ve etkinlikleri de birbirlerinden farklıdır. Bu hücreler¹⁵³, monoklonal antikor panelleri ile saptanabilen “CD” (farklılaşma kümesi, cluster of differentiation) adı verilen yüzey proteinleri aracılığı ile birbirlerinden ayrılabilir. CD proteinleri sayı eklenerek tanımlanır ve bir antikor grubu tarafından tanınırlar.

B lenfositlerinin Rolü

B lenfositleri¹⁵⁸ antikor üretme yeteneğine sahip tek hücre grubudur ve hümmoral immünitide rol oynamaktadır. B lenfositleri yüzeylerinde antijenleri tanıyan ve hücre etkinliğini başlatan reseptörler gibi görev yapan antikorlar da taşımaktadırlar. Çözünür

durumdaki antijen ve ekstraselüler mikropların veya diğer hücrelerin yüzeylerindeki yapılar B lenfositlerinin yüzeylerinde bulunan bu antikorlara bağlanabilir ve B lenfosit etkinliğini başlatabilirler (Şekil-6).



Şekil 6. B hücre alt tipleri ve yüzey belirteç tipleri¹⁵⁹.

Olgunlaşma evresine kadar ve olgunlaşma süresince başkalaşacakları spesifik hücre alt gruplarına göre farklı zamanlarda farklı yüzey belirteçleri (CD) eksprese ederler (Şekil-6). Kemik iliğinde farklılaşmaya başlayan B hücreleri, gelişimsel döngülerini yine olgunlaşmış plazma hücrelerinin depolandığı yer olan kemik iliğinde tamamlarlar¹⁵⁹.

T lenfositlerinin rolü

T lenfositleri^{152,153} edinsel immünitenin, hücresel kolunda görev almaktadırlar. T Hücre Reseptörleri (TCR) sayesinde, yalnızca antijenlerin peptid yapılarını tanımaktadırlar. Bu tanıma, ASH adı verilen özelleşmiş hücrelerde bulunan Major Histokompatibilite (Doku Uyumluluğu) Antijenleri (MHC) adı verilen özel peptid-sunucu moleküllere bağlı antijen ile TCR'nin kompleks yapmasıyla gerçekleşir.

T hücre aracılı bağışıklık yanıtı¹⁵⁸ sırasıyla şu şekilde gerçekleşmektedir: patojenik antijenler tanınır, patojenler fagosite edilip peptid haline getirilen parçaları ASH'ler tarafından membran yüzeyine çıkarılır ve T hücrelerine sunulur. T hücreleri de ASH'ler üzerindeki MHC'leri tanıyıp onlara bağlanarak efektör mekanizmaları harekete geçirir. En çok bulunan ASH hücreleri dendritik hücrelerdir ve B lenfositleri, mikroglia ve makrofajlar da aynı özelliğe sahiptir. CD4⁺ ve CD8⁺ gibi T lenfositleri alt tipleri bu hücre grupları tarafından aktive edilir ve farklılaşma sonrasında bu efektör T lenfositleri spesifik sitokinleri salgılama özelliği kazanır. Farklı bir T lenfosit tipi olan regülatör T lenfositleri (CD4⁺CD25⁺) ise otoimmüniteyi önleyici bir bariyer olarak görev yapar.

T lenfositlerinin antikor affiniteleri yüksektir ve geniş bir antijen tanıma rezervuarına sahiptir. Fagositik cep içerisine alınan mikropları, virüs veya bakteri gibi

hücre içi ajanları tanır. Bunun için farklı fonksiyonlara göre özelleşmiş T hücre tipleri bulunmaktadır^{157,158}:

CD4⁺ T lenfositleri¹⁵⁷ Yardımcı T Lenfositleri olarak tanımlanmaktadır, çünkü bu hücreler B lenfositlerinin antikor üretimine ve fagosite edilen mikroorganizmanın yok edilmesine yardımcı olurlar. Bunlar salgıladıkları sitokinlerle diğer hücreleri uyarırlar. Bazı CD4⁺ T lenfositleri ise, immün yanıtı engelleyen veya sınırlayan ve Düzenleyici (Regülatör) T Lenfositleri adı verilen özel bir altgruba aittir.

CD8⁺ T lenfositleri¹⁵⁷ de Sitotoksik T Lenfositleri (STL) olarak tanımlanmaktadır, çünkü bu hücreler de hücre içi mikropları taşıyan hücreleri öldürmektedirler.

Doğal Öldürücü (NK) hücreleri^{152,157} de bir başka lenfosit sınıfına girmektedir. Bu hücreler enfekte olan konak hücreleri öldürmektedirler. Fakat B ve T lenfositleriyle benzerlik göstermezler. Yani yüzeylerinde klonal olarak dağılım gösteren herhangi bir antijen reseptörü taşımazlar. Ayrıca bu hücreler doğal immüniteye ait bir hücre grubudur ve enfekte olan hücrelere hızlı bir şekilde etki gösterebilirler.

Tüm lenfosit çeşitleri^{152,153} kemik iliğindeki ana kök hücrelerden gelişmektedirler. Ancak olgunlaştıkları bölgeler yani bulundukları üretken lenfoid organlar farklılık göstermektedir. B lenfositleri kemik iliğinde olgunlaşırken, T lenfositleri timüs adı verilen bir organda olgunlaşmaktadırlar. Olgunlaştıktan sonra üretken lenfoid organları terk ederler, dolaşıma ve periferik lenfoid organa göç ederler. Periferik lenfoid organlarda ise, yüzeylerinde taşıdıkları özgül reseptör tanıyan antijenler ile karşılaşılırlar. Farklı sınıftaki lenfositler farklı tipteki antijenleri tanır ve antijenleri ortadan kaldıracak etkin hücrelere farklılaşırlar. B lenfositleri; mikrobun nötralizasyonu, fagositoz ve kompleman aktivasyonunda görev alırlar. Yardımcı T lenfositleri; makrofaj aktivasyonu, inflamasyon ve T ve B lenfositlerinin çoğalma ve farklılaşma için aktivasyonunda rol oynarlar. Sitotoksik T lenfositleri ve NK Hücreleri; enfekte hücrenin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlarlar. Regülatör T hücreleri; immün yanıtın baskılanmasında rol oynarlar.

2.4.3. West Sendromu ve İmmün sistem ilişkisi

Nöroinflamasyon, sinir sistemi içerisindeki mikroglia ve astrositleri içeren doğal immünolojik bir süreçtir¹⁶⁰. Günümüzde beyin iltihabı veya nöroinflamasyon, birçok Merkezi Sinir Sistemi (MSS) patolojisi ile ilişkilendirilmektedir. Bu tür süreçler, dışsal zararlara karşı koruma sağlayan veya iyileşmeyi destekleyen faydalı etkilere sahip

olabilir, ancak belirli durumlarda patojenik de olabilirler. Önceki çalışmalar, yüksek proinflatuar sitokin seviyelerini nöbetler, epilepsi patogenezi ve epilepsiyi gösteren patolojilerle ilişkilendirmişlerdir (*Tablo-3*)¹⁶¹. Son çalışmalar, nöbet oluşumunda ve alevlenmesinde önemli bir rol oynayan proiktojenik özelliklere sahip proinflatuar sitokinleri (IL-1 β , Yüksek Mobilite Grup Kutusu 1 [HMGB1], Siklooksijenaz-2 [COX-2], Prostaglandin E2 [PGE2], IL-6, TNF- α ve Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat-Oksidaz [NOX2] gibi) içeren nörolojik sekelleri tanıtmıştır^{162,163}. IL-1 β ve HMGB1, proinflatuar doğuştan gelen bağışıklık sinyalini [IL-1 reseptör tip 1 (IL-1R1) / TLR4] indükler, nöroinflamasyona ve bunun devam etmesine neden olur ve böylece nöbet duyarlılığını modüle edip nöbet eşiğini ve epileptogenezi düşürür^{161,164-166}.

Nöbet Durumu	Örnek	Artışlar	Azalışlar	Kaynaklar
TLE	TL dokusu	Beta-amiloid precursor, IL-1	Rapor edilmemiş.	Sheng, Boop, Mrak and Griffin (1994)
FKD ve IA, IIA ve IIB	FKD beyin dokusu	IL-17, IL-17r	Rapor edilmemiş.	He et al. (2013)
Tonik-Klonik nöbetler (24 saat takipli nöbetler)	Serum / BOS	IL-6, lökosit sayısı, C-reaktif protein	Rapor edilmemiş.	Peltola et al. (2002)
İlaça Dirençli Epilepsi	Serum / BOS	IL-6	IL-1ra, IL-1ra : IL-1b oranı	Lehtimäki et al. (2004) ve Lehtimäki, Keranen, Palmio and Peltola (2010)

Tablo 3. Epilepsi ve nöbetleri olan hastalarda proinflatuar sitokinlerin nöbetlerle ilişkisi.

(*Tablo-3*) Kısaltmalar: BOS/Beyin Omurilik Sıvısı; FKD/Fokal Kortikal Displazi; IL/İnterlökin; IL-1RA/İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti; IL-17R/IL-17 Reseptör; TL/Temporal Lob; TLE/Temporal Lob Epilepsi.

TLR'ler, epilepsi dahil olmak üzere hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan MSS hastalıklarına karşı memelinin doğuştan gelen immün tepkisinde anahtar proteinlerdir⁶. TLR3 haricinde her TLR ailesi üyesi, MyD88 adaptör proteini tarafından başlatılan MyD88'e bağlı yol üzerinden sinyal verir ve bu durum, aktive B lenfositlerinin NF- κ B aktivasyonu (akut iltihaplanma aracı¹⁶⁷), mTOR yolu aktivasyonu (iltihaplanma dahil olmak üzere birçok işlemin düzenlenmesinde rol oynayan yol³) ve IL-6 ve TNF- α gibi proinflatuar sitokinlerin oluşumu ile sonuçlanır^{6,168,169}. Bu durumla ilgili kanıt,

kan-beyin bariyerinin (KBB) aktive glial hücrelerinde, nöronlarında ve endotel hücrelerinde inflamatuvar moleküllerin varlığını gösteren ve inflamasyon ile nöbetler arasındaki güçlü bağlantıyı gösteren epilepsili yetişkin ve pediatrik hastaların cerrahi olarak rezeke edilen epileptojenik dokularından ortaya çıkmıştır^{164,168,170-174}.

KBB bütünlüğünün bozulmasının nöroinflamasyon ve epileptogenez arasında önemli bir bağlantı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur^{161,175-177}. Kortikotropin Salgılayan Hormon (CRH) gibi stres hormonları tarafından potansiyel olarak aktive edilebilen aşırı aktive edilmiş mast hücreleri, KBB bozulmasına yol açmaktadır^{6,161}. Ek olarak, vasküler yaralanma sırasında albüminin ekstrasvazasyonu, Dönüştürücü Büyüme Faktörü beta (TGF- β) reseptör I sinyal yolunu aktive eder ve epileptogeneze katkıda bulunur¹⁷⁶. Anjiyotensin II tip 1 reseptörünün bir inhibitörü ve TGF- β sinyallemesini bloke eden Losartan, deoksikolatın neden olduğu bir KBB bozulması modelinde epileptogenezi önlemiştir¹⁷⁶.

İnflamasyon ve nöbetler arasında iki yönlü bir etkileşim vardır. İnflamasyon, nöbet eşiğini düşürebilir ve daha şiddetli nöbetlere ve komorbiditelere neden olabilir^{163,164,172}. Öte yandan nöbetler, tetikleyicilerinden bağımsız olarak, epileptik aktivitenin başlangıcı, kontrolü ve genelleştirilmesinde rol oynayan yapılarda nöroinflamasyona neden olabilir ve sonuçları kötüleştirebilir^{6,41,166}.

Epilepside, epileptogeneze yol açan ve ilerlemesine sebep olan veya farmakorezistansa katkıda bulunan birkaç patojenik mekanizma, predispozan faktörler olarak proinflamatuvar sitokinlerle ilişkilendirilmiştir¹⁶¹. Örneğin, sitokinler astrositik glutamat geri alımını azaltabilir ve hücre dışı glutamat konsantrasyonunu artırarak nöronal uyarıma yol açabilir¹⁷⁸. Seftriakson ile tedavi yoluyla astrositik glutamat taşıyıcılarının ekspresyonundaki artışın, bir fare yumrulu skleroz modelinde nöbetleri azalttığı gösterilmiştir¹⁷⁹. İnflamasyon veya aşağı akış sinyal araçları, nörotransmitter reseptör kompozisyonunu veya ekspresyonunu veya işlevini kötüleştiren nöbetleri, bunların komorbiditelerini veya hücre ölümü, nörojenez, anjiyojenez, sinaptik yeniden düzenleme ve KBB bozulması dahil patolojik sekellerini değiştirebilir^{163,168,180}.

Bütün bu bulgular bize, inflamasyon ve nöbet gelişimi ilişkisinde doğal immün sistem elemanlarının ön planda olabileceğini düşündürmektedir. Periferik kandaki doğal immün sistemin elemanlarının hastalık patogeneze katkısı veya tedavi ile değişkenliğinin belirlenmesi MSS'deki immün aktivasyon süreçlerine ışık tutabilir.

2.5. West Sendromu’nda Tanı

IS'lerin semptomlarını iki farklı klinik bozukluk taklit edebilir: (1) genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkan iyi huylu bebeklik spazmları ve (2) süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi. IS'li çocuklarda tanısal değerlendirme çok yönlü bir çalışma sonucu yapılmaktadır. IS'li bir çocuğa ilk tanı yaklaşımı, doğru bir aile öyküsü almak ve ayrıntılı bir genel fizik muayene yapmak, özellikle tam bir nörolojik değerlendirme (fundoskopi dahil) yapmaktır. Ancak aynı zamanda bu yaklaşım deri, yüz, kalp, uzuvlar, iç ve genital organları içeren sistemik anomalilerin temelini dışlamayı da amaçlamaktadır. Tam bir video-EEG kaydı ise bir sonraki adımdır ve daha sonra, IS'lerin teşhisi doğrulanırsa, diğer adımlar arasında kalbin ve iç organların ultrason muayenesi ve beyinde (klinik bulgulara göre dikte edildiğinde omurganın) MRG çalışması yer almaktadır⁷. 71 IS vakasının retrospektif bir incelemesinde, MRG'de beyin anormallikleri 52 vakada görülmüştür¹⁸¹: Bu 52 pozitif MR'lı çocuk, gelişimsel ve edinsel bozukluk olduğu varsayılan iki alt gruba ayrılmaktadır ve her iki grupta da kortikal gri ve/veya beyaz cevher anormallikleri görülmüştür. Dizi-CGH analizi, kromozomal anormallikleri ve/veya delesyonları/duplikasyonları araştırmak için ilk adımı temsil etmektedir⁷; daha ileri genetik testler, yönlendirilmiş NGS analizini veya tüm epilepsi gen panelleri için kapsamlı bir NGS analizini içermektedir⁷; uygun görüldüğünde, WES ve WGS, özellikle dizi-CGH ve NGS için sonuçların belirsiz olduğu durumlarda, genomik analizleri tamamlamaktadır⁷. Bozukluk hızlı bir ilerleme gösterdiğinde, metabolik değerlendirme yapmak zorunludur^{7,72}.

2.6. West Sendromu’nda Tedavi

Erken teşhis, tedaviye başlamak ve etkili bir yanıt almak için çok önemlidir⁷. Nöbetleri hızlı bir şekilde kontrol edebilmek ve sonuçları uzun vadede iyileştirebilmek amacıyla bebeklerde spazmların tespit edilmesinden sonra mümkün olan en kısa sürede tedavi başlatılmalıdır¹⁰. ACTH, kortikosteroidler ve VGB bu hastalarda önerilen başlıca ilaçlardır^{7,10,182,183}. Birçok çalışmada, bu ilaçların etkileri farklı doz rejimleri kullanılarak değerlendirilmiş, ilaç etkinliğine ve olası yan etkilerine odaklanılmıştır. Ancak olası tedaviler üzerine yapılan tartışmalar halen devam etmektedir.

2.6.1. Adrenokortikotrofik Hormon (ACTH)

ACTH'nin etkisi ilk olarak 1950'de yapılan bir çalışmada görülmüştür ve diğer tedavilere dirençli farklı nöbet tipleri olan 4.5-16 yaş arası altı hastanın dördünde aktivite

göstermiştir¹⁸⁴. Sorel ve Dusacy-Bauloye¹⁸⁵, ilk olarak 1958'de spazmları ve tipik EEG paternleri olan bebeklerde ACTH'nin istisnai ve özel kullanımını bildirmişlerdir. Etki mekanizması için çeşitli hipotezler formüle edilmiştir ve ACTH'nin, tedavide farklı mekanizmalar yoluyla, antikonvülzan etki yaptığı düşünülen nöro-steroidler ürettiği düşünülmüştür¹⁸⁶.

"Doğal" (sığır veya domuz kökenli) ve "sentetik" (ACTH peptidindeki ilk 24 amino asidin izolasyonundan elde edilen) olarak farklı ACTH formları mevcuttur¹⁰. Baram ve arkadaşları¹⁸⁷ yüksek dozda doğal ACTH alan ve ardından 2 hafta boyunca kademeli olarak azaltılarak ACTH veya prednizon alan hastaları kaydetmişlerdir. ACTH ile tedavi edilen bebeklerin %87'sinin ve prednizon ile tedavi edilen bebeklerin %29'unun ilk ilacın üstünlüğünü destekleyen bir klinik ve EEG yanıtı sergilediğini göstermişlerdir. Mytinger ve arkadaşları¹⁸⁸, başka bir terapötik yaklaşımı karakterize etmek için yakın zamanda geriye dönük bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, iki farklı yüksek doz doğal ACTH protokolü kullanılarak 2009'dan 2013'e kadar infantil spazmları olan hastalar incelenmiştir. Klinik bir yanıt, 28 günlük bir süre boyunca semptomatolojinin tamamen yokluğu olarak yorumlanmış ve nüks, spazmların geri dönüşü olarak kabul edilmiştir. Hastalar uzun protokole ve kısa protokole atanarak iki gruba ayrılmıştır ve iki grup arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Etiyolojisi bilinen veya bilinmeyen hastalar arasında ilaç etkililiği açısından da hiçbir farklılık bulunamamıştır.

ACTH tedavisinde önemli bir nokta ise, yüksek dozlar kadar etkili olacak, ancak sadece küçük yan etkileri olacak düşük doz rejimleri oluşturma olasılığıdır. Ito ve arkadaşları¹⁸⁹, diğer tedavilere dirençli olan ve 1-5 hafta boyunca düşük dozlarda sentetik ACTH alan WS bebekleri üzerinde retrospektif çok merkezli bir çalışma yapmışlardır. Hastaların %77'si tam bir klinik sonuç sergilemiş, %17'si nöbet sıklığında %50 azalma ile normal bir sonuç göstermiştir ve %7'si kötü bir sonuç sergilemiştir. ACTH, semptomatik nedenleri olan hastalarda kriptojenik hastalığı olan hastalara göre daha etkili görülmüştür. Bebeklerin sadece %47'si hafif yan etkiler (örn. endokrin ve uyku bozuklukları), %23'ü orta derecede yan etkiler (örn. böbrek veya karaciğer disfonksiyonu) ve %7'si tedaviyi bırakmayı gerektiren ciddi yan etkiler (örn. hipertansiyon, enfeksiyonlar ve intrakraniyal kanama) sergilemişlerdir. Kondo ve arkadaşları¹⁹⁰ da semptomatik ve kriptojenik etiyolojileri olan WS hastalarını

kaydetmişler ve klinik ve EEG bozukluklarının devam etmesi nedeniyle hastaları aldıkları iki farklı düşük doz sentetik ACTH rejimine göre iki gruba ayırmışlardır. İki grup arasında sinirlilik, enfeksiyonlar ve hipertansiyon dahil olmak üzere advers olaylarda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu araştırmacılar, WS'nin kriptojenik ve semptomatik formlarında farklı doz rejimlerinin etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Diğer çalışmalar, spazmın ortadan kalkması, hipsaritminin kaybolması ve yan etkilerdeki varyasyonları araştırmak için düşük ve yüksek doz ACTH rejimlerini karşılaştırmışlardır. Yanagaki ve arkadaşları¹⁹¹ prospektif randomize kontrollü bir çalışmada semptomatik ve kriptojenik nedenli hastalara düşük ve yüksek doz sentetik ACTH uygulamışlardır. Klinik iyileşme veya yan etkiler açısından iki tedavi arasında önemli bir fark bulamamışlardır. Semptomatik gruptaki hastaların toplam %75'i, her iki terapötik protokolde de iyi bir klinik yanıt sergilemiştir. Düşük doz rejimi ile kriptojenik gruptaki hastaların %75'inde ve yüksek doz rejimi ile bebeklerin %100'ünde iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçları doğrulayan başka çalışmalar da yapılmıştır^{192,193}.

Bir başka retrospektif çalışmada, hastalar üç sentetik ACTH dozaj grubuna ayrılmış ve spazmların kesilmesi veya EEG iyileşmesinde önemli bir farklılık görülmemiştir. Ancak, hastaların %42,2'si ciddi yan etki (örn. solunum yolu enfeksiyonları, hipertansiyon ve aritmi) oluşturmuş ve bu çocuklardan %17'si tedaviyi bırakmıştır¹⁹³. Sonuç olarak araştırmacılar, benzer etkinlik ve gelişmiş tolerabilite nedeniyle düşük doz ACTH rejiminin yüksek doz rejimine göre daha çok tercih edilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır¹⁹¹⁻¹⁹³.

2.6.2. Vigabatrin (VGB)

VGB, 1989'dan beri Avrupa'da infantil spazmların tedavisi için büyük ölçüde kullanılmaktadır. VGB, GABA konsantrasyonlarını artıran ve nöbet aktivitesini baskılayan Gama-Aminobutirik Asit-Transaminazı (GABA-T) geri döndürülemez şekilde inhibe etmektedir¹⁰. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 2009'da infantil spazmlar için VGB'yi onaylamıştır¹⁹⁴. Appleton ve arkadaşları¹⁹⁵, tipik klinik ve EEG özellikleri sergileyen ve önceki 2 ay içinde diğer antiepileptik ilaçları (AED'ler) kullanan bebekleri dışlayan yeni bir infantil spazm tanısı almış hastalarda çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Hastalar kriptojenik (%30) ve semptomatik (%70) nedenler göstermişler, ancak hiçbirisi tüberoskleroz göstermemiştir. Hastalar VGB

ve plasebo alanlar olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Birinci gruptaki hastaların %77.9'unda, ikinci gruptaki hastaların ise %25.9'unda klinik iyileşme sağlanmıştır.

Elterman ve arkadaşları¹⁹⁶, büyük bir randomize tek kör çalışmada, yeni bir infantil spazm tanısı alan çocuklarda yüksek ve düşük olmak üzere iki VGB dozunun klinik etkilerini karşılaştırmışlardır. Yüksek doz grubundaki hastaların %68.2'sinde ve düşük doz grubundaki hastaların %51.8'inde spazm ortadan kaldırılmıştır. Birinci grupta ikinci gruba kıyasla daha kısa sürede klinik yanıt elde edilmiştir. Tüberosklerozlu hastaların %21,1'inde spazm olmadığı, ancak diğer semptomatik nedenleri olan hastaların sadece %7,9'unda ve kriptojenik etiyolojisi olan bebeklerin %12,3'ünde bu başarıyı görmüşlerdir.

Vigevano ve arkadaşları¹⁹⁷ ilk kez 1997'de 2-9 aylık infantil spazmları olan bebeklerde VGB'nin klinik etkinliğini göstermişlerdir. Kriptojenik ve semptomatik nedenli olan hastaların bir kısmına VGB, bir kısmına ise ACTH verilmiştir. VGB grubunda %47,8 ve ACTH grubunda %73,6 ile çalışmanın bu fazında spazm durma oranında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak, ACTH, perinatal hipoksik/iskemik yaralanmaları olan çocuklarda daha iyi bir reaksiyon göstermiş ve VGB ise serebral malformasyonlar ve tüberosklerozu olan bebeklerde daha etkili olmuştur. Her iki tedavi de kriptojenik infantil spazmlarda iyi sonuçlar vermişlerdir. Spazmın kesilmesi VGB grubunda daha düşük oranda görülmüştür, ancak bu çalışma VGB'nin ve özellikle serebral malformasyonlar ve tüberosklerozu olan hastalarda olası bir birinci basamak ilaç olarak kullanımının önemini göstermiştir. Bu bulgu, Chiron ve arkadaşları¹⁹⁸ tarafından çok merkezli ileriye dönük bir çalışmada açıkça gösterilmiştir, tüberoskleroz ile ilişkili infantil spazmları olan hastalarda VGB ve ACTH etkinliği karşılaştırılmıştır.

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda gözlemlenen advers olaylara ek olarak, VGB ile ilişkili en ciddi yan etkiler Görme Alanı Kusurlarıdır (VFD'ler). Bu konuda birkaç hipotez formüle edilmiştir, ancak VGB ile indüklenen retina hasarının gerçek mekanizması bilinmemektedir¹⁹⁹. Birçok araştırmacı, VFD'lerin, nazal sahayı temporal alandan daha fazla etkileyen bilateral konsantrik daralmadan kaynaklandığını öne sürmüştür²⁰⁰⁻²⁰². Günlük doz, kümülatif doz ve tedavi süresi, VGB ile ilişkili görme kaybıyla ilişkilendirilmiştir^{203,204}. Maguire ve arkadaşları²⁰⁵ VFD'lerin yetişkinlerin %52'sinde ve çocukların %34'ünde meydana geldiğini bildirmişlerdir. Yapılan başka çalışmalara göre 2-4 hafta sonra klinik yanıt yoksa tedaviye ara verilmelidir¹⁹⁹ ve 6 ay

veya daha az süreyle VGB tedavisinin en aza indirilmesi retina hasarının prevalansını azaltmaktadır²⁰⁶. Gaily ve arkadaşları²⁰⁷, 12-24 ay süreyle VGB ile tedavi edilen 6-12 yaş arası hastaların %6'sında VFD görüldüğünü vurgulamışlardır, ancak son zamanlarda yapılan iki çalışmada^{206,208} sırasıyla %21 ve 34 oranında görme kaybı oranları bildirilmiştir. Başka çalışmalarda, VGB ile tedavi edilen hastalar ayrıca %22-32 insidansla MRG anormallikleri, çoğunlukla yeni başlayan ve geri dönüşümlü T2 ağırlıklı hiperintensiteler ve talami, globus pallidus, dentat çekirdekler, beyin sapı ve korpus kallozumda sınırlı difüzyon sergilemişlerdir^{209,210}.

2.6.3. Diğer İlaçlar ve Tedavideki Son Gelişmeler

2012'de yapılan kanıta dayalı bir kılavuz güncellemesi iki önemli kavramı bildirmiştir²¹¹. Birinci kavram, infantil spazmların kısa süreli tedavisi için ACTH kadar etkili olduklarını düşünmek için, prednizolon, deksametazon ve metilprednizolon gibi oral kortikosteroidlerin kullanımındaki kanıtların yetersiz olmasıdır. İkinci kavram ise, infantil spazmlar için diğer ilaçların (örn. felbamat, sodyum valproat, zonisamid, topiramet, piridoksin, nitrazepam, levetirasetam ve ketojenik diyet) benimsenmesi ile ilgilidir.

Birleşik Krallık İnfantil Spazmlar Çalışması, Birleşik Krallık'taki 150 hastaneyi içeren çok merkezli, randomize, kontrollü bir çalışmadır. Hastalar alternatif günlerde VGB, oral prednizolon veya intramüsküler tetrakozaktid almışlardır. 13. ve 14. Günlerde VGB grubunun %53.8'inde ve hormonal tedavi grubunun %72.7'sinde [prednizolon için %70 ve tetrakozaktid için %76] spazmların durduğu yönünde olmuştur. Her iki grupta da advers olaylar yaşanmış (VGB grubunda %53.8'e karşı hormonal tedavi grubunda %54.5) ve hormon tedavisi gören hastalarda EEG'ler düzelmiştir. VGB grubundaki düşük spazm oranının ortadan kalkması, muhtemelen tüberosklerozdan kaynaklanan infantil spazmları olan hastaların dışlanmasıyla kaynaklanmaktadır denilmiştir. Çalışma, ayrıca erken nöbet kontrolünün 12-14 ayda daha iyi bir gelişimsel ve epilepsi sonuçlarıyla ilişkilendirilip ilişkilendirilemediğini değerlendirmek için uzatılmıştır ve hastaların gelişimsel durumları "Vineland Adaptive Behavior Scales" (VABS) kullanılarak ölçülmüştür. Genel olarak, klinik yanıt 14 ayda benzer olarak görülmüştür: hormonal tedavi grubunda %74,5 ve VGB grubunda %76,5. VABS skorları da iki grup arasında eşdeğer bulunmuştur (hormonal tedavi grubunda 78.56 ve VGB grubunda 77.5).

Hormonal tedavi gören kriptojenik etiyolojisi olan bebeklerde daha iyi sonuçlar gözlenmiştir^{212,213}.

Knupp ve arkadaşları²¹⁴, 2012'de 2 ay ile 2 yaş arasında yeni WS tanısı almış hastaları içeren çok merkezli bir veri tabanı oluşturmuşlardır. Önerilen ilaçlar ACTH, prednizolon, VGB ve diğer standart olmayan tedavilerdir. ACTH ile tedavi edilen hastalar, olumsuz sonuçlar yaşayan, geleneksel olmayan ilaçlarla tedavi edilen bebeklere kıyasla hafif problemler sergilemiş veya hiç problem göstermemiştir. Bu nedenle araştırmacılar, standart tedavilerin, özellikle ACTH alan bebeklerin klinik bir yanıt alma olasılığının daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır²¹⁴.

Yakın tarihli çok merkezli açık etiketli randomize bir çalışma olan, Uluslararası İşbirlikçi İnfantil Spazmlar Çalışması (ICISS)¹⁸³, hormonal tedavi ve VGB kombinasyonunu tek başına hormonal tedaviyle karşılaştırmıştır. Uygulanan ilaçlar prednizolon, tetrakozaktid ve VGB'dir. Etiyolojisi belirlenemeyen bebeklerde, erken klinik yanıt oranı kombine tedavi ile tedavi edilen hastalarda %85 ve sadece hormonal tedavi ile tedavi edilen hastalarda %60 olarak görülmüştür. Enfeksiyonlar, tek başına hormonal gruptaki ve kombine tedavi grubundaki hastalarda meydana gelen en yaygın yan etkilere sahiptir. Araştırmacılar, kombine tedavinin erken ve etkili klinik ve EEG sonuçlarıyla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır¹⁸³.

Bununla birlikte, iki prospektif klinik çalışma, kortikosteroid tedavisinin ACTH'ye üstünlüğünü göstermiştir^{215,216} ve yüksek ACTH maliyeti nedeniyle, bazı ülkelerde kortikosteroid tedavisi hala birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmalardan birinde²¹⁵, önceden tedavi edilmemiş WS olan çocuklar (2 ay-2 yaş), ACTH veya oral prednizolon alacak şekilde randomize edilmiştir. Hipsaritmi şiddet skoru, hormonal tedavi ile önemli ölçüde iyileşmiştir. Puanların iyileşmesindeki ortalama farklılıklar kullanılarak bireysel tedavi kolları karşılaştırıldığında, prednizolon kolundaki iyileşme ACTH kolundakinden anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Her iki tedavi şekli de iyi tolere edilmiştir. Başka bir tek merkezli²¹⁶, tek kör, paralel grup klinik çalışmadaki aynı grup araştırmacılar, WS tanısı almış yeni bebekleri oral prednizolon veya sentetik olarak hazırlanmış intramüsküler uzun etkili ACTH alacak şekilde randomize etmişlerdir. 14. güne gelindiğinde, prednizolon kullanan bebeklerin %58.3'ü ile karşılaştırıldığında yalnızca ACTH verilen bebeklerin %36.7'sinde infantil spazmlar durmuştur ve ACTH'deki bebekler ile karşılaştırıldığında prednizolon kullanan

bebeklerde elektroklinik remisyon meydana gelmiştir. ACTH ile karşılaştırıldığında prednizolon ile tedavi edilenlerde spazmın kesilmesi için gereken toplam gün sayısı önemli ölçüde daha az bulunmuştur. Remisyona ulaşamayan hastalar arasında, adrenokortikotropik hormona kıyasla prednizolon ile spazmların niceliksel olarak daha fazla azalmasına yönelik anlamlı olmayan bir eğilim görülmüştür. Bunlar, WS'de oral steroidlerin üstün terapötik rolünün ilk belgeleridir^{215,216}.

Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet, IS'lerde alternatif ve etkili bir tedavi olarak önerilmiştir. Diyet, yüksek yağlar, yeterli proteinler ve düşük karbonhidratlardan oluşan bir alımdan oluşmaktadır⁷. Kossoff ve arkadaşları⁶⁷, IS hastalarında bu diyetin hem spazmları azaltmada/durdurmada hem de EEG'yi normalleştirmede etkililiğini bildirmişlerdir. Çok düşük karbonhidrat elementlerinin (orta zincirli trigliserit, 10 g/gün dozunda) bir kombinasyonundan oluşan MCT yağı-ATKINS diyeti (MA) kullanılarak modifiye edilmiş bir ketojenik diyetle de iyi sonuçlar elde edilmiştir^{217,218}. Bu tedaviden etkilenen çocukların yaklaşık %45'inde belirgin bir nöbet azalması sağladığı bildirilmektedir^{217,218}.

Cerrahi Tedavi

IS'ler için cerrahi tedavi nadiren endikedir ve iyi belgelenmiş fokal epileptogenez tanındığında ve farmakolojik tedavi başarısız olduğunda uygulanabilir⁷. IS'ler için cerrahi tedavi, fokal yapısal lezyonu olan çocuklarda çekici bir alternatiftir⁷. Cerrahi müdahale, fokal epileptogenezin MRG ile iyi belgelenmesi, PET (Pozitron Emisyon Tomografi) taramasının EEG anormallikleriyle uyumlu araştırılması ve farmakolojik tedavinin başarısız olması durumunda endikedir²¹⁹. IS'ler için tedavi stratejisi son yirmi yılda çok fazla değişmemiştir⁷. ACTH veya prednizolon ve VGB ile standart birinci basamak tedavi, tek başına veya kombinasyon halinde en çok takip edilen tedavi rejimi olmaya devam etmektedir^{72,220-222}.

IS'de Ortaya Çıkan Spesifik Antiepileptik Tedaviler

Alta yatan moleküler/hücrel disfonksiyonu düzeltmek için önerilen hedefe yönelik ilaç tedavileri için genetik araştırmalar yürütülmektedir. Şu anda, TSC1/TSC2 tedavisi için mTOR yolunu hedefleyen rapamisin/everolimus²²³; aktin proteini GRIN2A (NMDA) reseptörünü hedefleyen memantin²²⁴; ve halka kromozom 20 anormalliklerinin

neden olduğu, IS'lerle ilgili voltaj kapılı potasyum kanalı (KCNQ2) tedavisi için Retigabin (ezogabin)²²⁵ için çok sayıda deneme mevcuttur.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızın amacı, WS'deki immün patogeneze doğal immüitenin elemanı olan inflamazom aktivitesinin katkısını belirlemek ve tedavi ile meydana gelebilecek değışkenliğı tespit etmektir. Eş zamanlı olarak yapılan periferik kan immüfenotiplemesi de hastalık için önemli bir katkıdır. Böylece WS'nin olası otoimmün altyapısı belirlenmiş olacaktır. Bu amaç doğrultusunda NFκB transkripsiyon faktörü ve NLRP3 inflamazom faktörü ekspresyonları, periferik kan hücrelerinde akım sitometre yöntemi ile değıerlendirilmiştir. Bu da hem hastalığın patofizyolojisini aydınlatmak hem de özellikle tedaviye dirençli hastalarda yeni tedavi seçeneklerinin oluşturulması bakımından önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11/11/2020-234444 sayılı toplantısında 29624016-050.99- sayılı yazısı ile izin alınmıştır.

Hasta ve sağlıklı olguların yaş aralığı 0-18 yaş arasındadır. Olgulardan periferik kan örneği alınmadan önce “Gönüllü Olur Formu” imzalatılmış olup, bireylere çalışma hakkında bilgiler verilmiştir.

Olgu Grubu

İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Epilepsi ve Çocuk Nörolojisi polikliniklerinden takipli, 0-18 yaş aralığında, ILAE sınıflamasında nedeni belirlenemeyen, kranyal görüntülemesi normal (MRG mutlaka), metabolik tetkikleri ve genetik taramaları normal, WS için tanımlanmış kriterleri dolduran hastalar alınmıştır. Çalışma kapsamında çocuk nörologları tarafından dışlama ve işleme kriterleri göz önünde tutularak değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya tanı kriterlerini dolduran ve çalışmaya katılmaya onay veren 8 hasta ve 10 sağlıklı kontrol olgusu alınmıştır. Gönüllü olgular 2 uzman nörolog tarafından değerlendirilmiş, hasta onayından sonra sosyodemografik form ile kayıt altına alınmıştır. Bu kayıt işlemi esnasında olguların mevcut hastalığı, öz ve soy geçmişi, hastalığın başlangıç yaşı ve süresi, uygulanan tedavi ve hastalık bulguları da not edilmiştir (*Tablo-4*).

Sağlıklı Kontrol Grubu

Özgeçmişinde psikiyatrik, nörolojik ve dahili hastalığı olmayan sağlıklı bireylerden dışlama kriterleri gözönünde tutularak seçilmiştir.

İşleme Kriterleri

Ebeveynleri tarafından gönüllülük esasını kabul eden, 0-18 yaş aralığında, kranyal MRG'si normal, metabolik taramaları normal, yapılan genetik taramaları normal hastalar ve West sendromu tanı triadını (EEG'de hipsaritmi, epileptik spazm, motor ve mental gerilik) karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Sağlıklı bireylerden ise 18 yaşın altında olan, eşlik eden sistemik ve nörolojik bir hastalığı olmayan, son 3 ay içinde enfeksiyöz hastalık geçirmemiş ve immünsüpresif ilaç almamış gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlama Kriterleri

Eşlik eden nörolojik ve/veya immunolojik hastalığı olan, eşlik eden metabolik hastalığı olan, eşlik eden enfeksiyon ve/veya ateşli hastalığı olan, epileptik ensefalopati ile giden nörokütane hastalıklardan birini taşıyan (Tüberoskleroz gibi), kortikal dizplazi ve migrasyon anomalisi gibi kranyal MRG bulguları olan, örnek alımı sırasında veya 3 ay öncesi - sonrasında ACTH ya da diğer immun tedavileri alan hasta bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde ise 18 yaşın üstünde olan ve herhangi bir nörolojik ve/veya otoimmün hastalığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Gradyan Yöntemi ile Periferik Kan Mononüklear Hücrelerinin (PKMH) İzolasyonu

Tüm gönüllü bireylerden Etilendiamintetraasetik Asit (EDTA)'lı tüplere alınan periferik kan örnekleri (20 ml), eşit hacimde (1:2 oranında) steril fosfatla tamponlanmış tuz çözeltisi (phosphate buffered saline, PBS) eklenerek kan+PBS süspansiyonu oluşturuldu. Süspansiyon hacminin 1/3'ü kadar Ficoll (Lympho-paque) içeren başka bir tüpte Ficoll üzerine yayılıp, tüp 3000 rpm'de 20 dakika oda sıcaklığında (20°C'de) frenli olarak santrifüj edildi. Yoğunluklarına göre ayrılan mononüklear hücrelerin bulunduğu ara faz toplanıp başka bir tüpe aktarıldı ve PBS ile yıkanmak üzere 1800 rpm'de 15 dakika +4°C'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üst sıvı (süpernatant) uzaklaştırıldıktan sonra, hücre peleti 1 mL PBS ile çözülüp 1800 rpm'de 10 dakika +4°C'de tekrar santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında süpernatant uzaklaştırılarak 1 mL fetal sıgır serum (fetal bovine serum, FBS) ile çözüldü ve izole edilen hücreler sayma cihazında tripan mavisini boyası ile sayılarak minimum 1 cryo tüpte 10 milyon hücre olacak şekilde, 1:1 oranında %20 DMSO (Dimethyl Sulphoxyde) içeren FBS karışımı ve FBS içinde hücreler kademeli olarak donduruldu. Hücreler hiç vakit kaybetmeden kademeli olarak dondurulmak üzere (izopropanollü kutuda) bir gece -80 °C dolapta bekletildi ve 24 saat sonra da sıvı azota kaldırılıp saklandı.

3.3. Periferik Kan Hücrelerinin İmmünofenotiplemesi

Hücrelerin Akım Sitometrisi için Florokrom Bağlı Monoklonal Antikorlar ile İşaretlenmesi

Donörlerden izole edilen PKMH'lerin sınıflandırılması için anti-human CD27 (BioLegend, FITC, Anti-human CD27, Clone: M-T271, Isotype: Mouse IGG1,K), anti-human CD138 (BioLegend, PE Anti-human 138 (Syndecan-1), Clone: DL-101, Isotype: Mouse IGG1, K), anti-human CD19 (BioLegend, APC Anti-human CD19, Clone: HIB19), anti-human CD38 (BioLegend, AlexaFluor700 Anti-human CD38, Clone: HB-7, Isotype: Mouse IGG1,K), anti-human IgD (BioLegend, APC/CY7 Anti-human IgD, Clone: IA6-2, Isotype: Mouse IGG2A,K), anti-human CD24 (BioLegend, PerCP Anti-human CD24, Clone: ML5, Isotype: Mouse IGG2A,K), anti-human CD4 (BD CD4 (SK3) FITC), anti-human CD8 (BD Pharmingen, PE Mouse Anti-Human CD8), anti-human CD49D (BD Pharmingen, CD49D PE-CY5, Mouse Anti-human), anti-human CD127 (BioLegend, PE/CY7 Anti-human CD127 (IL-7Ra), Clone: A019D5, Isotype: Mouse IGG1,K), anti-human CD25 (BioLegend, APC Anti-human CD25, Clone: BC96, Isotype: Mouse IGG1,K), anti-human CD3 (BioLegend, AlexaFluor700 anti-human, Clone: OKT3, Isotype: Mouse-IgG2a,K), anti-human CD3/CD16+CD56/CD45/CD19 (BD Multitest, CD3/CD16+CD56/CD45/CD19) floresan işaretli monoklonal antikorlar kullanıldı. Böylece periferik kanda bulunan T, NK, NKT ve B hücrelerinin oranlarını belirlemek amaçlanmıştır.

Dondurulan PKMH örnekleri 37°C'de su banyosunda çözündürülerek bir defa RPMI 1640 ile hazırlanan medyum içinde 1800 rpm'de 10 dakika, +4°C'de yıkandı, canlılığı ve sayısı tripan mavisi ile belirlendi. Akım sitometri tüplerine 500.000 PKMH, total hacim 100µl olacak şekilde eklendi. Floresan işaretli monoklonal antikorlarla (üretici firmanın önerdiği miktarlarda) 20 dk. oda ısısında, karanlıkta inkübe edildi. İnkübasyon sonrası hücreler PBS ile 1800 rpm'de 5 dakika +4°C'de santrifüj yapılarak yıkandıktan sonra, tüpler üzerine eklenen okuma tamponu (350 µl PBS) içerisinde akım sitometre cihazında değerlendirildi.

3.4. Donmuş PKMH'de NFκB ve NLRP3 ekspresyonlarının akım sitometresi ile belirlenmesi

NFκB işaretlemesi için dondurulan PKMH örnekleri 37°C'de su banyosunda çözündürülerek yıkama medyumunu (%10 FBS içeren RPMI1640) içerisinde santrifüj (1800

rpm’de oda sıcaklığında 10 dk) edilmiştir. Santrifüj sonrası supernatant uzaklaştırılmış ve hücrelerin kendine gelebilmesi için 1 ml zenginleştirilmiş medyum içerisinde 30 dk 37°C’de inkübe edilmiştir. Daha sonra tripan mavisi ile sayım yapılmış ve sayım sonucu her tüpte 1×10^6 hücre olacak şekilde tüplere paylaştırılmıştır. Hücreler, 1 saat boyunca PMA (400 ng / ml, Adipogen, İsviçre) ve iyonomisin (1 ug / ml, Santa Cruz, California, ABD) ile 37 °C’de inkübatörde %5 CO₂’de uyarılmıştır. Uyarımı biten tüplere anti-human CD45/14, anti-human CD16 ve anti-human CD3 floresan işaretli monoklonal antikolar, optimizasyon deneyleri sonucu belirlenen miktarlarda eklenip 20 dk 37°C’de inkübasyona bırakılmıştır. Protokolün önerdiği miktarda inside fix eklenip, 20 dk oda ısısında tekrar inkübasyona bırakılmış ve 500 G 5 dk +4°C’de santrifüj edilmiştir. Süpernatant kısmı uzaklaştırıldıktan sonra Perm Buffer A eklenip, 30 dk, buzda ve karanlıkta inkübasyona bırakılmıştır. Üzerine 3 ml yıkama medyumu (PBS, 0,5 M EDTA ve %0,5 BSA içeren Running Buffer) eklenip, 500 G 5 dk +4°C’de santrifüj edilmiştir. Süpernatant kısmı uzaklaştırılmış ve optimizasyon deneyleri sonucu belirlenen miktarda anti-human NFκB antikoru eklenip, 30 dk, karanlıkta ve oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. 3 ml yıkama medyumu içerisinde 500 G, 5 dk, +4°C’de santrifüj ile yıkandıktan sonra tüpler üzerine eklenen okuma tamponu (350 µl PBS) içerisinde akım sitometrisi ile değerlendirildi.

NLRP3 işaretlemesi için donmuş PKMH örnekleri 37°C’de su banyosunda çözündürülerek yıkama medyumu (%10 FBS içeren RPMI 1640) içerisinde santrifüj (1800 rpm’de oda sıcaklığında 10 dk) edilmiştir. Santrifüj sonrası üst sıvı uzaklaştırılmış ve hücrelerin kendine gelebilmesi için 1 ml Zenginleştirilmiş medyum içerisinde 30 dk 37°C’de inkübe edilmiştir. Daha sonra tripan mavisi ile sayım yapılmış ve sayım sonucu her tüpte 1×10^6 hücre olacak şekilde tüplere paylaştırılmıştır. Gerekli tüplere anti-human CD45/14 (BD simultest Leucogate, FITC/PE), anti-human CD16 (BD Pharmingen, PE Mouse Anti-human) ve anti-human CD3 (BioLegend, AlexaFluor700 anti-human, Clone: OKT3, Isotype: Mouse-IgG2a, K) floresan işaretli monoklonal antikolar, optimizasyon deneyleri sonucu belirlenen miktarlarda eklenip 15 dk, oda ısısında ve karanlıkta inkübasyona bırakılmıştır. Protokolün önerdiği miktarda inside fix eklenip, 30 dk oda ısısında tekrar inkübasyona bırakılmış ve 500 G 5 dk +4°C’de santrifüj edilmiştir. Süpernatant kısmı uzaklaştırıldıktan sonra üzerine 1 ml yıkama medyumu (PBS, 0.5 M EDTA ve %0.5 BSA içeren Running Buffer) eklenip, 500 G 5 dk +4°C’de santrifüj edilmiştir. Süpernatant kısmı uzaklaştırılmış ve inside perm ile birlikte 15 dk, oda ısısında

ve karanlıkta inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra optimizasyon deneyleri sonucu belirlenen miktarda anti-human NLRP3 antikor eklenip, 15 dk, karanlıkta ve oda ısısında inkübasyona bırakılmıştır. 1 ml inside perm içerisinde 500 G, 5 dk, +4°C'de santrifüj edildikten sonra tüpler üzerine eklenen okuma tamponu (350 µl PBS) içerisinde akım sitometrisi ile değerlendirildi.

Hücre içi Anti-NFκB p65pS529-APC human ekspresyonu için (Inside Stain Kit, Miltenyi Biotec) ve anti-NLRP3 (NALP3)-APC human ekspresyonu için Cell Signaling Buffer Set A (Miltenyi Biotec) üretici firmanın talimatları doğrultusunda kullanıldı. NFκB ve NLRP3 ekspresyonları T hücreleri ve monositler içinde belirlendi. T hücreleri için anti human CD3-AlexaFluor700 ve monositler için ise anti human CD45-FITC / CD14-PE, CD16-PE floresan işaretli monoklonal antikorlar kullanıldı.

Akım sitometre uygulamaları için NovoCyte cihazı kullanıldı ve veriler NovoExpress yazılımı (ACEA Biosciences, ABD) kullanılarak analiz edildi.

3.5. İstatistiksel Analizler

Hastaların klinik ve demografik özellikleri ile sağlıklı kontrol olgularının yaş ve cinsiyet parametreleri ki-kare testi ile yapıldı. Hasta ve kontrollerin yaşları, standart sapma ile birlikte ortalama değer ve aralık ile birlikte ortanca değer olarak verildi. Akım sitometrisinin verilerinde iki grubun olduğu durumlarda (rehabilitasyon öncesi vs. rehabilitasyon sonrası) veriler wilcoxon mathced-pairs testi ve üç grubun olduğu durumda nonparametrik unpaired test (Kruskal-Wallis) ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık, p değerinin 0,05'den küçük olarak tanımlandı. Analizler ve grafikler için GraphPad Prism 5 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Demografik Veriler

Çalışma gruplarına ait klinik ve demografik bilgiler *Tablo-4* ve *Tablo-5*'te belirtilmiştir.

Hasta Kodu	Cinsiyet (K/E)	Doğum Tarihi/Yaş	Klinik Özellikleri	Tedavi Yanıtı	Ek Hastalık	Nöbet tipi	Nöbet Baş. Yaşı	Kullanılan İlaçlar	Tedavi Süresi	Tanı	Aile Öyküsü	Anne-Baba Akrabalığı
PEW-24	K	24.07.2020 / 6 aylık	İmmün terapi almış. EEG'de fokal nöbet yok. MRG normal. Hipsaritmisi var.	İyi	Yok.	IS	5 aylık	SYN, VPA	3 ay	DOWN + WS	-	-
PEW-26	E	08.04.2019 / 2 yaş	İmmün terapi almış. EEG'de fokal nöbet yok. MRG hidrocefali. Hipsaritmisi yok.	İyi	Yok.	IS	8 aylık	Depakin, SYN, VGB, VPA, LEV	3 ay	WS	-	-
PEW-35	E	02.03.2021 / 5 aylık	İmmün terapi almış. EEG'de fokal nöbet yok. MRG normal. Hipsaritmisi var.	İyi	Yok.	IS	4 aylık	SYN, VPA, CBZ, CLB	3 ay	WS	-	Anne-baba teyze torunları.
PEW-36	E	12.02.2021 / 6 aylık	İmmün terapi almış. EEG'de fokal nöbet yok. MRG normal. Hipsaritmisi var.	İyi	Yok.	IS	3 aylık (Doğum sonrası 21 günlük yoğun bakım)	SYN, LEV, VGB	3 ay	WS	-	2. derece akrabalık (anne dedenin kuzeni)
PEW-57	K	01.12.2020 / 1 yaş	İmmün terapi almış. EEG'de fokal nöbet yok. MRG normal. Hipsaritmisi var.	İyi	Yok.	IS	5 aylık	SYN, LEV, CLB	1 ay	DOWN + WS	-	-
PEW-95	E	22.03.2021 / 9 aylık	İmmün terapi almış. EEG'de fokal nöbet yok. MRG hafif PVL. Hipsaritmisi var.	İyi	Yok.	IS	8 aylık (32 haftalık doğmuş, acil sezeryan yapılmış.)	SYN, VPA	1 ay	WS	-	-
PEW-101	E	05.10.2020 / 1 yaş	İmmün terapi almış. EEG'de fokal nöbet yok. MRI hafif PVL.	İyi	Yok.	IS	2 aylık	SYN, VPA, CLB	2 ay	WS	-	-

			Hipsaritmisi var.									
PEW-102	E	09.06.2021 / 7 aylık	İmmün terapi almış. EEG'de fokal nöbet yok. MRI normal. Hipsaritmisi var.	İyi	Yok.	IS	6 aylık	SYN, VGB	5 ay	WS	-	-

Tablo 4. Hastaların Klinik Özellikleri

	WS	Sağlıklı Kontrol
Cinsiyet (K/E)	2/6	4/7
Ort. Yaş	1,05	1,835
Yaş (ort. yıl, SS)	1,05 + 0,51	1,835
Hastalık Başlangıç Yaşı (ort. yıl, SS)	0,4 + 0,15	-
Hastalık süresi (ort. yıl, SS)	1,238 + 0,52	-
Kullanılan İlaçlar	SYN	-

Tablo 5. Klinik ve demografik veriler

4.2. Periferik Kan Mononükleer Hücre Fenotiplerinin Karşılaştırılması

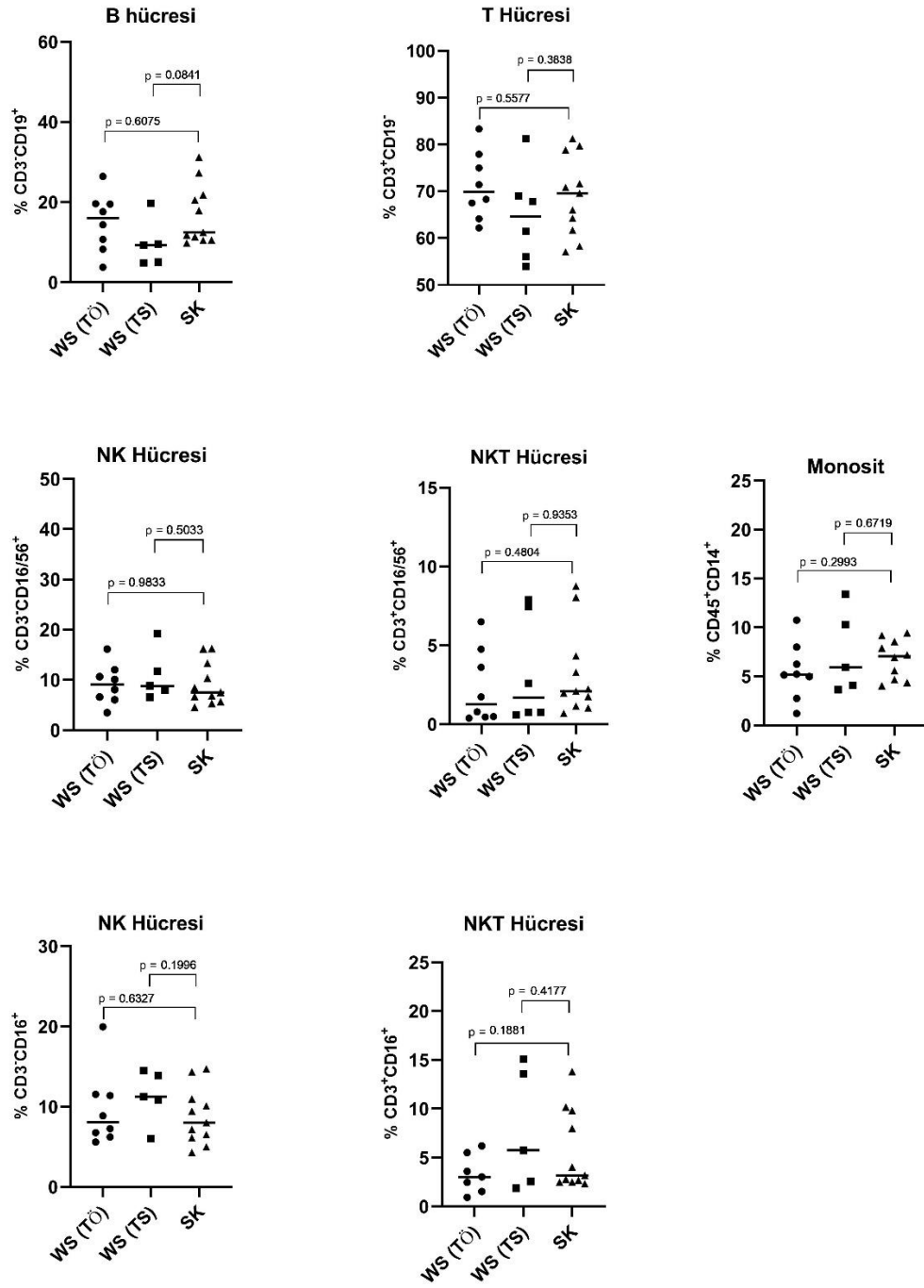
4.2.1. Periferik Kan B, T, Monosit ve Doğal Öldürücü Hücrelerinin Dağılımı

Sekiz WS olgularının tedavi öncesi ve sonrası örnekleri ile 11 sağlıklı kontrol donörünün PKMH dağılımı değerlendirildiğinde; CD19 eksprese eden B hücre yüzdesinin tedavi öncesi WS olgularında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu (sırasıyla $15,04 \pm 7,274$ ve $16,84 \pm 7,474$, $p = 0.6075$), ancak tedavi sonrasında öncesine göre azalma meydana geldiği, fakat sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında (sırasıyla $9,722 \pm 6,049$ ve $16,84 \pm 7,474$, $p = 0.0841$) istatistiksel anlamlılığa ulaşamadığı görülmüştür.

CD3⁺ T hücre yüzdesinin B hücrelerinde olduğu gibi tedavi öncesi WS olgularında tedavi sonrasına göre daha yüksek olduğu, ancak sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı herhangi bir farklılık olmadığı görülmüştür (sırasıyla $71,24 \pm 7,176$ ve $69,03 \pm 8,456$, $p = 0.5577$). Tedavi sonrası grupta görülen azalmaya rağmen sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında herhangi bir farklılık bulunamamıştır (sırasıyla $64,93 \pm 10,03$ ve $69,03 \pm 8,456$, $p = 0.3838$).

CD3⁺CD16⁺CD56⁺ doğal öldürücü (NK) hücre popülasyonunun dağılımı ise tedavi öncesi, tedavi sonrası WS olguları ve sağlıklı kontroller arasında farklı bulunamamıştır (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $9,148 \pm 3,959$ ve $9,188 \pm 4,251$, $p = 0.9833$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $10,85 \pm 5,039$ ve $9,188 \pm 4,251$, $p = 0.5033$). CD3⁺CD16⁺ doğal öldürücü (NK) hücre popülasyonunda ise tedavi öncesi WS ve sağlıklı kontroller benzer profil sergilerken, tedavi sonrası WS grubunda yüzde değerlerinde artış görülmüştür, ancak herhangi bir anlamlılık bulunamamıştır (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $9,699 \pm 4,722$ ve $8,783 \pm 3,504$, $p = 0.6327$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $11,30 \pm 3,352$ ve $8,783 \pm 3,504$, $p = 0.1996$). CD3⁺CD16⁺ doğal öldürücü (NK) hücrelerindeki profilin, CD3⁺CD16⁺ NKT hücre popülasyonu ile benzer olduğu görülmüştür (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $3,323 \pm 1,955$ ve $5,612 \pm 4,084$, $p = 0.1881$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $7,766 \pm 6,195$ ve $5,612 \pm 4,084$, $p = 0.4177$). CD3⁺CD16⁺CD56⁺ NKT hücrelerin yüzdesinin, tedavi öncesi WS, tedavi sonrası WS ve sağlıklı kontrollerde giderek arttığı gözlenmiştir, ancak değerler birbirlerine çok yakın olduğu için bir anlamlılık bulunamamıştır (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $2,348 \pm 2,343$ ve $3,219 \pm 2,765$, $p = 0.4804$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $3,345 \pm 3,438$ ve $3,219 \pm 2,765$, $p = 0.1881$, $p = 0.9353$).

CD45⁺14⁺ Monosit hücrelerinin çalışma grupları arasındaki dağılımında farklılık gözlenmemiştir (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $5,523 \pm 2,945$ ve $6,778 \pm 2,018$, $p = 0.2993$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $7,464 \pm 4,241$ ve $6,778 \pm 2,018$, $p = 0.6719$) (Şekil 7).



Şekil 7. PKMH hücreleri arasında T, B, Monosit, NK ve NKT hücre popülasyonlarının genel dağılımı. WS: West Sendromu, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, SK: Sağlıklı Kontrol.

4.2.2. Periferik Kan B Hücresi Altıplerinin Dağılımı

CD19 yüzey belirteciye sahip B hücreleri CD3, CD14 ve CD56 yüzey belirteçleri bakımından negatif hücrelerdir.

Spesifik B hücre alt tipleri; naif B hücresi, immatür B hücresi, dönüşmüş ve dönüşmemiş (switched ve unswitched) hafıza B hücreleri, plazma hücresi, plazmablast hücresi ve düzenleyici B hücreleri (Breg)’nden oluşmaktadır. Bu hücre tiplerinin tanımlanmasında antikör üretimi ile antijen sunumunda fonksiyonu olan B hücreleri alt tiplerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İncelemesi yapılan spesifik B hücre tipleri ve eksprese ettikleri yüzey belirteçleri *Tablo-6*’daki gibidir.

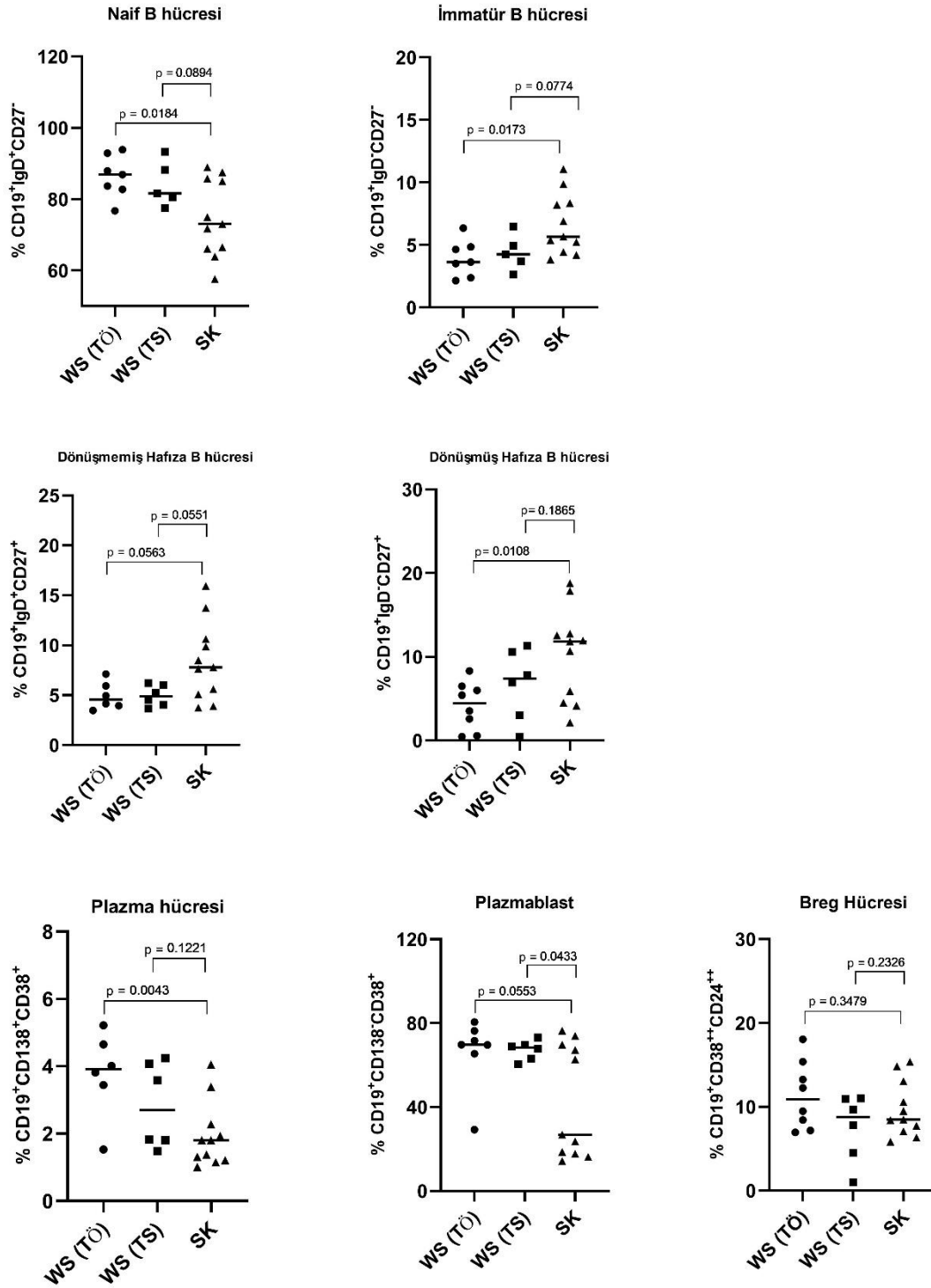
B Hücre Alt Tipleri	Yüzeylerinde Eksprese Ettikleri CD Molekülleri
Naif B Hücresi	CD19 ⁺ IgD ⁺ CD27 ⁻
İmmatür B Hücresi	CD19 ⁺ IgD ⁻ CD27 ⁻
Dönüşmemiş Hafıza B Hücresi (Unswitched)	CD19 ⁺ IgD ⁺ CD27 ⁺
Dönüşmüş Hafıza B Hücresi (Switched)	CD19 ⁺ IgD ⁻ CD27 ⁺
Plazma Hücresi	CD19 ⁺ CD38 ⁺ CD138 ⁺
Plazmablast	CD19 ⁺ CD38 ⁺⁺ CD138 ⁻
Düzenleyici B Hücresi (Breg)	CD19 ⁺ CD24 ⁺⁺ CD38 ⁺⁺

Tablo 6. B hücre alt tipleri ve eksprese ettikleri CD molekülleri

B hücre alt popülasyonlarına bakıldığında; antijenle karşılaşmamış naif B hücrelerinde (CD19⁺IgD⁺CD27⁻) tedavi öncesi WS grubunda sağlıklı donörlerle kıyaslandığında anlamlı bir artış görülmüştür (sırasıyla $86,41 \pm 5,988$ ve $74,66 \pm 10,76$, $p = 0.0184$) ve aynı şekilde tedavi sonrası grup sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı olmasa da bir artış mevcuttur (sırasıyla $84,22 \pm 6,374$ ve $74,66 \pm 10,76$, $p = 0.0894$). İmmatür B hücrelerinde (CD19⁺IgD⁻CD27⁻) ise tam tersi yönde; tedavi öncesi WS grubunda sağlıklı donörlerle kıyaslandığında anlamlı bir azalma (sırasıyla $3,940 \pm 1,474$ ve $6,657 \pm 2,423$, $p = 0.0173$) ve aynı şekilde tedavi sonrası grupta tedavi öncesine göre artış olmasına rağmen sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı olmayan bir azalma mevcuttur (sırasıyla $4,410 \pm 1,432$ ve $6,657 \pm 2,423$, $p = 0.0774$). İmmatür B hücrelerindeki aynı profil CD19⁺IgD⁻CD27⁺ Dönüşmüş Hafıza B hücrelerinde de görülmüştür (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $4,165 \pm 2,860$ ve $10,29 \pm 5,505$, $p = 0.0108$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $6,688 \pm 4,245$ ve $10,29 \pm 5,505$, $p = 0.1865$). CD19⁺IgD⁺CD27⁺ Dönüşmemiş Hafıza B hücrelerinde ise tedavi öncesi ve sonrası grup

benzer bir profil sergilemiştir ve sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlılığa yakın bir azalma olduğu gözlenmiştir (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $4,925 \pm 1,381$ ve $8,393 \pm 3,927$, $p = 0.0563$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $4,948 \pm 1,048$ ve $8,393 \pm 3,927$, $p = 0.0551$). $CD19^+Ig138^+CD38^+$ plazma hücrelerine bakıldığında tedavi öncesi WS grubunda sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı bir artış mevcuttur (sırasıyla $3,778 \pm 1,270$ ve $1,937 \pm 0,9717$, $p = 0.043$), tedavi sonrası WS grubunda ise sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olmayan bir artış olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $2,833 \pm 1,263$ ve $1,937 \pm 0,9717$, $p = 0.1221$). $CD19^+Ig138^+CD38^+$ plazmablast hücrelerinde de tedavi öncesi ve sonrası WS grubu benzer profil sergilemişlerdir ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir artış görülmüştür (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $66,08 \pm 16,98$ ve $42,51 \pm 26,78$, $p = 0.0553$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $67,19 \pm 4,589$ ve $42,51 \pm 26,78$, $p = 0.0433$).

Son olarak Breg hücrelerine baktığımızda ise tedavi öncesi WS grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı olmayan bir artış meydana geldiği görülmüştür (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $11,38 \pm 4,044$ ve $9,751 \pm 3,324$, $p = 0.3479$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $7,498 \pm 4,012$ ve $9,751 \pm 3,324$, $p = 0.2326$) (Şekil-8).



Şekil 8. Periferik mononükleer B hücresi alt tiplerinin WS olgusu ve sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı. WS: West Sendromu, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, SK: Sağlıklı Kontrol.

4.2.3. Periferik Kan T Hücresi Altıtiplerinin Dağılımı

Spesifik T hücre alt tipleri, CD4⁺ yardımcı T hücresi, CD8⁺ sitotoksik T hücresi, ve Treg denilen farklı fenotipte regülatör T hücre (CD25, CD127 belirteçlerini farklı oranlarda eksprese eden) tiplerinden meydana gelmektedir (*Tablo-7*).

T Hücre Alt Tipleri	Yüzeylerinde Eksprese Ettikleri CD Molekülleri
Yardımcı T Hücresi	CD3 ⁺ CD4 ⁺
Sitotoksik T Hücresi	CD3 ⁺ CD8 ⁺
Regülatör T Hücresi (Treg)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺⁺
Regülatör T Hücresi (Treg)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻
Süpresyon Yapan T Hücresi	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD49D ⁻ CD127 ⁻
Süpresyon Yapan T Hücresi	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺⁺ CD49D ⁻ CD127 ⁻

Tablo 7. T hücre alt tipleri ve eksprese ettikleri CD molekülleri

T hücre alt popülasyonlarına bakıldığında; CD3⁺CD4⁺ Yardımcı T hücrelerinin yüzdesi tedavi öncesi WS ve sağlıklı grupta benzer bir profil sergilemektedir (sırasıyla $59,15 \pm 10,47$ ve $55,06 \pm 13,88$, $p = 0.5001$), tedavi sonrası grup sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında ise anlamlı olmayan bir azalma mevcuttur (sırasıyla $51,91 \pm 9,575$ ve $55,06 \pm 13,88$, $p = 0.6336$).

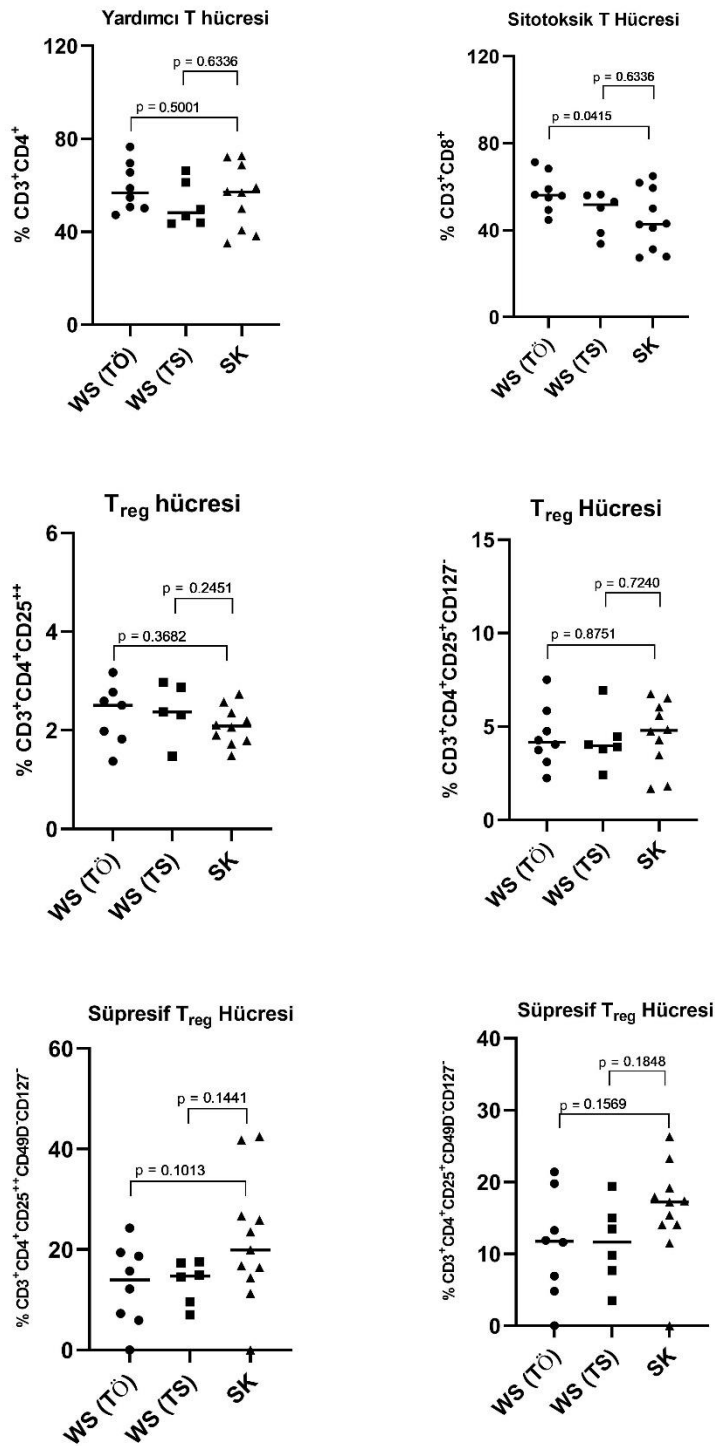
CD3⁺CD8⁺ Sitotoksik T hücrelerinde ise tedavi öncesi WS grubunda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı bir artış belirlenmiştir (sırasıyla $3,343 \pm 4,004$ ve $6,096 \pm 4,677$, $p = 0.0415$). Tedavi sonrası grupta ise tedavi öncesine göre bir azalma olmasına rağmen sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı olmayan bir artış tespit edilmiştir (sırasıyla $3,800 \pm 4,638$ ve $6,096 \pm 4,677$, $p = 0.6336$).

CD3⁺CD4⁺CD25⁺⁺ Treg hücreleri de sitotoksik T hücrelerine benzer, ancak anlamlı olmayan bir profil sergilemişlerdir (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $2,316 \pm 0,6194$ ve $2,090 \pm 0,3879$, $p = 0.3682$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $2,398 \pm 0,5958$ ve $2,090 \pm 0,3879$, $p = 0.2451$).

Bir diğer Treg popülasyonu olan CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁻ hücrelerinde ise tedavi öncesi ve sonrası grup benzer bir profil sergilemiştir ve sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında azalma eğiliminde olduğu belirlenmiştir (Tedavi öncesi ve sağlıklı,

sırasıyla $4,440 \pm 1,639$ ve $4,571 \pm 1,796$, $p = 0.8751$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $4,257 \pm 1,479$ ve $4,571 \pm 1,796$, $p = 0.7240$). $CD3^+CD4^+CD25^+CD49D^-CD127^-$ ve $CD3^+CD4^+CD25^{++}CD49D^-CD127^-$ yüksek IL-10 yapımıyla süpresyonda görevli Treg hücrelerinde de benzer bir profil görülmektedir (Sırasıyla tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $11,22 \pm 7,242$ ve $16,02 \pm 6,786$, $p = 0.1569$; sırasıyla $12,94 \pm 8,112$ ve $21,73 \pm 12,52$, $p = 0.1013$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $11,48 \pm 5,660$ ve $16,02 \pm 6,786$, $p = 0.1848$; sırasıyla $13,51 \pm 4,273$ ve $21,73 \pm 12,52$, $p = 0.1441$) (Şekil-9).





Şekil 9. Periferik mononükleer T hücresi alt tiplerinin WS olguları ve sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı. WS: West Sendromu, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, SK: Sağlıklı Kontrol.

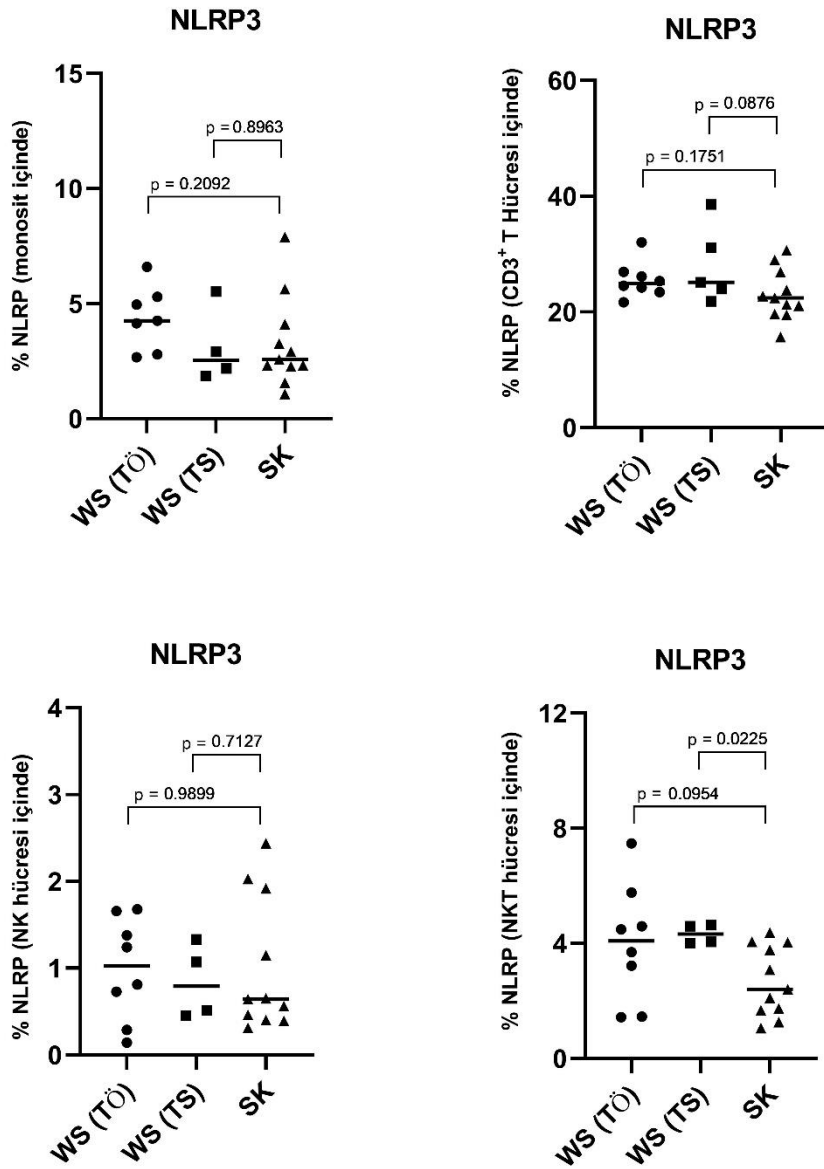
4.2.4. Monosit, T Hücre, NK ve NKT Hücrelerinde İntrastoplazmik NLRP3 Ekspresyonlarının Çalışma Gruplarındaki Dağılımı

Farklı hücre gruplarında NLRP3 yüzdelere bakıldığında; CD45⁺CD14⁺ Monosit hücrelerinin NLRP3 yüzdesinde diğer gruplara kıyasla tedavi öncesi WS grubunda bir artış meydana gelmiştir (sırasıyla $4,386 \pm 1,389$ ve $3,263 \pm 1,971$, $p = 0.2092$), tedavi sonrası grup ve sağlıklı kontroller arasında ise benzer bir profil görülmüştür (sırasıyla $3,115 \pm 1,663$ ve $3,263 \pm 1,971$, $p = 0.8963$).

CD3⁺ T hücrelerinin NLRP3 yüzdesinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası WS grupları arasında herhangi bir farklılık görünmemektedir, sağlıklı kontrol grubunda ise diğer gruplara kıyasla bir azalma mevcuttur (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $25,53 \pm 3,077$ ve $22,95 \pm 4,410$, $p = 0.1751$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $28,10 \pm 6,779$ ve $22,95 \pm 4,410$, $p = 0.0876$). Bu azalma tedavi öncesi ve sağlıklı grup arasında herhangi bir anlamlılık ifade etmemektedir. Tedavi sonrası grup ile sağlıklı kontrol arasında ise anlamlılığa yakın olduğu görülmüştür.

CD3⁺CD16⁺ NK hücreleri için NLRP3 yüzdeleri üç grup için de benzerlik göstermektedir (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $0,9913 \pm 0,5919$ ve $0,9955 \pm 0,7713$, $p = 0.9899$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $0,8400 \pm 0,4297$ ve $0,9955 \pm 0,7713$, $p = 0.7127$).

CD3⁺CD16⁺ NKT hücrelerinde NLRP3 yüzdeleri ise CD3⁺ T hücrelerine benzer şekilde tedavi öncesi ve sonrası grup ile sağlıklı kontroller kıyaslandığında son grupta önemli ölçüde azalma meydana geldiği görünmektedir (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $4,011 \pm 2,054$ ve $2,685 \pm 1,222$, $p = 0.0954$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $4,323 \pm 0,3330$ ve $2,685 \pm 1,222$, $p = 0.0225$). Tedavi öncesi ve sağlıklı kontrol arasındaki bu azalma anlamlılığa çok yakındır ve tedavi sonrası ile sağlıklı kontrol arasındaki azalma ise önemli ölçüde anlamlılık ifade etmektedir (*Şekil-10*).



Şekil 10. Monosit, T hücresi, NK ve NKT hücrelerinde intrastoplazmik NLRP3 yüzdelerinin WS olgusu ve sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı. WS: West Sendromu, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, SK: Sağlıklı Kontrol.

4.2.5. Monosit, T Hücre, NK ve NKT Hücrelerinde İntrastoplazmik NFκB Yüzdelerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı

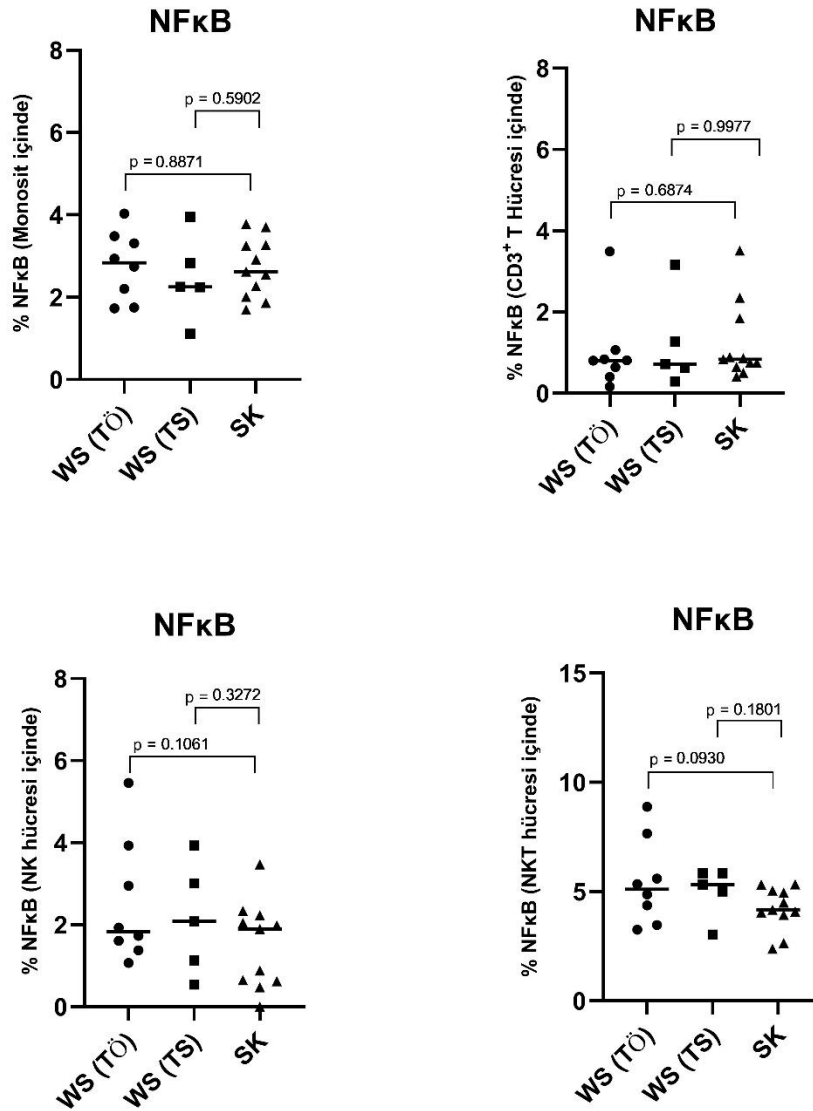
Farklı hücre gruplarında NFκB ekspresyonları; CD45⁺CD14⁺ Monosit hücrelerinin NFκB yüzdesinde diğer gruplara kıyasla tedavi öncesi WS grubunda anlamlı olmayan bir artış meydana gelmiştir (sırasıyla $2,773 \pm 0,8332$ ve $2,721 \pm 0,7234$, $p = 0.8871$). Tedavi sonrası grup ise sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında azalan bir profil

sergilemiştir, ancak bu azalma da anlamlılık ifade etmemektedir (sırasıyla $2,476 \pm 1,033$ ve $2,721 \pm 0,7234$, $p = 0.5902$).

CD3⁺ T hücrelerinin NFκB yüzdesinde üç grup arasında benzer bir profil görülmektedir, bu nedenle anlamlılık bulunamamıştır (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $1,025 \pm 1,035$ ve $1,214 \pm 0,9607$, $p = 0.6874$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $1,212 \pm 1,145$ ve $1,214 \pm 0,9607$, $p = 0.9977$).

CD3⁺CD16⁺ NK hücreleri için NFκB yüzdelerinde tedavi sonrası grupta diğer gruplara kıyasla bir artış, tedavi öncesi grupta ise bir azalma görülmektedir, ancak bu farklılıklar anlamlılık ifade etmemektedir (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $2,508 \pm 1,513$ ve $1,508 \pm 1,047$, $p = 0.1061$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $2,138 \pm 1,373$ ve $1,508 \pm 1,047$, $p = 0.3272$).

CD3⁺CD16⁺ NKT hücrelerinde NFκB yüzdeleri ise tedavi öncesi ve sonrası grup arasında benzer bir profil sergilemektedir, bu gruplar sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında bir artış görülmektedir, bu artış tedavi öncesi WS grubu ile sağlıklı kontrol arasında anlamlılığa yakın bulunmuştur (Tedavi öncesi ve sağlıklı, sırasıyla $5,430 \pm 1,959$ ve $4,217 \pm 0,9852$, $p = 0.0930$; tedavi sonrası ve sağlıklı, sırasıyla $5,008 \pm 1,163$ ve $4,217 \pm 0,9852$, $p = 0.1801$) (*Şekil-11*).



Şekil 11. Monosit, T hücresi, NK ve NKT hücrelerinde intrastoplazmik NFκB yüzdelerinin WS olgusu ve sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı. WS: West Sendromu, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, SK: Sağlıklı Kontrol.

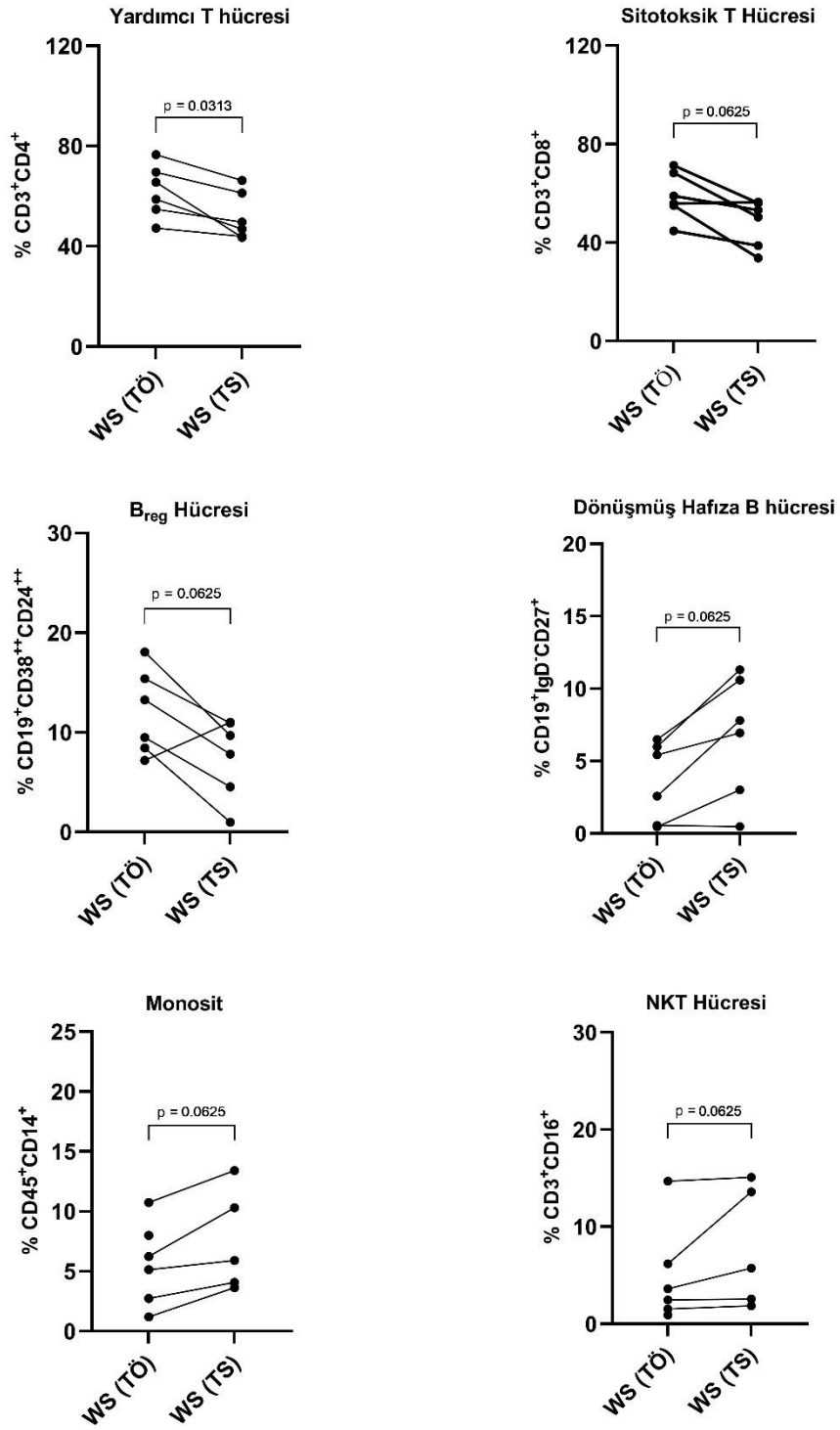
4.2.6. Monosit, T Hücre, B Hücre ve NKT Hücrelerinde Tedavi Öncesi ve Sonrası Gruplar Arasında İkili Karşılaştırmalar

Tedavi öncesi ve sonrası WS olguları arasında ikili karşılaştırmalar değerlendirildiğinde; CD3⁺CD4⁺ Yardımcı T hücreleri, CD3⁺CD8⁺ Sitotoksik T hücreleri, CD19⁺CD38⁺⁺CD24⁺⁺ Breg, CD19⁺IgD⁻CD27⁺ Dönüşmüş Hafıza B hücreleri, CD45⁺14⁺ Monosit ve CD3⁺CD16⁺ NKT hücre grupları arasında anlamlı farklılıklar görülmüştür (Şekil-12).

CD3⁺CD4⁺ Yardımcı T hücrelerinde tedavi sonrası WS grubunda tedavi öncesi gruba kıyasla anlamlı bir azalma meydana gelmiştir (sırasıyla $62,08 \pm 10,60$ ve $51,91 \pm 9,575$, $p = 0.0313$).

CD3⁺CD8⁺ Sitotoksik T hücreleri ve CD19⁺CD38⁺⁺CD24⁺⁺ Breg hücre gruplarında ise Yardımcı T hücrelerine benzer, anlamlı olmayan, ancak anlamlılığa çok yakın bir profil görülmektedir (Tedavi öncesi ve sonrası, sırasıyla $59,07 \pm 9,684$ ve $48,09 \pm 9,575$, $p = 0.0625$; sırasıyla $11,97 \pm 4,290$ ve $7,498 \pm 4,012$, $p = 0.0625$).

CD19⁺IgD⁻CD27⁺ Dönüşmüş Hafıza B hücreleri, CD45⁺14⁺ Monosit ve CD3⁺CD16⁺ NKT hücre gruplarında ise tam tersi yönde tedavi sonrası grupta tedavi öncesine göre anlamlılığa çok yakın bir artış meydana gelmiştir (sırasıyla $3,580 \pm 2,744$ ve $6,688 \pm 4,245$, $p = 0.0625$; sırasıyla $5,668 \pm 3,470$ ve $7,464 \pm 4,241$, $p = 0.0625$; sırasıyla $4,897 \pm 5,141$ ve $7,766 \pm 6,195$, $p = 0.0625$).



Şekil 12. Monosit, T hücresi, B Hücre ve NKT hücrelerinde tedavi öncesi ve sonrası WS olguları arasındaki dağılım. WS: West Sendromu, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası.

5. TARTIŞMA

Epilepsi, dünyada en sık karşılan ilk üç nörolojik hastalıktan biri olarak 50 milyondan fazla insanı etkileyen, nöronların eksitasyon ve senkronizasyonundaki hiper aktiviteye bağlı olarak kendiliğinden gelişen nöbetlerle hastaların motor, otonomik, kognitif fonksiyonlarında kısa süreli kayba neden olan MSS hastalığıdır²²⁶⁻²²⁸. West sendromu (WS) da süt çocukluğu dönemi epilepsi alt çeşidi olarak, bebeklerde elektroensefalogramda spazm ataklarına ve hipsaritmeye ve vakaların yaklaşık %80-90'ında gelişimsel gecikmeye neden olan ciddi bir epileptik ensefalopatidir¹³⁸. Patogenezi belirsiz kalsa da, ACTH tedavisi ve gama globulin gibi antiinflamatuvar tedaviler faydalıdır^{6,28-30,138}. Ayrıca viral enfeksiyon, WS'nin klinik semptomlarını geçici olarak iyileştirebilir¹³⁸.

WS'nin patogenezinde nöroinflamasyonun varlığı öne sürülmüştür¹³⁸. WS patogenezinde nöroinflamasyonun ve bunun nöbetler ile olan ilişkisinin aydınlatılabilmesi için, son zamanlarda yapılan çalışmalar özellikle IL-1 gibi çeşitli sitokinlerin varlığına odaklanmıştır. İnsanlarda, tensör görüntüleme²²⁹ kullanılarak yapılan bir çalışmada WS'de inflamatuvar sitokinlerden türetilen sitotoksik ödem tespit edilmiş ve IL-1 reseptör yolunun farmakolojik hedeflenmesi, bir fare modelinde inflamatuvar sitokinler ve epileptogenez arasında yakın bir bağlantı olduğunu göstermiştir²³⁰. Kanda dolaşan IL-1 kararsız bir fenotip sergilemektedir. Aktif sistemik otoinflamatuvar hastalığa sahip olmasına rağmen IL-1 seviyeleri normal sınırlar içinde görülebilmektedir¹³⁸. Bununla birlikte, dirençli epilepsisi olan pediatrik hastaların periferik monositlerindeki hücre içi IL-1 düzeylerinin kontrollerdekinden daha yüksek olduğu ve klinik semptomlarla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur¹³².

WS grubundaki hücre içi IL-1 β - ve IL-1RA eksprese eden monositlerin yüzdesi, kontrol grubundakinden anlamlı olmayan ölçüde yüksek bulunmuştur¹³⁸. Ayrıca WS grubundaki CD8⁺ T hücrelerinin hücre içi IFN- γ değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Monositlerin (CD14⁺), CD4⁺ T hücrelerinin (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD69⁺), CD8⁺ T hücrelerinin (CD3⁺, CD8⁺, CD25⁺, CD69⁺), B hücrelerinin (CD3⁺, CD19⁺), NK hücrelerinin (CD3⁺, CD56⁺) ve NKT hücrelerinin (CD3⁺, CD56⁺) yüzdesinde WS olguları ile kontroller arasında fark bulunmamıştır. Kriptojenik ve semptomatik vakalar arasında fark gözlenmemiştir.

Ayrıca, plazma sitokin düzeylerini değerlendiren bu çalışmada, IL-6 seviyeleri kontrol grubunda ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda biz de tedavi öncesi WS, tedavi sonrası WS ve sağlıklı kontrollerin periferik kan hücrelerinin immünofenotiplemesini yaparak monosit, NK, NKT hücresi, T hücresi ve alt grupları ile B hücresi ve alt gruplarını ayrıntılı olarak inceledik. Literatürde WS immünofenotiplemesiyle ilgili çok az çalışma bulunmaktadır ve çalışmamız geniş hücre gruplarında tedavi öncesi ve sonrası immünofenotipik karşılaştırmaların yapıldığı; ayrıca NLRP3 inflamazom faktörü ve NFκB transkripsiyon faktörü ekspresyonlarının karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışma sonucunda, önceki benzer çalışma ile uyumlu olarak, monosit, B, T, NK ve NKT hücreleri genel popülasyonunda tedavi öncesi, sonrası WS hastaları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. B hücre ve alt tipleri incelendiğinde tedavi öncesi grupta naif B hücrelerinde (CD19⁺IgD⁺CD27⁻) artış, immatür B hücrelerinde (CD19⁺IgD⁻CD27⁻) ise azalma görülmüştür. Tedavi sonrası olgularda anlamlı bir fark görülmezken kontrole göre naif B hücrelerde artma, immatür B hücrelerde ise azalma görülmüştür. Dönüşmüş (CD19⁺IgD⁻CD27⁺) ve dönüşmemiş hafıza B (CD19⁺IgD⁺CD27⁺) hücrelerinde tedavi öncesi grupta sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı bir azalma görülmüştür. Tedavi sonrası grupta da anlamlı olmayan bir düşüş mevcuttur. Tedavi öncesi grubun plazma (CD19⁺CD38⁺CD138⁺) ve plazmablast (CD19⁺CD38⁺⁺CD138⁺) hücrelerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı bir artış görülürken, tedavi sonrası grupta plazma hücrelerinde anlamlı olmayan, plazmablast hücrelerinde ise anlamlı bir artış görülmüştür. T hücre ve alt tipleri değerlendirildiğinde CD4⁺ yardımcı T hücrelerinde ve diğer hücre alt tiplerinde gruplar arasında herhangi bir anlamlılık bulunamamıştır. Sadece CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinde tedavi öncesi grupta kontrollere göre anlamlı bir artış görülmüştür. Ayrıca total Treg ve yüksek süpresif kapasiteli Treg oranlarının da tedavi öncesinde sağlıklılara kıyasla düşük olması dikkat çekicidir. Bu bulgular WS'de, doğal bağışıklık sistemi yanında özellikle B hücre aracılı kazanılmış bağışıklık yanıtlarının da önemli olduğunu düşündürmektedir. Özellikle antikor üretme kapasitesine sahip olan plazma hücreleri ve plazmablastların WS'de yüksek saptanma eğiliminde olması hastalığın antikor aracılı kökenleri ile ilgili şüpheler ortaya koymaktadır. Bu sav, anti-nöronal antikor pozitif ve immünsüpresif tedaviye yanıtı WS olgularının incelendiği önceki çalışmamızla uyumlu gözükmektedir²³¹. Treg hücrelerinin efektör B hücrelerini baskıladığı bilinmektedir²³². Efektör B hücre popülasyonundaki gözlenen artışın Treg düzeylerindeki azalmayla olan ilişkisi ve WS

olgularında doğumsal bir Treg işlev kaybı olup olmadığı ileride yapılacak çalışmalarda araştırılmalıdır.

Literatürde¹³⁸, WS'li hastaların CD8⁺ T hücrelerinde sağlıklı kontrollere göre artmış IFN- γ seviyeleri bulunmuştur. Sekeli olan WS hastaları, sekeli olmayanlara göre sırasıyla CD8⁺ T ve CD4⁺ T hücrelerinde önemli ölçüde daha düşük hücre içi IFN- γ ve IL-6 seviyelerine sahiptir. Hem IFN- γ hem de IL-6, proinflamatuvar sitokinler olarak kabul edilir; bununla birlikte, ikili inflamatuvar²³³ ve anti-inflamatuvar özelliklere sahiptirler. Mezial temporal lob epilepsisi olan yetişkin hastalarda CD4⁺ T hücrelerinin hücre içi sitokin analizi, yüksek IL-6²³⁴ ve IFN- γ düzeylerini²³⁵ ortaya çıkarmıştır. IFN- γ , TLE gibi spesifik epileptik sendromlarda nörotoksik etkiler göstermektedir²³⁴. Bununla birlikte, bu sitokinlerin epilepsi patogenezinde nöroprotektif mi yoksa nörotoksik bir şekilde mi hareket ettiği bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda da bu bulgulara benzer şekilde, tedavi öncesi WS hastaların sağlıklı kontrollere göre CD8⁺ T hücrelerinde anlamlı bir artış görülmektedir. Ayrıca tedavi sonrası grupta da tedavi öncesine göre anlamlı olmasa da sağlıklı kontrol eğiliminde bir düşüş mevcuttur.

Literatürde, ACTH tedavisi öncesi CD3⁺CD25⁺ ve CD19⁺CD95⁺ hücrelerinin periferik kandaki azalan oranları ile, WS'de T hücrelerinin yanı sıra B hücrelerinin de aktif olabileceği gösterilmiştir³³. Bizim çalışmamızda ise tam tersi olarak tedavi öncesi grupta CD3⁺CD19⁺ B hücrelerinde anlamlı olmayan bir artış görülmüştür. Ancak, B hücre alt tiplerinde ise anlamlı yönde hem azalma hem de artışlar mevcuttur. T hücre alt tiplerinde ise CD8⁺ T hücreleri dışında herhangi bir anlamlılık bulunamamıştır.

İnflamatuvar yönde hücre aktivasyonunu işaret eden NLRP3 ve NF κ B ifade eden hücre yüzdelere bakıldığında, sadece NLRP3⁺ NKT (CD3⁺CD16⁺) hücre popülasyonunda tedavi sonrası grupta sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlılığa çok yakın bir azalma görülmüştür. NF κ B için ise, hiçbir hücre popülasyonunda gruplar arasında anlamlı fark bulunmamakla beraber NF κ B⁺ NKT hücrelerinde sağlıklılara göre yüksek olma eğilimi saptanmıştır. Bu bulgular NKT hücrelerinin WS patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Son olarak, tedavi öncesi ve sonrası ikili karşılaştırmalar incelendiğinde, tedavi sonrası grupta CD4⁺ yardımcı T hücrelerinde anlamlı, CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinde ve Breg (CD19⁺CD38⁺⁺24⁺⁺) hücrelerinde anlamlılığa çok yakın bir azalma; dönüşmüş hafıza B hücrelerinde, monositlerde (CD45⁺CD14⁺) ve NKT hücrelerinde anlamlılığa çok

yakın bir artış görülmüştür. Bu durumda “Synachten” tedavisi efektör T hücrelerini bir miktar azaltmakla birlikte, efektör B hücre ve efektör doğal bağışıklık sistemi hücrelerinde immünsüpresif tedavide hedeflenmeyen bir artışa sebep olmaktadır. Steroid temelli tedavi yöntemlerinin Breg düzeylerinde istenmeyen azalmalara sebep olduğu önceden bildirilmiştir²³⁶. Bu bulgular WS tedavisinde steroid tedavisinin geçerliliğini sorgulamakta ve B ve NKT hücrelerini hedef alan tedavi yöntemlerinin gündeme gelmesini düşündürmektedir.

Geleneksel olarak, tedaviye direnç, WS'nin patogeneze bağlı olarak değişmekte ve son raporlar, yapısal kazanılmış hastalıkların (neonatal inme ve hipoksik-iskemik ensefalopati gibi) neden olduğu WS'li hastaların, ACTH tedavisine konjenital hastalığı olan hastalara göre daha duyarlı olduğunu göstermiştir²³⁷. Buna göre bu çalışmada da, tedavi öncesi WS grubu bir ACTH tedavisi olan SYN (Synachten) adlı ilaçla tedavi edilmiştir ve tedavi sonrası grubun fiziksel profilleri değerlendirildiğinde tedaviye yanıtın iyi olduğu görünmektedir. Bununla birlikte, gruplar arasında hücre popülasyonlarında önemli bir takım değişiklikler görünse de NLRP3 ve NFκB yüzdelere bakıldığında önemli ölçüde farklı değildi. Ancak bu durumun çalışmaya dahil edilebilen hasta sayısının azlığından dolayı kaynaklandığı ve bu sebeple istatistiksel anlamlılığa da ulaşamadığı düşünülmektedir. WS ve IS gibi sendromların heterojenliği ve ulaşılabilen insan biyolojik materyalinin sınırlılığı gibi çalışmamızda yaşadığımız bazı kısıtlama ve zorluklar göz önüne alındığında, tüm bu zorlu koşullara rağmen gelinen son noktada, immünojenitenin ve inflamatuvar yolların WS etiyolojisi ile ilişkili olabileceği, ancak kesinliğinin belirgin olmadığı ve daha çok çalışma yapılması gerektiği sonucuna varmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Dulac O. What is West syndrome? *Brain and Development*. 2001;23(7):447-452. doi:10.1016/S0387-7604(01)00268-6
2. Fukuyama Y. A special note on terminology of West syndrome and infantile spasms. *Brain and Development*. 2001;23(7):442. doi:10.1016/S0387-7604(01)00328-X
3. Galanopoulou AS. Basic mechanisms of catastrophic epilepsy - Overview from animal models. *Brain and Development*. 2013;35(8):748-756. doi:10.1016/j.braindev.2012.12.005
4. Galanopoulou AS, Moshé SL. Neonatal and infantile epilepsy: Acquired and genetic models. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016;6(1). doi:10.1101/cshperspect.a022707
5. Galanopoulou AS, Moshé SL. Pathogenesis and new candidate treatments for infantile spasms and early life epileptic encephalopathies: A view from preclinical studies. *Neurobiology of Disease*. 2015;79:135-149. doi:10.1016/j.nbd.2015.04.015
6. Shandra O, Moshé SL, Galanopoulou AS. *Inflammation in Epileptic Encephalopathies*. Vol 108. 1st ed. Elsevier Inc.; 2017. doi:10.1016/bs.apcsb.2017.01.005
7. Pavone P, Polizzi A, Marino SD, et al. West syndrome: a comprehensive review. *Neurological Sciences*. 2020;41(12):3547-3562. doi:10.1007/s10072-020-04600-5
8. Yamamoto H, Fukuda M, Miyamoto Y, Murakami H, Kamiyama N. A new trial liposteroid (dexamethasone palmitate) therapy for intractable epileptic seizures in infancy. *Brain and Development*. 2007;29(7):421-424. doi:10.1016/j.braindev.2006.12.002
9. Tsuji T, Okumura A, Ozawa H, Ito M, Watanabe K. Current treatment of West syndrome in Japan. *Journal of Child Neurology*. 2007;22(5):560-564. doi:10.1177/0883073807302606
10. D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, Esposito S. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clinical Drug Investigation*. 2018;38(2):113-124. doi:10.1007/s40261-017-0595-z

11. Kato M. A new paradigm for West syndrome based on molecular and cell biology. *Epilepsy Research*. 2006;70(SUPPL.1):87-95. doi:10.1016/j.epilepsyres.2006.02.008
12. Hunt A, Dennis J. *PSYCHIATRIC DISORDER AMONG CHILDREN WITH TUBEROUS SCLEROSIS*.
13. Sillanpää M, Riikonen R, Saarinen MM, Schmidt D. Long-term mortality of patients with West syndrome. *Epilepsia Open*. 2016;1(1-2):61-66. doi:10.1002/epi4.12008
14. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: A U.S. consensus report. *Epilepsia*. 2010;51(10):2175-2189. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02657.x
15. Autry AR, Trevathan E, van Naarden Braun K, Yeargin-Allsopp M. Increased risk of death among children with lennox-gastaut syndrome and infantile spasms. *Journal of Child Neurology*. 2010;25(4):441-447. doi:10.1177/0883073809348355
16. Hrachovy RA, Frost JD. Infantile Epileptic Encephalopathy with Hypsarrhythmia (Infantile Spasms/West Syndrome). *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2003;20(6):408-425. doi:10.1097/00004691-200311000-00004
17. Kato M, Das S, Petras K, Sawaishi Y, Dobyns WB. Polyalanine expansion of ARX associated with cryptogenic West syndrome. *Neurology*. 2003;61(2):267-268. doi:10.1212/01.wnl.0000068012.69928.92
18. Nemos C, Lambert L, Giuliano F, et al. Mutational spectrum of CDKL5 in early-onset encephalopathies: A study of a large collection of French patients and review of the literature. *Clinical Genetics*. 2009;76(4):357-371. doi:10.1111/j.1399-0004.2009.01194.x
19. Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013;501(7466):217-221. doi:10.1038/nature12439
20. Marshall CR, Young EJ, Pani AM, et al. Infantile Spasms Is Associated with Deletion of the MAGI2 Gene on Chromosome 7q11.23-q21.11. *American Journal of Human Genetics*. 2008;83(1):106-111. doi:10.1016/j.ajhg.2008.06.001
21. Otsuka M, Oguni H, Liang JS, et al. STXBP1 mutations cause not only Ohtahara syndrome but also West syndrome-Result of Japanese cohort study. *Epilepsia*. 2010;51(12):2449-2452. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02767.x

22. Wallace RH, Hodgson BL, Grinton BE, et al. Sodium channel $\alpha 1$ -subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. *Neurology*. 2003;61(6):765-769. doi:10.1212/01.WNL.0000086379.71183.78
23. Ogiwara I, Ito K, Sawaishi Y, et al. De novo mutations of voltage-gated sodium channel $\alpha 1$ gene SCN2A in intractable epilepsies. *Neurology*. 2009;73(13):1046-1053. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b9cebc
24. Gürsoy S, Erçal D. Diagnostic Approach to Genetic Causes of Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Journal of Child Neurology*. 2016;31(4):523-532. doi:10.1177/0883073815599262
25. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: Prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia*. 2010;51(8):1403-1407. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02586.x
26. Pires ME, Ilea A, Bourel E, et al. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: An open prospective study. *Epilepsy Research*. 2013;105(1-2):189-194. doi:10.1016/j.epilepsyres.2012.11.009
27. Riikonen R. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms. *CNS Drugs*. 2014;28(4):279-290. doi:10.1007/s40263-014-0139-5
28. Liu ZS, Wang QW, Wang FL, Yang LZ. Serum cytokine levels are altered in patients with West syndrome. *Brain and Development*. 2001;23(7):548-551. doi:10.1016/S0387-7604(01)00313-8
29. Haginoya K, Noguchi R, Zhao Y, et al. Reduced levels of interleukin-1 receptor antagonist in the cerebrospinal fluid in patients with West syndrome. *Epilepsy Research*. 2009;85(2-3):314-317. doi:10.1016/j.epilepsyres.2009.03.013
30. Tekgul H, Polat M, Tosun A, Serdaroglu G, Kutukculer N, Gokben S. Cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with west syndrome. *Brain and Development*. 2006;28(1):19-23. doi:10.1016/j.braindev.2005.03.007
31. Montelli TCB, Soares AMVC, Peraçoli MTS. Immunologic aspects of West syndrome and evidence of plasma inhibitory effects on T cell function. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2003;61(3 B):731-737. doi:10.1590/s0004-282x2003000500006
32. Ohya T, Nagai T, Araki Y, et al. A pilot study on the changes in immunity after ACTH therapy in patients with West syndrome. *Brain and Development*. 2009;31(10):739-743. doi:10.1016/j.braindev.2008.11.007

33. Shiihara T, Miyashita M, Yoshizumi M, Watanabe M, Yamada Y, Kato M. Peripheral lymphocyte subset and serum cytokine profiles of patients with West syndrome. *Brain and Development*. 2010;32(9):695-702. doi:10.1016/j.braindev.2009.11.001
34. Zittermann SI, Issekutz AC. Basic fibroblast growth factor (bFGF, FGF-2) potentiates leukocyte recruitment to inflammation by enhancing endothelial adhesion molecule expression. *American Journal of Pathology*. 2006;168(3):835-846. doi:10.2353/ajpath.2006.050479
35. Per H, Canpolat M. Süt çocukluğu dönemi malign epileptik sendromlari{dotless}. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2013;35(4):189-197. doi:10.5152/etd.2013.55
36. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, 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
37. YİŞ U, Dirik E, KURUL S. Çocukluk Çağında Epileptik Ensefalopatiler. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;20(3):183-191.
38. Kumar D, Boehm U. Genetic dissection of puberty in mice. *Experimental Physiology*. 2013;98(11):1528-1534. doi:10.1113/expphysiol.2013.071928
39. Schneider M. Adolescence as a vulnerable period to alter rodent behavior. *Cell and Tissue Research*. 2013;354(1):99-106. doi:10.1007/s00441-013-1581-2
40. Scantlebury MH, Galanopoulou AS, Chudomelova L, Raffo E, Betancourth D, Moshé SL. A model of symptomatic infantile spasms syndrome. *Neurobiology of Disease*. 2010;37(3):604-612. doi:10.1016/j.nbd.2009.11.011
41. Auvin S, Cilio MR, Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. *Neurobiology of Disease*. 2016;92(Part A):72-89. doi:10.1016/j.nbd.2016.03.007
42. Mastrangelo M, Leuzzi V. Genes of early-onset epileptic encephalopathies: From genotype to phenotype. *Pediatric Neurology*. 2012;46(1):24-31. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.003
43. Sakakihara Y. Treatment of West syndrome. *Brain and Development*. 2011;33(3):202-206. doi:10.1016/j.braindev.2010.12.004

44. Riikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2010;14(1):13-18. doi:10.1016/j.ejpn.2009.03.004
45. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain and Development*. 2011;33(3):213-220. doi:10.1016/j.braindev.2010.10.009
46. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: What we know in 2013. *Brain and Development*. 2014;36(9):739-751. doi:10.1016/j.braindev.2013.10.008
47. Ün İS, Tes İVİ, İ UTEZ, Khalilov D, Man DŞ, Bebek PN. *Çocukluk Ça Ğı Epileptik Ensefalopatili ve Epilepsi Hastal İ ğı Olan Otizmlı Olgular ı n Klinik-Elektrofizyolojik ve Genetik Olarak De ğ Erlendirilmesi.*; 2018.
48. Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: A population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia*. 2008;49(11):1865-1870. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01688.x
49. Wilmschurst JM, Ibekwe RC, O'Callaghan FJK. Epileptic spasms — 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. *Seizure*. 2017;44:81-86. doi:10.1016/j.seizure.2016.11.021
50. Lux AL. West & son: The origins of West syndrome. *Brain and Development*. 2001;23(7):443-446. doi:10.1016/S0387-7604(01)00266-2
51. Cowan LD, Hudson LS. *History of Infantile Spasms*. Vol 12.; 2015.
52. Appleton RE. *Infantile Spasms*. Vol 69.; 1993. <http://adc.bmj.com/>
53. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes - - 1989 - *Epilepsia* - Wiley Online Library. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-399.
54. Fisher RS, Cross JH, French JA, 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
55. Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: Consensus statement of the West

- Delphi Group. *Epilepsia*. 2004;45(11):1416-1428. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.02404.x
56. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, 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
 57. Caraballo RH, Ruggieri V, Gonzalez G, et al. Infantile spasms without hypsarrhythmia: A study of 16 cases. *Seizure*. 2011;20(3):197-202. doi:10.1016/j.seizure.2010.11.018
 58. Cappellari M, McDermid RM, Alatalo K, et al. Systematic variation of the stellar initial mass function in early-type galaxies. *Nature*. 2012;484(7395):485-488. doi:10.1038/nature10972
 59. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010;51(7):1236-1241. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x
 60. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, 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
 61. Dulac O. *Epileptic Encephalopathy*.
 62. Jia JL, Chen S, Sivarajah V, Stephens D, Cortez MA. Latitudinal differences on the global epidemiology of infantile spasms: Systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13(1). doi:10.1186/s13023-018-0952-x
 63. Lux AL. Latest American and European updates on infantile spasms. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2013;13(3). doi:10.1007/s11910-012-0334-z
 64. Khan S, al Baradie R. Epileptic Encephalopathies: An Overview. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012;2012:1-8. doi:10.1155/2012/403592
 65. Alam S, Lux AL. Epilepsies in infancy. *Archives of Disease in Childhood*. 2012;97(11):985-992. doi:10.1136/archdischild-2011-301119
 66. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: Multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure*. 2011;20(8):640-645. doi:10.1016/j.seizure.2011.06.009

67. Kossoff EH. Infantile spasms. *Neurologist*. 2010;16(2):69-75. doi:10.1097/NRL.0b013e3181d1416c
68. Guggenheim MA, Frost JD, Hrachovy RA. Time Interval From a Brain Insult to the Onset of Infantile Spasms. 2008;38(1):34-37. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.08.005
69. Yuskaitis CJ, Ruzhnikov MRZ, Howell KB, et al. Infantile Spasms of Unknown Cause: Predictors of Outcome and Genotype-Phenotype Correlation. *Pediatric Neurology*. 2018;87:48-56. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2018.04.012
70. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*. 2010;51(10):2168-2174. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02695.x
71. Paciorkowski AR, Thio LL, Dobyns WB. Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatric Neurology*. 2011;45(6):355-367. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.08.010
72. Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, Keator C, Kumar S, Mitchell WG. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia*. 2015;56(4):617-625. doi:10.1111/epi.12951
73. Dulac O, Feingold J, Plouin P, Chiron C, Pajot N. Genetic Predisposition to West Syndrome. 1993;34(December 1991):732-737.
74. Hemminki K, Li X, Johansson SE, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks for epilepsy among siblings based on hospitalizations in Sweden. *Neuroepidemiology*. 2006;27(2):67-73. doi:10.1159/000094976
75. Pavone L, Mollica F, Incorpora G, Pampiglione G. Infantile spasms syndrome in monozygotic twins. A 7-year follow-up. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1985;6(4):503-506. doi:10.1007/BF02331045
76. Coppola G, Grosso S, Verrotti A, D'Aniello A, Pascotto A. Simultaneous Onset of Infantile Spasms in Monozygotic Twins. *Pediatric Neurology*. 2010;43(2):127-130. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2010.04.010
77. Wallerstein R, Sugalski R, Cohn L, Jawetz R, Friez M. Expansion of the ARX spectrum. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2008;110(6):631-634. doi:10.1016/j.clineuro.2008.03.007

78. Guerrini R, Filippi T. Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis. *Journal of Child Neurology*. 2005;20(4):287-299. doi:10.1177/08830738050200040401
79. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *American Journal of Human Genetics*. 2004;75(6):1079-1093. doi:10.1086/426462
80. Elia M, Fichera M. CDKL5 mutations in boys with severe encephalopathy and early-onset intractable epilepsy. Published online 2008.
81. Masliah-Plachon J, Auvin S, Nectoux J, Fichou Y, Chelly J, Bienvenu T. Somatic mosaicism for a CDKL5 mutation as an epileptic encephalopathy in males. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2010;152(8):2110-2111. doi:10.1002/ajmg.a.33037
82. Deprez L, Weckhuysen S, Holmgren P, et al. Clinical spectrum of early-onset epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations. *Neurology*. 2010;75(13):1159-1165. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f4d7bf
83. Saitsu H, Kato M, Okada I, et al. STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern. *Epilepsia*. 2010;51(12):2397-2405. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02728.x
84. Kato M, Yamagata T, Kubota M, et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia*. 2013;54(7):1282-1287. doi:10.1111/epi.12200
85. Lemke JR, Hendrickx R, Geider K, et al. GRIN2B mutations in west syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. *Annals of Neurology*. 2014;75(1):147-154. doi:10.1002/ana.24073
86. Boutry-Kryza N, Labalme A, Ville D, et al. Molecular characterization of a cohort of 73 patients with infantile spasms syndrome. *European Journal of Medical Genetics*. 2015;58(2):51-58. doi:10.1016/j.ejmg.2014.11.007
87. Morikawa M, Takano K, Motobayashi M, et al. Clinical features of a female with WDR45 mutation complicated by infantile spasms: a case report and literature review. *Brain and Development*. 2017;39(9):804-807. doi:10.1016/j.braindev.2017.05.003

88. Nakashima M, Takano K, Tsuyusaki Y, et al. WDR45 mutations in three male patients with West syndrome. *Journal of Human Genetics*. 2016;61(7):653-661. doi:10.1038/jhg.2016.27
89. Millichap JJ, Miceli F, de Maria M, et al. Infantile spasms and encephalopathy without preceding neonatal seizures caused by KCNQ2 R198Q, a gain-of-function variant. *Epilepsia*. 2017;58(1):e10-e15. doi:10.1111/epi.13601
90. Conroy J, Allen NM, Gorman K, et al. Novel European SLC1A4 variant: Infantile spasms and population ancestry analysis. *Journal of Human Genetics*. 2016;61(8):761-764. doi:10.1038/jhg.2016.44
91. Ngoh A, Bras J, Guerreiro R, et al. RARS2 mutations in a sibship with infantile spasms. *Epilepsia*. 2016;57(5):e97-e102. doi:10.1111/epi.13358
92. Daida A, Hamano S ichiro, Ikemoto S, et al. Biallelic loss-of-function UBA5 mutations in a patient with intractable West syndrome and profound failure to thrive. *Epileptic Disorders*. 2018;20(4):313-318. doi:10.1684/epd.2018.0981
93. Takezawa Y, Fujie H, Kikuchi A, et al. Novel IARS2 mutations in Japanese siblings with CAGSSS, Leigh, and West syndrome. *Brain and Development*. 2018;40(10):934-938. doi:10.1016/j.braindev.2018.06.010
94. Jdila M ben, Triki C, Rhouma B ben, et al. A novel C-terminal truncated mutation in hCDKL5 protein causing a severe West syndrome: Comparison with previous truncated mutations and genotype/phenotype correlation. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2019;72:22-30. doi:10.1016/j.ijdevneu.2018.09.006
95. Hamada N, Ogaya S, Nakashima M, et al. De novo PHACTR1 mutations in West syndrome and their pathophysiological effects. *Brain*. 2018;141(11):3098-3114. doi:10.1093/brain/awy246
96. Peng J, Wang Y, He F, et al. Novel West syndrome candidate genes in a Chinese cohort. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2018;24(12):1196-1206. doi:10.1111/cns.12860
97. Shimojima K, Okamoto N, Ohmura K, Nagase H, Yamamoto T. Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA. *Human Genome Variation*. 2018;5(September 2017):1-3. doi:10.1038/hgv.2018.7
98. Reijnders MRF, Janowski R, Alvi M, et al. PURA syndrome: Clinical delineation and genotype-phenotype study in 32 individuals with review of published

- literature. *Journal of Medical Genetics*. 2018;55(2):104-113. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104946
99. Tian G, Cristancho AG, Dubbs HA, Liu GT, Cowan NJ, Goldberg EM. A patient with lissencephaly, developmental delay, and infantile spasms, due to de novo heterozygous mutation of KIF2A. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 2016;4(6):599-603. doi:10.1002/mgg3.236
 100. Jones K, Weiss SK, Minassian B. Infantile spasms with periventricular nodular heterotopia, unbalanced chromosomal translocation 3p26.2 -10p15.1 and 6q22.31 duplication. *Clinical Case Reports*. 2016;4(7):675-677. doi:10.1002/ccr3.591
 101. al Dhaibani MA, El-Hattab AW, Ismayl O, Suleiman J. B3GALNT2 -Related Dystroglycanopathy: Expansion of the Phenotype with Novel Mutation Associated with Muscle-Eye-Brain Disease, Walker-Warburg Syndrome, Epileptic Encephalopathy-West Syndrome, and Sensorineural Hearing Loss. *Neuropediatrics*. 2018;49(4):289-295. doi:10.1055/s-0038-1651519
 102. Romano C, Tine A, Fazio G, et al. Seizures in patients with trisomy 21. *American Journal of Medical Genetics*. 1990;300(SUPPL. 7):298-300. doi:10.1002/ajmg.1320370758
 103. Tapp S, Anderson T, Visootsak J. Neurodevelopmental Outcomes in Children with Down Syndrome and Infantile Spasms. *Journal of Pediatric Neurology*. 2015;13(2):74-77. doi:10.1055/s-0035-1556768
 104. Cerminara C, Compagnone E, Bagnolo V, et al. Late-onset epileptic spasms in children with pallister-killian syndrome: A report of two new cases and review of the electroclinical aspects. *Journal of Child Neurology*. 2010;25(2):238-245. doi:10.1177/0883073809336933
 105. Lin CH, Lin W de, Chou IC, Lee IC, Fan HC, Hong SY. Epileptic spasms in PPP1CB-associated Noonan-like syndrome: A case report with clinical and therapeutic implications. *BMC Neurology*. 2018;18(1):1-6. doi:10.1186/s12883-018-1157-6
 106. Anttonen AK, Laari A, Kousi M, et al. ZNHIT3 is defective in PEHO syndrome, a severe encephalopathy with cerebellar granule neuron loss. *Brain*. 2017;140(5):1267-1279. doi:10.1093/brain/awx040

107. Trifiletti RR, Incorpora G, Polizzi A, Cocuzza MD, Bolan EA, Parano E. Aicardi syndrome with multiple tumors: a case report with literature review. *Brain and Development*. 1995;17(4):283-285. doi:10.1016/0387-7604(95)00045-D
108. al Hafid N, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr*. 2015;4(4):304-30417. doi:10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.07
109. Alrifai MT, Alshaya MA, Abulaban A, Alfadhel M. Hereditary neurometabolic causes of infantile spasms in 80 children presenting to a tertiary care center. *Pediatric Neurology*. 2014;51(3):390-397. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.05.015
110. Smpokou P, Samanta M, Berry GT, Hecht L, Engle EC, Lichter-Konecki U. Menkes disease in affected females: The clinical disease spectrum. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2015;167(2):417-420. doi:10.1002/ajmg.a.36853
111. Kieseewetter S, Macek Jr M, Davis C, et al. © 199 3 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturegenetics>. *Nat Genet*. 1993;3:73-96.
112. Larson A, Weisfeld-Adams JD, Benke TA, Bonnen PE. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with infantile spasms and intellectual disability. In: *JIMD Reports*. Vol 35. Springer; 2017:1-5. doi:10.1007/8904_2016_16
113. Lee HH, Hur YJ. Glucose transport 1 deficiency presenting as infantile spasms with a mutation identified in exon 9 of SLC2A1. *Korean Journal of Pediatrics*. 2016;59(Suppl 1):S29-S31. doi:10.3345/kjp.2016.59.11.S29
114. Pereira AG, Bahi-Buisson N, Barnerias C, et al. Epileptic spasms in congenital disorders of glycosylation. *Epileptic Disorders*. 2017;19(1):15-23. doi:10.1684/epd.2017.0901
115. van Karnebeek CDM, Tiebout SA, Niermeijer J, et al. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum. *Pediatric Neurology*. 2016;59:6-12. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.013
116. Curatolo P, Moavero R, van Scheppingen J, Aronica E. mTOR dysregulation and tuberous sclerosis-related epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2018;18(3):185-201. doi:10.1080/14737175.2018.1428562
117. de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, Pearson DA, Curatolo P. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders

- (TAND). *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2018;178(3):309-320. doi:10.1002/ajmg.c.31637
118. Wilbur C, Sanguansermisri C, Chable H, et al. Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex: The Experience of a Provincial Clinic. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2017;44(1):35-43. doi:10.1017/cjn.2016.311
 119. Song J, Swallow E, Said Q, et al. Epilepsy treatment patterns among patients with tuberous sclerosis complex. *Journal of the Neurological Sciences*. 2018;391(March):104-108. doi:10.1016/j.jns.2018.06.011
 120. Fohlen M, Taussig D, Ferrand-Sorbets S, et al. Refractory epilepsy in preschool children with tuberous sclerosis complex: Early surgical treatment and outcome. *Seizure*. 2018;60(June):71-79. doi:10.1016/j.seizure.2018.06.005
 121. Curatolo P, Franz DN, Lawson JA, et al. Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex: post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2018;2(7):495-504. doi:10.1016/S2352-4642(18)30099-3
 122. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, et al. Everolimus for treatment-refractory seizures in TSC: Extension of a randomized controlled trial. *Neurology: Clinical Practice*. 2018;8(5):412-420. doi:10.1212/CPJ.0000000000000514
 123. Ji S, Lin W, Wang L, et al. Combined targeting of mTOR and Akt using rapamycin and MK-2206 in the treatment of tuberous sclerosis complex. *J Cancer*. 2017;8(4):555-562. doi:10.7150/jca.17205
 124. Monroe CL, Dahiya S, Gutmann DH. Dissecting Clinical Heterogeneity in Neurofibromatosis Type 1. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2017;12:53-74. doi:10.1146/annurev-pathol-052016-100228
 125. Hsieh HY, Fung HC, Wang CJ, Chin SC, Wu T. Epileptic seizures in neurofibromatosis type 1 are related to intracranial tumors but not to neurofibromatosis bright objects. *Seizure*. 2011;20(8):606-611. doi:10.1016/j.seizure.2011.04.016
 126. Ruggieri M, Iannetti P, Clementi M, et al. Neurofibromatosis type 1 and infantile spasms. *Child's Nervous System*. 2009;25(2):211-216. doi:10.1007/s00381-008-0706-5

127. Ruggieri M, Praticò AD. Mosaic Neurocutaneous Disorders and Their Causes. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2015;22(4):207-233. doi:10.1016/j.spen.2015.11.001
128. Turin E, Grados MA, Tierney E, Ferenc LM, Zabel A, Comi AM. Behavioral and psychiatric features of Sturge-Weber syndrome. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2010;198(12):905-913. doi:10.1097/NMD.0b013e3181fe75ee
129. Raches D, Hiscock M, Chapieski L. Behavioral and academic problems in children with Sturge-Weber syndrome: Differences between children with and without seizures. *Epilepsy and Behavior*. 2012;25(3):457-463. doi:10.1016/j.yebeh.2012.06.004
130. Pavone P, Praticò AD, Ruggieri M, Falsaperla R. Hypomelanosis of Ito: a round on the frequency and type of epileptic complications. *Neurological Sciences*. 2015;36(7):1173-1180. doi:10.1007/s10072-014-2049-1
131. Suleiman J, Brenner T, Gill D, et al. Immune-mediated steroid-responsive epileptic spasms and epileptic encephalopathy associated with VGKC-complex antibodies. Published online 2011:15-17. doi:10.1111/j.1469-8749.2011.04096.x
132. Yamanaka G, Takamatsu T, Morichi S, et al. Interleukin-1 β in peripheral monocytes is associated with seizure frequency in pediatric drug-resistant epilepsy. *Journal of Neuroimmunology*. 2021;352. doi:10.1016/j.jneuroim.2021.577475
133. Sano F, Shigetomi E, Shinozaki Y, et al. Reactive astrocyte-driven epileptogenesis is induced by microglia initially activated following status epilepticus. *JCI Insight*. 2021;6(9). doi:10.1172/jci.insight.135391
134. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2008;22(6):797-803. doi:10.1016/j.bbi.2008.03.009
135. Yamanaka G, Kawashima H, Oana S, et al. Increased level of serum interleukin-1 receptor antagonist subsequent to resolution of clinical symptoms in patients with West syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010;298(1-2):106-109. doi:10.1016/j.jns.2010.07.018
136. Auvin S, Jeljeli M, Desnoux B, Soussi-Yanicostas N, Dournaud P, Sterkers G. Altered vaccine-induced immunity in children with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2018;59(4):e45-e50. doi:10.1111/epi.14038

137. Türe E, Kamaşak T, Cora M, et al. Comparison of the serum cytokine levels before and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy in patients with infantile spasm. *Seizure*. 2016;41:112-115. doi:10.1016/j.seizure.2016.06.021
138. Takamatsu T, Yamanaka G, Ohno K, et al. Involvement of Peripheral Monocytes with IL-1 β in the Pathogenesis of West Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(2). doi:10.3390/jcm11020447
139. Yamanaka G, Morishita N, Morichi S, et al. Serial Analysis of Multiple Serum Cytokine Responses to Adrenocorticotrophic Hormone Therapy in Patients With West Syndrome. *Journal of Child Neurology*. 2018;33(8):528-533. doi:10.1177/0883073818770764
140. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *The Lancet Neurology*. 2016;15(3):304-316. doi:10.1016/S1474-4422(15)00250-1
141. Noh GJ, Jane Tavyev Asher Y, Graham JM. Clinical review of genetic epileptic encephalopathies. *European Journal of Medical Genetics*. 2012;55(5):281-298. doi:10.1016/j.ejmg.2011.12.010
142. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, et al. SCN1A duplications and deletions detected in Dravet syndrome: Implications for molecular diagnosis. *Epilepsia*. 2009;50(7):1670-1678. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02013.x
143. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T, et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nature Genetics*. 2008;40(6):782-788. doi:10.1038/ng.150
144. Kato M, Saitoh S, Kamei A, et al. A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(2):361-366. doi:10.1086/518903
145. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: Clinical features and genetic causes. *The Lancet Neurology*. 2014;13(7):710-726. doi:10.1016/S1474-4422(14)70040-7
146. Lund C, Brodtkorb E, Øye AM, Røsby O, Selmer KK. CHD2 mutations in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy and Behavior*. 2014;33:18-21. doi:10.1016/j.yebeh.2014.02.005

147. He N, Lin ZJ, Wang J, et al. Evaluating the pathogenic potential of genes with de novo variants in epileptic encephalopathies. *Genetics in Medicine*. 2019;21(1):17-27. doi:10.1038/s41436-018-0011-y
148. Nava C, Dalle C, Rastetter A, et al. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nature Genetics*. 2014;46(6):640-645. doi:10.1038/ng.2952
149. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genetics*. 2009;5(2). doi:10.1371/journal.pgen.1000381
150. Lawrence KM, Mei D, Newton MR, Leventer RJ, Guerrini R, Berkovic SF. Familial Lennox-Gastaut syndrome in male siblings with a novel DCX mutation and anterior pachygyria. *Epilepsia*. 2010;51(9):1902-1905. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02694.x
151. Nakajiri T, Kobayashi K, Okamoto N, et al. Late-onset epileptic spasms in a female patient with a CASK mutation. *Brain and Development*. 2015;37(9):919-923. doi:10.1016/j.braindev.2015.02.007
152. Abbas AK LAPSP by: AAK. *Cellular and Molecular Immunology*.
153. Abbas AK LAPS. *Basic Immunology Functions and Disorders of the Immune System Fourth Edition*. 4th ed.; 2015.
154. Kong X, Yuan Z, Cheng J. The function of NOD-like receptors in central nervous system diseases. *Journal of Neuroscience Research*. 2017;95(8):1565-1573. doi:10.1002/jnr.24004
155. Zangiabadi S, Abdul-Sater AA. Regulation of the NLRP3 Inflammasome by Posttranslational Modifications. *The Journal of Immunology*. 2022;208(2):286-292. doi:10.4049/jimmunol.2100734
156. Zhuang Y, Wang H, Su J, et al. A narrative review of positive regulation of NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(12):12877-12885. doi:10.21037/apm-21-3472
157. Cota AM MMJ. The immune system. *Anaesth Intensive Care Med*. 2015;16(7):3-353.
158. Languedoc DU NRLZLRRC. Overview of the Immune Response David. Overview. 2015;125:826-828.

159. Sun B, Ramberger M, O'Connor KC, Bashford-Rogers RJM, Irani SR. The B cell immunobiology that underlies CNS autoantibody-mediated diseases. *Nature Reviews Neurology*. 2020;16(9):481-492. doi:10.1038/s41582-020-0381-z
160. Graeber MB, Li W, Rodriguez ML. Role of microglia in CNS inflammation. *FEBS Letters*. 2011;585(23):3798-3805. doi:10.1016/j.febslet.2011.08.033
161. Vitaliti G, Pavone P, Mahmood F, Nunnari G, Falsaperla R. Targeting inflammation as a therapeutic strategy for drug-resistant epilepsies. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014;10(4):868-875. doi:10.4161/hv.28400
162. Dey A, Kang X, Qiu J, Du Y, Jiang J. Anti-Inflammatory Small Molecules to Treat Seizures and Epilepsy: From Bench to Bedside. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2016;37(6):463-484. doi:10.1016/j.tips.2016.03.001
163. Vezzani A, Auvin S, Ravizza T, Aronica E. Glia-neuronal interactions in ictogenesis and epileptogenesis: role of inflammatory mediators. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Published online 2012:1-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22787662>
164. Maroso M, Balosso S, Ravizza T, et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nature Medicine*. 2010;16(4):413-419. doi:10.1038/nm.2127
165. Riazi K, Galic MA, Pittman QJ. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: Cytokines and brain excitability. *Epilepsy Research*. 2010;89(1):34-42. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.09.004
166. Vezzani A, Lang B, Aronica E. Immunity and inflammation in epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016;6(2):1-22. doi:10.1101/cshperspect.a022699
167. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(6):1-10. doi:10.1101/cshperspect.a001651
168. Ravizza T, Kostoula C, Vezzani A. Immunity activation in brain cells in epilepsy: Mechanistic insights and pathological consequences. *Neuropediatrics*. 2013;44(6):330-335. doi:10.1055/s-0033-1358601
169. Wang YC, Lin S, Yang QW. Toll-like receptors in cerebral ischemic inflammatory injury. *Journal of Neuroinflammation*. 2011;8(1):134. doi:10.1186/1742-2094-8-134

170. Aronica E, Boer K, van Vliet EA, et al. Complement activation in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*. 2007;26(3):497-511. doi:10.1016/j.nbd.2007.01.015
171. Balosso S, Ravizza T, Aronica E, Vezzani A. The dual role of TNF- α and its receptors in seizures. *Experimental Neurology*. 2013;247:267-271. doi:10.1016/j.expneurol.2013.05.010
172. Iori V, Maroso M, Rizzi M, et al. Receptor for Advanced Glycation Endproducts is upregulated in temporal lobe epilepsy and contributes to experimental seizures. *Neurobiology of Disease*. 2013;58:102-114. doi:10.1016/j.nbd.2013.03.006
173. Pernhorst K, Herms S, Hoffmann P, et al. TLR4, ATF-3 and IL8 inflammation mediator expression correlates with seizure frequency in human epileptic brain tissue. *Seizure*. 2013;22(8):675-678. doi:10.1016/j.seizure.2013.04.023
174. Zurolo E, Iyer A, Maroso M, et al. Activation of toll-like receptor, RAGE and HMGB1 signalling in malformations of cortical development. *Brain*. 2011;134(4):1015-1032. doi:10.1093/brain/awr032
175. Friedman A, Bar-Klein G, Serlin Y, Parmet Y, Heinemann U, Kaufer D. Should losartan be administered following brain injury? *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2014;14(12):1365-1375. doi:10.1586/14737175.2014.972945
176. Bar-Klein G, Cacheaux LP, Kamintsky L, et al. Losartan prevents acquired epilepsy via TGF- β signaling suppression. *Annals of Neurology*. 2014;75(6):864-875. doi:10.1002/ana.24147
177. Fabene PF, Mora GN, Martinello M, et al. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. *Nature Medicine*. 2008;14(12):1377-1383. doi:10.1038/nm.1878
178. Takaki J, Fujimori K, Miura M, Suzuki T, Sekino Y, Sato K. L-glutamate released from activated microglia downregulates astrocytic L-glutamate transporter expression in neuroinflammation: The “collusion” hypothesis for increased extracellular L-glutamate concentration in neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*. 2012;9(1):1. doi:10.1186/1742-2094-9-275
179. Zeng LH, Bero AW, Zhang B, Holtzman DM, Wong M. Modulation of astrocyte glutamate transporters decreases seizures in a mouse model of Tuberous Sclerosis Complex. *Neurobiology of Disease*. 2010;37(3):764-771. doi:10.1016/j.nbd.2009.12.020

180. Mazarati A, Maroso M, Iori V, Vezzani A, Carli M. High-mobility group box-1 impairs memory in mice through both toll-like receptor 4 and Receptor for Advanced Glycation End Products. *Experimental Neurology*. 2011;232(2):143-148. doi:10.1016/j.expneurol.2011.08.012
181. Harini C, Sharda S, Bergin AM, et al. Detailed Magnetic Resonance Imaging (MRI) Analysis in Infantile Spasms. Published online 2018. doi:10.1177/0883073818760424
182. Capal JK, Bernardino-cuesta B, Horn PS, et al. Epilepsy & Behavior Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior*. 2017;70:245-252. doi:10.1016/j.yebeh.2017.02.007
183. O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(1):33. doi:10.1016/S1474-4422(16)30294-0
184. ~obert Klein~]~/], Jivingston S[. *THE EFFECT OF ADRENOCORTICOTROPIC JJORMONE IN EPILEPSY*.
185. This Week's Citation Classic ®. 1992;(42):1992.
186. Stafstrom CE, Arnason BGW, Baram TZ, et al. Treatment of infantile spasms: Emerging insights from clinical and basic science perspectives. *Journal of Child Neurology*. 2011;26(11):1411-1421. doi:10.1177/0883073811413129
187. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead OC, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: A prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics*. 1996;97(3):375-379. doi:10.1542/peds.97.3.375
188. Mytinger JR, Weber A, Heyer GL. The response to ACTH is determined early in the treatment of infantile spasms. *Epileptic Disorders*. 2015;17(1):52-57. doi:10.1684/epd.2014.0723
189. Ito M, Aiba H, Hashimoto K, et al. Low-dose ACTH therapy for West syndrome: Initial effects and long-term outcome. *Neurology*. 2002;58(1):110-114. doi:10.1212/WNL.58.1.110
190. Kondo Y, Okumura A, Watanabe K, et al. Comparison of two low dose ACTH therapies for West syndrome: Their efficacy and side effect. *Brain and Development*. 2005;27(5):326-330. doi:10.1016/j.braindev.2004.09.003

191. Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, et al. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain and Development*. 1999;21(7):461-467. doi:10.1016/S0387-7604(99)00053-4
192. Hrachovy RA, Frost JD, Glaze DG. PEDIATRIC PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. Published online 1994.
193. Hamano S ichiro, Yamashita S, Tanaka M, Yoshinari S, Minamitani M, Eto Y. Therapeutic efficacy and adverse effects of adrenocorticotrophic hormone therapy in west syndrome: Differences in dosage of adrenocorticotrophic hormone, onset of age, and cause. *Journal of Pediatrics*. 2006;148(4):485-488. doi:10.1016/j.jpeds.2005.11.041
194. Faulkner MA, Tolman JA. Safety and Efficacy of Vigabatrin for the Treatment of Infantile Spasms. *Journal of Central Nervous System Disease*. 2011;3:JCNSD.S6371. doi:10.4137/jcnsd.s6371
195. Appleton RE, Peters ACB, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia*. 1999;40(11):1627-1633. doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb02049.x
196. Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, Torri SA, Sagar SM, Collins SD. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: Final report of a randomized trial. *Journal of Child Neurology*. 2010;25(11):1340-1347. doi:10.1177/0883073810365103
197. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: A randomized, prospective study. *Epilepsia*. 1997;38(12):1270-1274. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb00063.x
198. Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Research*. 1997;26(2):389-395. doi:10.1016/S0920-1211(96)01006-6
199. Pesaturo KA, Spooner LM, Belliveau P. Vigabatrin for infantile spasms. *Pharmacotherapy*. 2011;31(3):298-311. doi:10.1592/phco.31.3.298
200. James Willmore L, Abelson MB, Ben-Menachem E, Pellock JM, Donald Shields W. Vigabatrin: 2008 Update. *Epilepsia*. 2009;50(2):163-173. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01988.x

201. Agrawal S, Mayer DL, Hansen RM, Fulton AB. Visual fields in young children treated with vigabatrin. *Optometry and Vision Science*. 2009;86(6):767-773. doi:10.1097/OPX.0b013e3181a7b3fc
202. Sankar R, Lerner, Salamon. Clinical profile of vigabatrin as monotherapy for treatment of infantile spasms. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Published online 2010:731. doi:10.2147/ndt.s5235
203. Durbin S, Mirabella G, Buncic JR, Westall CA. Reduced grating acuity associated with retinal toxicity in children with infantile spasms on vigabatrin therapy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2009;50(8):4011-4016. doi:10.1167/iovs.08-3237
204. Conway M, Cubbidge RP, Hosking SL. Visual field severity indices demonstrate dose-dependent visual loss from vigabatrin therapy. *Epilepsia*. 2008;49(1):108-116. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01249.x
205. Maguire MJ, Hemming K, Wild JM, Hutton JL, Marson AG. Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: A systematic review. *Epilepsia*. 2010;51(12):2423-2431. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02772.x
206. Westall CA, Wright T, Cortese F, et al. *Presenter: C.A. Westall. Prevalence of Vigabatrin Attributed Toxicity in a Large Pediatric Cohort, International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*. Vol 62.; 2012.
207. Gaily E, Jonsson H, Lappi M. Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy. *Epilepsia*. 2009;50(2):206-216. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01961.x
208. Riikonen R, Renner-Primec Z, Carmant L, et al. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2015;57(1):60-67. doi:10.1111/dmcn.12573
209. Pearl PL, Vezina LG, Saneto RP, et al. Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy. *Epilepsia*. 2009;50(2):184-194. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01728.x
210. Wheless JW, Carmant L, Bebin M, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(2):195-205. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01896.x

211. Go CY, MacKay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: Medical treatment of infantile spasms: Report of the guideline development subcommittee of the American academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology*. 2012;78(24):1974-1980. doi:10.1212/WNL.0b013e318259e2cf
212. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: A multicentre randomised trial. *Lancet Neurology*. 2005;4(11):712-717. doi:10.1016/S1474-4422(05)70199-X
213. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9447):1773-1778. doi:10.1016/S0140-6736(04)17400-X
214. Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, et al. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Annals of Neurology*. 2016;79(3):475-484. doi:10.1002/ana.24594
215. Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, Sumanasena S, Muhandiram EC. The efficacy of moderate-to-high dose oral prednisolone versus low-to-moderate dose intramuscular corticotropin for improvement of hypsarrhythmia in west syndrome: A randomized, single-blind, parallel clinical trial. *Pediatric Neurology*. 2014;51(1):24-30. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.014
216. Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, Sumanasena S, Attanapola G. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin on immediate and continued spasm control in west syndrome. *Pediatric Neurology*. 2015;53(3):193-199. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.004
217. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia*. 2008;49(SUPPL. 8):37-41. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01831.x
218. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of treatments for infantile spasms: A systematic review. *Clinical Neuropharmacology*. 2017;40(2):63-84. doi:10.1097/WNF.0000000000000200

219. Nariai H, Beal J, Galanopoulou AS, et al. Scalp EEG Ictal gamma and beta activity during infantile spasms: Evidence of focality. *Epilepsia*. 2017;58(5):882-892. doi:10.1111/epi.13735
220. Demarest ST, Shellhaas RA, Gaillard WD, et al. The impact of hypsarrhythmia on infantile spasms treatment response: Observational cohort study from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia*. 2017;58(12):2098-2103. doi:10.1111/epi.13937
221. Hamano S ichiro, Nagai T, Matsuura R, et al. Treatment of infantile spasms by pediatric neurologists in Japan. *Brain and Development*. 2018;40(8):685-692. doi:10.1016/j.braindev.2018.04.006
222. Ohtsuka Y. Efficacy and safety of vigabatrin in Japanese patients with infantile spasms: Primary short-term study and extension study. *Epilepsy and Behavior*. 2018;78:134-141. doi:10.1016/j.yebeh.2017.09.010
223. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Long-term use of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex: Final results from the EXIST-1 study. *PLoS ONE*. 2016;11(6):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0158476
224. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, et al. GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2014;1(3):190-198. doi:10.1002/acn3.39
225. Kalappa BI, Soh H, Duignan KM, et al. Potent KCNQ2/3-specific channel activator suppresses in vivo epileptic activity and prevents the development of tinnitus. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(23):8829-8842. doi:10.1523/JNEUROSCI.5176-14.2015
226. Stafstrom CE. *Recognizing Seizures and Epilepsy: Insights from Pathophysiology*.; 2014.
227. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: An overview for neuroscientists. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2015;7(5):1-19. doi:10.1101/cshperspect.a022426
228. Liu S, Yu W, Lü Y. The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016;12:1425-1434. doi:10.2147/NDT.S107905

229. Ogawa C, Kidokoro H, Fukasawa T, et al. Cytotoxic edema at onset in West syndrome of unknown etiology: A longitudinal diffusion tensor imaging study. *Epilepsia*. 2018;59(2):440-448. doi:10.1111/epi.13988
230. Vezzani A, Maroso M, Balosso S, Sanchez MA, Bartfai T. IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011;25(7):1281-1289. doi:10.1016/j.bbi.2011.03.018
231. Tekturk P, Baykan B, Erdag E, et al. Investigation of neuronal auto-antibodies in children diagnosed with epileptic encephalopathy of unknown cause. *Brain and Development*. 2018;40(10):909-917. doi:10.1016/j.braindev.2018.06.002
232. CXCR4+ Treg cells control serum IgM levels and natural IgM autoantibody production by B-1 cells in the bone marrow-2022.
233. Park YJ, Warnock GL, Ao Z, et al. Dual role of interleukin-1 β in islet amyloid formation and its β -cell toxicity: Implications for type 2 diabetes and islet transplantation. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(5):682-694. doi:10.1111/dom.12873
234. Rosa DV, Rezende VB, Costa BS, et al. Circulating CD4 and CD8 T cells expressing pro-inflammatory cytokines in a cohort of mesial temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Research*. 2016;120:1-6. doi:10.1016/j.eplepsyres.2015.11.011
235. Hulkkonen J, Koskikallio E, Rainesalo S, Keränen T, Hurme M, Peltola J. The balance of inhibitory and excitatory cytokines is differently regulated in vivo and in vitro among therapy resistant epilepsy patients. *Epilepsy Research*. 2004;59(2-3):199-205. doi:10.1016/j.eplepsyres.2004.04.007
236. Yilmaz V, Maillard S, Truffault F, et al. Regulatory B cells in myasthenia gravis are differentially affected by therapies. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2018;5(11):1408-1414. doi:10.1002/acn3.645
237. Daida A, Hamano S ichiro, Hayashi K, et al. Comparison of adrenocorticotrophic hormone efficacy between aetiologies of infantile spasms. *Seizure*. 2021;85:6-11. doi:10.1016/j.seizure.2020.12.008

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

WEST SENDROMUNDA PERİFERİK KAN HÜCRE ALTIPLERİNİN İMMÜNOPATOGENEZE ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

%9	%8	%4	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%4
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%1
3	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<%1
4	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1
5	9lib.net İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
7	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<%1
8	"26th IEC PROCEEDINGS 26th International Epilepsy Congress Paris, France, August 28th- September 1st 2005", Epilepsia, 9/2005 Yayın	<%1

Yayınlar:

- Gencer M, Koral G, Sanli E, Cirak S, Akbayir E, Yuceer H, Kizilay T, Yildiz RE, Yentur SP, Yilmaz V, Tuzun E, Turkoglu R. Cerebrospinal fluid level of phosphorylated neurofilament heavy chain is higher in converting clinically isolated syndrome and correlates with CAMP response element-binding protein concentration. Neurol Sci Neurophysiol 2021;38:256-61
- Sağır F, Ersoy Tunalı N, Tombul T, Koral G, Çırak S, Yılmaz V, Türkoğlu R, Tüzün E. miR-132-3p, miR-106b-5p, and miR-19b-3p Are Associated with Brain-Derived Neurotrophic Factor Production and Clinical Activity in Multiple Sclerosis: A Pilot Study. Genet Test Mol Biomarkers. 2021 Nov;25(11):720-726. doi: 10.1089/gtmb.2021.0183. PMID: 34788141.

Sertifikalar:

- 57. Ulusal Nöroloji Kongresi - 2021
- XII. Aziz Sancar DETATE Günleri - İstanbul Üniversitesi - 2020
- SER-MED Eğitim Sertifikası (Leica EG1150 H+C, Doku Gömme Cihazı, Leica RM2125RT, Rotary Mikrotom Cihazı, Ser-Med MC100, Makroskopi Kabini Eğitimi) - SERMED - 2020
- 3. Nörobilim Kongresi – Nişantaşı Üniversitesi – 2019
- Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası - İstanbul Üniversitesi – 2019
- VI. Yıldız Biyomühendislik Günleri – Yıldız Teknik Üniversitesi – 2016
- V. Yıldız Biyomühendislik Günleri - Yıldız Teknik Üniversitesi – 2015
- IV. Yıldız Biyomühendislik Günleri - Yıldız Teknik Üniversitesi – 2014
- XI. IUGEN International Molecular Biology and Genetics Students ‘Winter School’ - İstanbul Üniversitesi – 2014
- III. Yıldız Biyomühendislik Günleri - Yıldız Teknik Üniversitesi – 2013

Ödüller:

- “Pasif Transfer Sıçan Otoimmün Ensefalit Modelinde İntraserebroventriküler NMDAR Antikoru Uygulaması Sonrasında Artan Nöbet Duyarlılığı ve Bozulmuş Bilişsel Performans” Başlıklı Sözel Çalışmamız 13. Ulusal Epilepsi Kongresinde **birincilik** Ödülüne Layık Görüldü (2022).

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

- Dans etmek
- Resim yapmak

- Kitap okumak
- Spor yapmak
- Genetiksel araştırmalar
- İmmünolojik araştırmalar

