

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

**İDİYOPATİK EPİLEPSİ HASTALARININ, İLAÇ KAN DÜZEYLERİNDE VE
ELEKTROENSEFALOGRAFİLERİNDE ENFEKSİYONA BAĞLI OLUŞAN
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslı Begüm ÖZKAN

TRABZON 2019

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

**İDİYOPATİK EPİLEPSİ HASTALARININ İLAÇ KAN DÜZEYLERİNDE VE
ELEKTROENSEFALOGRAFİLERİNDE ENFEKSİYONA BAĞLI OLUŞAN
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslı Begüm ÖZKAN

**Tez Danışmanı
Dr. Öğretim. Üyesi Elif ACAR ARSLAN**

TRABZON 2019

TEŞEKKÜR

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

Tezime katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Ali CANSU'ya, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle en güzel şekilde paylaşan tüm hocalarıma, istatistiksel değerlendirmeleri yapan meslektaşlarıma, tezimin çalışılmasında emeği geçen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Neşe KAKLIKKAYA ve Dr.Öğr.Üyesi Esra ÖZKAYA'ya, Biyokimya Anabilim Dalı Dr.Öğr. Üyesi Hüseyin YAMAN'a teşekkür ederim.

Yaptığım çalışmada yer alan hastalarıma ve ailelerine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan canım annem ve babama, sevgili eşime, aile dostumuz sevgili hocam Prof. Dr. Serpil Uğur BAYSAL'a, en çok gereksinim duyduğum dönemde zamanından çalmak zorunda kaldığım canım kızıma teşekkür ederim.

Dr. Aslı Begüm ÖZKAN

ÖZET

Giriş ve Amaç: Amacımız; idiyopatik epilepsili hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu döneminde ve bir ay sonraki kontrol döneminde serum antiepileptik ilaç düzeyleri ve elektroensefalografilerini karşılaştırmaktır. Epileptogenezle yakından ilişkili interlökinlerin varlığı nedeniyle serum interlökin 17A ve interlökin 23 değerleri ölçülerek idiyopatik epilepsi ve inflamasyon ilişkisinin irdelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde, idiyopatik epilepsi tanısıyla izlenen valproik asit ve karbamazepin kullanan 2-18 yaş aralığında 49 hasta çalışmaya alındı. Hastalar üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla başvurduklarında ve bir ay sonraki kontrolde serum antiepileptik ilaç (valproik asit ve karbamazepin), interlökin 17A, interlökin 23, alanintransaminaz, kreatinin, albümin, sedimentasyon, C-reaktif protein düzeyleri ve hemogram değerlerine bakıldı. Eş zamanlı elektroensefalografi incelemeleri yapıldı.

Bulgular: Hastalar valproik asit (n=31), karbamazepin (n=18) kullanmaktaydı. Enfeksiyon döneminde ve bir ay sonraki kontrolde serum valproik asit düzeyi yüksek olmakla beraber anlamlı değildi (p=0,073). Karbamazepin düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu. Enfeksiyon döneminde serum interlökin 17A ile beyaz küre değerleri arasında pozitif korelasyon vardı (r=0,297; p=0,003). Enfeksiyon döneminde serum interlökin 23 ile interlökin 17A arasında ve bir ay sonraki kontrolde interlökinler arasında pozitif korelasyon vardı (r=0,308; p=0,033; r=0,559; p< 0,0001). Hastaların interlökin 17A değerlerinde her iki dönemde anlamlı bir farklılık yoktu. Valproik asit alan hastaların her iki dönemde interlökin 23 değerleri arasında farklılık yok iken, karbamazepin alan hastaların interlökin 23 değerleri enfeksiyon döneminde daha yüksekti (p=0,026). Her iki dönemde çekilen EEG bulguları arasında bir fark bulunmadı.

Yorum: Sonuçta, solunum yolu enfeksiyonu enfeksiyonlarının valproat ve karbamazepin ilaçlarının kan düzeyini değiştirmediği görülmüştür. Enfeksiyon döneminde ölçülen serum interlökin 17A değerleriyle kan beyaz küre değerleri arasında pozitif korelasyon olması nöbetlerin nöroinflamatuvar süreçlerle ilişkisini doğrular niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik epilepsi, interlökin 17A, interlökin 23

SUMMARY

Introduction and Aim: The aim of this study was to compare serum antiepileptic drug levels and electroencephalographs in patients with idiopathic epilepsy during the upper respiratory tract infection period and the control period after one month. Due to the presence of interleukins closely related to epileptogenesis, serum interleukin 17A and interleukin 23 values were measured to investigate the relationship between idiopathic epilepsy and inflammation.

Materials and Methods: The study included 49 patients (2-18 years old) with valproic acid and carbamazepine who were diagnosed with idiopathic epilepsy. Serum antiepileptic drug (valproic acid and carbamazepine), interleukin 17A, interleukin 23, alanine transaminase, creatinine, albumin, sedimentation, C-reactive protein levels and hemogram values were evaluated in the patients who presented with upper respiratory tract infection symptoms. Electroencephalography examinations were performed.

Results: The patients were using valproate (n = 31) and carbamazepine (n = 18). Although the serum valproic acid level was high during the infection it was not significant (p = 0.073). There was no significant difference in carbamazepine levels. There was a positive correlation between serum interleukin 17A and white blood cells during the infection period (r = 0.297; p = 0.003). There was a positive correlation between interleukin 23 and interleukin 17A in the period of infection and interleukins in the control one month later (r = 0,308; p = 0,033; r = 0,559; p <0,0001). There was no difference in interleukin-23 values in patients using valproic acid in both periods, while interleukin-23 values of patients receiving carbamazepine were higher in the period of infection (p = 0.026). No difference was found between EEG findings in both periods

Conclusion: As a result, respiratory infection infections did not change the blood levels of valproate and carbamazepine drugs. A positive correlation between serum white blood and interleukin 17A during the infection period confirms the relationship between seizures and neuroinflammatory processes.

Key Words: Idiopathic epilepsy, interleukin 17A, interleukin 23

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET.....	III
SUMMARY	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
RESİMLER DİZİNİ.....	XI
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsi.....	3
2.1.1. Epilepsinin Tanımı:	3
2.1.2. Epidemiyoloji:	3
2.1.3. Etiyoloji:	3
2.1.4. Genetik:	4
2.1.5. Patofizyoloji:	4
2.1.6. Sınıflandırma	5
2.1.7. İdiopatik Jeneralize Epilepsiler (İJE)	8
2.1.8. İdiopatik Parsiyel Epilepsiler (İPE).....	8
2.2. Epilepside Antiepileptik İlaç Tedavisi	10
2.2.1. Antiepileptik İlaç Farmakokinetiği ve Farmakodinamiği	12
2.2.1.1. Emilim	13
2.2.1.2. Proteine Bağlanma	13
2.2.1.3. Metabolizma ve Eliminasyon	14
2.2.1.4. Sitokrom P450 Enzim Sistemi.....	14
2.2.2. Antiepileptik İlaçlar.....	15
2.2.2.1. Valproik Asit.....	16
2.2.2.2. Karbamazepin	16
2.3.3. Enfeksiyon ve IL-23/IL-17Aaksı ve İnflamasyon.....	17
2.3.3.1. İnterlökin-17A (IL-17A).....	19
2.3.3.2. İnterlökin 23 (IL-23).....	21

2.3.3.3. Enfeksiyon, İnterlökin İlişkisi ve İnflamasyon.....	21
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER.....	24
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi ve Özellikleri.....	26
3.2. Etik Onay ve İzinler.....	26
3.3. Araç, Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri.....	27
3.4. İstatistiksel Analizler.....	28
4. BULGULAR.....	30
4.1. Hastaların Demografik Bilgileri ve Fizik Bakı Özellikleri.....	30
4.2. Valproik Asit Kullanan Hastaların İlaç ve İnterlökin Düzeyleri.....	32
4.3. Karbamazepin Kullanan Hastaların İlaç ve İnterlökin Düzeyleri.....	34
4.4. Hastaların enfeksiyon ve kontrol döneminde karşılaştırılan diğer parametreler	36
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR.....	53
7. ÖNERİLER.....	57
8. YARARLANILAN KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik İlaç
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BRE	: Benign Rolandik Epilepsi
ÇAE	: Çocukluk Absans Epilepsisi
EEG	: Elektroensefalografi
ESM	: Etosüksimid
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
HS	: Hipokampalskleroz
IL-1	: İnterlökin 1
IL-17A	: İnterlökin 17A
IL-17R	: İnterlökin 17 Reseptörü
IL-1α	: İnterlökin 1 α
IL-1β	: İnterlökin 1 β
IL-2	: İnterlökin 2
IL-23	: İnterlökin 23
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
ILAE	: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)
İFN- γ	: İnterferon- γ
İJE	: İdiopatik Jeneralize Epilepsiler
JAE	: Jüvenil Absans Epilepsi
JME	: Juvenil Miyoklonik Epilepsi
JTK	: Jeneralize Tonik- Klonik
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KBZ	: Karbamazepin
LEV	: Levetirasetam
LTG	: Lamotrijin
MR	: Manyetik Rezonans Görüntülemesi
NK	: Doğal Öldürücü Hücreler
NMDA	: N-Metil-D-Aspartik Asit

OPÇE-G	: Gastaut Tipi Oksipital Paroksizimli Çocukluk Epilepsi
PS	: Panayiotopoulos Sendromu
PTZ	: Pentilentetrazol
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TGF-β	: Transforming Growth Faktör- β
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TPM	: Topiramet
VPA	: Valproik Asid



TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması	7
Tablo 2. Nöbetlerin Operasyonel Sınıflaması.....	8
Tablo 3. Hastaların Demografik Verileri, İlaç Kullanımına Göre Dağılımı, Tanı ve Tedavi Süreleri	30
Tablo 4. Hastaların ÜSYE Başvurusundaki Şikayet ve Fizik Muayene Bulguları	31
Tablo 5. Hastaların Enfeksiyon ve Bir Ay Sonraki Kontrol Dönemindeki Akut Faz Reaktanları ve İnterlökin Düzeyleri.....	32
Tablo 6. VPA Tedavisi Alan Hastaların ve VPA Bazal Değeri Normal Aralıkta Hastaların Enfeksiyon ve Bir Ay Sonraki Kontrol Döneminde Bakılan İlaç Düzeylerinin ve İki Farklı Dönemde Bakılan IL-17-A ve IL-23 Düzeylerinin Karşılaştırılması (Ortalama±SD)	34
Tablo 7. KBZ Tedavisi Alan ve KBZ Bazal Değeri Normal Aralıkta Hastaların Enfeksiyon ve Kontrol Döneminde Bakılan İlaç Düzeylerinin ve İki Farklı Dönemde Bakılan IL-17A ve IL- 23 Düzeylerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 8. Hastaların Nöbet Semiyolojisi.....	36
Tablo 9. Hastaların Nöbet Semiyolojisiyle Enfeksiyon ve 1 Ay Sonraki Kontrol Döneminde Bakılan IL-17A ve IL-23 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Hastaların Enfeksiyon Dönemindeki Serum IL17A İle Beyaz Küre Arasındaki Korelasyonu ($r_s = 0,297$; $p = 0,038$).....	38
Şekil 2. Hastaların Enfeksiyon Döneminde Serum IL17A ile IL23 arasındaki Korelasyonu ($r_s = 0,308$; $p = 0,033$).....	39
Şekil 3. Hastaların 1 Ay Sonraki Kontrol Dönemindeki Serum IL17A ile IL23 Arasındaki Korelasyonu ($r_s = 0,559$; $p < 0,0001$).....	39



RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Resim 1. İnflamasyonda IL-23/IL-17A aksı (72)	22
Resim 2. Kronik İnflamasyonda IL23/IL-17 aksı (72)	23
Resim 3. Viral Enfeksiyonda IL23/IL-17 aksı (6)	24



1. GİRİŞ

İdiyopatik epilepsiler genetik olarak aktarıldığı düşünölen fokal ve/veya jeneralize özellikte nöbetlerle karakterize, selim özellikte epilepsi sendromlarıdır. Beynin entelektöel kapasitesi, nörolojik muayene ve manyetik rezonans görüntöleme (MRG) normaldir (1). Epilepsi hastalarında İJE' nin prevalansı %15 - %18 arasındadır (2). EEG'de uyku ile belirginleşen epileptiform aktiviteler görölür (3).

Çocukluk çağında en sık görölen enfeksiyonlardan üst solunum yolu enfeksiyonları; soğuk algınlığı viral veya bakteriyel nazofarenjit, tonsillofarenjit, akut rinosinüzit, akut otitis media ve krup olmak üzere alt başlıklar altında incelenir. Nazofarenjit öksürük, boğaz ağrısı, hapşırık, ateş, burun akıntısı, nazal konjesyon ve baş ağrısı ile karakterize kendi kendini sınırlandıran bir kliniklidir. En sık görölen etkenler rinoviruslar, respiratuar sinsityal virüs (RSV), parainfluenza virus ve coronavirus'dur (4). İnterlökin 17 (IL-17) hepatit, influenza, RSV, HSV ve EBV gibi viral enfeksiyonların patolojisiyle de yakın ilişkilidir (5). Literatürde IL-17' nin viral enfeksiyonlarda hem konak savunmasında yer aldığını hem de enfeksiyon patogenezine katkıda bulunduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (6).

İdiyopatik epilepsilerde Valproik asit (VPA) ve Karbamazepin (KBZ) sık tercih edilen ilaçlardır. VPA GABA transaminaz (GABA-T) enziminde inhibisyon, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enziminde aktivasyon yapar GABA sentezini arttırarak etki eder. Ayrıca voltaj kapılı sodyum kanalları ve T-tipi kalsiyum kanallarında blokaj yaparak etki gösterir. VPA, anti-inflamatuar etkileri olan histondeasetilaz inhibitörü antiepileptik ilaçtır. KBZ sodyum kanallarının aksiyon potansiyeli oluştuktan sonra eski durumuna dönme hızını yavaşlatarak, aksiyon potansiyelinin tekrarlayıcı depolarizasyonunu sınırlandırır. Enfeksiyonlar, antiepileptik ilaçların biyotransformasyonunu değıştirebilir. İnfluenza, rinovirus, adenovirus, herpes simpleks ve enfeksiyöz mononökleozda interferon indüksiyonu nedeniyle ilaç atılımının bozulduğı bilinmektedir (7).

Sistemik inflamasyonda beyaz küreler, sistemik mediatörler aktive olarak kan beyin bariyerinin (KBB) geçirgenliğini bozar. KBB geçirgenliğini bozan başlıca sitokinler Th1 hücreler tarafından sentezlenen interferon- γ (IFN- γ) ve Th17 hücreleri tarafından sentezlenen IL-17A'dır (8). IL-17A, çeşitli nöroimmün hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. İJE, hastalarının IL-17A düzeyleri

sağlıklı kontrollere kıyaslandığında anlamlı bir yükseklik olduğu görölmüştür (9). İnterlökin 23'ün (IL-23) ana biyolojik etkileri, antijen sunumunun uyarılması, T hücrelerinin uyarılarak Th17 hücrelerine farklılaşması ve IFN- γ üretimidir. IL-23/IL-17 ortak yolu dokudaki lokal inflamasyonda ödem, ısı artışı, gibi immün yanıtların oluşmasına neden olur. IL-23 patojenlere ya da yaralanmaya bağlı erken inflamatuvar yanıtta IL-17 üretimini ve nötrofillerin migrasyonunu direkt olarak uyarır (10). IL-23/IL-17 ortak yolunun bozukluğu immünopatoloji ve otoimmün inflamasyona neden olur (11). Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi arasında köprü görevi gören IL-17'nin, herhangi bir travma durumunda KBB'ni aşması ve bunun sonucunda bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile inflamatuvar sürece yanıt olarak nöbet üretimi veya tekrarlayan nöbetlerin ortaya çıkmasını sağladığı düşünölmektedir (12).

Bu çalışmada; üst solunum yolu enfeksiyonların nöbet gelişimini tetiklemesinin, serum AEİ düzeyindeki değişikliklerden kaynaklanabileceği hipotezinden yola çıkılarak, idiyopatik epilepsili hastalarda enfeksiyon döneminde ve bir ay sonraki kontrol döneminde serum AEİ düzeyleri ve EEG bulguları incelenmiştir. Ayrıca epileptogenezle yakından ilişkili interlökinler olması sebebiyle serum interlökin 17A ve interlökin 23 değerleri bakılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Epilepsinin Tanımı:

Bir nöbet beyindeki anormal aşırı ya da senkronize nöronal aktiviteden kaynaklanan geçici bir bulgu ve/veya semptomların olması halidir. Çocuklukta ilk defa geçirilen nöbetten sonra, tekrarlama riski yaklaşık yüzde 50'dir. İkincisinden sonra risk yaklaşık yüzde 80'dir (13). Epilepsi; nöbetleri ortaya çıkaran sürekli bir eğilim ve bunun nörobiyolojik, bilişsel sorunlar ile karakterize bir beyin hastalığıdır. Bir çocuğun iki veya daha fazla nedensiz nöbet geçirmesi sonrasında epilepsi teşhisi konulabilir (14).

Epilepsi 2005 yılı International League Against Epilepsy (ILAE) sınıflamasında 24 saat veya daha uzun bir zaman diliminde provoke olmayan nöbet geçirme olarak tanımlanmaktaydı. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE-International League Against Epilepsy) 2014 yılında epilepsi tanımını revize etmiştir. Epilepsi, (1) ≥ 24 saat arayla en az iki provoke olmamış (veya refleks) nöbet geçirmiş olmak, (2) bir provoke olmamış (veya refleks) nöbet ve gelecek 10 yılda nöbet olasılığının en az iki provoke olmayan nöbet sonrası genel tekrarlama riskine (\geq %60) benzer olması, (3) bir epilepsi sendromu tanısı olmak şeklinde tanımlanmıştır (15).

2.1.2. Epidemiyoloji:

Nöbet, çocukluk çağının en sık karşılaşılan nörolojik bozukluklarından. Epilepsi yaşam boyu riski yaklaşık % 1 ila % 2 arasındadır. Yaşamın ilk 16 yılında çocukların yaklaşık % 4 ile 10'u en az 1 nöbet geçirmektedir. Epilepsinin yaşam boyu insidansı % 3, yıllık prevalans % 0,5-1' dir. Yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 50 yeni vaka görülme sıklığı vardır (16).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), epilepsi tanısıyla takipli çocukların yaklaşık % 85'inin fakir ülkelerde yaşadığını bildirmiştir (17). Küresel epilepsi yükünün % 85'inden fazlası, düşük gelirli ve düşük-orta gelirli ülkelerde yaşayan nüfusun % 49'unda gerçekleşmektedir (18).

2.1.3. Etiyoloji:

Epileptogenez, moleküler ve hücrel değişiklikler sonucu spontan nöbetler gelişen beyin hasarı sürecidir (19). Epilepsiye yatkın serebral nöronların fonksiyonunun veya yapısının değişmesine neden olan herhangi bir sebep epilepsiye eğilimi artırmaktadır. Nöbetler epilepsinin karakteristiği olan devamlı tekrarlayan hastalıklardan kaynaklanabilir. Nöbet oluşumuna yol açan yaygın faktörler; metabolik anormallikler (hiperglisemi, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi vs.), akut nörolojik hasar (inme, kafa travması), antihistaminikler, teofilin, trisiklik antidepressanlar gibi nöbet eşliğini düşüren ilaçlar ve yüksek ateştir. Bunun dışında, dejeneratif, enfeksiyöz sebepler (menenjit, ensefalit, abse, viral ve bakteriyel infeksiyonlar), tümör, travma, vasküler lezyonlar (inme, subaraknoid hemoraji, vasküler malformasyon) da etiyojiler arasında sayılabilir (20).

Etiyojilerin önemli nedeni enfeksiyonlar ve bunun sonucu tetiklenen inflamasyonlardır. İntrauterin enfeksiyonlar, ensefalit, menenjit, mastoidit, kronik ve ağır otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonu, sepsis örnek verilebilir. Menenjit, ateşle provoke semptomatik nöbetlerin en sık nedenlerinden biridir. Epileptogenez, endotoksin sebebiyle kronik inflamasyona yol açar. Bunun yanısıra, immun sistemi aktive ederek tümör nekrozis faktör (TNF) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Sonuçta nöronun nöbet duyarlılığı artar (21).

Sonuç olarak, tüm epilepsilerin en az % 40 'ı çeşitli beyin hasarlarının sonucu olarak gelişir. Enfeksiyonlar ve bunun sonucu tetiklenen inflamatuvar olaylar, nöbetler ve epilepsi için en yaygın risk faktörüdür (22). IL-17A ve IL-23 viral infeksiyonlar sırasında konak savunmasında yer alır ve sentezleri artmaktadır (23) . Bu interlökinler epileptogenezle ilişkili olduğundan enfeksiyonla tetiklenen epilepsi modellerinde de serum düzeylerinde artış beklenmektedir (22).

2.1.4. Genetik:

İdiyopatik epilepsiler sıklıkla birden fazla geni içeren bir kalıtım modeli göstermektedir. Bu karmaşık yapısı nedeniyle ailesel özellik nadiren gözlenir. Monogenik ve poligenik mutasyonlar epilepsiye yol açabilir (24). Birçok epilepsi, birden fazla gen kusuruna sahip karmaşık bir genetik temele sahiptir (25). Genel olarak, monozigotikler gebeliklerde dizigotik olanlara kıyasla oldukça yüksek oranda

(% 18'e karşı % 62) görülür. Epilepsi, hastalarının yakın akrabalarında, diğer popülasyona göre, beş kat daha yüksek oranda görülmektedir.

Genetik inflamasyon ilişkisi açısından literatürde kısıtlı çalışma vardır. Epilepsi hastalarında kontrollere kıyasla interlökin 1 α (IL-1 α) ve IL-1 β 'nin anlamlı gen polimorfizmleri de gösterilmiştir (21).

2.1.5. Patofizyoloji:

Fokal ve jeneralize nöbetler, beyinde gerçekleşen inhibisyon ve eksitasyon arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Sıklıkla artmış uyarılma ve azalmış inhibisyonun bir kombinasyonunu yansıtmaktadır (26). Esas sorumlu mekanizma nöronal hipereksitabilite ve nöronal hipersenkronizasyondur. Hipereksitabilite bir sinaptik uyarı sonrası nöronda çok sayıda membran potansiyeli oluşmasını, hipersenkronizasyon ise bu olayın çok sayıda nöronda aynı anda gerçekleşmesidir (27).

Epileptogenez sırasında voltaj kapılı iyon kanalları membran potansiyelindeki değişikliklerle aktive olur. Eksitasyon ile birlikte postsinaptik uçtaki nöron zarında sodyum (Na) geçirgenliği artar. Hücre içi voltaj farkının artması sonucu ileti diğer nörona iletilir. Kalsiyum (Ca) geçirgenliği artışıyla eksitasyon oluşurken, klor (Cl) ve potasyum (K) iyonlarının geçirgenliğinin artmasıyla inhibisyon meydana gelmektedir. Ligand kapılı iyon kanalları ise bir eksitator veya inhibitör nörotransmitterin postsinaptik zar üzerindeki reseptörüne bağlanması ile aktive olur. Glutamat, aspartat, asetil kolin eksitator; glisin, gamma aminobütirik asit (GABA), dopamin, noradrenalin ve taurin inhibitör nörotransmitterlerdir. Bununla birlikte, glial hücrelerin de hücre dışındaki eksitator iyon ve nörotransmitter konsantrasyonları üzerinden epileptogenezde rol oynadığı düşünülmektedir (27).

Nöbetlerin esas kaynağı nöron olsa da, deneysel nörolojide son gelişmeler, enflamasyonun nöbetleri tetiklediğini ya da nöbet aktivitesini sürdürebildiğini göstermiştir. Sistemik inflamasyonda beyaz küreler, sistemik mediatörler aktive olarak KBB'inin geçirgenliğini bozar. KBB geçirgenliğini bozan başlıca sitokinler Th1 hücreler tarafından sentezlenen IFN- γ ve Th17 hücreleri tarafından sentezlenen IL-17A'dır. IL-17A epilepsi ve inme gibi SSS hastalıklarının patogenezinde yer almaktadır (8). Bu hasarlanmaların ortaya çıkardığı inflamasyon epileptogenezin ve

spontan nöbetlerin ortaya çıkmasını sağlayacak inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olabilir. Klinik ve deneysel çalışmalar beyin inflamasyonunun epilepside anahtar rol oynadığına ışık tutmaktadır. Böylece beyin inflamasyonu nöronal hipereksitabiliteyi artırır, nöbet eşiğini düşürür. Epileptogeneze katkıda bulunan moleküllere, yapısal ve sinaptik değişikliklere neden olur (28).

2.1.6. Sınıflandırma

Nöbet tipleri, nöbetin başlangıç yaşı, nedeni, şiddeti, komorbidite durumu, ilaca verdiği cevabı ve klinik seyrine göre çok çeşitlilik göstermektedir. Epileptik nöbet ve sendromla lokalizasyonuna göre parsiyel ve generalize olarak sınıflandırılmış, ardından alt grup olarak ise idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olacak şekilde üçe ayrılmıştır. Kortikal bölgeyi iki taraflı yaygın ve simetrik tutan nöbetler, jeneralize, belirli bir korteks bölgesinde başlayan kısmi veya fokal başlangıçlı nöbetler ise parsiyel olarak adlandırılır. İdiyopatik epilepsiler kompleks genetik bozukluklar, nadiren de tek gen bozuklukları sonucunda ortaya çıkmaktadır. Semptomatik epilepsilerde ise diffüz veya lokalize bir beyin lezyonu mevcuttur. Kriptojenik tipte ise hastanın beyin lezyonu olduğundan şüphelenilmekte ancak kesin tanısı konamamaktadır (29).

Epilepside uluslararası sınıflandırma için ilk öneri 1969 yılında Gastaut tarafından yapılmıştır (30). ILAE tarafından epileptik nöbetlerin sınıflandırılması 1981 yılında, epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması ise 1989 yılında yapılmıştır (31), (32).

2017 yılında nöbet tipi sınıflandırılmasındaki son değişiklikler yayınlanmıştır. Parsiyel yerine artık fokal teriminin kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Nöbet tipleri fokal, jeneralize ve bilinmeyen başlangıçlı olarak sınıflandırılmıştır. Bilinmeyen başlangıçlı nöbetlerin hala sınıflandırılabilen özelliklere sahip olabilecekleri belirtilmiştir. Bilişsel, basit parsiyel, kompleks parsiyel, psişik, sekonder jeneralize gibi terimlerin artık kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (33).

Tablo 1. Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989):(34).

Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989):
<p>1. Lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none">• İdiopatik epilepsi:Belirgin bir nedeni olmamakla birlikte, genetik bir bağlantısı olabilir.<ul style="list-style-type: none">- Çocukluk çağının sentrotemporal dikenli iyi huylu epilepsisi- Çocukluk çağı oksipital paroksizmlili epilepsisi- Primer okuma epilepsisi• Semptomatik epilepsi:Travma, doğumda beyin hasarı, beyin tümörü, beyin enfeksiyonu ve inme olarak nöbetin nedeni bilinmektedir.<ul style="list-style-type: none">- Kronik progresif epilepsi- Özgül başlatılma tarzı olan nöbetlerle niteli sendromlar- Lob epilepsileri (temporal, frontal, pariyetal, oksipital lob epilepsileri)• Kriptojenik epilepsi:Doktorların hastalığın bir nedene bağlı olduğuna inandığı, ancak hastalık nedeninin belirlenemediği durumlardır.
<p>2. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler veya sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Jeneralize ve fokal nöbetlerin birlikte görüldüğü epilepsiler<ul style="list-style-type: none">- Yenidoğan konvülziyonları- Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi- Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)- Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken ve dalgalı epilepsi- Belirlenemeyen diğer epilepsiler• Tam olarak fokal veya jeneralize konvülziyon olmayanlar
<p>3. Özel Sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Duruma bağlı nöbetler<ul style="list-style-type: none">- Febril konvülziyonlar- İzole nöbet veya izole status epileptikus- Akut metabolik veya toksik nedenlere (alkol, eklampsi, nonketotik hiperglisinemi, ilaçlar) bağlı nöbetler

Tablo 2. Nöbetlerin Operasyonel Sınıflaması (ILAE 2017) (35)

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

2.1.7. İdiopatik Jeneralize Epilepsiler (İJE)

İJE, tüm epilepsilerin yaklaşık üçte birine yakın kısmını kapsamaktadır. Hastalarda başka bir patolojik durum olmamakla birlikte genetik yatkınlık mevcuttur (36). Cinsiyet farkı görülmez (37). Beynin entelektüel kapasitesi, nörolojik muayene ve MRG normaldir (1). Epilepsi hastalarında İJE'nin prevalansı %15 - %18 arasındadır (2). Sadece epilepsi tanısıyla takipli çocukların ve adolesanların katıldığı çalışmalarda İJE prevalansının % 12 -% 32 arasında değiştiği görülmektedir (36). İJE tanısı olan hastalar absan nöbetleri, JTK nöbetler ve miyoklonik nöbetleri içeren jeneralize nöbetler geçirirler (1).

Nöronların ve gliaların üzerinde, çeşitli sitokinler için, reseptörler bulunur. Sitokinlerin düzensiz ve aşırı üretimi nöronların dejenerasyonunayol açar. Nörotoksik etki yaratır ve nöbetlere neden olabilir. Son yıllarda epilepsi hastalarında, hem humoral hem de hücrel immünite bozukluğu, genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. İJE tanısı olan hastalarda yapılan çalışmalarda postiktal dönemde, interiktal döneme göre serum proinflamatuvar IL seviyelerinde artış görülmesi, epilepsi ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (38).

IL-17A, çeşitli nöroimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır. İJE, hastalarının IL-17A düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyaslandığında anlamlı bir yükseklik olduğu görülmüştür. Epilepsi hastalarının postiktal dönemleriyle interiktal dönemleri kıyaslandığında da postiktal dönemde IL-17A anlamlı derecede düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, akut nöbet atağı sonrası, BOS (beyin omurilik sıvısı) IL-17A seviyesinin önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (9). IL-17A'nın, Th17 hücrelerinin ya da diğer aktif T hücrelerini KBB boyunca transdüksiyonunu destekleyen sıkı bağlantılarının bütünlüğünü bozarak nöbet atağını şiddetlendirdiği düşünülmektedir. IL-17A, enflamatuvar hastalıkların gelişiminde rol oynar ve hastalığın şiddeti ile ilişkilidir (39).

Çocukluk Absans Epilepsisi (CAE):CAE 4-10 yaş grubunda, hastanın çevreden kopma hali olarak görülen ani başlangıçlı dalma nöbetleri olarak tanımlanabilir. İJE'lerin yaygın bir formudur. CAE ani başlayan ve birkaç saniyeden yarım dakikaya kadar süregelen faaliyetlerin durdurulması, boş bakışlar ve muhtemelen gözlerin kısa bir yukarı doğru dönüşüyle sonuçlanan nöbetler ile karakterizedir. Klinik bulgular tipik olarak 9-10 saniye sürer ve bazen hiperventilasyon ve fotik uyarı ile aktive edilir. EEG'de bilateral yaygın, simetrik ve senkron 3 Hz frekansında diken-dalga kompleksiyle eşlik eden çoklu tipik absans nöbetleri ile karakterizedir (40). Tedavide Valproik asit (VPA) veya Etosüksimid (ESM) ile monoterapi, hastaların çoğunda tercih edilmektedir (40).

Jüvenil Absans Epilepsi (JAE):JAE hastalarının genellikle CAE hastalarına kıyasla daha düşük seviyede bir bilinç değişikliği vardır. CAE genellikle nöbetler 6 yaş civarında başlangıç gösterirken JAE' de genellikle 12 yaş civarında başlar (40). Tipik absans nöbetler günlük 1-10 kere geçirilir. Bunlar daha hafif olabilmelerine rağmen CAE'ye çok benzer. Absans nöbetlerin süresi 4-30 dk arasındadır. Hastaların %80'inde JTK nöbet eşlik ederken %20' sinde de miyoklonik nöbet görülebilir. Otomatizmalar sıktır ve hafif miyoklonik göz kapağı hareketleri genellikle görülür (41). Tedavide ilk seçenek VPA'dir. Refrakter olgularda, VPA, lamotrijin (LTG) ve ESM'nin kombinasyonu düşünülmelidir. Monoterapi olarak veya kombinasyon halinde levetirasetam (LEV) ayrıca düşünülmektedir.

Jüvenil Miyoklonik Epilepsi (JME):JME tipik olarak miyokloni ve JTK nöbetlerle seyredir. Tipik absans nöbetleri de bulunabilir. JME adölesan yaş

döneminde başlangıç gösterir. İJE gurubunun önemli bir bölümünü oluşturur. Epilepsi tanısıyla takipli erişkin ve adölesan çağındaki hastalarda prevalansı % 8-10'dur. Miyoklonik nöbetler, çoğunlukla üst ekstremitedeki proksimal ve distal kasların şok benzeri, düzensiz ve aritmik klonik hareketleridir. Miyoklonik nöbetleri genellikle JTK şeklinde nöbetler takip eder. JME' de uyandıktan hemen sonra oluşan miyokloniler en karakteristik nöbet şeklidir. Bu nöbetler genellikle sabah uyandıktan sonra ilk saatlerde veya kısa bir uykudan uyandıktan hemen sonra ortaya çıkarlar. Hastaların yaklaşık üçte birinde geçirilen absans nöbetleri hafif ve basittir. Absans nöbetleri, 5-16 yaş aralığında başlangıç gösterirken, miyoklonik nöbetler 14-15 yaşlarında başlangıç gösterir. Birkaç ay içerisinde JTK tarzında nöbetler takip eder (42). Nöbetler arasında çekilen EEG genellikle en çok frontosantral bölgelerde olan, bilateral simetrik, 3,5-6 Hz'lik diken boşalımları ve çoklu diken dalga içeren boşalımlardan oluşur (1).

Jeneralize Tonik Klonik Nöbetli Epilepsi (JTK):Daha önceden tek başına epilepsi sınıflamalarında yer alan, sadece uyandıktan sonra gelen grand mal nöbetli epilepsi ve uyku ile ilişkisi bulunmayan, gün içerisinde herhangi bir zaman diliminde ortaya çıkabilen, JTK nöbetleri kapsayan bir İJE formudur. İJE'ler arasında %13-15 oranında görülmektedir. Erkeklerde biraz daha sık görülmektedir. Yalnız uyandıktan sonra görülen nöbetler, uykudan uyandıktan sonra 1-2 saat icinde görülür (43).

Bir çalışmada 22 JTK hastası, 18 kontrolle kıyaslandığında tonik-klonik krizleri takiben 24 saat içinde hem BOS hem de serum IL-6 düzeylerinde anlamlı artışlar olduğu görülmüştür. Ayrıca, serum IL-6 düzeyindeki artışın plazma beyaz küre sayıları ve C-reaktif protein seviyeleri ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu veriler JTK nöbetlerin nöroinflamatuvar süreçlerle ilişkisini doğrular niteliktedir (21).

EEG'de 3-4 Hz diken, çoklu diken ve yavaş dalga aktiviteleri jeneralize olarak izlenir. Antiepileptik ilaç tedavisi de diğer, diğer İJE'lerde olduğu gibidir (43).

2.1.8. İdiopatik Parsiyel Epilepsiler (İPE)

İdiopatik parsiyel epilepsiler (İPE) genetik olarak aktarılan, fokal epilepsi nöbetleriyle karakterize, iyi gidişli selim epilepsi sendromlarıdır. Temporal lob epilepsisi olan 409 hastada yapılan bir çalışmada interiktal plazma IL-17A düzeyleri postiktal dönemleriyle kıyaslanmış. İnteriktal dönemde anlamlı IL-17A yüksekliği

görülmüş ayrıca epilepsinin şiddeti ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (44). Bu bulgular İPE'lerin nöroinflamasyonla olan ilişkisini kanıtlar niteliktedir. İPE'ler , 2-13 yaşları arasında başlayan epilepsilerin %20'sini ve tüm parsiyel epilepsilerin %50'sini oluşturmaktadır. EEG'de uyku ile belirginleşen, özel morfolojili epileptiform aktiviteler gözlenir. Nöbetler sıklıkla belirli bir yaştan sonra spontan olarak sonlanma eğilimi gösterir (3).

Selim Rolandik Epilepsi (BRE):Çocukluk çağının iyi huylu sentro-temporal dikenli parsiyel epilepsisi, diğer ismiyle benign rolandik epilepsi çocukluk çağında benign fokal epilepsiler arasında en sık görülen formdur. Hastalık, 4-12 yaş arasındaki epileptik sendromların yaklaşık % 15-25'ini oluşturmaktadır (45).

Başlangıç yaşı, hastaların % 90'ında 4 ila 10 yaş arasındadır. Nöbetler hastaların % 80 ila % 90'ında uyku sırasında, yalnızca% 10'dan daha azında uyanırken oluşmaktadır (45). Nöbet süresi genellikle 30 saniye ile 2-3 dk arasındadır. BRE 'de EEG zemin aktivitesi hem uyanık durumda hem de uyku esnasında normaldir (46).

Çocukluğun İdiopatik Oksipital Paroksizmlili Epilepsileri: Nöbetlerin başlangıç yaşına, uyku ve uyanıklıkla ilişkisine, semiyolojisine ve prognozuna göre değişkenlik gösteren iki ayrı sendrom mevcuttur. Çocukluğun İdiopatik Oksipital Paroksizmlili Epilepsileri ikiye ayrılır; 1) Çocukluğun Erken Başlangıçlı Selim Oksipital Epilepsisi, 2) Çocukluğun Geç Başlangıçlı Oksipital Epilepsisi.

Çocukluğun Erken Başlangıçlı Oksipital Epilepsisi, Panayiotopoulos Sendromu (PS) olarak da adlandırılır. BRE'den sonra ikinci sıklıkta görülür. İyi huylu fokal epilepsi sendromudur. PS, çocukluk çağına özgü otonom tipte epileptik nöbetlerle karakterize, erken çocukluk döneminde zirveye ulaşan, yaşla belirginleşen diken dalga lokalizasyonu değişkenlik gösteren EEG ile karakterize epilepsi modelidir. PS'de nöbetler seyrek görülür. Genetik olarak bireylerin birinci derece akrabalarında epilepsi insidansının %7-30 arasında görüldüğü belirtilmiştir (47).

Nöbetlerin başlangıç yaşı 1-12 yaş arasında değişmekle birlikte, olguların %75'inde ilk nöbet genellikle 3-6 yaş arasında görülmektedir. Çocukluk çağında afebril nonkonvulsif status epileptikusun en sık görülen nedeni PS'dir (47). Halsizlik, mide bulantısı, solgunluk, flushing gibi otonom belirtiler sıklıkla görülmektedir. Nöbet başlangıcında var olan bilinç düzeyi genellikle giderek bozulmaktadır. Çoğu

nöbet uykuda geçirilir. Nöbetlerin çoğu, status epileptikus için zaman kriterini karşılayan 30 dakikadan fazla sürer. PS'de otonomik nöbetler, kusmayı ön planda tutan daha stereotipik bir patern izler (48).

İnteriktal EEG değişkenlik göstermekte; sıklıkla oksipital odakların yanı sıra ekstraoksipital (sentro-temporal, pariyetal veya frontal bölge) yerleşimli, yüksek amplitüdü, multifokal, diken/keskin yavaş dalga aktivitelerine rastlanmaktadır (48).

Hastaların yüzde doksanı başlangıçtan 1-2 yıl sonra tamamen remisyona girer. İzleminde rolandik, oksipital veya diğer nöbetler gelişebilir. PS'de tedavide KBZ tercih edilmektedir (49).

Çocukluğun Geç Başlangıçlı Oksipital Epilepsisi, genellikle başlangıç yaşı 8 olup, 3 ile 16 yaş arasında değişebilir. Görsel halüsinasyonlar en sık görülen ve en karakteristik iktal semptomlardır. Fokal nöbetler veya jeneralize nöbetlerle sonlanabilir. Postiktal baş ağrısı, bazen migren baş ağrısından ayırt edilemez. Sıklıkla hastaların üçte birinde görülür. Görsel nöbetler diurnal bir ritm gösterir ve günün herhangi bir saatinde ortaya çıkabilir (50).

EEG 'de oksipital paroksizmalar, rutin kayıtlarda, gözler kapalıyken, sabitleme hassasiyeti nedeniyle oluşur. Bu paroksizmal anomalilerin en önemli özelliği gözlerin açılmasıyla baskılanması veya azalması; gözlerin kapatılmasından 1-20 saniye sonra yeniden belirmesidir. Bazı olgularda sentro-temporal dikenler görülebilir. Olguların %10-50'sinde 1-3 saniye süren, jeneralize, düzensiz diken dalga deşarjlarına da rastlanabilir (51).

Hastaların %60'ında remisyona görülür. Nöbetler kısa süreli ve hafif düzeyde geçirilmesine rağmen sık görülür. KBZ tedavisi ile nöbetlerin kontrol altına alındığı görülmüştür (51).

2.2. Epilepside Antiepileptik İlaç Tedavisi

Antikonvülzan ilaçlar, SSS'ni seçici olarak deprese eden ilaçlardır. Epilepsi tedavisi uzun sürelidir. Tedavinin amacı, nöronal hipereksitasyonun kontrol altına alınmasıdır. Genel tedavi yaklaşımı ikinci nöbetten sonra ilaç başlanması yönündedir. İyi bir AEİ'den beklenen özellikler oral biyoyararlanımının iyi olması, yan etkisinin olmaması, basitlineer kinetiğinin olması, ilaç etkileşimlerinin olmaması, ilacı metabolize eden sistemleri etkilememesi , proteinlere az bağlanması

veya hiç bağlanmaması, maliyetinin düşük olması, günde bir veya iki keredede kullanılabilmesidir. Kişisel faktörler, yaş, cinsiyet, kullanılan ilaçlar, ek hastalıklar, genetik özellikler, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, ilacın metabolizmasını etkileyerek ve doz-serum konsantrasyon ilişkisini değiştirir. Tedavide ilk tercih monoterapi iken, hastanın klinik takibine göre politerapiye de geçiş yapılabilmektedir (52).

2.2.1. Antiepileptik İlaç Farmakokinetiği ve Farmakodinamiği

Antiepileptik ilaç farmakokinetiği, ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması ve eliminasyonunu kantitatif olarak inceler. AEİ farmakodinamiği ise bir ilacın biyokimyasal ve fizyolojik etkilerini ele almaktadır (53).

2.2.1.1. Emilim

Emilim, ilacın fizikokimyasal özellikleri, formülasyonu ve başta mide olmak üzere, ince bağırsak, kolon, rektum, ağız ve burun mukozası, kas gibi emilim bölgelerindeki fizyolojik koşullar tarafından kontrol edilmektedir. Çoğu ilaç basit difüzyonla emilirken bazı ilaçlar aktif transportla emilmektedir. Gastrointestinal absorpsiyon; gastrik geçiş süresi, mide ve bağırsak pH'sı, emilim alanı gibi fizyolojik değişkenlere bağlı olarak yaşa bağlı değişmektedir. Beslenme şekli antiepileptik ilaç farmakokinetiğini, özellikle emilimini etkileyebilir (53).

Emildikten sonra hedef dokuya ulaşan ilaç, etki gösterebilmek için burada belli bir konsantrasyona ulaşmak zorundadır. Bu eşik konsantrasyona ilacın “minimum etkin konsantrasyonu” denir. Oral ya da intravenöz yollardan verilen ilacın absorpsiyonu ile ilgili iki önemli parametreler:

- 1) Absorpsiyon derecesi – oranı (verilen dozun yüzde kaçının absorbe edilip sistemik dolaşıma ulaştığı)
- 2) Absorpsiyon hızıdır (53).

Bu iki parametre o ilacın ya da ilaç ürününün biyoyararlanımını belirler. İlaçların biyoyararlanımının ölçülmesinde temel olay, ilaç plazma konsantrasyonunun zamana göre seyri ve bunu gösteren plazma konsantrasyonu ve zaman eğrisidir. İlaç etki oluşturmak için belirli bir minimum konsantrasyonun üzerinde olmalıdır. Bu değer altına düşerse etki ortadan kalkar. Doz giderek

arttırılırsa etki yerindeki konsantrasyon belli bir sınıra ulaştığında etki maksimuma ulaşır. İlacın verilmeye başlamasından eliminasyon yarı ömrünün 4 katına eşit bir süre sonra ilacın plazmada platoya eriştiği kabul edilir (53).

Oral yolla alınan gastrointestinal sistem yoluyla emilen tüm ilaçlar hepatik sistemde elimine olur. Bu ilaçların bir kısmı sistemik dolaşıma girmeden önce metabolize edilir. İlacın formülasyonundaki değişimlerden etkilenen ilaç biyoyararlanımındaki değişiklikler, gastrointestinal fizyolojideki değişiklikler, indükleyici ve inhibitörlerin arasındaki etkileşimler sebebiyle plazma ilaç konsantrasyonları etkilenmektedir (53).

2.2.1.2. Proteine Bağlanma

Birçok antiepileptik ilaç, bir veya daha fazla plazma proteine, genellikle albümin veya α 1-asit glikoproteinine yüksek derecede bağlıdır. İlaç analizleri, genellikle ilacın toplam konsantrasyonunu ölçer. Bu da bağlanmış ve bağlanmamış ilaç konsantrasyonlarının toplamıdır. Genel olarak, sadece bağlanmamış ilaç KBB'ni geçebilir. Klinik yanıt ve toksisite, bağlanmamış ilaç konsantrasyonu ile daha iyi korelasyon gösterir. Proteine sınırlı bağlanan veya belirli serbest fraksiyonu olan ilaçların toplam plazma konsantrasyonu güvenilirdir. Ancak proteine bağlanması yüksek olan ilaçlar (>%85) için total plazma konsantrasyonu klinikte güvenilir sonuçlar vermemektedir. İlacın bağlı fraksiyonu hastalık, yaş ve diğer ilaçlarla olan etkileşimler sebebiyle değişebilmektedir. Bu gibi durumlarda, ilacın klinik etkisini daha iyi anlamak için serbest konsantrasyonu ölçmek gerekebilir (54).

2.2.1.3. Metabolizma ve Eliminasyon

AEİ'lar vücutta metabolize edildikten sonra böbrekler yoluyla elimine edilerek vücuttan atılır. İlacın klirensi, eliminasyon oranını, ilacın yarı ömrünüve kandaki kararlı duruma ulaşması için geçen süreyi tanımlar. İlacın doz ayarının yapılmasında kullanılır. İlacın klirensi birim zamanda ilaçlardan temizlenen plazma hacmini ifade eder. Karaciğerde elimine olan AEİ klirensi, ilacın serbest konsantrasyonu ve ilacı karaciğerden metabolize eden enzimler tarafından gerçekleştirilir. Çoğu ilaç için, klirens doz ile orantılı olmasına rağmen, bazı ilaçlar lineer olmayan farmakokinetik gösterir. Klirens ve emilim, bir hastanın hedeflenmiş

bir kararlı durum plazma konsantrasyonunu korumak için ihtiyaç duyduğu ilacın miktarını belirler. Diğer ilaçların eklenmesi veya çıkarılması metabolizmayı indükleyebilir veya inhibe edebilir ve hepatic klerensi değiştirebilir (53).

İlaçların biyotransformasyonu sırasında birçok biyokimyasal reaksiyon gerçekleşir. Bu reaksiyonlar daha polar (daha fazla suda çözünen) ve genellikle böbrekler yoluyla vücuttan atılan bileşikler oluştururlar. Faz I reaksiyonları (sitokrom P-450) oksidasyon ve redüksiyondur. Faz II reaksiyonları (sitokrom P-450 aracılıklı değil) ilacı veya metabolitini konjügasyon veya sentez yoluyla endojen substratlar ile birleştirir. Endojen substrat, glukuronik asit, glutatyon, glüköz, sülfat veya asetat olabilir. Antiepileptik ilaçlar, faz I veya II reaksiyonları ya da her ikisinin bir kombinasyonu ile metabolize edilebilir. Genel bir kural olarak, ilaç metabolizması hızı iki yaşlarında doruğa ulaşır. Daha sonra azalarak adölesan dönemde erişkin değerlere ulaşır. İlacın biyotransformasyonu sonrası oluşan aktif metabolitler ilacın hem istenen hem de toksik etkilerine sebep olabilir. Metabolitler hem bağlanmış hem de serbest halde bulunurlar (53).

2.2.1.4. Sitokrom P450 Enzim Sistemi

İlaçlar karaciğerde, böbreklerde, gastrointestinal sistemde, akciğerde ve ciltte çeşitli enzimlerle metabolize edilirler. Bu enzimler, hücrenin endoplazmik retikulumunda bulunur ve mikrozomal enzimler olarak tanımlanırlar (7).

Enzimler; hidroksilasyon, deaminasyon, dealkilasyon, sulfoksidasyon, N-oksidasyon ve gibi oksidatif tepkimeleri katalize ederler. Metabolize edilen lipofilik maddeler, daha polar hidrofilik bileşiklere dönüşürler. Bu şekilde vücuttan atılımları daha kolay bir hale gelir (7).

Karaciğer hastalıklarında, bozukluğun şiddetine bağlı olarak ilaçların biyotransformasyonu azalır. biliyer siroz, hepatit, hepatokarsinoma karaciğer işlevini bozan önemli hastalıklardır. Enfeksiyonlar da biyotransformasyonu değiştirebilir. İnfluenza, rinovirus, adenovirus, herpes simpleks ve enfeksiyöz mononükleozda ilaç atılımının bozulduğu bilinmektedir. Bunun nedeni olarak interferon indüksiyonu olduğu düşünülmektedir. İnterferon artışı olasılıkla biyotransformasyonu azaltmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar da, interferon artışı ve fagositik işlevin biyotransformasyonunu azaltması nedeni ile ilaç metabolizmasını bozabilirler (7).

2.2.2. Antiepileptik İlaçlar

2.2.2.1. Valproik Asit

VPA ilacın her formunda çok iyi emilir. İlacın absorpsiyon hızı dozajına göre değişkenlik göstermektedir. VPA GABA transaminaz (GABA-T) enziminde inhibisyon, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enziminde aktivasyon yapar GABA sentezini arttırarak etki eder. Ayrıca voltaj kapılı sodyum kanalları ve T-tipi kalsiyum kanallarında blokaj yaparak etki gösterir. Nöron membranındaki K kanallarını açarak hiperpolarizasyon yapmaktadır. VPA'nın biyoyararlanımı %80'den fazladır. Uygun dozlarda kullanıldığında plazma yarılanma ömrü yedi-on saat olup, yüksek dozlarda kullanıldığında 30 saate kadar uzayabilmektedir. Gastrointestinal sistemden hızla absorbe edilir. Plazma proteinlerine %90-95 oranında bağlanmaktadır (53).

VPA karaciğerde glukuronidasyon, mitokondrideki β oksidasyon ve sitokrom P-450 oksidasyonu ile metabolize olur. Sitokrom P-450 inhibisyonu yaptığından bu yolla metabolize olan ilaçların plazma düzeylerini arttırır (55).

VPA kullanımına bağlı olarak görülen yan etkilerin çoğunluğunun benign özellikte olmasına karşın teratojenite, hepatotoksisite ve pankreatit gibi ciddi yan etkiler de görülmektedir. VPA'nın diğer yan etkileri karaciğer yağlanması, mitokondiyal fonksiyonlarda değişiklik meydana gelmesi, serum protein konsantrasyonlarında azalma olmasıdır. Albumin karaciğerde sentezlenir. Serum proteininin yaklaşık %60'ı albumindir. Albüminin ozmotik basıncı sağlar. VPA plazma albuminine bağlanır. VPA'nın protein bağlanması yüksektir. Birden fazla çalışmada VPA'nın hipoalbuminemi yan etkisi olduğu gösterilmiştir. VPA albumin sentezinden ve gen ekspresyonundan sorumlu enzimleri inhibe etmektedir (56). VPA, yüksek oranda serum proteinlerine özellikle de albumine bağlandığından hipoalbuminemi çok önemli bir sorun oluşturmaktadır. Protein bağlı olmayan VPA terapötik etki ve toksisiteden sorumludur. Enfeksiyon döneminde negatif akut faz reaktanı olması sebebiyle hipoalbuminemisi olan kişilerde protein bağlı olmayan VPA düzeyi artacağından toksisite riski de artacaktır (57). Akut inflamatuvar olaylarda hipoalbuminemi gelişebilmekte ve bu sebeple de ilacın serbest fraksiyonunda artış görülebilmektedir (58).

Esas olarak fotik duyarlı epilepsi absabs epilepside kullanılır. Adolesanlarda miyoklonik nöbetlerde ve grand mal nöbetlerde de etkilidir. Tonik-klonik nöbetlerde, diğer antikonvülsanlar ile beraber tercih edilir (53).

VPA, anti-inflamatuar etkileri olan histon deasetilaz inhibitörü AEİ'dir. Long ve ark. (59) tarafından 2015 yılında graft versus host hastalığı olan farelere VPA tedavisi verilmiştir. VPA tedavisinin, Th1 ve Th17 hücre yanıtlarını ve sitokin üretimini baskıladığı görülmüştür. Dendritik hücrelerin sitokin sentezinin araştırıldığı bir çalışmada VPA tedavisi sonrası plazma TNF- α , IL-23 and IL-6 sentezinde azalma olduğu görülmüştür (60). Başka bir çalışmada, VPA tedavisi alan epilepsi hastaları ile kontrollerin IL düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. VPA, epilepsi hastalarında, in vitro olarak TNF-a ve IL-6 üretimini inhibe etmesine rağmen, bu ilaçla tedavi edilen epilepsi hastalarını IL-1, IL-6 ve IL-5 konsantrasyonlarının arttığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi hastaların yaş gruplarının, uygulanan AEİ dozlarının ve tedavi sürelerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (61).

2.2.2.2. Karbamazepin

KBZ sodyum kanallarının aksiyon potansiyeli oluşuktan sonra eski durumuna dönme hızını yavaşlatarak, aksiyon potansiyelinin tekrarlayıcı ateşlemelerini sınırlandırır. Parsiyel nöbetler ve primer veya sekonder JTK nöbetler için uygundur. Karaciğerde biyotransformasyona uğrar. Azezin halkasının 10 ve 11 numaralı karbonları arasındaki çifte bağın epoksidasyonu gerçekleşir. Aromatik halkaların hidrosilasyonu ve karbomoil yan zincirinin glükuronidasyonu oluşur. Karbamazepin gastrointestinal sıvıda yavaş dissolüsyon oranına sahip çok suda çözünmeyen, nötr bir bileşiktir. İlacın biyoyararlanımı hastalar arası değişkenlik göstermesine rağmen dört formunda da %75-90 arasındadır. Bu özellik geçici olarak konsantrasyon bağımlı merkezi sinir sistemi yan etkileri üretir (53).

KBZ'nin yaklaşık % 65-85'i, aktif metaboliti 10,11-epoksinin % 30-60'ı albumine bağlanmaktadır. Hipoalbuminemi durumunda ilacın bağlanması azalacağından serbest ilaç konsantrasyonu artarak total ilaç dozunda değişikliğe sebep olabilir. Malnutrisyon, nefrotik sendrom gibi böbrek hastalıkları, karaciğer sirozunda, inflamasyon ve çeşitli enfeksiyonlarda hipoalbuminemi gelişmesi

sebebiyle ilaç düzeyleri değişebilir. Eş zamanlı uygulanan diğer ilaçlar, proteine bağlanmak için rekabet edebilir. İlacın proteine bağlanması azaldığında bu ilacın farmakokinetiğini de değiştirerek distürbüsyonunu arttırabilir (62). KBZ aynı zamanda α 1-asit glikoproteinine bağlanır. Alfa 1-asit glikoproteinine bağlanma, yanık gibi travmatik olaylar veya inflamatuvar hastalıkları gibi fizyolojik stres sonrası artar. Alfa 1-asit glikoproteinine bağlanmanın artması, toplam KBZ ve karbamazepin-10,11-epoksit konsantrasyonlarını arttırabilir. Bu gibi durumlarda, hastaların ilaç konsantrasyonu istenen aralığın üstünde olabilir. Ancak ilacın yan etkisi oluşmaz. İlacın plazma konsantrasyonu plazma α 1-asit glikoproteininde düşüş olduğu zaman bazal değere döner. İlaç dozu ayarlaması yapılması gerekmez (53).

KBZ öncelikle faz I sitokrom P-450 reaksiyonuna uğrar. KBZ doz bağımlı eliminasyon farmakokinetiği gösterir. Doz artışı olması kararlı durum toplam konsantrasyonunda orantılı bir artışa neden olmaz. Otoindüksiyona sahiptir. Kendisini yıkan enzimleri indükleyerek inaktivasyonunu hızlandırır. İlacın klirensini arttırır. KBZ, diplopi, kilo alımı, döküntü, hiponatremi, lökopeni, hepatotoksisite gibi yan etkilere neden olabilir (55).

Basit ve karmaşık parsiyal nöbetlerle fokal bir deşarjdan kaynaklanan tonik-klonik nöbetlerde ilk seçilen ilaçtır (55).

Verrotti ve ark. (63) 2001 yılında 1 yıllık KBZ tedavisi sonrası hastalarda IL-1 α , IL-1 β , IL-2 ve IL-6 serum düzeylerinde artış olduğunu göstermişti. Bu çalışma KBZ'nin serum interlökin konsantrasyonlarında değişiklik yapabileceğini göstermiştir. Maternal KBZ tedavisinin fetusa etkilerinin izlendiği farelerde yapılmış bir çalışmada intraperitoneal olarak gestasyonun 1-20.günü arasında AEİ tedavisi uygulanmıştır. KBZ uygulamasının 20.gününde fetusta proinflamatuvar serum IFN- γ , antiinflamatuar IL-2, IL-4 ve PGE2 seviyeleri azalmıştır. İnflamatuar sitokinler olan TNF α , TGF β , IL-1 β ve IL-17 seviyelerinde ise artış olmuştur. Bu değişiklikler KBZ'nin antikönvülzan / antiepileptik etkilerine açıklık getirebilir. Sonuç olarak maternal KBZ, sitokinlerin sentezini, taşınmasını ve etkilerini değiştirebilir. Böylece fetal immün sistemi etkileyebilir (64).

2.3.3. Enfeksiyon ve IL-23/IL-17Aaksı ve İnflamasyon

Hem epileptik hastalarda hem de hayvan modellerinde geçirilen nöbetler inflamatuvar maddeleri uyarmaktadır. Bunun sonucu nöronal dejenerasyon gelişmekte ve beynin eksitabilitesinde artış meydana gelmektedir (65). Enfeksiyon gelişimi dünya genelinde, epileptogenezde en sık önlenebilir risk faktörüdür. Tetikleyici olay ile epilepsi başlangıcı arasında sessiz bir dönem mevcut olup bu dönemde KBB'nin bütünlüğünde bozulma, nöronal gliozis, sinir hücrelerinde hipereksitabilite gerçekleşir. Bu süreç sonucunda spontan tekrarlayan epileptik nöbetler ortaya çıkar (66).

Son on yılda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar beyindeki inflamatuvar süreçlerin, nöbet ve epilepsinin patofizyolojisinde, ortak ve önemli bir rol oynayabileceği hipotezini ortaya koymuştur (65). Bağışıklık sistemi ve ilişkili inflamatuvar reaksiyonlar, çeşitli enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan etkenlere karşı dokunun korunma ve onarımında önemli bir rol oynamaktadır. Doğal bağışıklık sistemi: nötrofiller, makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreleri içeren efektör hücreler, çeşitli antiviral aktiviteye sahip proteinlerden oluşmaktadır. Enfeksiyona karşı inflamasyon cevabı oluşumunda görev alırlar. Bu efektör hücreler, inflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinleri üretmektedirler. Sitokinler, bazı durumlarda SSS hücreleri, özellikle mikroglia ve astrositler, tarafından da üretilmektedirler (65). SSS'ndeki antijenik proteinler, KBB'nin sınırlayıcı etkisi sebebiyle T hücreleri ile etkileşmez. Ancak antijen sunan hücreler (APC) etkisiyle tanınırlar. Mikroglia ve makrofajlar, KBB'nin endotel hücreleri ve koroid pleksusun epitel hücreleri, T hücrelerine antijen sunar. APC'ler, T lenfositlerinin antijenik peptidi tanıması ve ona tepki göstermesi için gerekli olan majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I, II molekülleri tanımaktadır. CD8+ T hücreleri, T hücresi reseptörü (TCR) aracılığıyla MHC sınıf I molekülleri tarafından sunulan antijenik peptidleri tanır. Antiviral etkinlik gösterir. TCRvasıtasıyla MHC sınıf II molekülleri tarafından sunulan antijenik peptidleri tanıyan CD4+ T hücreleri ise IFN- γ veya IL-17, IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinleri salgırlar (67). Jeneralize nöbetlerden ve status epileptikustan sonra inflamatuvar sitokin mRNA'sının upregülasyonu olur. Serum IL-1 β , IL-6, IL-17-A, IL-23 ve TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artış görülür (68).

2.3.3.1. İnterlökin-17A (IL-17A)

Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak IL-17 üreten Th17 hücre alt grubu tanımlanmıştır. Th17 hücreleri ekstrasellüler patojenlere karşı savunmada ve inflamatuvar hastalıklarda rol oynarlar. Th17 hücreleri, IL-17 gibi sitokinleri üreterek inflamasyonu regüle eder. T hücrelerinde çeşitli antijen ve sitokinlerin etkisi sonucu farklılaşırlar. IL-17 ilk defa 1995 yılında tespit edilen, otoimmün, onkojenik ve infeksiyöz hastalıkların patogenezinde yer alan proinflamatuvar bir sitokindir (12). IL-17'nin altı alt tipi vardır: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ve IL-17F. IL-17A ve IL-17F, homodimerler olarak veya heterodimerik kompleksler (IL-17AF) oluşturarak IL-17 reseptörü (IL-17R)'ne bağlanabilirler (69). IL-17R ailesinin de 5 reseptör alt birimi vardır; IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD ve IL-17RE'yi içerir. IL-17A ve IL-17F aktive CD4+ Th17 efektör T hafıza hücrelerinden salgılanırlar. IL-17A, ayrıca CD8+ T hücreler, NK hücreler, fibroblastlar nötrofiller, epitel hücreler, vasküler endotel hücreler, B ve T hücreler, monositler ve kemik iliği stromal hücrelerinden de salgılanır. İnterlökin-17A ve IL-17F reseptörleri (IL-17R) bütün dokularda bulunur. IL-17R aktivasyonu, monositlerden, stromal, epitel ve endotel hücrelerinden proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin, koloni stimüle edici faktörlerin, kemokinlerin ve matriks metalloproteinazların salınımını uyarır. Böylece bu proinflamatuvar sitokinler inflamasyonun olduğu alana doğru nötrofillerin kemotaksisini sağlar (70). İnfamatuvar süreçte rolü olan IL-17A'nın multiple skleroz (MS) ve kortikal displazi gibi hastalıkların patogenezinde ve aynı zamanda epileptogezde etkili olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar IL-17'nin santral sinir sistemi ve eklemlerin kronik otoimmün iltihabi durumlarında baskın bir rol aldığını göstermektedir. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi arasında köprü görevi gören IL-17'nin, herhangi bir travma durumunda kan beyin bariyerini aşması ve bunun sonucunda bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile inflamatuvar sürece yanıt olarak nöbet üretimi veya tekrarlayan nöbetlerin ortaya çıkmasını sağladığı düşünülmektedir (12).

Son yıllarda yapılan, çalışmalarda, epilepsi hastalarında hem BOS'da hem de periferik kanda IL-17A düzeylerinin, nöbet şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu, IL-17A'nın sentezinin IL-1 β ve tümör nekroz faktörü gibi proinflamatuvar

sitokinlerin üretimini stimüle ederek inflamasyonun devam ettirmesine bağlı olabilir. Epilepsi hastalarında nöbet gelişimi sonrası BOS'daki IL-17A düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (39).

2.3.3.2. İnterlökin 23 (IL-23)

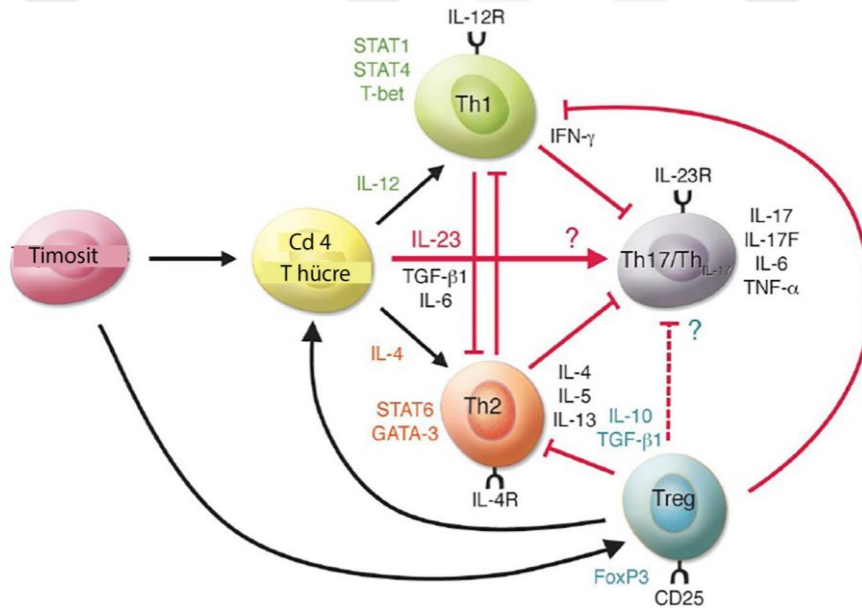
İnterlökin-23 (IL-23), p19 ve p40 olmak üzere iki alt birimden oluşan bir pro-inflamatuar sitokindir. İnterlökin-23 hafıza ve efektör T hücrelerini etkileyerek görev yapar. Hafıza T hücreleri, NK hücreler, eozinofiller, monositler, makrofajlar, dentritik hücreler üzerinde de IL-23 reseptör kompleksi ifade edilir. IL-23 stimülasyonundan sonra IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22, TNF ve alfa-3 integrin gibi moleküllerin üretimi yapılır. Bu sebeple IL-23, Th 17 hücre aktivatörü olarak adlandırılmıştır. IL-23'ün ana biyolojik etkileri, antijen sunumunun uyarılması, T hücreleri uyarılarak Th17 hücrelerine farklılaşması ve IFN- γ üretimidir. IL-23/IL-17 ortak yolu dokudaki lokal inflamasyonda ödem, ısı artışı, gibi immün yanıtların oluşmasına neden olur. IL-23 patojenlere ya da yaralanmaya bağlı erken inflamatuvar yanıtta IL-17 üretimini ve nötrofillerin toplanmasını direkt olarak uyarır (10). IL-23/IL-17 ortak yolunun bozukluğu immünopatoloji ve otoimmün inflamasyona neden olur (11).

IL-17, dendritik hücreleri ve makrofajları, lenfositleri, epitel hücrelerini, keratinositleri ve fibroblastları uyarır. IL-17A uyarısıyla GM-CSF, kemokinler, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar genlerin ekspresyonu gerçekleşir. Defensin ve S100 proteinleri gibi antimikrobiyal proteinlerin sentezi artarak, granülopoez, nötrofil kemotaksisi ve inflamasyon gerçekleşir. SSS'de IL-23 ile uyarılan Th17 hücreleri IL-17A sentezler. Nötrofil kemotaksisine ve kortikal dokuya immün sistem hücrelerinin göçüne sebep olur. Özellikle, IL-23 uyarısıyla Th17 hücrelerinden üretilen GM-CSF'de hayvanlarda oluşturulmuş deneysel otoimmün ensefalit modelinde (EAE) esansiyel bir ensefalojenik faktördür. SSS inflamasyonu ayrıca epilepsi ve nöbet patogenezinde de yer almaktadır. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 alt nöbet eşliğini düşürdüğü bildirilmiştir. Son araştırmalara göre IL-17A ve onun indükatörü olan IL-23 de epileptogenezden sorumlu olan inflamatuvar sitokinlerdir. Fokal kortikal displazili hastaların kortikal IL-17A ekspresyonunda artış görülmektedir. Bununla birlikte, epilepsi hastalarının beyin omurilik sıvısında IL-17A düzeyleri yükselmiştir.

İnteriktal IL-17A düzeyleri nöbet sıklığı ile de korelasyon göstermektedir. Birlikte değerlendirildiğinde, bu veriler nöronal IL-17A sinyalinin ve onun indikatörü olan IL-23'ün bazı nöbet tiplerinin patogeneze katkıda bulunabileceğini göstermektedir (71).

2.3.3.3. Enfeksiyon, İnterlökin İlişkisi ve İnflamasyon

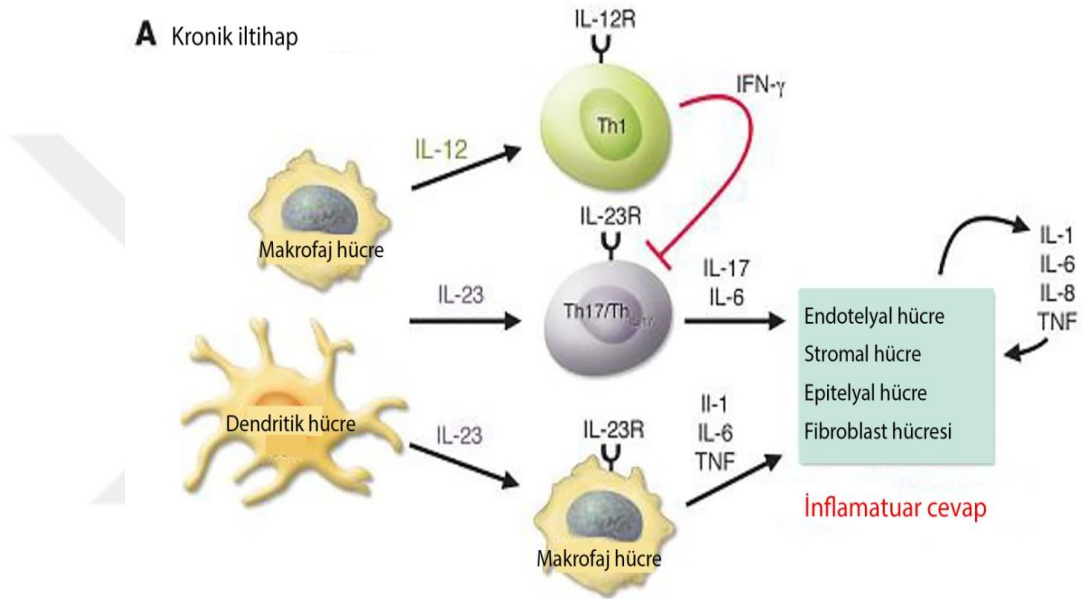
Effektör uyarıyla, CD4 + T hücreleri, Th1 ve Th2 olmak üzere, iki ayrı hücreye farklılaşır. Th1 hücreleri IFN- γ üretiminden ve hücreli immuniteden sorumludur. Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-13 üretimi yapmakta ve humoral immunitede yer almaktadır (72).



Resim 1. İnflamasyonda IL-23/IL-17A aksı (72)

IL-23, CD4 + T hücrelerinden Th17/ThIL-17 şeklinde hücre farklılaşmasından sorumludur (72). Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi arasında köprü görevi gören IL-17'nin, herhangi bir travma durumunda KBB'ni aşması sonucu inflamatuvar süreçler tetiklenir. Th17 hücreleri SSS'nde dendritik hücre ve makrofajlar tarafından uyarılır. Aktive lenfositlerden IL-17A dahil sitokinlerin sentezi sonucu lenfositlerin transmigasyonu artar. IL-17A endoteldeki sıkı bağlantıları bozarak, makrofajların transmigasyonuna sebep olur. Bunun sonucu serbest oksijen radikalleri oluşturarak KBB geçirgenliğini artırır. Bu, Th17 hücrelerinin, lenfositlerin ve monositlerin KBB geçişini daha da artırır. SSS'de mikrogliya ve astrositlerden de IL-17A

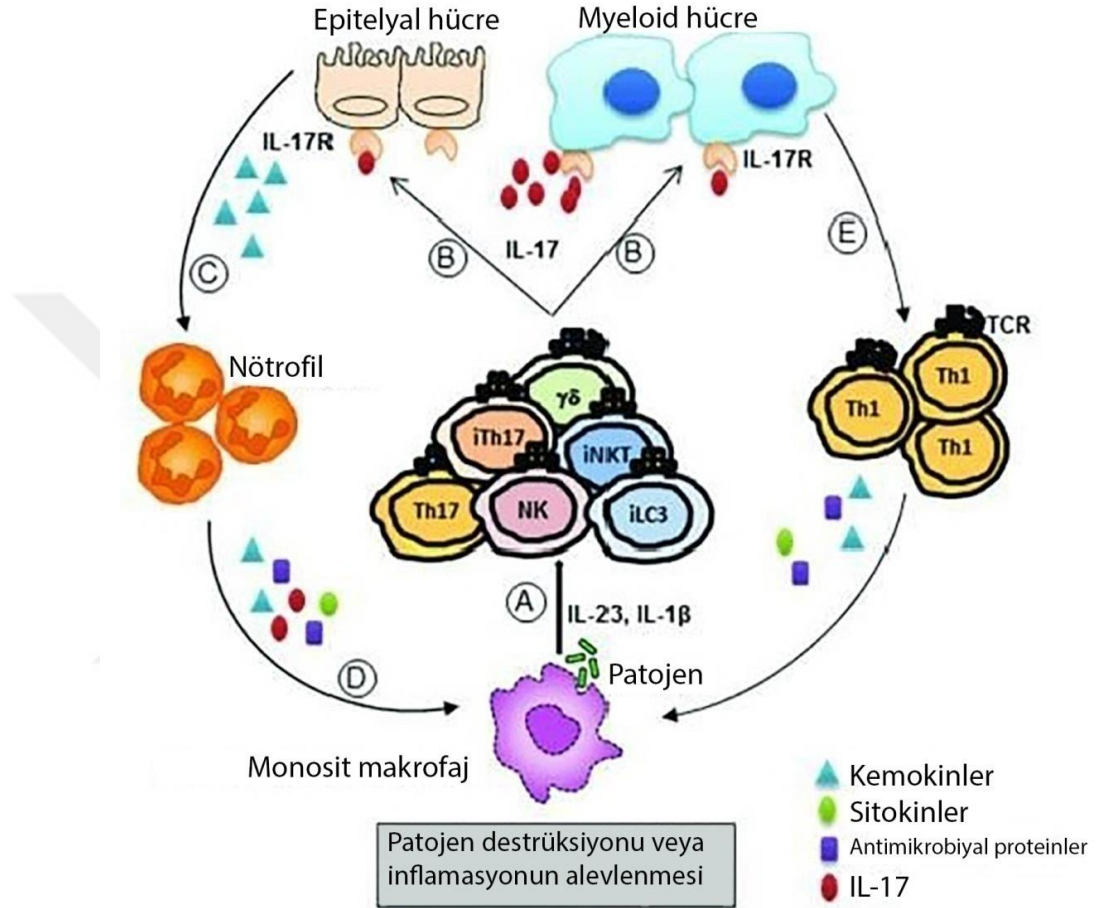
sentezlenir. Farelerin hipokampal nöronları, omurilik nöronları, serebral granüler nöronlar ve nöral kök hücrelerin yanı sıra oligodendrositler, mikroglia ve astrositlerin IL-17A reseptörü ekspresyonu vardır. Epilepsi hastalarının beyin omurilik sıvısında yüksek IL-17A vardır ve interiktal IL-17A seviyeleri nöbet sıklığı ve şiddeti ile ilişkilidir. İnflamasyonda sentezlenen mediatörler nöbet gelişiminden sorumludur (39). Th1 ve TH17 hücreleri deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) ve MS'de SSS'indeki otoimmüniteden sorumludurlar (73).



Resim 2. Kronik İnflamasyonda IL23/IL-17 aksı (72)

IL-17A, influenza, mantarlar, protozoanlar, hücre içi bakteriler ve virüsler de dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmalara karşı konak savunmasında yer alır. IL-17'nin enfeksiyon sırasında konak koruyucu rolüne rağmen, bazı enfeksiyonların şiddetlendirdiğini gösteren yayınlar da vardır (74). APC'ler mikrobiyal metabolitler tarafından uyarılarak IL-1 β ve IL-23 sentezler. Bunun sonucunda doğal immün sistem hücreleri aktive olarak IL-17 salgılar (72). IL-23 / IL-17 aksı, enfeksiyona karşı konak savunmasında önemli bir rol oynar. Konak immün sistem patojenle karşılaştığında immün sistem hücreleri IL-23, IL-6 ve IL-1 gibi sitokinleri sentezler. Bu sitokinlerle özellikle de IL-23 uyarılan doğal ve adaptif immün sistem hücrelerinden IL-17 sentezlenir. IL-17 hücre yüzeyinde IL-17R'leri olan epitelooid ve miyeloid hücreleri uyarır. IL-17R sinyalizasyonu sonucu sentezlenen IL-17, enfeksiyon bölgesine nötrofil kemotaksisini gerçekleştirir. Nötrofiller, sitokinlerin,

kemokinlerin ve anti-mikrobiyal peptitlerin üretilmesiyle viral enfeksiyonu sınırlandırır. Benzer şekilde, miyeloid hücreler, Th1 hücrelerini aktive eder. Aktive Th1 hücreleri, proinflamatuar sitokinler, kemokinler ve anti-mikrobiyal peptitler sentezleyerek patojeni sınırlandırır (6).



Resim 3. Viral Enfeksiyonda IL23/IL-17 aksı (6)

IL-17 hepatit, influenza, RSV, HSV ve EBV gibi viral enfeksiyonların patolojisiyle yakın ilişkilidir (5). Özellikle influenza virüsün IL-17A üretimini tetiklediği düşünülmektedir. İnfluenza enfeksiyonu olan farelerin bronkoalveolar lavaj sıvısında IL-17A seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür (75). Üst solunum yolu enfeksiyonu olan 76 hastanın tarandığı bir çalışmada IL-17A ve IL-23 özellikle influenza enfeksiyonuyla istatistiksel olarak ilişkili ve anlamlı düzeyde yüksek ölçülmüştür. Bunun sonucu olarak da IL-17 kaskadının konak savunmasından sorumlu olduğu düşünülmüştür. Ancak bu kaskadın kontrolsüz sinyalizasyonu da kanser gelişimi ve omoimmun patolojilerle ilişkilendirilmiştir (76). Literatürde IL-17

nin viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda konak savunmasında yer aldığını ve enfeksiyon patogenezi katkısında bulunduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (6). Yapılan başka bir çalışmada influenza pandemisinde IL-17 akciğer enfeksiyonundan sorumlu bulunmuştur (77). Yine bakteriyel kolonizasyonu olan farelerin pulmoner alevlenme sırasında balgamda IL-17 ve IL-23 seviyelerinin yükseldiği görülmüştür (23).

Çocukluk çağında en sık görülen enfeksiyonlardan üst solunum yolu enfeksiyonları; soğuk algınlığı, viral veya bakteriyel nazofarenjit, tonsillofarenjit, akut rinosinüzit, akut otitis media ve krup olmak üzere alt başlıklar altında incelenir. Soğuk algınlığı rinore ve nazal obstrüksiyon belirtilerinin ön planda olduğu viral bir hastalıktır. En sık ilişkili patojen rinovirüslerdir. Nazofarenjit öksürük, boğaz ağrısı, hapsirik, ateş, burun akıntısı, nazal konjesyon ve baş ağrısı ile karakterize kendi kendini sınırlayan bir klinikte. En sık görülen etkenler rinovirüsler, respiratuarinsityal virüs (RSV), parainfluenza virus ve coronavirus'dur (4). RSV enfeksiyonları tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte, çocuklarda ve özellikle bebeklerde daha sık rastlanır. Bebeklerin % 70 kadarının yaşamın ilk yılında RSV ile enfekte olduğu bildirilmiştir. RSV'ler, küçük çocuklarda bronşiyolit ve akut hışıltının önde gelen nedenidir. Rinovirüsler, en az 100 farklı serotip de dahil olmak üzere en büyük solunum yolu grubudur. Tüm yaş gruplarında soğuk algınlığının başlıca nedenidir. Rinovirüslerin genellikle sadece hafif soğuk algınlığına neden olduğu düşünülse de, çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonları, hışıltılı solunum, bronşiolit ve pnömoni ile de ilişkilidir. İnsanlarda, A, B ve C tiplerinde üç tip influenza virüsü vardır. İnfluenza A ve B asemptomatik enfeksiyonlar, soğuk algınlığı, pnömoni gibi enfeksiyonlara neden olur. İnfluenza A ve B enfeksiyonları tipik olarak mevsimsel bir düzende ve değişken yoğunluklara sahip olan kış salgınlarında yer alır (78).

RSV enfeksiyonunda, B lenfositler, CD4 + ve CD8 + T hücreleri sitokin salgılayarak bronşların ve havayollarının inflamasyonuna sebep olur. Şiddetli RSV bronşiyoliti olan bebeklerin trakeal aspirat sıvısında IL-6 ve IL-17 düzeylerinin arttığı görülmüştür (78).

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi ve Özellikleri

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde 08.08.2017-03.05.2018 tarihleri arasında, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (ateş olsun ya da olmasın,öksürük, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, halsizlik) ile başvuran, 2-18 yaş arasında, AEİ olarak VPA veya KBZ kullanan, idiyopatik epilepsi tanısı ile izlemekte olan 49 hasta ailelerinin izni alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Amacımız hastaların üst solunum yolu enfeksiyonu dönemindeki değişikliklerin, serum IL-17A VE IL-23 düzeylerine ve AEİ düzeylerine, EEG'lerine olan etkilerinin değerlendirilmesi idi. İki ile onsekiz yaşları arasında idiyopatik epilepsi tanısı olan, kranial MR görüntülemesi normal olan, eşlik eden diğer ilaç kullanımını gerektirecek bir sağlık sorunu olmayan, AEİ olarak VPA, KBZ ilaçlarından herhangi biriniz en az 6 aydır kullanan; bu ilaçları düzenli kullandığını ifade eden, enfeksiyonu olduğu dönemde ilk başvuracağı kurum hastanemiz olan ve üst solunum yolu enfeksiyonu şikayetlerinin başladığı ilk 24 saatte başvuran, başvuru anında herhangi bir ilaç (antibiyotik dahil) kullanımını olmayan, ilaçlarını düzenli kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Enfeksiyon döneminde ve bir ay sonra tamamen sağlıklı oldukları dönemde serum VPA, KBZ, IL-17A, IL-23, hemogram, alanintransaminaz (ALT), kreatinin, albümin, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ölçüldü. Serum örneklerinin alındığı günlerde eş zamanlı ayrıca EEG incelemeleri yapıldı.

Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan, intrakranial tümörü olan, mental retardasyonu olan, kranial MR'da patolojik bulgu saptanan, organik nedenli epilepsisi olan, enfeksiyonu esnasında yeni bir antiepileptik ilaç başlanmasını gerektirecek sayıda ve sürede nöbeti gelişen, status epileptikus geçiren hastalar, sepsis tablosunda olan, VPA ve KBZ dışında AEİ kullanan veya birden fazla AEİ kullanan hastalar, çalışmada ölçülen değerleri, enflamatuvar parametreleri ve ilaç düzeylerini kullandıkları antibiyotik ve antiviral tedaviler nedeniyle etkileyebileceği açısından çalışmaya alınmadı. Karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar, malnutrisyon durumu olanlar, ağır gastrointestinal hastalık geçiren hastalar, ilaç kan düzeylerini,

plazma albümin düzeyini değiştirebilmesi sebebiyle etkileyeceğinden çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların (n=49) hepsi ÜSYE semptomlarının başladığı ilk 24 saatte ve ilk kurum olarak hastanemize başvurması şartı arandı. Hastaların hiç birisi antibiyotik kullanmıyordu. Antiepileptik ilaç olarak yalnızca VPA ve KBZ'den birisini kullanıyordu. Başka ilaç kullanımı yoktu.

Karşılaştırmaların yapıldığı gruplar şunlardır:

- 1) VPA kullanan (n=31) ve KBZ kullanan (n=18) hastaların enfeksiyon döneminde ve bir ay sonra serum AEİ düzeyleri değerlendirildi.
- 2) Hastaların (n=49) enfeksiyon döneminde ve bir ay sonra serum IL-17A ve IL-23 seviyelerindeki değişimler değerlendirildi.
- 3) Hastaların (n=49) enfeksiyon döneminde ve 1 ay sonra çekilen EEG'leri değerlendirildi.
- 4) Hastalar ILAE 2017 sınıflamasına göre nöbet tiplerine göre fokal, jeneralize ve nedeni bilinmeyen olarak 3 gruba ayrılması planlandı. Ancak hastaların hepsinin etiyojisi idiyopatik olması sebebiyle 2 gruba ayrılarak fokal ve jeneralize olarak sınıflandırıldı. Hastaların nöbet tipleriyle serum IL-17A ve IL-23 seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildi.
- 5) Hastaların (n=49) enfeksiyon döneminde ve 1 ay sonra bakılan serum CRP, beyaz küre ve sedimentasyon düzeyleri değerlendirildi.
- 6) Öncesinde ilaçlarını düzenli kullandığını ifade eden, serum AEİ değerleri rutin sınırların altında kalan hastalar çıkartılarak, geride kalan hastaların VPA (n=22) ve 3enfeksiyon ve bir ay sonraki kontrolde AEİ düzeyleri ve interlökin değerleri ile ilişkileri ayrıca değerlendirildi.

3.2. Etik Onay ve İzinler

Haziran 2016 – Haziran 2017 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma için gerekli kitlerin finansmanı 6872 numaralı proje kapsamında Karadeniz Teknik Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından sağlandı. Etik onayı, prospektif, gözlemsel klinik çalışma, Karadeniz

Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul tarafından onaylandı (Dosya No: 2016/129 24237859, Sayı: 67).

3.3. Araç, Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri

Çalışmaya alınan hastalar VPA (n=31) serum düzeyleri Beckman Coulter AU 5800 Biyokimya Otoanalizörü ile turbidimetrik immunassay yöntemiyle biyokimya tüpünde çalışıldı. Hastaların KBZ (n=18) serum düzeyleri Beckman Coulter AU 5800 Biyokimya Otoanalizörü ile enzim immunassay yöntemiyle biyokimya tüpünde çalışıldı.

Tüm hastalardan enfeksiyon döneminde ve tamamen sağlıklı olduğu bir ay sonraki kontrol döneminde IL-17A ve IL-23 düzeylerini değerlendirmek amacı ile venöz kan örnekleri alındı. Alınan numuneler 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra, çalışılıncaya kadar -80 0C de saklandı. IL17A ve IL-23, ölçümleri yapılmak üzere ayrılan serumlar oda sıcaklığında çözülerek aynı gün ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

Sedimentasyon Test1 THL ALİFAX cihazı ile kinetik kapillerfotometrik yöntem ile, CRP BeckmanCoulter AU5800 cihazı ile turbidimetrik yöntem ile, ALT ve AU5800 cihazı ile spektrofotometrik yöntem ile, albümin hastanemiz biyokimya laboratuvarında biyokimya tüpü ile çalışıldı. Hemogram, BeckmanCoulter LH 780 cihazı ile hemogram tüpünde çalışıldı.

Elektroensefalografi tetkiki Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda bulunan NihonKohden 64 kanallı digital EEG cihazı (Neurofax EEG-1200 Tokyo), uluslararası elektrot sistemi ile çekildi. EEG'ler Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analizler

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Bağımlı iki grup karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (paired t testi), sağlanmadığı koşulda Wilcoxon Testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız üç veya

daha fazla grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise Mc-Nemar Testi kullanılmıştır. Ölçümsel değişkenlerin korelasyonunda Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Bilgileri ve Fizik Bakı Özellikleri

İdiyopatik epilepsi tanısıyla takipli 49 hastanın 25'i (%51) kız, 24'ü (%49) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları $11\pm 3,1$ yıl (6-17 yaş) idi. Hastaların vücut ağırlığı ortalamaları $39,2\pm 16,3$ (18-84 kg) olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların (n=49) özgeçmiş özellikleri değerlendirildi. Kırk dört (n=44, %89,7) hastanın prenatal hiçbir özelliği yokken; beş (n=5,%10,2) hastada prematüre doğum hikayesi vardı. Soygeçmişlerinde hastaların 10 'unda (n=10/49, %20,4) ailesinde epilepsi hikayesi varken, 39'unda (n=39/49, %79,6) epilepsi hikayesi yoktu. Hastaların 31'i (n=31/49, %63,3) antiepileptik olarak VPA tedavisi alırken, 18'i (n=18/49, %36,7) KBZ kullanmaktaydı. Hastaların AEİ kullanım süresi ortalaması $36,8\pm 31,2$ ay idi. Hastaların tedavisiyle ilgili tanı, nöbet ve enfeksiyon tarihi arasında geçen süreler hesaplanarak tabloda belirtilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların Demografik Verileri, İlaç Kullanımına Göre Dağılımı, Tanı ve Tedavi Süreleri

Demografik Veriler	n=49	Oran %
Cinsiyet		
Kız	25	51,0
Erkek	24	49,0
Özgeçmiş		
Prematürite	5	10,2
Prenatal Özellik Yok	44	89,7
Ailede Epilepsi Hikayesi		
Var	10	20,4
Yok	39	79,6
Ailede Akraba Evliliği		
Var	6	12,2
Yok	43	87,8
Yaş (yıl)	$11\pm 3,1$	
(min-mak)	(6-17)	
Vücut ağırlığı (kg)	$39,2\pm 16,3$	
(min-mak)	(6-17)	
AEİ tedavi süresi (ay)	$36,8\pm 31,2$	
(min-mak)	(8-148)	
Tanı tarihi-en son nöbet tarihi arasındaki süre (ay)	$16,7\pm 22,8$	
(min-mak)	(0-92)	
Tanı tarihi-ÜSYE tarihi arasındaki süre(ay)	$20,1\pm 18,8$	
(min-mak)	(2-89)	
En son nöbetten günümüze kadar geçen süre (ay)	$25,0\pm 23,9$	
(min-mak)	(1-92)	
İlaç Kullanımı		
VPA	31	63,3
KBZ	18	36,7

VPA: Valproik asit, KBZ: Karbamazepin, Min: minimum, mak: maksimum

Üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla başvuran hastaların (n=49) 31'i (n=31, %63,2) öksürük, burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve ateş, üçü (n=3, %6,1) öksürük ve boğaz ağrısı, ikisi (n=2, %4) öksürük ve kulak ağrısı şikayeti mevcut iken üçü (n=3, %6,1) boğaz ağrısı, ikisi (n=2, %4,1) boğaz ağrısı ve burun akıntısı, yedisi (n=7, %14,3) burun akıntısı ve burun tıkanıklığı, bir tanesi (n=1, %2) sadece kulak ağrısı şikayetiyle başvurdu (Tablo 4).

Hastaların fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde ise 49 hastanın 11'inde (n=11, %22,4) tonsiller hiperemi ve hipertrofi, 17'sinde (n=17, %34,6) tonsiller hiperemi-hipertrofi ve postnazal akıntı (PNA), birinde (n=1, %2) tonsiller hiperemi-hipertrofi ve ağrıyan kulak tarafındaki timpan zarında hiperemi mevcuttu. Onsekiz (n=18, %36,7) hastada PNA, iki (n=2, %4,1) hastada PNA, iki hastada (n=2, %4) ağrıyan kulak tarafında timpan zarında hiperemi mevcuttu. Üsye semptomlarına başvuran yedi hastada (n=7, %14,3) ateş varken, 24 hastada (n=24, %48,9) subfebril ateş mevcuttu. Olguların 18'inde (n=18, %36,7) ateş yoktu (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların ÜSYE Başvurusundaki Şikayet ve Fizik Muayene Bulguları

Şikayet ve fizik bakı özellikleri:	=49	Oran %
Şikayet	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Öksürük, burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve ateş	31	63,2
Öksürük ve boğaz ağrısı	3	6,1
Öksürük ve kulak ağrısı	2	4,0
Boğaz ağrısı	3	6,1
Boğaz ağrısı ve burun akıntısı	2	4,1
Burun akıntısı ve burun tıkanıklığı	7	14,3
Kulak ağrısı	1	2,0
Fizik Bakı		
Tonsiller hiperemi-hipertrofi	11	22,4
Tonsiller hiperemi-hipertrofi ve PNA	17	34,6
Tonsiller hiperemi-hipertrofi ve timpan zar hiperemik	1	2,0
PNA	18	36,7
Timpan zar hiperemi	2	4,0
Ateş		
Ateş var	7	14,3
Subfebril ateş	24	48,9
Ateş yok	18	36,7

Hastaların enfeksiyon döneminde bakılan serum CRP değerleri $0,67 \pm 1,51$ mg/dl, sedimentasyon değerlerinin $13,02 \pm 10,46$ beyaz küre değerleri ortalaması

8616,53± 3587,1 µL idi. Hastaların bir ay sonraki kontrol döneminde bakılan serum CRP değerleri 0,12±0,19 mg/dl, sedimentasyon değerleri 7,73±3,89, beyaz küre değerleri 6619,59±1624,13µL idi. Hastaların enfeksiyon döneminde bakılan serum IL-17A değerleri 18,87±3,20 pg/mL, bir ay sonraki kontrol döneminde bakılan serum IL-17A değerleri 18,76±3,83 pg/mL idi. Enfeksiyon döneminde hastaların serum IL-23 düzeyleri 315,42±91,72 pg/mL, bir ay sonraki kontrol döneminde serum IL-23 değerleri 291,12±84,24 pg/mL olarak hesaplandı . CRP, sedimentasyon , beyaz küre değerlerinin iki dönem arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Her üç değerde de 2. ölçümde anlamlı derecede düşüş olmuştur. IL-17A değerlerinin iki dönem arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,660). IL-23 değerlerinin iki dönem arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,071) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların Enfeksiyon ve Bir Ay Sonraki Kontrol Dönemindeki Akut Faz Reaktanları ve İnterlökin Düzeyleri

	Enfeksiyon dönemi (Ortalama±SD)	Bir ay sonraki Kontrol (Ortalama±SD)	p
CRP (mg/dl) (min-mak)	0,67±1,51 0,170 (0,02-8,58)	0,12±0,19 0,050 (0,02-0,87)	<0,001
Beyaz küre (µL) (min-maks)	8616,53± 3587,1 7900 (3500,00- 18700,00)	6619,59±1624,13 6400 (2590,00- 11090,00)	<0,001
Sedimentasyon (min-maks)	13,02±10,46 10,0 (2-45)	7,73±3,89 7,0 (3-17)	<0,001
IL-17A (pg/mL) (min-mak)	18,87±3,20 18,40 (14,40-30,70)	18,76±3,83 18,10 (14,60-35,50)	0,66
IL-23 (pg/mL) (min-maks)	315,42±91,72 295,30 (176,60- 634,90)	291,12±84,24 267,30 (176,6-529,4)	0,071

4.2. Valproik Asit Kullanan Hastaların İlaç ve İnterlökin Düzeyleri

Çalışmaya alınan hastaların (n=49) 31'i (%63,3) VPA tedavisi almaktaydı. VPA tedavisi alan hastaların tedavi süresi ortalaması 42,0± 33,9 ay idi. Hastaların enfeksiyon döneminde bakılan serum VPA düzeyi 61,45±32,89 µg/ml, bir ay sonraki kontrol döneminde bakılan 53,09±25,41 µg/ml idi.

Hastaların enfeksiyon döneminde ilaç düzeyinin kontrol dönemindeki ilaç düzeyinden daha yüksek olduğu görüldü (p=0,073).

İlaçlarını düzenli kullandığını beyan eden hastaların (n=31), 22'sinin laboratuvar verilerinde serum ilaç seviyesinin laboratuvar normal aralıkta olduğu tespit edildi. Bu hastaların, enfeksiyon dönemindeki VPA düzeyi $77,16 \pm 24,80$ $\mu\text{g/ml}$, bir ay sonraki kontroldeki $63,14 \pm 23,02$ $\mu\text{g/ml}$ idi. Hastaların enfeksiyon döneminde ilaç düzeyinin kontrol dönemindeki ilaç düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p=0,026$).

VPA tedavisi alan 31 hastanın enfeksiyon döneminde ve bir ay sonra serum IL-17A ve IL-23 seviyeleri karşılaştırıldı. Enfeksiyon döneminde serum IL-17A düzeyi $19,00 \pm 3,25$ pg/mL , kontrol dönemindeki $18,57 \pm 4,10$ pg/mL olarak tespit edildi. VPA kullanan hastaların enfeksiyon dönemindeki IL-17A düzeyi bir ay sonraki kontrol döneminde bakılana kıyasla yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Aynı hastaların enfeksiyon döneminde bakılan IL-23 düzeyi ortalaması $320,11 \pm 85,88$ pg/mL , bir ay sonraki kontrol dönemindeki ortalamaları $305,64 \pm 88,97$ pg/mL olduğu görüldü. Hastaların enfeksiyon döneminde bakılan IL-23 düzeyleri yüksek olmakla beraber arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

İlacını düzenli kullanan hastaların enfeksiyon döneminde serum IL-17A düzeyi $18,71 \pm 3,2$ pg/mL , kontrol dönemindeki $18,52 \pm 4,2$ pg/mL olarak tespit edildi. Her iki dönemde serum IL-17A düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Aynı hastaların enfeksiyon döneminde bakılan IL-23 düzeyi ortalaması $321,19 \pm 85,2$ pg/mL , bir ay sonraki kontrol dönemindeki ortalamaları $306,69 \pm 75,1$ pg/mL olduğu görüldü. Hastaların enfeksiyon döneminde bakılan IL-23 düzeyleri yüksek olmakla beraber arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 6: VPA Tedavisi Alan Hastaların ve VPA Bazal Değeri Normal Aralıkta Hastaların Enfeksiyon ve Bir Ay Sonraki Kontrol Döneminde Bakılan İlaç Düzeylerinin ve İki Farklı Dönemde Bakılan IL-17-A ve IL-23 Düzeylerinin Karşılaştırılması (Ortalama±SD)

	Enfeksiyon dönemi	Bir ay sonraki kontrol dönemi	P
VPA kullanan hastalar (n=31)			
VPA (µg/ml)	61,45±32,89	53,09±25,41	0,073
(min-maks)	63,4(2,80-125,10)	50,1(2,80-107,80)	
IL17-A (pg/mL)	19,00±3,25	18,57±4,10	0,236
(min-maks)	18,4(14,40-30,70)	18,1(14,60-35,50)	
IL-23 (pg/mL)	320,11±85,88	305,64±88,97	0,433
(min-maks)	295,3(192,10-527,80)	277,2(193,10-529,40)	
VPA (bazal değer) normal aralıkta (n=22)			
VPA (µg/ml)	77,16±24,80	63,14±23,02	0,026
(min-maks)	75,9(32,70-125,10)	58,3(18,60-107,80)	
IL17-A (pg/mL)	18,89 ± 3,73	18,41 ± 4,	0,692
(min-maks)	17,7(14,40-30,70)	16,9(14,6-35,5)	
IL-23 (pg/mL)	321,19± 85,2	306,69 ± 75,1	0,732
(min-maks)	295,3(208,00-527,80)	277,2(193,1-494,20)	

4.3. Karbamazepin Kullanan Hastaların İlaç ve İnterlökin Düzeyleri

Çalışmaya alınan 49 hastanın 18'i (%36,7) KBZ tedavisi almaktaydı. KBZ tedavisi alan hastaların tedavi süresi ortalaması 28,0±24,2 ay idi. Hastaların enfeksiyon döneminde bakılan KBZ düzeyi ortalamaları 5,38±3,50µg/ml, bir ay sonrakikontrol döneminde bakılan ortalamaları 5,87±2,91 µg/ml idi. Her iki dönemdeki ilaç düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0,484). Ancak, hastaların enfeksiyon döneminde ilaç düzeyinin bir ay sonraki kontrol dönemindeki ilaç düzeyinden daha düşük olduğu görüldü.

İlaçlarını düzenli kullandığını beyan eden hastaların (n=18) 14'ünün laboratuvar verilerinde serum ilaç seviyesinin laboratuvar normal aralıkta olduğu tespit edildi. İlacını düzenli kullanan hastaların enfeksiyon döneminde bakılan serum KBZ düzeyi 6,34±3,13 µg/ml, bir ay sonraki kontrol döneminde bakılan 6,76±2,46 µg/ml idi. Hastaların her iki dönemdeki ilaç düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0,05)).

KBZ tedavisi alan 18 hastanın enfeksiyon döneminde ve bir ay sonraki kontrol döneminde serum IL-17A ve IL-23 seviyeleri karşılaştırıldı. IL-17A

enfeksiyon döneminde hastaların ortalaması $18,62 \pm 3,04$ pg/m, bir ay sonraki kontrol dönemindeki ortalamaları $19,08 \pm 3,30$ pg/mL olarak tespit edildi. KBZ kullanan hastaların enfeksiyon ve bir ay sonraki kontrol döneminde bakılan IL-17A düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). Aynı hastaların enfeksiyon bölümünde bakılan IL-23 düzeyi ortalaması $307,35 \pm 103,10$ pg/mL, kontrol dönemindeki ortalamaları $266,12 \pm 70,88$ pg/mL olduğu görüldü. Hastaların enfeksiyon ve kontrol döneminde bakılan IL-23 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p = 0,039$).

İlacını düzenli kullanan hastaların enfeksiyon döneminde serum IL-17A düzeyi $18,60 \pm 3,38$ pg/mL, kontrol dönemindeki $18,59 \pm 3,30$ pg/mL olarak tespit edildi. Her iki dönemde serum IL-17A düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). Aynı hastaların enfeksiyon döneminde bakılan IL-23 düzeyi ortalaması $295,35 \pm 109,50$ pg/mL, bir ay sonraki kontrol dönemindeki ortalamaları $251,41 \pm 70,98$ pg/mL olduğu görüldü. Hastaların enfeksiyon döneminde IL-23 düzeyleri yüksek olmakla beraber arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p = 0,055$).

Tablo 7. KBZ Tedavisi Alan ve KBZ Bazal Değer Normal Aralıkta Hastaların Enfeksiyon ve Kontrol Döneminde Bakılan İlaç Düzeylerinin ve İki Farklı Dönemde Bakılan IL-17A ve IL-23 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Enfeksiyon dönemi (Ortalama \pm SD)	Bir ay sonraki kontrol dönemi (Ortalama \pm SD)	p
KBZ kullanan hastalar (n=18)			
KBZ (μ g/ml)	$5,38 \pm 3,50$	$5,87 \pm 2,91$	0,484
(min-maks)	5,99(0,35-13,10)	5,90(0,35-10,20)	
IL17-A (pg/ml)	$18,62 \pm 3,04$	$19,08 \pm 3,30$	0,234
(min-maks)	18,4(14,60-24,60)	17,75(15,10-25,60)	
IL-23 (pg/mL)	$307,35 \pm 103,10$	$266,12 \pm 70,88$	0,039
(min-maks)	291,15(176,60-634,90)	248,4(176,60-435,50)	
KBZ bazal değer normal aralıkta (n=14)			
KBZ (μ g/ml)	$6,34 \pm 3,13$	$6,76 \pm 2,46$	0,644
(min-maks)	6,4(2,35-13,10)	6,69(2,48-10,20)	
IL17-A (pg/ml)	$18,60 \pm 3,38$	$18,59 \pm 3,30$	0,753
(min-maks)	18,4(14,60-24,60)	17,05(15,10-25,60)	
IL-23 (pg/mL)	$295,35 \pm 109,50$	$251,41 \pm 70,98$	0,055
(min-maks)	281,20(176,60-634,90)	235,15(176,60-435,50)	

4.4. Hastaların enfeksiyon ve kontrol döneminde karşılaştırılan diğer parametreler

Hastalar 2017 tarihli ILAE epilepsi sınıflamasına göre epilepsi tiplerine göre fokal ve jeneralize olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışmaya alınan 49 hastanın nöbet tipi 18 'si (%36,7) fokal, 31'i (%63,1) jeneralizeydi.

Tüm hastalar etiyolojik olarak idiyopatik sınıftan seçilmişti. Parsiyel nöbet hastalarının 9'u (%18,5) basit parsiyel, 6'sı (%12,2) kompleks parsiyel, üç (%6,1) tanesi sekonder jeneralize karakterindeydi.

Jeneralize nöbet geçiren hastaların (n=28) hepsi jeneralize tonik klonik grubundaydı.

Tablo 8. Hastaların Nöbet Semiyolojisi

Klinik Bulgular	N	P(%)
Epilepsi tipi		
Parsiyel	18	36,7
Jeneralize	31	63,2
Etiyoloji		
İdiyopatik	49	100
Nöbet tipleri		
Parsiyel		
Basit parsiyel	9	18,3
Kompleks parsiyel	6	12,2
Sekonder jeneralize	3	6,1
Jeneralize		
Jeneralize tonik-klonik	31	63,1
İlaç tedavisi		
Monoterapi	49	100

Nöbet semiyolojisine göre serum IL-17A ve IL-23 düzeylerinin enfeksiyon ve bir ay sonraki kontrol dönemleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 9. Hastaların Nöbet Semiyolojisiyle Enfeksiyon ve 1 Ay Sonraki Kontrol Döneminde Bakılan IL-17A ve IL-23 Düzeylerinin Karşılaştırılması

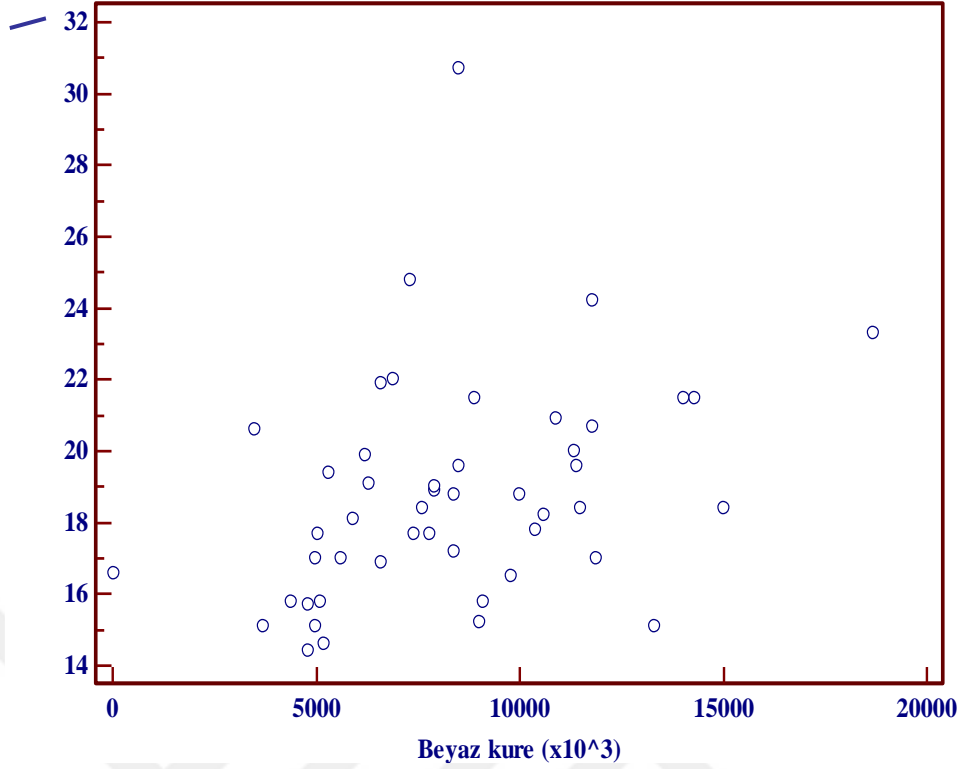
Nöbet Semiyolojisi	Fokal (n=18) (min-mak)	Jeneralize (n=31)(min-mak)	P
IL-17A(E) pg/mL	18,4±2,5 (14,4-30,7)	19,0±3,4 (14,6-24,8)	0,612
IL-17A(K) pg/mL	18,8±3,2 (15,1-35,5)	18,8±4,2 (14,6-26,0)	0,667
IL-23-(E) pg/mL	293,9±58,2 (192,1-521,2)	326,1±88,2 (176,6-527,8)	0,378
IL-23-(K) pg/mL	271,8±70,5 (193,1-494,2)	306,0±87,6 (176,6-529,4)	0,564

E: Enfeksiyon dönemi **K:** Bir ay sonraki kontrol dönemi

Çalışmaya alınan hastaların hepsinin tanı anında ilk çekilen EEG 'si epileptiform anomali ile uyumluydu. Hastaların 21 tanesinin EEG'si fokal, 28 tanesinin EEG'si jeneralize epileptiform anomali ile uyumluydu. Hastaların (n=49) enfeksiyon ve bir ay sonraki kontrol döneminde EEG 'leri çekilerek sonuçları değerlendirildi. Enfeksiyon döneminde EEG çekilen hastalardan 24'ünde epileptiform anomali görülürken, 24 hastanın normal olduğu görüldü. Hastaların bir ay sonraki kontrol döneminde çekilen EEG bulgularının 20'sinde epileptiform anomali görülürken, 28 inin EEG bulgularının normal olduğu görüldü. EEG bulgularınaçısından enfeksiyon ve kontrol dönemi kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

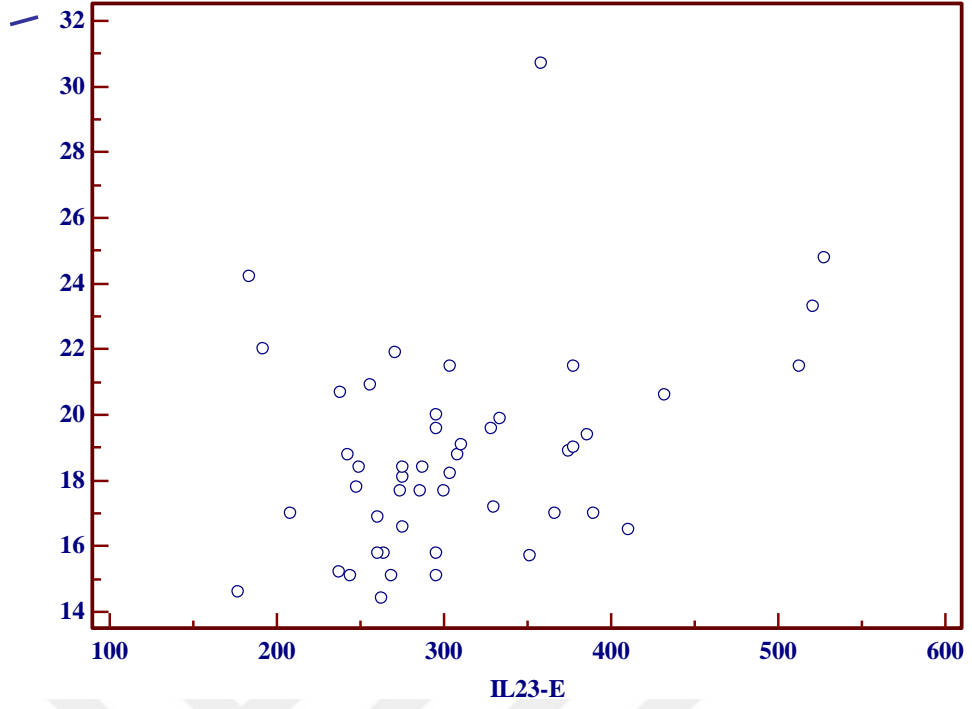
Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinin (n=0) enfeksiyon döneminde ve 1 ay sonra başvurusunda nöbet geçirmediği kaydedildi.

Hastaların enfeksiyon ve kontrol döneminde bakılan serum IL-17A, IL-23 ve CRP, beyaz küre sayısı ve sedimentasyon değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunup bulunmadığını belirlemek amacıyla Spearman's Korelasyon analizi gerçekleştirildi. Enfeksiyon döneminde hastaların bakılan serum IL-17A değerleriyle kan beyaz küre değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. ($r=0,297$; $p=0,038$). Enfeksiyon ve kontrol döneminde bakılan IL-17A ve IL-23 ile CRP ve sedimentasyon değerleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi.

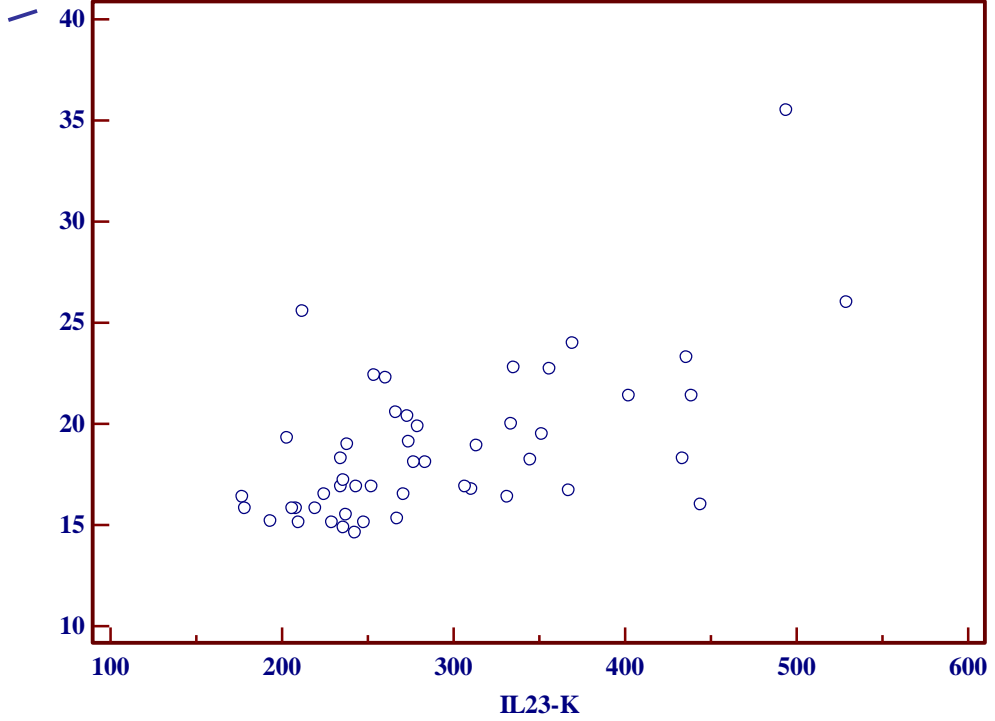


Şekil 1. Hastaların Enfeksiyon Dönemindeki Serum IL17A İle Beyaz Küre Arasındaki Korelasyonu ($r_s = 0,297$; $p = 0,038$)

İdiyopatik epilepsi (n=49) tanısıyla takip edilen hastaların serum interlökin değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunup bulunmadığını belirlemek amacıyla Spearman's Korelasyon analizi gerçekleştirildi. Enfeksiyon döneminde serum IL-23 ile IL-17A grupları arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r=,308$; $p=0,033$). Bir ay sonraki kontrol döneminde bakılan IL-23 ile IL-17A grupları arasında da pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r=0,559$; $p=0,00$). Sonuç olarak hastaların hem enfeksiyon hem de kontrol döneminde bakılan IL-23 ile IL-17-A- grupları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü.



Şekil 2. Hastaların Enfeksiyon Döneminde Serum IL17A ile IL23 arasındaki Korelasyonu ($r_s = 0,308$; $p = 0,033$)



Şekil 3. Hastaların 1 Ay Sonraki Kontrol Dönemindeki Serum IL17A ile IL23 Arasındaki Korelasyonu ($r_s = 0,559$; $p < 0,0001$)

İdiyopatik epilepsi (n=49) tanısıyla takip edilen hastaların serum AEİ düzeyleriyle interlökin değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunup bulunmadığını belirlemek amacıyla Spearman's Korelasyon analizi gerçekleştirildi. Enfeksiyon döneminde VPA düzeyi ile IL-23 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0,05$). Ancak aynı dönemde IL-17A arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardı ($r=0,528$; $p=0,024$) Bir ay sonraki kontrolde ise VPA düzeyi ile IL-17A ve IL-23 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$). Her iki dönemde de KBZ düzeyi ile IL-17A ve IL-23 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0,05$)).

5. TARTIŞMA

Epilepsi yaygın görülen bir nörolojik hastalık grubudur. Tüm epilepsilerin en az %40'ının çeşitli beyin hasarlarının sonucu olarak yapısal veya metabolik nedenleri vardır (22).

Enfeksiyonlar ve inflamasyon, epileptogenez için en yaygın risk faktörlerinden biridir (22). Tetikleyici olay ile epilepsi başlangıcı arasında sessiz bir dönem mevcut olup bu dönemde KBB bütünlüğünde bozulma, nöronal gliozis, sinir hücrelerinde hipereksitabilite, epigenetik yeniden programlanma olmaktadır. Bu süreç sonucunda spontan tekrarlayan epileptik nöbetler ortaya çıkmaktadır (66).

Çalışmamız idiyopatik epilepsi tanısıyla takipli hastaların enfeksiyon dönemi ile bir ay sonraki sağlıklı olduğu kontrol döneminde plazma IL-17A ve IL-23 düzeylerinde farklılıklar olabileceği hipotezine dayanmaktadır. Son on yılda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar beyindeki inflamatuvar süreçlerin, nöbet ve epilepsinin patofizyolojisinde ortak ve önemli bir rol oynayabileceği hipotezini ortaya koymuştur (65). TCR'ler vasıtasıyla MHC sınıf II molekülleri tarafından sunulan antijenik peptidleri tanıyan CD4+ T hücreleri, IFN- γ veya IL-17, IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinleri salgırlar (67). Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi arasında köprü görevi gören IL-17 herhangi bir travma durumunda KBB'ni aşarak inflamasyonu tetiklemektedir (65). Sitokinler, bazı durumlarda SSS hücreleri, özellikle mikroglyal hücreler ve astrositler, tarafından da üretilmektedirler. Bunun sonucu da epileptogenez gelişmekte, tekrarlayan nöbetlerin ortaya çıktığı düşünülmektedir (72). Yapılan çalışmalar IL-17A'nin SSS patolojilerinde, özellikle de kronik otoimmün hastalıklarda önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca IL-23 / IL-17 aksı, kronik inflamasyonun gelişiminde ve bakteriyel enfeksiyona karşı konak savunmasında önemli bir rol oynar. Bakteriyel enfeksiyonda aktive makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından IL-23 üretilir. IL-23 daha sonra Th17 / ThIL-17 hücrelerini ve CD8 + T hücreleri gibi diğer IL-17 üreten hücreleri aktive eder. Bu hücreler tarafından sentezlenen IL-17, stromal hücrelerden GM-CSF üretimini uyarır. IL-23 / IL-17 / GM-CSF yolağı, ekstraselüler bakteriyel klirensine katkıda bulunan, enfeksiyon bölgesine nötrofil kemotaksisini de artırır (72). Viral enfeksiyonlar sırasında IL-17, enfeksiyon bölgesine nötrofil kemotaksisini hızlandırabilir. Bu veriler birlikte IL-23/IL-17'nin viral enfeksiyona yanıt olarak

inflamasyona katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (5). Viral enfeksiyonlardan özellikle influenza virüsün IL-17A sentezini tetiklediği düşünülmektedir. İnfluenza enfeksiyonu olan farelerin bronkoalveolar lavaj sıvısında yüksek miktarlarda IL-17A seviyesi olduğu görülmüştür (75). Yine bakteriyal enfeksiyonu olan farelerin akciğer enfeksiyonunda bronkoalveolar lavaj sıvısında IL-17 ve IL-23 seviyelerinin yükseldiği görülmüştür (23). IL-17 çeşitli mikroorganizmalara karşı konak savunmasında yer almaktadır. Bazı yayınlarda IL-17'nin konak koruyucu rolünün yanı sıra bazı enfeksiyonları şiddetlendirdiği gösterilmiştir. IL-23, IL-17 ekspresyonunu uyarır ve IL-23 'ün up regülasyonu, IL-17 sentezleyen belirli hücreleri uyararak, inflamasyonu tetikleyebilir (79).

Li ve ark. (80) 2013 yılında 70 epilepsi tanısıyla takipli hastada yaptıkları çalışmada kontrollere kıyasla interiktal plazma IL-17A düzeylerinde anlamlı artış olduğu görülmüş. Aynı çalışmada her iki grupta bakılan plazma interiktal IL-23 seviyelerinde ise anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş. Wang ve ark. (44) 2015 yılında 519 IJE hastanın yer aldığı retrospektif bir çalışmada interiktal plazma ve BOS IL-17A yüksek olarak ölçülmüş ve nöbetin şiddeti ile anlamlı derecede ilişkili olarak değerlendirilmiş. Mao ve ark. (39) 2013 yılında 70 epilepsi tanısıyla takipli tekli ve ikili AEİ tedavisi alan hastada yaptıkları çalışmada kontrollere kıyasla interiktal plazma IL-17A düzeylerinde anlamlı artış olduğu görülmüş ve nöbet şiddetiyle ilişkili olduğu bulunmuş. Morichi ve ark. 2018 yılında (81) 31 menenjit, 30 enfesalit ve 14 gastroenteritin tetiklediği konvülziyon geçiren hastaların BOS örneklerinde kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek IL-17 seviyeleri tespit edilmiş ve IL-17 'nin konvülziyonları da tetikleyerek ensefalopati patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir. Çalışma grubumuzda enfeksiyon döneminde bakılan serum IL-23 ile IL-17A grupları arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r=0,308$; $p=0,033$). Bir ay sonraki kontrol döneminde bakılan IL-23 ile IL-17A grupları arasında da pozitif korelasyon olduğu görüldü. ($r=,559$; $p=0,00$). Sonuç olarak hastaların hem enfeksiyon hem de kontrol döneminde bakılan IL-23 ile IL-17-A grupları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. IL-23/IL17A aksının viral enfeksiyonlardan sorumlu sitokinler olması sebebiyle enfeksiyon döneminde plazma düzeylerinde artış olması ve bu artışın korele olması literatüre katkı sağlamaktadır. IL23/IL17A aksının aynı zamanda epileptogenezden de sorumlu

olması sebebiyle hastaların tamamen sağlıklı olduğu kontrol döneminde aralarında korelasyon görülmesi literatüre katkı sağlamaktadır.

VPA, anti-inflamatuvar etkileri olan ve deneysel otoimmün hastalık modellerinde proinflamatuvar sitokin üretimini azaltan bir histon deasetilaz inhibitörü AEİ'dir. Long ve ark. (59) 2015 yılında graft versus host hastalığı olan farelere VPA tedavisi vermişler. VPA tedavisinin, in vitro ve in vivo olarak Th1 ve Th17 hücre yanıtlarını ve sitokin üretimini baskıladığı gösterilmiştir. Dendritik hücrelerde sitokin sentezinin araştırıldığı bir çalışmada VPA tedavisi sonrası plazma TNF- α , IL-23 and IL-6 sentezinde azalma olduğu görülmüştür (60). Başka bir çalışmada, VPA tedavisi alan IJE tanısıyla takipli hastalarda yapılan bir çalışmada VPA tedavisinin serum IL-1 α seviyesinde anlamlı artış yaparken, serum IL-1 β , IL-6, TNF- α düzeylerinde bir değişiklik yapmadığı, IL-10 seviyelerinde ise anlamlı düşüş yaptığı görülmüştür. Sonuçta antiepileptik ilaçların serum interlökin seviyeleri üzerine farklı şekillerde etki ettiği belirtilmiştir (75). Bir başka çalışmada ise tekli ve ikili antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarının plazma IL-17-A ve IL-23 seviyeleri arasında istatistiksel bir fark olmadığı görülmüş ve antiepileptik kullanımından interlökin düzeylerinin etkilenmediği gösterilmiştir (39). Bizim çalışmamızda enfeksiyon ve 1 ay sonraki kontrol dönemleri arasında VPA tedavisi alan hastalarda plazma IL-17A ve IL-23 düzeylerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). VPA tedavisi alan hastaların plazma IL-17A ve IL-23 seviyelerinde anlamlı bir yükselme olmamasının nedeni, bu ilaç sebebiyle Th1 ve Th17 hücre yanıtlarının ve sitokin üretiminin baskılanabileceğinden dolayı gerçekleşmiş olabilir.

KBZ tedavisi alan hastaların enfeksiyon ve kontrol dönemleri arasında plazma IL-17A düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak KBZ tedavisi alan hastaların IL-23 düzeylerinin enfeksiyon döneminde kontrol dönemine kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0,039$). Verrotti ve ark. (63) 2001 yılında 1 yıllık KBZ tedavisi sonrası hastalarda IL-1 α , IL-1 β , IL-2 ve IL-6 serum düzeylerinde artış olduğunu göstermiştir. Bu çalışma KBZ'in serum interlökin konsantrasyonlarında değişiklik yapabileceğini göstermiştir. Maternal KBZ tedavisinin fetusa etkilerinin izlendiği farelerde yapılmış bir çalışmada, farelere intraperitoneal olarak gestasyonun 1-20.günü arasında AEİ tedavisi uygulanmıştır. KBZ uygulamasının 20.gününde, fetusta proinflamatuvar serum IFN- γ ,

antiinflamatuar IL-2, IL-4 ve PGE2 seviyeleri azalmıştır. İnflamatuar sitokinler TNF α , TGF β , IL-1 β ve IL-17 seviyelerinde ise artış olmuştur. Ayrıca tedavi sonrası inflamasyonun geliştiği de bildirilmiştir. Bu değişiklikler KBZ'nin antikonvülzan / antiepileptik etkilerine açıklık getirebilir. Sonuç olarak maternal KBZ, sitokinlerin sentezini, taşınmasını ve etkilerini değiştirebilir. Böylece fetal immün sistemi etkileyebilir (64). Higuchi ve ark. (82), 2012 yılında KBZ'in hepatotoksisite yan etkisinden yola çıkarak farelerde ilaçla indüklenen karaciğer hasarını oluşturmuşlardır. KBZ uygulamasından, 24 saat sonra, plazma IL-17 ve IL-23 seviyelerinde anlamlı derecede artış olmuştur. Literatürde KBZ tedavisinin interlökinlere olan etkisine dair sınırlı sayıda veri yer almaktadır. Ancak bu veriler doğrultusunda KBZ tedavisi alan hastaların enfeksiyon döneminde IL-23 seviyesinde anlamlı bir yükselik olması aslında beklenen bir sonuç olup IL-23'ün, Th 17 hücre aktivatörü olması nedeni ile epilepsi ve enfeksiyon patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir. Bu açıdan bakıldığında, VPA'nın IL-23'ü baskılamada ve antiinflamatuar özellik açısından, KBZ'ye göre daha etkin bir ilaç olduğu söylenebilir.

Epilepsi etiyolojik faktörlerinden birisi de enfeksiyondur (83). Zelano ve ark. (84), 2014 yılında yaptıkları çalışmada özellikle viral respiratuar sistem enfeksiyonlarının status epileptikus anlamında derecede tetiklediğini göstermişlerdir. Semmlack ve ark. (85) status epileptikus ile enfeksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Literatürde enfeksiyonun epilepsi etiyolojisinde yer alması ile ilgili çok sayıda yayın yer almaktadır. Çalışmamızda enfeksiyonun epilepsiyi tetikleyebileceği düşünülmektedir. Tetikleme mekanizmalarına ışık tutmak amacıyla hastaların enfeksiyon dönemleriyle kontrol dönemlerindeki plazma ilaç düzeyleri ve EEG değişiklikleri karşılaştırılmıştır.

Enfeksiyon, plazmadaki ilaçların serbest veya terapötik olarak aktif fraksiyonunu arttıran serum albümin seviyelerini düşürebilir. Bunun sonucu total ilaç konsantrasyonu azalır, ancak serbest ilacın konsantrasyonu artarak daha hızlı metabolize olur. Alfa1-asit glikoprotein karaciğerde sentezlenir. İnflamatuar ve enfeksiyöz durumlarda artış gösterir, glikoprotein ve albuminle bağlı taşınan ilaçların total dozlarında değişiklikler olabilmektedir (86).

Enfeksiyon sırasında, ilaçların metabolizmasından sorumlu karaciğer sitokrom oksidaz sistemi deprese olur. Viral enfeksiyonlar sırasında interferon sentezi bu mekanizmada sorumlu tutumaktadır. Apoproteini kodlayan mRNA'da, interferon aracılı deplesyon gerçekleşmesi, karaciğerdeki sitokrom P-450 sentezini inhibe etmekte, enzim miktarını da azaltmaktadır. Bunun sonucu olarak da karaciğerde sitokrom sistemiyle metabolize olan ilaçların plazma seviyelerinde artış olması beklenmektedir (87).

Enfeksiyon sırasında, ilaçların metabolizmasından sorumlu VPA'nın diğer ilaçlar ile etkileşimi yüksektir. Klinik ve toksik etkileri total serum konsantrasyonu ile zayıf şekilde koreledir (88, 89) Çalışmamızda hastaların enfeksiyon ve 1 ay sonraki kontrol dönemindeki ilaç düzeyleri karşılaştırılmıştır. VPA, glukoronidizasyon, mitokondrideki beta oksidasyon, (her ikisi toplam % 40-50), sitokrom P450 aracılı oksidasyon ile metabolize olmaktadır. GABA düzeyinin artmasının yanı sıra voltaj kapılı sodyum, potasyum, kalsiyum kanallarını bloke ederek antiepileptik aktvitesini göstermektedir. VPA yüksek oranda serum proteinlerine özellikle de albumine bağlandığından, plazma albumin düşüklüğü çok önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle tüm hastalardan albümin değerleri alınarak, normal sınırlarda olduğu teyid edilmiştir. Terapötik etki ve toksisite için serbest formdaki VPA etkilidir. Enfeksiyon döneminde negatif akut faz reaktanı olması sebebiyle hipoalbuminemi olan kişilerde serbest serum VPA düzeyi artacağından toksisite riski de artacaktır (57). Çalışmamızda hastaların VPA düzeyi ortalaması enfeksiyon döneminde daha yüksek olmakla birlikte, enfeksiyon ve kontrol dönemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Literatürde ilaç-ilaç etkileşimleri sonucu plazma AEİ düzeylerinde düşüş sonucu nöbet sıklığında artış olduğunu gösteren yayınlar vardır (90),(91). Çalışmamıza, tekli antiepileptik ilaç alan ve başka bir tedavi almayan hastalar dahil edilmiştir. Park ve ark. (90), 2012 yılında VPA tedavisi alan hastaların enfeksiyon döneminde karbapenem antibiyoterapisi sonrası ilaç düzeyleri bakılmıştır. Karbapenem tedavisi altında olan hastaların plazma VPA düzeylerinde anlamlı düşüş görülmesi ilaç etkileşimleri sebebiyle olduğu düşünülmüştür Ancak bu çalışmada iki ilaç kullanımı söz konusu olduğundan sadece enfeksiyonun ilaç düzeyine olan etkisi değerlendirilememektedir. Fudio ve ark. (91), 2006 yılında VPA tedavisi altında

geçirdiği pnömoni sebebiyle meronem tedavisi alan hastalarda yaptıkları çalışmada anlamlı derecede düşük VPA serum düzeyleri görölmüş ve bunun sebebinin ilaç etkileşimi olduğu belirtilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı, özellikle antibiyotik tedavisi alması gereken hastalar çalışmamıza dahil edilememiştir. Yalnızca enfeksiyonun oluşturduğu etkinin görölməsi hedeflenmiştir. Bu nedenle, çalışma kapsamına üst solunum yolu enfeksiyonları alınmıştır. VPA seviyelerinin azalmasından ziyade artmış seviyeleri bununla ilintili olabilir. Bu noktada, VPA ilaç metabolizması da genetik olarak açıklanabilen, kişiye özgü değişiklikler gösterebilir. Özellikle genetik olarak bazı varyasyonlara sahip hastaların ilaç etkinliğinin görölməsi için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (89). Bildiğimiz kadarı ile üst solunum yolu enfeksiyonu döneminde VPA düzeylerini irdeleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle mevcut çalışma enfeksiyonun etkisini göstermek açısından bazal bir çalışma niteliğindedir.

KBZ voltaj kapılı sodyum kanal blokeri olarak etki eder. Plazmada α 1-asit glikoproteinine bağlanır. Alfa 1-asit glikoproteinine bağlanma, yanık gibi travmatik olaylar, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıkları gibi fizyolojik stres sonrası artar. Alfa-1 asit glikoproteinine bağlanmanın artmış olması, bağlanmamış ilaç konsantrasyonlarını arttırmadan toplam karbamazepin ve karbamazepin 10,11-epoksit konsantrasyonlarını artırabilir. KBZ' nin yaklaşık % 65-85'i, aktif metaboliti 10,11-epoksitin % 30-60'ı albumine bağlanmaktadır. Hipoalbuminemi durumunda ilacın bağlanması azalacağından serbest ilaç konsantrasyonu artarak total ilaç dozunda değişikliğe sebep olabilir. Sitokrom P450 ve özellikle CYP3A4 sistemi ile metabolize edilir (53). Makrolid antibiyotikler gibi CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında doz değişimi gerçekleşmektedir (92). Klaritromisin gibi antibiyotikler metabolizmasını inhibe ederek ilaç düzeyini değiştirirler (93) KBZ öncelikle faz I sitokrom P-450 reaksiyonuna uğrar. KBZ doz bağımlı eliminasyon farmakokinetiği gösterir. Doz artışı olması kararlı durum toplam konsantrasyonunda orantılı bir artışa neden olmaz. Otoindüksiyona sahiptir. Kendisini yıkan enzimleri indükleyerek inaktivasyonunu hızlandırır. İlacın klirensini artırır. CYP3A4/16 vey CYP3A5 gibi belirli varyantlar metabolizmadan klirensini etkilemektedirler. Bazı alleller, sodyum kanal varyantlarının da KBZ'de ilaç direnciyle yakından ilişkili önemli farmakogenetik varyantlardır (94). KBZ tedavisi alan hastaların da

enfeksiyon ve kontrol dönemlerindeki ilaç düzeyleri karşılaştırıldı. Hastaların KBZ düzeyi ortalaması enfeksiyon döneminde daha düşük olmakla birlikte enfeksiyon ve kontrol dönemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Aslında gerek VPA'da gerek ise KBZ'de ilaç düzeylerini etkileyen etmenlerden başka diğer ilaçlar, tedavi dozu, yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, otomatik indüksiyon, VPA ve KBZ'in genetik varyasyonları sorumlu tutulmak ile birlikte, enfeksiyon esnasında etkileşime dair bir çalışma bildiğimiz kadarı ile bulunmamaktadır (53). İlaç-ilaç etkileşimleri sonucu ilaç dozlarının değişmesiyle ilgili literatürde çok sayıda yayın mevcuttur (92). Bizim bu çalışmadaki amacımız, enfeksiyon döneminde plazma ilaç düzeylerindeki değişimlere dikkat çekerek epileptogenez etiyojisine katkıda bulunmaktır. İlaç etkileşimleri olmaması için tekli AEİ kullanan hastalar çalışmaya alınmıştır. Bunun sebebi VPA enzim inhisiyonu yaparken, KBZ 'in enzim indüktörü olması sebebiyle enfeksiyon sebebiyle oluşabilecek plazma proteinlerindeki değişimlerden ve mikrozomal enzim inhibisyonundan farklı şekilde etkilenmeleri olabilir. Plazma albumin seviyesindeki değişimlerin çalışmaya yansımaması için hipoalbuminemi olan hiçbir hasta çalışmaya alınmamıştır. Ancak bir diğer plazma proteini olan α 1-asit glikoprotein seviyesi çalışmamızda ölçülemedi. Bu sebeple de plazma AİE seviyelerine olan etkileri bilinmemektedir.

Semmlack ve ark. (85), 2016 yılında 81 enfeksiyonu olup da status epileptikusla (SE) takip edilen hastanın kontrollere kıyasla daha şiddetli ve sık nöbet geçirdiğinin gösterdi. SE başlangıcında enfeksiyonu olan hastaların serum CRP, beyaz küre seviyeleri, enfeksiyon olmayan hastalarla kıyaslandığında anlamlı derecede daha yüksekti. Bu da enfeksiyonların SE'nin sistemik inflamatuvar yanıtına olan katkısının altını çiziyordu. SE sırasında akut faz proteinlerinin serum düzeylerindeki değişiklikler ve akut faz proteinleri ile SE'nin seyri ve sonuçları arasındaki korelasyon, SE ile sistemik inflamasyon veya enfeksiyonlar arasında iki yönlü bir etkiye işaret etmekteydi. Enfeksiyonlar veya neden olduğu sistemik ve lokal enflamasyon , SE sırasında biriken eksitator nörotransmitterlerin sitotoksik etkileri, kalıcı epileptik aktiviteye katkıda bulunabilir. SE ile indüklenen sistemik inflamatuvar reaksiyonlar, dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinin, interlökinlerin serum konsantrasyonlarının artması ve KBB'nin bozulması ile sonuçlanır. Enfeksiyonlar ve

epileptogenez arasındaki ilişki, SSS' de artan sitokin salınımının glia hücrelerinden nöroaktif moleküllerin, endotelden nitrik oksit, glutamat sentezini uyarır. Özetle enfeksiyonu olan hastalarda sitokin salınımıyla da doğru orantılı olarak nöbet geçirme sıklığı ve şiddetinde artış olmuş ve enfeksiyonu olan hastaların plazma beyaz küre, CRP değerleri, enfeksiyonu olmayan hastalarla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (85). Sutterve ark. (95), 2011 yılında yaptığı status epileptikus ve enfeksiyonu olan hastaların plazma beyaz küre ve CRP değerlerinde enfeksiyonu olmayan hastalara kıyasla anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda epilepsi tanısıyla takipli üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların enfeksiyon döneminde bakılan serum beyaz küre ($p=0,001$), CRP ($p=0,000$), sedimentasyon ($p=0,000$) değerlerinin ortalamalarının kontrol döneminde kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). Bu sonuç enfeksiyon döneminde akut faz reaktanlarında yükselme olacağından dolayı literatüre katkı sağlamaktadır.

Lökositoz sıklıkla inflamatuvar yanıtın bir belirtisidir. Fiziksel ve duygusal stres sonucu da ortaya çıkabilir; sadece nöbetler değil, aynı zamanda aşırı efor, anksiyete, anestezi ve epinefrin uygulaması sonucu da görülebilir. Epileptogenezle ilişkili lökositozun patofizyolojisi yüksek düzeyde katekolamin sebebiyle gerçekleşen beyaz kürelerin perifere doğru kaçmasıdır. CRP, enfeksiyon ve travma gibi inflamatuvar olaylarda artan bir akut faz plazma proteindir. Hastalık aktivitesini göstermede kullanılmaktadır (96). Bizim çalışmamızda da hastaların enfeksiyon ve bir ay sonraki kontrol dönemlerinde serum beyaz küre, CRP, sedimentasyon değerleri bakılmış. Hatta başka verilerle de karşılaştırılmıştır. Hastaların enfeksiyon döneminde bakılan IL-17A ve IL-23 değerleriyle serum beyaz küre, CRP, sedimentasyon değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Sohn ve ark. (96), 2016 yılında yaptığı çalışmada 146 nöbet geçiren ve aynı zamanda enfeksiyonu olan hastaların serum CRP ve beyaz küre değerlerinde enfeksiyonu olmayanlara kıyasla anlamlı yükseklik olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada nöbet geçirmenin kendisinde plazma beyaz küre seviyelerinde anlamlı artış yapması sebebiyle lökositozun kaynağının enfeksiyon olup olmadığından emin olunamamıştır. Lökositoz ve CRP'deki artışın her biri farklı spesifik mekanizmalar yoluyla nöbetler sırasında gelişebileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda enfeksiyon döneminde hastaların

bakılan IL-17A değerleriyle, kan beyaz küre değerleri arasında ilişkiyi saptamak için yapılan Spearman's Korelasyon analizinde pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($r=0,297$; $p=0,038$). Enfeksiyon döneminde plazma sitokin artışı olması ve dolayısıyla özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarında serum IL-17A seviyelerinin yükselmesi; enfeksiyonlarda serum beyaz küre değerlerinde yükselme görülmesi sebebiyle önemlidir.

Ancak enfeksiyon döneminde bakılan serum IL-17A ile serum CRP ve sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca, enfeksiyon döneminde bakılan serum IL-23 seviyeleri ile serum beyaz küre, CRP ve sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir ($p>0,05$). Bu faktörler arasında anlamlı ilişki görülmemesi hastaların enfeksiyon dönemlerinde nöbet geçirmemeleri sebebiyle sitokin fırtınası gerekleşmemesive bu sebeple de istenen kadar yüksek düzeylerde laboratuvar verileri elde edilememiş olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmaya alınan kırkdokuz hastanın enfeksiyon ve kontrol döneminde EEG 'leri çekilerek sonuçları değerlendirildi. Bir hasta kontrol döneminde EEG ektirmek istemediği için çekilemedi. Enfeksiyon döneminde EEG çekilen 24 hastanın EEG bulguları epileptiform anomali ile uyumlu iken, 24 hastanın normal olduğu görüldü. Hastaların kontrol döneminde çekilen EEG bulguları 20'sinin sonucu epileptiform anomali ile uyumlu iken, 28 inin EEG bulgularının normal olduğu görüldü. EEG bulguları açısından enfeksiyon ve kontrol dönemi kıyaslandığında bozuk EEG bulguları olan hasta sayısının enfeksiyon döneminde az bir farkla daha fazla sayıda olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ekstrand ve ark. (97), 2010 yılında H1N1 pandemisi olan hastaların nörolojik komplikasyonları araştıran bir çalışmada 11 hastanın 8 inde anormal EEG bulguları olduğu grlmş. Mevsimsel influenza enfeksiyonuyla karşılaştırınca EEG 'sinde epileptiform anomali olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu grlmş. Mevsimsel influzanın, çocuklarda düşük oranda nörolojik komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada influenza ile artan nörolojik komplikasyonları epileptiform EEG bulguları ile de desteklenmektedir. İnfluenza enfeksiyonundaki nörolojik komplikasyonların etiyolojisi belirsizdir ve bazı yazarlar otoimmünitenin sorumlu olduğunu düşünmektedir (97). Sweetman ve

ark. (98) 2005 yılında RSV virüsü ile enfekte üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan 12 hastanın yedisinin nöbet geçirdiği görülürken sadece dört hastada epileptiform EEG bulgularına rastlanmış ve nöbetlerin RSV bronşiyolitinin bir komplikasyonu olarak düşünülmüştür. RSV, sitokinler, araşidonik asit, interlökinler ve trombosit aktive edici faktör dahil olmak üzere birkaç humoral mediyatörün sentezinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca RSV nonkolinerjik inhibitör yolakta inhibisyon yaparak nöral kontrol mekanizmalarının ve nöral ileti yolların bozulmasına neden olabilir. Akut orta kulak iltihabı sırasında orta kulak mukozasındaki inflamasyondan sorumlu temel virüs olduğundan, kranial sinirlerin doğrudan viral enfeksiyonunun sonucu etkilendiği de düşünülmektedir. Bu gibi mekanizmalar sonucu viral enfeksiyon sonrasında hastalarda nöbet geliştiği ve anormal EEG bulguları görülebilmektedir (98). Bizim çalışmamızda anlamlı bir sonuç elde edilememesi hasta sayısının yetersiz olması ve enfeksiyon anında epileptik nöbet geçiren hastaların çalışmaya alınmaması sebebi ile açıklanabilir.

Antiepileptik tedavi altındaki hastalar geçirdikleri nöbet tipine göre fokal ve jeneralize olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların nöbet tipleriyle kan IL-17A ve IL-23 düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Her iki nöbet tipiyle IL-17A ve IL-23 düzeylerinin enfeksiyon ve kontrol dönemleri arasında anlamlı bir ilişki bulunup bulunmadığını belirlemek amacıyla yapılan Spearman's Korelasyon analizi gerçekleştirildi. Faktörler arasında anlamlı bir değer saptanmadı ($p>0,05$). Mao ve ark. (39), 2013 yılında, 70 epilepsi hastasının, kontrollere kıyasla interiktal plazma IL-17A düzeylerinde anlamlı artış olduğunu göstermiştir. Farklı epilepsi türleriyle kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Wang ve ark. (9) 2015 yılında 519 IJE hastanın yer aldığı retrospektif bir çalışmada interiktal IL-17A plazma ve BOS düzeyleri yüksek olarak ölçülmüş. Farklı epilepsi türleriyle plazma IL-17A seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunup bulunmadığını belirlemek amacıyla yapılan Spearman's Korelasyon analizi gerçekleştirilmiş ve faktörler arasında fark görülmemiştir ($p>0,05$). Literatürdeki çalışmalarla aynı sonuca çalışmamızda da varılmış olması literatüre ayrıca katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklarımız mevcut idi. Öncelikle, ilaç düzeylerinin hastanın kullandığı, antiepileptik, antiviral, immünmodülatör tedavi, steroid tedavisi gibi diğer ilaç-ilaç etkileşiminden kaçınmak adına VPA veya KBZ haricinde ilaç alan

hastalardan oluşmamıştı. Belki de bu nedenden dolayı enfeksiyon döneminde nöbeti tetiklenen hastamız olmamıştır. İkinci olarak, enfeksiyon ve bir ay sonraki kontrol dönemine odaklandığından dolayı, hastalarımızın VPA veya KBZ tedavisi almadan önceki IL-17A ve IL-23'ün bazal değerleri mevcut değildi. Bu değerlerimiz de olsa idi, VPA ile ne kadar baskılandığını daha iyi ifade edebilirdik. Üçüncü olarak çalışma grubumuzdaki hasta sayısının kısıtlı olması ve kontrol grubunun alınmaması kısıtlılık oluşturmaktadır. Ancak bir ay sonraki enfeksiyon bulgularının olmadığı dönemdeki interlökin düzeyleri hastalık grubunun kendi içindeki kontrolü olarak değerlendirilebilir. Dördüncü olarak, ikili veya çoklu antiepileptik alan hastalar ilaç-ilaç etkileşimi çekincesi açısından, ve tüm kullandıkları antiepileptiklerin ilaç düzeyi ölçülemediği için çalışmaya dahil edilmemiştir. Özellikle bu gruptaki hastaların enfeksiyon ile tetiklenen nöbetleri olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız hastaların enfeksiyon dönemiyle 1 ay sonraki kontrol döneminde bakılan IL-17A ve IL-23 düzeyleri arasında korelasyon nedeni ile, interlökinlerin epileptogenezle olan ilişkisine açıklık getirmektedir. Enfeksiyon döneminde hastaların bakılan serum IL-17A değerleriyle kan beyaz küre değerleri arasında pozitif korelasyon olması nöbetlerin nöroinflamatuvar süreçlerle ilişkisini doğrular niteliktedir. Öte yandan çalışmamız, VPA veya KBZ kullanan idiyopatik epilepsili hastaların, üst solunum yolu enfeksiyonu ve bir ay sonraki kontrol döneminde serum AEİ düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını ortaya koymuştur.

Ayrıca hastaların aynı dönemlerde çekilen EEG'lerinde de anlamlı değişiklikler görülmemiştir. Sonuçta, üst solunum yolu gibi hafif enfeksiyonların VPA ve KBZ ilaçlarının kan düzeyini değiştirmedeği görülmüştür. Çalışma grubundaki hastaların hiç birinin mevcut üst solunum yolu enfeksiyonu esnasında nöbetinin tetiklenmediği görülmüştür. İlaç düzeylerinin değişmemiş olması bunun nedeni olabilir. Ancak, gerek enfeksiyon, gerekse antiepileptik ilaçlar interlökin düzeylerini etkilemektedir.

Enfeksiyon esnasında interlökin düzeylerinin beklenen oranda yüksek olmaması, hastaların antiepileptik tedavi altında olmalarına da bağlı olabilir. Kontrol grubunun alındığı veya antiepileptik ilaç başlamadan önce de, interlökin düzeyi çalışılmış olan, enfeksiyon, antiepileptik ilaç düzeyi, inflamasyon ilişkisini konu alan yeni çalışmalar, bu konuya açıklık getirecektir.

Bilgimiz dahilinde, enfeksiyon ve ilaç düzeyleri alanında yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız, bu özelliği ile yeni çalışmalar açısından bazal bir nitelik taşımaktadır.



6. SONUÇLAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Polikliniği'nde idiyopatik epilepsi tanısı ile izlenmekte olan, AEİ olarak VPA ya da KBZ kullanan, 8.08.2017-03.05.2018 tarihleri arasında, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran 2-18 yaş arasında, 49 hasta çalışmaya alındı. İdiyopatik epilepsi tanısıyla izlenen 49 hastanın 25'i (%51) kız, 24'ü (%49) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 11 ± 3 , 1 yıl (6-17yaş) idi. Hastaların vücut ağırlığı ortalamalarının $39,2\pm 16,3$ kg (18-84kg) olduğu görüldü. Hastaların 31'i (n=31/49,%63,3) anti epileptik VPA tedavisi alırken, 18'i (n=18/49,%36,7) KBZ kullanmaktaydı. VPA tedavisi alan hastaların tedavi süresi ortalaması $42,0\pm 33,9$ ay idi. KBZ tedavisi alan hastaların tedavi süresi ortalaması $28,0\pm 24,2$ ay idi.

Vakalar, 2017 tarihli ILAE epilepsi sınıflaması göz önüne alınarak epilepsi tiplerine göre fokal ve jeneralize olarak iki gruba ayrıldılar. Çalışmaya alınan 49 vakanın nöbet tipi 18'inde (%36,7) fokal, 31'inde (%63,1) jeneralizeydi. Tüm hastalar etiyolojik olarak idiyopatik sınıftan seçilmişti. Parsiyel nöbet hastalarının dokuzu (%18,5) basit parsiyel, altısı (%12,2) kompleks parsiyel, üçü (%6,1) sekonder jeneralize karakterindeydi. Jeneralize nöbet geçiren hastaların (n=28) hepsi jeneralize tonik-klonik grubundaydı.

Amacımız, hastaların ÜSYE dönemindeki değişikliklerin, serum IL17-A ve IL-23 düzeylerine ve AEİ düzeylerine, EEG'lerine olan etkilerinin değerlendirilmesi idi. Vakalarda, ÜSYE döneminde ve bir ay sonra tamamen sağlıklı oldukları dönemde serum VPA, KBZ, IL-17A, IL-23, hemogram, ALT, kreatinin, albümin, sedimentasyon, CRP düzeyleri ölçüldü. Serum örneklerinin alındığı günlerde eş zamanlı EEG incelemeleri yapıldı.

1. VPA kullanan (n=31) ve KBZ kullanan (n=18) hastaların enfeksiyon döneminde ve bir ay sonra serum AEİ düzeyleri değerlendirildi. Hastaların enfeksiyon döneminde bakılan serum VPA ve KBZ düzeyleri ile bir ay sonra tamamen sağlıklı olduğu kontrol döneminde bakılan ilaç düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). İlaç düzeyleri normal aralıkta olan hastalar ayrıca değerlendirildi. VPA kullanan (n=22) hastanın her iki dönemde ilaç düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir farklılık tespit edildi ($p=0,026$). KBZ ($n=14$) kullanan hastaların her iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Çalışmamız, VPA veya KBZ kullanan idiyopatik epilepsili hastaların, üst solunum yolu enfeksiyonu ve bir ay sonraki kontrol döneminde serum AEİ düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını ortaya koymuştur. Çalışma grubundaki hastaların hiçbirinin mevcut üst solunum yolu enfeksiyonu esnasında nöbetinin tetiklenmediği görülmüştür. İlaç düzeylerinin değişmemiş olması bunun nedeni olabilir.

2. Hastaların, ($n=49$) enfeksiyon döneminde ve bir ay sonra serum IL-17A ve IL-23 düzeylerinde değişiklik olup olmadığı değerlendirildi. VPA kullanan hastaların enfeksiyon dönemindeki serum IL-17A ve IL-23 düzeyleri bir ay sonraki kontrol döneminde bakılana kıyasla yüksek olmakla birlikte anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). KBZ kullanan hastaların enfeksiyon ve bir ay sonraki kontrol döneminde bakılan IL-17A düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Hastaların enfeksiyonve kontrol döneminde bakılan IL-23 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,039$).
3. Hastaların ($n=49$) enfeksiyon döneminde ve bir ay sonra çekilen EEG'leri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).
4. Hastaların, ILAE 2017 sınıflamasına göre nöbet tiplerine göre fokal, jeneralize ve nedeni bilinmeyen olarak üç gruba ayrılması planlandı. Ancak hastaların hepsinin etiolojisinin idiyopatik olması nedeniyle iki gruba ayrılarak fokal ve jeneralize olarak sınıflandırıldılar. Hastaların, nöbet semiyolojisiyle serum IL-17A ve IL-23 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Bu sonuç, çalışmaya katılan vakaların plazma IL düzeyleri bakıldığında interiktal ya da postiktal dönemlerde olmamaları ve/ ya da aktif nöbet geçirmemeleri nedeniyle açıklanabilir.
5. Hastaların ($n=49$) enfeksiyon ve bir ay sonraki kontrol döneminde bakılan serum IL-17A, IL-23 ve CRP, beyaz küre sayısı ve sedimentasyon değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Enfeksiyon döneminde, serum IL-17A değerleriyle kan beyaz küre değerleri arasında pozitif korelasyon

olduğu görüldü. Enfeksiyon döneminde serum IL-17A değerleriyle kan beyaz küre değerleri arasında pozitif korelasyon olması nöbetlerin nöroinflamatuvar süreçlerle ilişkisini doğrular niteliktedir ($r=0,297$; $p=0,038$). Enfeksiyon ve kontrol döneminde bakılan IL-17A ve IL-23 ile CRP ve sedimentasyon değerleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi.

6. Çalışmaya alınan hastaların tümünün tanı anında ilk çekilen EEG'si epileptiform anomali ile uyumluydu. Hastaların 21 tanesinin EEG'si fokal, 28 tanesinin EEG'si jeneralize epileptiform anomali ile uyumluydu. Hastaların ($n=49$) enfeksiyon ve bir ay sonraki kontrol döneminde EEGleri çekilerek sonuçları değerlendirildi. Enfeksiyon döneminde EEG çekilen hastalardan 24'ünde epileptiform anomali görülürken, 24 hastanın normal olduğu görüldü. Hastaların bir ay sonraki kontrol döneminde çekilen EEG bulgularının 20'sinde epileptiform anomali görülürken, 28 inin EEG bulgularının normal olduğu görüldü. EEG bulguları açısından enfeksiyon ve kontrol dönemi kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinin ($n=0$) enfeksiyon döneminde ve bir ay sonra başvurusunda nöbet geçirmediği kaydedildi. Çalışma grubundaki hastaların hiçbirinin mevcut üst solunum yolu enfeksiyonu esnasında nöbetinin tetiklenmediği görülmüştür. Bu sebeple hastaların EEG bulgularında anlamlı bir farklılık görülmemiş olabilir.
7. İdiyopatik epilepsi ($n=49$) tanısıyla izlenen hastaların serum IL değerleri arasında anlamlı bir ilişki değerlendirildi. ÜSYE döneminde bakılan serum IL-23 ile IL-17A grupları arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r=,308$; $p=0,033$). Bir ay sonraki kontrol döneminde bakılan IL-23 ile IL-17A grupları arasında da pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r=0,559$; $p=0,00$). Çalışmamız, hastaların enfeksiyon dönemiyle bir ay sonraki kontrol döneminde bakılan IL-17A ve IL-23 düzeyleri arasında belirlediğimiz korelasyon nedeni ile, interlökinlerin epileptogenezle olan ilişkisine açıklık getirmektedir
8. Öncesinde ilaçlarını düzenli kullandığını ifade eden, serum AEİ değerleri rutin sınırların altında kalan hastalar çıkartılarak, geride kalan hastaların

VPA (n=22) ve KBZ(n=14) hastaların ilaç düzeyleriyle interlökin değerleri ile ilişkileri değerlendirildi. Enfeksiyon döneminde VPA düzeyi ile IL-23 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0,05$). Ancak aynı dönemde IL-17A arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardı ($r=0,528$; $p=0,024$) Bir ay sonraki kontrolde ise VPA düzeyi ile IL-17A ve IL-23 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$). Her iki dönemde de KBZ düzeyi ile IL-17A ve IL-23 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0,05$).



7. ÖNERİLER

Bu çalışmadan çıkan sonuçlar, VPA ya da KBZ kullanan idiyopatik epilepsili hastaların, üst solunum yolu enfeksiyonu ve bir ay sonraki kontrol döneminde serum AEİ düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca, hastaların aynı dönemlerde çekilen EEG'lerinde de anlamlı değişiklik görülmemiştir. Sonuçta, üst solunum yolu enfeksiyonu gibi hafif enfeksiyonların VPA ve KBZ ilaçlarının kan düzeyini değiştirmediği görülmüştür. Çalışma grubundaki hastaların hiçbirinin mevcut üst solunum yolu enfeksiyonu esnasında nöbetinin tetiklenmediği görülmüştür. İlaç düzeylerinin değişmemiş olması bunun nedeni olabilir. Ancak, gerek enfeksiyon, gerekse antiepileptik ilaçlar interlökin düzeylerini etkilemektedir. Enfeksiyon esnasında interlökin düzeylerinin beklenen oranda yüksek olmaması, hastaların antiepileptik tedavi altında olmalarına bağlı olabilir. Kontrol grubunun alındığı ya da antiepileptik ilaç başlamadan önce de interlökin düzeyi çalışılmış olan, enfeksiyon, antiepileptik ilaç düzeyi, inflamasyon ilişkisini konu alan yeni çalışmalar, bu konuya açıklık getirecektir. Enfeksiyon ve ilaç düzeyleri alanında yapılmış çalışmaya rastlamadık. Araştırmamız, bu özelliği ile yeni çalışmalara ışık tutabilir.

8. YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Beydoun A, D'Souza J. Treatment of idiopathic generalized epilepsy - a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Jun;13(9):1283-98.
2. Benbadis SR, Tatum WO 4th, Gieron M. Idiopathic generalized epilepsy and choice of antiepileptic drugs. *Neurology* 2003;61(12):1793-5.
3. Dörtcan N, Tekin Güveli B, Demirblek V. Çocukluğun idiyopatik parsiyel epilepsileri. *Epilepsi* 2014; 20 (Ek 1):6-12.
4. Koturoğlu G. Çocuklarda Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları. *Journal of Pediatric Research*. 2015;2(2):62-5.
5. Amatyia N, Garg AV, Gaffen SL. IL-17 Signaling: The Yin and the Yang. *Trends Immunol* 2017;38(5):310-22
6. Das S, Khader S. Yin and yang of interleukin-17 in host immunity to infection. *F1000Res* 2017;6:741.
7. Yüksek N. Sitokrom p450 Enzim Sistemi ve İlaç Etkileşimleri. 35.Ulusal Psikiyatri Kongresi; 6-12 Eylül 1999; Trabzon, Türkiye.
8. Rahman MT, Ghosh C, Hossain M, Linfield D, Rezaee F, Janigro D, et al. IFN- γ , IL-17A, or zonulin rapidly increase the permeability of the blood-brain and small intestinal epithelial barriers: Relevance for neuro-inflammatory diseases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Dec 9;507(1-4):274-279.
9. Wang Y, Wang D, Guo D. Interictal cytokine levels were correlated to seizure severity of epileptic patients: a retrospective study on 1218 epileptic patients. *J Transl Med*. 2015; 1;13:378.
10. Duvallet E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier MC. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med* 2011;43(7):503-11.
11. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003;421(6924):744-8.
12. He JJ, Li S, Shu HF, Yu SX, Liu SY, Yin Q, et al. The interleukin 17 system in cortical lesions in focal cortical dysplasias. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013;72(2):152-63
13. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshe SL, Hauser WA. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time

- of their first unprovoked seizure. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2000;48(2):140-7.
14. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P. Epileptic seizures and epilepsy: definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46 (4): 470-2.
 15. Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin* 2016;34(4):837-847
 16. Hauser, W. Allen, Hesdorffer, Dale C and Epilepsy Foundation of America *Epilepsy: frequency, causes, and consequences*. Epilepsy Foundation of America; New York, NY: Demos, Landover, MD, 1990.
 17. Rogathe JJ, Todd J, Hunter E, Walker R, Ngugi A, Newton C, et al. Growth parameters and childhood epilepsy in Hai District, Tanzania: a community-based study. *Epilepsy Res* 2014;108(8):1444-50.
 18. Bertoli S, Cardinali S, Veggiotti P, Trentani C, Testolin G, Tagliabue A. Evaluation of nutritional status in children with refractory epilepsy. *Nutr J* 2006;5:14.
 19. Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;14 Suppl 1:16-25.
 20. Bhalla D, Godet B, Druet-Cabanac M, Preux PM. Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(6):861-76.
 21. Falip M, Salas-Puig X, Cara C. Causes of CNS inflammation and potential targets for anticonvulsants. *CNS Drugs.* 2013;27(8):611-23.
 22. Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(7):600-9.
 23. Manni ML, Robinson KM, Alcorn JF. A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection. *Expert Rev Respir Med.* 2014; 8(1): 25-42.
 24. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics--past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev.* 2011;21(3):325-32.

25. Mullen SA, Carvill GL, Bellows S, Bayly MA, Trucks H, Lal D, et al. Copy number variants are frequent in genetic generalized epilepsy with intellectual disability. *Neurology*.2013;22;81(17):1507-14.
26. Fritschy JM. Epilepsy, E/I Balance and GABA(A) Receptor Plasticity. *Front Mol Neurosci*. 2008;28;1:5.
27. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;1;5(6).
28. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):797-803.
29. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res*. 2009;85(1):31-45.
30. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia*. 1968;10:Suppl: 14-21.
31. Angeles DK. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501
32. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
33. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
34. Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803
35. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.*Epilepsia*. 2017;58(4):522-530.
36. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:10-4.

37. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies: a review and modern approach. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:1-6.
38. Sinha S, Patil SA, Jayalekshmy V, Satishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? *Epilepsy Res.* 2008;82(2-3):171-6.
39. Mao LY, Ding J, Peng WF, Ma Y, Zhang YH et al. Interictal interleukin-17A levels are elevated and correlate with seizure severity of epilepsy patients. *Epilepsia.* 2013;54(9):e142-5.
40. Verrotti A, D'Alonzo R, Rinaldi VE, Casciato S, D'Aniello A, Di Gennaro G. Childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes: anarrative review analysis. *World J Pediatr.* 2017;13(2):106-111.
41. Gelisse P, Wolf P, Inuoa Y, Oguni H. Juvenil Absance Epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 4th ed. London: John Libbey Eurotext; 2005. p. 329-40.
42. Genton P, Thomas P, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Medina MT, Salas-Puig J. Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;28Suppl 1:S8-14.
43. Dervent A, Gökyiğit A. Çocukluk ve ergenlikte başlayan idiyopatik jeneralize epilepsiler. *Epilepsi.* 2014; 20 (Ek 1):13-22.
44. Wang Y, Wang D, Guo D. Interictal cytokine levels were correlated to seizure severity of epileptic patients: a retrospective study on 1218 epileptic patients. *J Transl Med.* 2015; 1;13:378.
45. Dalla Bernardina B, Sgro V, Fejerman N. Epilepsy with centro-temporal spikes and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 4th ed. London: John Libbey Eurotext; 2005. p. 203-25.
46. Vigevano F, Specchio N, Fejerman N. Idiopathic focal epilepsies. In: Dulac O, Lasseigne M, Sarnat H., editors *Handbook of clinical neurology.* 3 th ed. 111: Elsevier; 2013. p. 591-604.
47. Okanishi T, Maegaki Y, Ohno K, Togari H. Underlying neurologic disorders and recurrence rates of status epilepticus in childhood. *Brain Dev.* 2008; 30(10): 624-8.

48. Specchio N, Trivisano M, Di Ciommo V, Cappelletti S, Masciarelli G, Volkov J, et al. Panayiotopoulos syndrome: a clinical, EEG, and neuropsychological study of 93 consecutive patients. *Epilepsia*. 2010;51(10):2098-107.
49. Ferrie CD, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Fejerman N, et al. Autonomic status epilepticus in Panayiotopoulos syndrome and other childhood and adult epilepsies: a consensus view. *Epilepsia*. 2007;48(6): 1165-72.
50. Covanis A, Ferrie CD, Koutroumanidis M, Oguni H, Panayiotopoulos CP. Panayiotopoulos syndrome and Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. London: John Libbey Eurotext; 2005. p. 227-53.
51. Panayiotopoulos CP. Vomiting as an ictal manifestation of epileptic seizures and syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(11):1448-51.
52. Akdağ, G, Algin, D, Erdinç, O . EPİLEPSİ / EPILEPSY. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 38 (1). Erişim adresi: <http://dergipark.gov.tr/otd/issue/20472/218030>
53. Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. Pediatric neurology principles practise. In: Swaiman KF, Ashwal S, editors. *Antiepileptic drug therapy in children: An Overview*. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2012. p. 811-35.
54. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014 Dec;16(4):409-31.
55. Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic drugs--a review. *Pediatr Ann*. 2015;44(2):e36-42.
56. Attilakos A, Voudris KA, Katsarou E, Prassouli A, Mastroianni S, Garoufi A. Transient decrease in serum albumin concentrations in epileptic children treated with sodium valproate monotherapy. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(3):145-9.
57. Rugino TA, Janvier YM, Baunach JM, Bilat CA. Hypoalbuminemia with valproic acid administration. *Pediatr Neurol*. 2003;29(5):440-4.
58. Drisaldi A, Weeda E, Neyens R, Orvin N, Bonilha L, Campbell Z, et al. Accuracy of Valproic Acid Concentration Correction Based on Serum Albumin. *Neurocrit Care*. 2018;16.

59. Long J, Chang L, Shen Y, Gao WH, Wu YN, Dou HB, et al. Valproic Acid Ameliorates Graft-versus-Host Disease by Downregulating Th1 and Th17 Cells. *J Immunol*. 2015 15;195(4):1849-57.
60. Frikeche J, Simon T, Brissot E, Grégoire M, Gaugler B, Mohty M. Impact of valproic acid on dendritic cells function. *Immunobiology*. 2012;217(7):704-10.
61. Sonmez FM, Serin HM, Alver A, Aliyazicioglu R, Cansu A, Can G, et al. Blood levels of cytokines in children with idiopathic partial and generalized epilepsy. *Seizure*. 2013;22(7):517-21.
62. Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum RM; Pharmacometabolomics Research Network. Pharmacometabolomics: implications for clinical pharmacology and systems pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(2):154-67.
63. Verrotti A, Basciani F, Trotta D, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Effect of anticonvulsant drugs on interleukins-1, -2 and -6 and monocyte chemoattractant protein-1. *Clin Exp Med*. 2001;1(3):133-6.
64. Ahmed RG, El-Gareib AW. Maternal carbamazepine alters fetal neuroendocrine-cytokines axis. *Toxicology*. 2017; 1;382:59-66
65. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011;7(1):31-40.
66. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016; 131(2):211-234.
67. Kirkman NJ, Libbey JE, Wilcox KS, White HS, Fujinami RS. Innate but not adaptive immune responses contribute to behavioral seizures following viral infection. *Epilepsia*. 2010;51(3):454-64.
68. Gao F, Gao Y, Zhang SJ, Zhe X, Meng FL, Qian H, et al. Alteration of plasma cytokines in patients with active epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(6):663-669
69. Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, Painter SL, Comeau MR, et al. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity*. 1995;3(6):811-21.

70. Li H, Chen J, Huang A, Stinson J, Heldens S, Foster J, et al. Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 cytokine family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;18;97(2):773-8.
71. Moynes DM, Vanner SJ, Lomax AE. Participation of interleukin 17A in neuroimmune interactions. *Brain Behav Immun*. 2014;41:1-9
72. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1218-22.
73. El-Behi M, Ciric B, Dai H, Yan Y, Cullimore M, Safavi F, et al. The encephalitogenicity of T(H)17 cells is dependent on IL-1- and IL-23-induced production of the cytokine GM-CSF. *Nat Immunol*. 2011;12(6):568-75.
74. Wang X, Chan CC, Yang M, Deng J, Poon VK, Leung VH, et al. A critical role of IL-17 in modulating the B-cell response during H5N1 influenza virus infection. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(6):462-8.
75. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiol Immunol*. 2018;62(1):1-13.
76. Antalis E, Spathis A, Kottaridi C, Kossyvakis A, Pastellas K, et al. Th17 serum cytokines in relation to laboratory-confirmed respiratory viral infection: A pilot study. *J Med Virol*. 2019 ;2-4.
77. Li C, Yang P, Sun Y, Li T, Wang C, Wang Z, et al. IL-17 response mediates acute lung injury induced by the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Cell Res*. 2012;22(3):528-38.
78. Brown PM, Schneeberger DL, Piedimonte G. Biomarkers of respiratory syncytial virus (RSV) infection: specific neutrophil and cytokine levels provide increased accuracy in predicting disease severity. *Paediatr Respir Rev*. 2015; 16(4):232-40
79. Chamoun MN, Blumenthal A, Sullivan MJ, Schembri MA, Ulett GC. Bacterial pathogenesis and interleukin-17: interconnecting mechanisms of immune regulation, host genetics, and microbial virulence that influence severity of infection. *Crit Rev Microbiol*. 2018;44(4):465-486

80. Li T, Zhang YM, Han D, Hua R, Guo BN, Hu SQ, et al. Involvement of IL-17 in Secondary Brain Injury After a Traumatic Brain Injury in Rats. *Neuromolecular Med.* 2017;19(4):541-554.
81. Morichi S, Urabe T, Morishita N, Takeshita M, Ishida Y, Oana S, et al. Pathological analysis of children with childhood central nervous system infection based on changes in chemokines and interleukin-17 family cytokines in cerebrospinal fluid. *Journal of clinical laboratory analysis.* 2018;32(1): e22162.
82. Higuchi S, Yano A, Takai S, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, et al. Metabolic activation and inflammation reactions involved in carbamazepine-induced liver injury. *Toxicol Sci.* 2012;130(1):4-16.
83. Bhalla D, Godet B, Druet-Cabanac M, Preux PM. Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(6):861-76.
84. Zelano J, Möller F, Dobesberger J, Trinkka E, Kumlien E. Infections in status epilepticus: a retrospective 5-year cohort study. *Seizure.* 2014;23(8):603-6.
85. Semmlack S, Tschudin-Sutter S, Widmer AF, Valença M, Rüegg S, Marsch S, et al. Independent impact of infections on the course and outcome of status epilepticus: a 10-year cohort study. *J Neurol.* 2016;263(7):1303-13
86. Goulden KJ. Effect of febrile illness and its treatment on anticonvulsant levels in children. *CMAJ.* 1986;15;134(12):1337-9.
87. Renton KW, Knickle LC. Regulation of hepatic cytochrome P-450 during infectious disease. *Can J Physiol Pharmacol.* 1990;68(6):777-81
88. Serrano BB, García Sánchez MJ, Otero MJ, Buelga DS, Serrano J, Domínguez-Gil A. Valproate population pharmacokinetics in children. *J Clin Pharm Ther.* 1999; 24(1):73-80.
89. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(4):236-41.
90. Park MK, Lim KS, Kim TE, Han HK, Yi SJ, Shin KH, et al. Reduced valproic acid serum concentrations due to drug interactions with carbapenem antibiotics: overview of 6 cases. *Ther Drug Monit.* 2012;34(5):599-603.

91. Fudio S, Carcas A, Piñana E, Ortega R. Epileptic seizures caused by low valproic acid levels from an interaction with meropenem. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(4):393-6.
92. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. *Continuum (Minneap Minn).* 2016; 22(1Epilepsy):132-56.
93. Gélisse P, Hillaire-Buys D, Halaili E, Jean-Pastor MJ, Vespignan H, Coubes P, Crespel A. Carbamazepine and clarithromycin: a clinically relevant drug interaction. *Rev Neurol.* 2007;163(11):1096-9.
94. Thorn CF, Leckband SG, Kelsoe J, Leeder JS, Müller DJ, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: carbamazepine pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(12):906-10.
95. Sutter R, Tschudin-Sutter S, Grize L, Widmer AF, Marsch S, Rüegg S. Acute phase proteins and white blood cell levels for prediction of infectious complications in status epilepticus. *Crit Care.* 2011;15(6):R274
96. Sohn HS, Kim SK, Lee SY. Inflammatory markers associated with seizures. *Epileptic Disord.* 2016;18(1):51-7.
97. Ekstrand JJ, Herbener A, Rawlings J, Turney B, Ampofo K, Korgenski EK, Bonkowsky JL. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza. *Ann Neurol.* 2010;68(5):762-6
98. Sweetman LL, Ng YT, Butler IJ, Bodensteiner JB. Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. *Pediatr Neurol.* 2005;32(5):307-10.