

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

**İNFAÑTİL SPAZMLI HASTALARDA ADRENOKORTİKOTROPİK
HORMON TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI SERUM SİTOKİN
SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

DR. ESRA TÜRE

TRABZON 2015

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

**İNFAÑTİL SPAZMLI HASTALARDA ADRENOKORTİKOTROPİK
HORMON TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI SERUM SİTOKİN
SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

DR. ESRA TÜRE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali CANSU

TRABZON 2015

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, tezimin hazırlanmasında her türlü bilimsel katkı ve manevi desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ali CANSU'ya, Pediatri Anabilim Dalının tüm değerli hocalarına, tezimin her aşamasında benden ilgi ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Tülay KAMAŞAK'a, tezime maddi destek sağlayan Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine, tezimin çalışılmasında emeği geçen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Neşe KAKLIKKAYA ve asistan arkadaşım Merve CORA'ya, ihtisasım süresince manevi desteklerini esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Sevgi ve emeklerini benden esirgemeyen, destekleriyle her zaman yanımda olan ve beni yüreklendiren çok değerli aileme, yaşamımın her anında olduğu gibi bu zorlu süreçte de destek ve sevgisini esirgemeyen, varlığına ve can yoldaşlığına her zaman şükrettiğim sevgili eşim Mehmet Bircan TÜRE'ye teşekkür ederim...

ÖZET

Giriş ve amaç: İnfantil spazm (İS) süt çocukluğu veya erken çocukluk döneminde görülen, yaşa bağımlı bir epileptik sendromdur. İS'nin klasik triadı spazm şeklinde nöbetler, elektroensefalografide (EEG) hipsaritmi paterni ve psikomotor gerilik ya da duraklamadan oluşmaktadır. İS patofizyolojisi ile ilgili birçok hipotez ileri sürülmüştür. Bunların başında serotonerjik nöronlardaki patoloji nedeniyle beyin sapı disfonksiyonu, beyin sapı ile bir fokal veya yaygın kortikal anormallik arasındaki etkileşim, kortikal-subkortikal anormallikler arasındaki etkileşim ve immünolojik disfonksiyon gelmektedir. Bu çalışmada; İS tanısı alan hastalarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) tedavisi öncesi ve sonrası serum IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17a, IL-23 ve IL-2 düzeylerine bakıldı. Bu sitokin düzeylerinin yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal özellikler, İS tipi, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları ile karşılaştırılması yapılarak, İS patogenezinde rollerinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve metod: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran 1 ay-2 yaş arası 20 İS tanısı alan hasta ve sağlam çocuk polikliniğine başvuran toplam 20 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastalara haftada iki gün olmak üzere toplam 11 doz ACTH tedavisi verildi. Tüm hastalarda tedavi başlangıcında ve tedavi bitiminden bir ay sonra IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-17a, IL-23, TNF-alfa düzeylerine bakıldı.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesi IL-6 düzeyleri ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, IL-6 düzeylerinin tedavi almamış hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p: 0,00). Kriptojenik grupta tedavi ile IL-6 düzeyindeki azalmanın, semptomatik gruba göre anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi (p: 0,044). Hastaların ACTH tedavisi öncesi IL-17A düzeyleri ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, IL-17A düzeylerinin tedavi almamış hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p: 0,002). Sadece kriptojenik gruptaki 13 hasta incelendiğinde ACTH sonrası serum IL-17A düzeylerindeki azalmanın kızlara oranla erkeklerde istatistiksel anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi (p: 0,045). Diğer sitokin düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Yorum: Bu çalışmada İS'li hastalarda ACTH tedavisi ile sitokin düzeylerinde değişiklikler görülebileceği gösterilmiştir. Ancak bu etkilerin İS patogenezi ve tedavisindeki geçerliliğini ve gerçek değerini yorumlayabilmek, immün sisteme modulator etkilerini ölçmek, bulguları kesinleştirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY

Introduction and aim: Infantile spasm (IS) is an age-dependent epileptic syndrome seen in infancy or early childhood. The classic triad consists of spasms, hypsarrhythmia in electroencephalography (EEG) and psychomotor delay/arrest. Various hypotheses have been proposed concerning the pathophysiology of IS. The most important of these are brain stem dysfunction due to pathology in serotonergic neurons, interaction between the brain stem and focal or diffuse cortical abnormalities, interaction between cortical-subcortical abnormalities and immunological dysfunction. The purpose of this study was to compare serum IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17a, IL-23 and IL-2 levels before and after ACTH (adrenocorticotrophic hormone) therapy in patients diagnosed with IS with age, sex, prenatal, natal and postnatal characteristics, type of IS, type of episode, EEG characteristics and cerebral pathology findings and to determine whether these cytokines are involved in the pathogenesis of IS.

Patients and method: Twenty patients aged between 1 month and 2 years presenting to the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Department of Child Health and Diseases and diagnosed with IS and 20 healthy children attending the healthy child clinic were included in the study. Patients received 11 doses of ACTH therapy two days a week. IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-17a, IL-23 and TNF-alpha levels were measured in all patients at the start of and one month after the end of treatment.

Results: Comparison of patients' pre-treatment IL-6 levels and those of the healthy revealed significantly higher IL-6 in the untreated patient group (p: 0,00). A decrease was observed in IL-6 levels after treatment in the cryptogenic group, but levels were higher compared to the symptomatic group (p: 0,044). Comparison of patients' pre-ACTH therapy IL-17A levels and those of the healthy control group revealed significantly higher levels in the untreated patient group (p: 0,002). Examination of the 13 patients in the cryptogenic group revealed a decrease in post-ACTH serum IL-17A levels, which was statistically significantly greater in girls than boys (p: 0,045). No other significant change was observed in other cytokine levels.

Conclusion: This study shows that after ACTH therapy changes may be seen in cytokine levels in patients with IS. However, further comprehensive studies are now needed to be able to comment on the applicability and true value of these effects in the pathogenesis and treatment of IS, to measure their immune system modulator effects and to confirm the findings.

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	i
İNGİLİZCE ÖZET.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNFANTİL SPAZM.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Klinik Bulgular	5
2.1.4. Elektroensefalografi Özellikleri.....	8
2.1.5. Patofizyoloji.....	11
2.1.6. Tanı	16
2.1.7. Sınıflama	16
2.1.8. Ayırıcı Tanı.....	17
İnfantil Spazmla ilişkili Sendromlar	18
2.1.9. Tedavi	19
2.1.10. Prognoz.....	22
2.1.11. Relaps	23
2.1.12. Mortalite	24
2.2.SİTOKİNLER.....	24
2.2.1. Sitokinlerin Sentezi, Salınmaları Ve Kaynak Hücreler.....	24
İnterlökin 1 (IL-1)	26

İnterlökin 2 (IL-2)	27
İnterlökin 6 (IL-6)	28
Tümör Nekrozis Faktör (TNF)	28
İnterlökin 17A (IL-17A)	29
İnterlökin 23 (IL-23)	30
2.2.2. Santral Sinir Sistemi Ve Sitokinler.....	31
2.3. İNFANTİL SPAZM VE SİTOKİNLER	34
3. MATERYAL ve METOD.....	38
3.1. HASTALAR.....	38
3.2. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	39
4. BULGULAR.....	41
4.1. DEMOGRAFİK BİLGİLER.....	41
4.2. ÖZGEÇMİŞ VE SOYGEÇMİŞ.....	41
4.3. ETİYOLOJİ.....	42
4.4. NÖBET ÖZELLİKLERİ	43
4.5. FİZİK VE NÖROLOJİK MUAYENE BULGULARI	43
4.6. LABORATUVAR BULGULARI.....	44
4.6.1. Elektroensefalografi Bulguları.....	44
4.6.2. Serebral Görüntüleme Bulguları.....	44
4.6.3. Diğer Laboratuvar Bulguları.....	44
4.7. TEDAVİYE YANIT VE YAN ETKİLER.....	51
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	62

7. KAYNAKLAR.....	65
-------------------	----



KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ARX	Aristaless-related homeobox
BBT	Bilgisayarlı beyin tomografisi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon (Corticotropin releasing hormone)
CMV	Sitomegalovirüs
EEG	Elektroensefalografi
EİEE	Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati
EME	Erken Miyoklonik Ensefalopati
GABA	Gamma-aminobütirik asit
HİE	Hipoksik İskemik Ensefalopati
IL-1	İnterlökin 1
IL-1 α	İnterlökin 1 α
IL-1 β	İnterlökin 1 β
IL-2	İnterlökin 2
IL-6	İnterlökin 6
IL-1RA	IL1 reseptör antagonisti
IL-17R	İnterlökin 17 reseptörü
İS	İnfantil spazm
LGS	Lennox-Gastaut sendromunu
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF- κ B	Nukleer Faktör kappa B
NK	Doğal Öldürücü Hücreler
NREM	Hızlı göz hareketleri olmayan ("Non-rapid eye movement,")
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
REM	Rapid eye movement
SSS	Santral Sinir Sistemi
TGF- β	Transforming Growth Factor- β
TNF	Tümör Nekrozis Faktör

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1. İnfantil spazmlı hastalarda spazm özellikleri.....	6
Şekil 2. İnteriktal Elektroensefalografi kaydı, tipik hipsaritmi.....	9
Şekil 3. İnteriktal Elektroensefalografi kaydı, modifiye hipsaritmi.....	10
Şekil 4. İktal Elektroensefalografi kaydı, infantil spazm hastasında epileptik spazmlar.....	11
Şekil 5. İktal Elektroensefalografi kaydı, modifiye hipsaritmi.....	11
Şekil 6. İnfantil spazm patogeneğinde gelişimsel desenkronizasyon modeli.....	15
Tablo 1. İnfantil Spazmlı hastalarda etiyolojik nedenler.....	4
Tablo 2. Adrenokortikotropik hormon ve kortikosteroidlerin beyin üzerine etkileri.....	20
Tablo 3. Sitokinlerin sınıflandırılması.....	25
Tablo 4. Prenatal özelliklere göre hasta sayıları.....	41
Tablo 5. Etiyolojiye göre hasta sayıları.....	42
Tablo 6. Spazm başlama yaş aralığına göre hasta sayıları.....	43
Tablo 7. Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sonrası İnterlökin 1 beta değerlerinin bireylere göre değişimi.....	45
Tablo 8. Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sonrası İnterlökin 2 değerlerinin bireylere göre değişimi.....	46
Tablo 9. Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sonrası İnterlökin 6 değerlerinin bireylere göre değişimi.....	47

Tablo 10. Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sağlıklı kontrol grubunda İnterlökin 6 değerlerinin bireylere göre değişimi.....	47
Tablo 11. Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sonrası İnterlökin 17A değerlerinin bireylere göre değişimi.....	48
Tablo 12. Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sağlıklı kontrol grubunda İnterlökin 17A değerlerinin bireylere göre değişimi.....	48
Tablo 13. Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sonrası İnterlökin 23 değerlerinin bireylere göre değişimi.....	49
Tablo 14. Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sonrası Tümör Nekrozis Faktör-alfa değerlerinin bireylere göre değişimi.....	50
Tablo 15. Adrenokortikotropik hormon tedavi yanıtı.....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk dönemi epilepsileri içerisinde oldukça kötü prognoza sahip olan İS; myoklonik nöbetler, hipsaritmik EEG, gelişimsel gerilik ile karakterizedir. Genellikle yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkar. Boyun, gövde ve ekstremiteler kaslarını etkileyen ani fleksiyon ve/veya ekstansiyon hareketleri meydana gelir (1).

Hastalık kriptojenik ve semptomatik olmak üzere iki gruba ayrılır. Kriptojenik grup; İS'ye öncülük eden herhangi bir nörolojik bozukluk veya etyolojik neden saptanamayan hastalar (%10-40), semptomatik grup ise; İS'ye öncülük eden patolojik bir durum veya gösterilebilen hastalık saptananlardan oluşur. Hastalığın başlıca interiktal EEG bulgusu, hipsaritmi olarak adlandırılan yüksek voltajlı, yavaş diken dalga aktivitesidir (2).

Epileptik aktivite sırasında sitokinler, kemokinler, prostaglandinler, toll benzeri reseptörler, nukleer faktör kappa B'nin aktive olmasını sağlayan sinyal transdüksiyon yolları, kompleman faktörleri ve hücre adezyon molekülleri gibi pek çok proinflamatuvar sinyaller hızlı şekilde indüklenir. Sitokinlerin, nöbetlerin ortaya çıkışı, nöronların canlılığı ve hasardan sonra sağ kalımlarını etkilediği, glial proliferasyonu indükledikleri, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırdıkları ve nörogenezisi inhibe ettikleri bilinmektedir (3). Sitokinler; nöron ve glial hücrelerin çoğalması, yaşamı ve ayrılaşmasının düzenlenmesi ile ilişkilidir. Ancak sitokinlerin fizyolojik fonksiyonları homeostazi sağlayabilirken, bunun kontrol dışı ya da aşırı miktarlarda yapılışı ise hasara yol açabilir. Sitokinler nöroendokrin sekresyonlarda (özellikle çoğu hipotalamo-pituiter-adrenal aks üzerinden aktive olan) ve immün sistem üzerinde değişikliklere yol açar (4).

İnfantil spazm patogeneğinde suçlanan stres/ kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) hipotezine göre tüm etiolojilerdeki ortak mekanizma beyindeki stres aktive edici mediatörlerin salınımindaki artıştır (özellikle limbik ve beyin sapı bölgelerinde nöropeptit ve CRH artışı). ACTH'nın CRH sentezini baskılaması da bu hastalarda ACTH tedavisinin etkinliğini açıklamaktadır (5).

Epilepsi-sitokin ilişkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmasına karşın İS patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Sitokinler, nöbet ve İS ilişkisi ile ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu alışmada; İS tanısı alan hastalarda ACTH tedavisi öncesi ve sonrası serum IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17a, IL-23 ve IL-2 düzeylerinin yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal zellikleri, İS tipi, nöbet tipi, EEG zellikleri, serebral patoloji bulguları ile karşılaştırılması ve bu sitokinlerin İS patogenezinde rolü olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfantil Spazm

İnfantil spazm (İS) süt çocukluğu veya erken çocukluk döneminde görülen, yaşa bağımlı bir epileptik sendromdur. Hastalık için fleksiyon spazmları, sustalı çakı nöbetleri, infantil miyoklonik nöbetler gibi farklı isimler de kullanılmaktadır. İlk kez 1841 yılında William West tarafından kendi oğlunda tanımlanmıştır. Bundan yaklaşık yüz yıl sonra Gibbs ve Gibbs interiktal elektroensefalogram (EEG) paterni olan hipsaritmiyi tanımlamışlardır. Sorel ve Dusaucy-Bauloye ise 1958 yılında adrenokortikotropik hormon (ACTH) tedavisi verilen İS'li hastalarda klinik ve EEG bulgularında iyileşme tespit ettiklerini bildirmiştir (2). İS'nin klasik triadı spazm şeklinde nöbetler, hipsaritmi ve psikomotor gerilik ya da duraklamadan oluşmaktadır (1).

İnfantil spazm 150 yıldan fazla zamandır bilinen bir hastalık olmasına rağmen, patogenezinin tam olarak aydınlatılamaması nedeni ile halen birçok tartışmalı yönü vardır (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

İnfantil spazm insidansı bin canlı doğumda 0,05 ile 0,60 arasında değişmekteyken, yaklaşık 3000 canlı doğumda bir olarak tespit edilmiştir (2). Hastalık çoğunlukla iki yaşından önce ortaya çıkar, spazmlar ise genellikle yaşamın ilk 4 ile 8 aylarında ortaya çıkıp, 6. ayda pik yapar (2). Pek çok yayında erkeklerde kızlardan daha fazla görüldüğü bildirilmekle birlikte erkek/kız oranı 1,1/1 ile 2,8/1 arasında değişmektedir (6). Aile hikayesi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Pozitif aile hikayesi hastaların %0 ile %7 arasında değişen bir orana sahiptir (2).

2.1.2. Etiyoloji

İnfantil spazmın epileptojenik mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, altta yatan birçok sebebin hastalığa sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu sebepler genellikle, prenatal, perinatal ve postnatal olarak gruplandırılır (1).

İnfanıl spazm vakalarının %40'ından prenatal nedenler sorumlu tutulmaktadır (7). Bunlar; fokal kortikal displazi, lizensefali, holoprozensefali, hemimegalensefali, kallozal agenezi/Aicardi sendromu gibi santral sinir sistemi anormallikleri, trizomi 21, Miller-Dieker sendromu gibi kromozom anomalileri, tek gen mutasyonları (Aristaless-related homeobox, CDKL5/STK9), tüberoskleroz, nörofibromatozis tip 1, incontinentia pigmenti gibi nörokutanöz sendromlar, toksoplazmozis, kızamıkçık, sitomegalovirüs, herpes simpleks gibi konjenital santral sinir sistemi enfeksiyonları ve nadiren de fenilketonüri, mitokondriyal hastalıklar, nonketotik hiperglisinemi, piridoksin bağımlılığı, sülfid oksidaz eksikliği, Menkes hastalığı, biyotinidaz eksikliği gibi doğuştan metabolizma hastalıklarıdır (1).

Perinatal nedenler, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) (prematürelde periventriküler lökomalazi dahil) ve hipoglisemiyi içerir. Doğum sonrası faktörler ise travmaya sekonder intrakranial kanama, kazanılmış merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, hipoksik-iskemik maruziyet (kardiak arrest, stroke) ve beyin tümörleridir (1).

İnfanıl spazmın ortalama başlangıç yaşının rutin aşılama dönemine rastlamasından dolayı, aşılarla; özellikle difteri boğmaca tetanoz aşısı ile İS arasındaki ilişki üzerinde uzun süredir durulmaktadır. Buna rağmen difteri boğmaca tetanoz aşısı ile İS arasındaki ilişkinin direkt bir ilişkiden çok rastlantısal olduğunu savunanların yanında, aşılama sonrası gelişen İS vakalarının olması aşı ile İS arasında yakın zamansal bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (8).

Tablo 1: infanıl Spazmlı hastalarda etiyojik nedenler

Semptomatik nedenler	%
Beyin malformasyonları ve tüberoskleroz	35
Perinatal hasarlanma	9
Belirlenmemiş pre/perinatal faktörler	19
İntrauterin enfeksiyonlar	2
Semptomatik neonatal hipoglisemi	8
Ailesel veya metabolik nedenler	9
Kriptojenik/idiyopatik	18

2.1.3. Klinik Bulgular

Spazmların Tanımlanması

Epileptik spazm olarak adlandırılan klasik nöbet tipi, aksial kas gruplarının simetrik bilateral ve kısa kontraksiyonları ile karakterizedir. İS'deki kas kontraksiyonlarının tipik özelliği; iki saniyeden daha kısa süren fazik kontraksiyon şeklindeki başlangıç ve bunu izleyen yoğunluğu daha az ancak süresi on saniyeyi bulabilen tonik kontraksiyonlardan oluşmasıdır. Bu nedenle, bu nöbet tipi miyoklonik nöbetten daha uzunken, tonik nöbetten daha kısa sürede gerçekleşir (1).

Nöbetin özelliği, hangi kas gruplarının baskın olarak etkilendiği (fleksör veya ekstansör) ve dağılımı ile ilişkili iken, vücut pozisyonu da sıklıkla spazmların tipini etkilemektedir. Spazmların şiddeti tüm fleksör kasların kuvvetli kontraksiyonundan (sustalı çakı tipi nöbet), abdominal rektus kasındaki minimal kontraksiyona kadar değişkenlik gösterebilir (2).

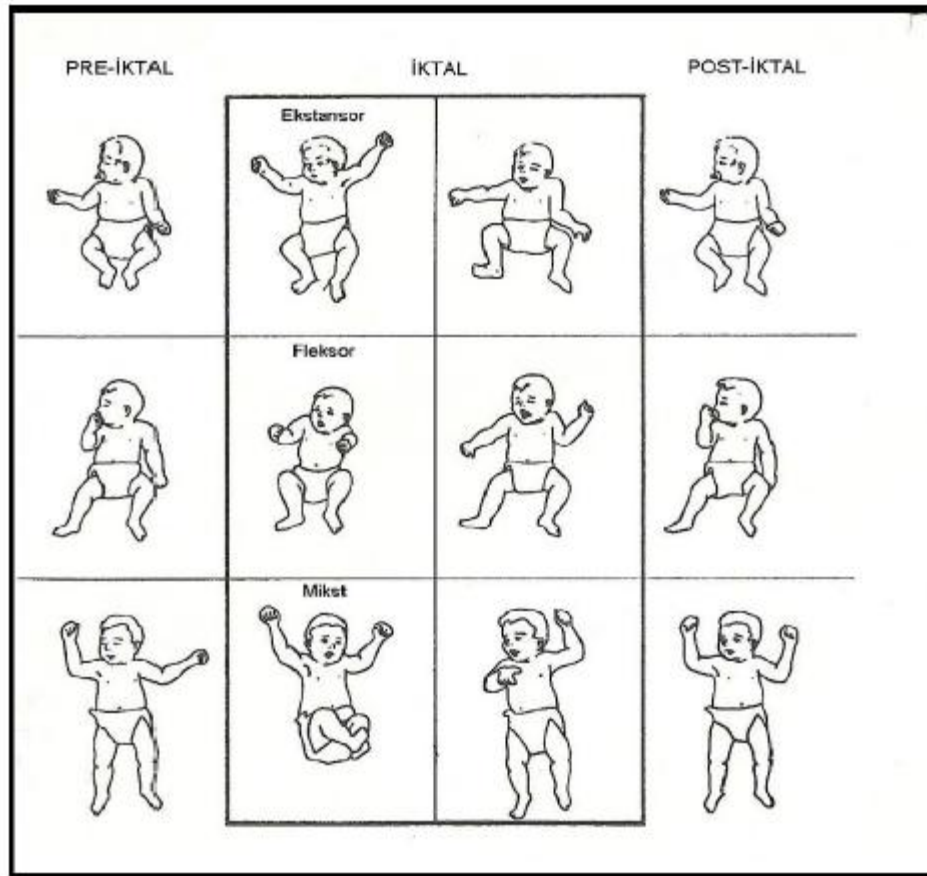
İnfantil spazmda üç farklı motor spazm tipi tanımlanmıştır. Bunlar; fleksör, ekstansör ve her ikisinin bir arada olduğu karışık tip şeklindedir (Şekil 1). İS hastalarının poligrafik video monitörizasyon incelemelerinde en sık görülen spazm tipinin karışık tip olduğu ve bunu sırasıyla fleksör, ekstansör ve asimetric tiplerin izlediğini bildirilmiştir. Motor spazmları izleyen veya bağımsız olarak ortaya çıkan "arrest fenomen" olarak adlandırılan "tepkisizlik" dönemleri de görülebilmektedir. İS hastalarının çoğunda birden fazla nöbet tipi vardır (2). Spazmın fleksör, ekstansör ya da karışık tipte olmasının etiyoloji ya da prognozla ilişkisi yokken, hastaların %5-25'inde görülen asimetric spazmların yapısal beyin anormallikleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1).

Fleksör spazmlar: Baş, gövde ve ekstremitelerin fleksör kaslarının ani kasılması ile oluşur, kollar abdüksiyon veya addüksiyonda olabilir. İS'de başın aniden öne düşmesi, kasılmanın sadece boyun fleksör kaslarında olmasına bağlıdır (9). Fleksör spazmlar hastaların %34-42'sinde görülür (10).

Ekstansör spazmlar: Ekstansör spazmlar ise, ekstansör kasların kısa süreli ve hızlı kontraksiyonları sonucu oluşur. Boyun ve gövdenin ani ekstansiyonu ile

birlikte kolların ve bacakların abdüksiyonu ile karakterizedir. Genellikle tonik nöbetler veya tonik postür ile karıştırılabilir. Hastaların %9-23'ünde görülür (10, 11).

Karışık spazmlar: Hastalarda boyun, gövde ve kollar fleksiyonda iken ayaklar ekstansiyona gelir; ya da daha az olarak, kollar ekstansiyonda, bacaklar fleksiyonda iken boyun ve gövde değişen oranda fleksiyondadır. Karışık spazmlar %42-50 oranı ile en sık görülen spazm türünü oluşturur (9).



Şekil 1: İnfantil spazmlı hastalarda spazm özellikleri (12).

Gözde deviasyon, nistagmus, göz açma ve kapama, pupillada dilatasyon ve göz yaşarması gibi gözle ilgili çeşitli bulgular, siyanoz, solukluk, terleme ve kızarıklık gibi otonomik değişiklikler, hıçkırık, gülümseme, yüz buruşturma, dil ve ağız hareketleri, solunum hızı değişiklikleri ve ağlama, gülme gibi çeşitli sesler çıkarma gibi durumlar motor spazmlara eşlik edebilmektedir (2, 12).

İnfantil spazmlı hastalarda yapılan monitörizasyon çalışmalarında; hastaların nöbet sıklığındaki değişkenliğin birbirini izleyen 24 saatlik dönemlerde belirgin olmadığı görülmüşken, iki haftalık aralıklarla monitörize edildiklerinde belirgin farklılıklar gözlemlenmiştir (2). Hastaların 24 saatlik izlemlerinde, günlük spazm sayıları birkaç ile birkaç yüz arasında değişiklik göstermektedir (1).

Spazmlar uykudan uyanma sırasında veya hemen sonrasında sık görülürken, gece ve gündüz spazm sayıları yaklaşık olarak aynıdır ve tam uykuda nadiren spazm görülür (<%3). Spazmlar beslenme veya fotik stimülasyonla uyarılmamakta ve nadiren de olsa dokunma veya ani yüksek sesle birlikte görülebilmektedir. Hastaların %47 ile %84'ünde küme şeklinde spazmlar bildirilmekte iken tek başına da görülebilmektedir (2, 5). Kellaway ve ark.'nın (13) yaptığı bir çalışmada, her kümedeki spazm sayısının iki ile 138 arasında değişkenlik gösterdiği, ardışık spazmların dakikada 15'e kadar çıkabildiği, küme içindeki motor spazm yoğunluğunun genellikle giderek artan, sonra azalan özellikte olduğu bildirilmiştir (1).

İnfantil spazma parsiyel ve tonik nöbetler de eşlik edebilmektedir. Parsiyel nöbetler spazmlar başlamadan önce, spazmlarla birlikte veya spazmlar kesildikten sonra, kendiliğinden veya tedaviyi takiben farklı farklı zamanlarda ortaya çıkabilir. Yine İS'de fokal epileptik deşarjlar görülebilirken, bu deşarjların İS'nin primer kortikal jeneratör ile subkortikal yapıların etkileşimi sonucu ortaya çıktığını ileri süren hipotezler de vardır. Fokal deşarjlar küme şeklindeki nöbetlerden önce, nöbet esnasında ya da sonrasında ortaya çıkabilirken, deşarjlar daima uykudan uyanma esnasında ortaya çıkar. İS'deki bu fokal deşarjların ortaya çıkışının rastlantısal, birbirlerini tetikleyici veya uyanma mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (2).

İnfantil spazmda görülen tonik nöbetlerin klinik ve EEG özelliklerinin benzer olması nöbetlerin ayırımını zorlaştırmaktadır. En önemli farklılık tonik nöbetlerin daha uzun sürmesi ve İS'li hastaların çoğunda nöbetin başlangıç kısmında görülen yoğun fazik kısmın tonik nöbetlerde olmamasıdır. Tonik nöbetler küme şeklindeki spazmlardan önce nadiren görülür. Her iki nöbet tipi arasındaki benzerlikler

nedeniyle, bu iki nöbet tipinin de benzer mekanizmalarla ve beynin aynı bölgesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (2).

2.1.4. Elektroensefalografi Özellikleri

İnteriktal Özellikler

İnfantil spazmda görülen en sık interiktal EEG özelliği hipsaritmidir. İlk kez Gibbs ve Gibbs tarafından rastgele yüksek voltajlı yavaş dalga ve dikenler olarak tanımlanmıştır. Bu dikenlerin süresi ve lokalizasyonu anlık olarak değişkenlik göstermekte, fokal ya da multifokal odaklardan kaynaklanabilmektedir. Ara sıra diken dalga deşarjları jeneralize hale gelmekle birlikte, hiçbir zaman petit mal veya petit mal varyant tip ile karışmayacak şekilde ritmik tekrarlayıcı ve yüksek organize özellik göstermemektedir. Bu görünüm genellikle süreklilik gösterir ve vakaların çoğunda uyku kayıtları yapılırken uyanma sırasında da belirgin olarak görülür (2).

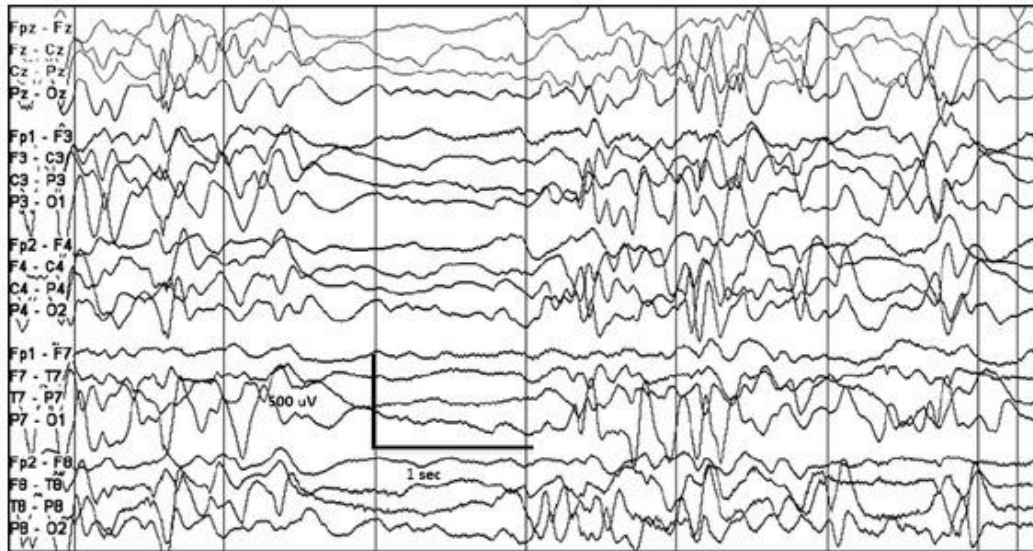
Gibbs ve Gibbs'in tanımladığı bu prototipik patern en sık bir yaşı altındaki bebeklerde görülmüş ve İS'li hastaların %7 ile 75'inde bildirilmiştir (2). Bu paterne ait varyasyon ve modifikasyonlar birçok hastada tanımlanmıştır. 1984 yılında Hrachovy ve ark. (14) tarafından, 67 İS hastasına 24 saat EEG video monitörizasyonu yapılarak hipsaritmi paterninin 5 varyasyonu tanımlanmıştır. Bunlar;

- 1- Hipsaritmi paterni ile birlikte anormal deşarjın kaynaklandığı sabit bir fokus varlığı
- 2- Artmış interhemisferik senkronizasyonlu hipsaritmi
- 3- Primer olarak yüksek voltajlı yavaş dalgalar ve çok az diken ya da keskin dalga aktivitesi varlığı
- 4- Asimetrik ya da unilateral hipsaritmi
- 5- Jeneralize ya da bölgesel ya da lokalize voltaj atenüasyonu ile giden "supresyon burst" varyantı

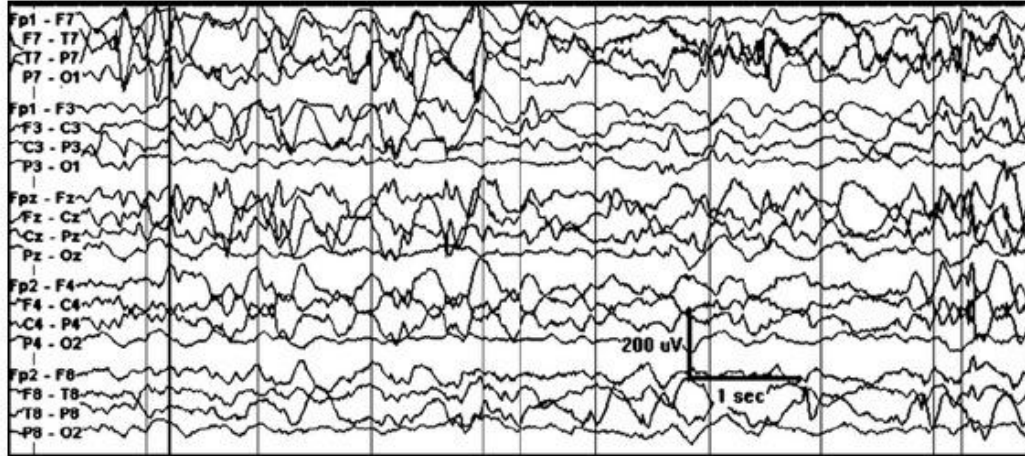
Tanımlanan varyasyonların yanında 24 saatlik EEG video monitörizasyon çalışmalarında, hipsaritminin oldukça değişken olduğu ve geçici değişiklikler

gösterdiği saptanmıştır. Hipsaritminin en belirgin hale geldiği ve en ileri yaşlara kadar devam ettiği dönem yavaş dalga uyku [non-rapid-eye movement (NREM)] aşamasıdır.

Multifokal diken ve keskin dalga deşarjları uykunun NREM döneminde bir araya gelme eğilimindedir ve zemin aktivitesinde quasi-periyodik görünüme yol açarken (14, 15), atenüasyon (baskılanma) epizodları da sık olarak görülür. Hipsaritmi paterni REM (rapid eye movement) uykusunda ise daha az belirgindir veya tamamen kaybolabilmektedir, yine zemin aktivitesinin normal olabildiği aşama da REM uykusudur (16). Uykudan uyanma sırasında genellikle hipsaritmik aktivitede geçici kaybolma veya azalma görülebilir ve bu durum birkaç saniye ile dakikalar arasında sürebilir. Ayrıca küme şeklindeki spazmlar esnasında da hipsaritmik paternde sıklıkla azalma ve kaybolma saptanabilir, ancak spazmlar kesildikten hemen sonra tekrar başlar (2). İS'li hastalarda zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama, fokal yavaşlama, fokal veya multifokal diken ve keskin dalgalar, jeneralize yavaş diken ve yavaş-dalga aktivitesi, fokal depresyon, paroksizmal yavaş veya hızlı burstler veya sürekli içcik görünümü gibi başka interiktal özellikler de görülebilir. Bu EEG paternleri izole veya çeşitli kombinasyonlar şeklinde görülebilir. Az sayıdaki İS'li hastada ise zemin aktivitesi normal olabilmektedir (2).



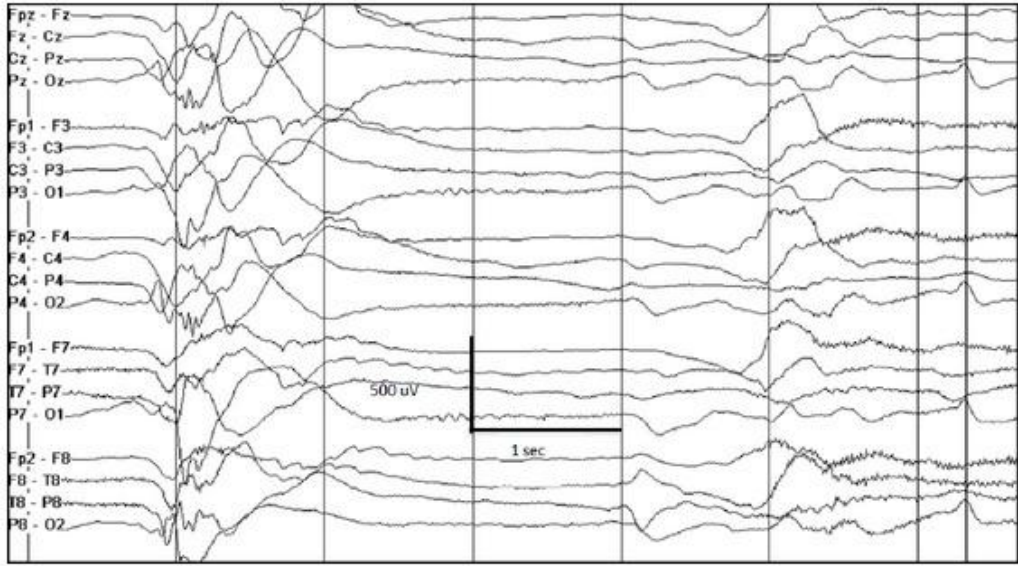
Şekil 2: İnteriktal elektroensefalografi kaydı, tipik hipsaritmi (17).



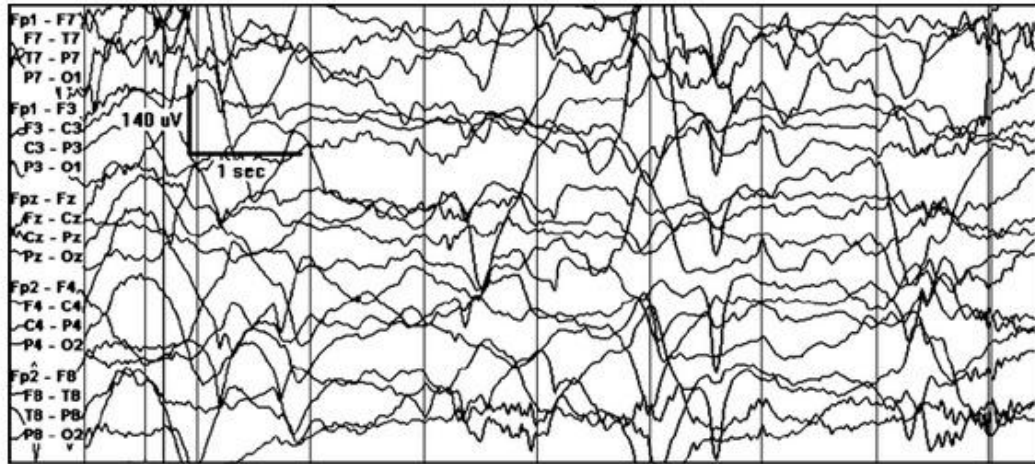
Şekil 3: İnteriktal elektroensefalografi kaydı, modifiye hipsaritmi (17).

İktal Özellikler

İnfanıl spazmda çeşitli iktal EEG paternleri tanımlanmıştır. Geçici jeneralize yavaş dalgalar, geçici keskin ve yavaş dalgalar ve atenüasyon periyodları tek başına veya sık aralıklarla ortaya çıkabilir, tek başına veya çeşitli kombinasyonlarla birliktelik gösterebilir. Geçici jeneralize yavaş dalgaları takiben zemin aktivitesinde ortaya çıkan tüm alanlardaki ani baskılanma İS’de en sık görülen iktal EEG değişikliğidir. İktal EEG değişikliklerinin süresi bir saniyeden az olabileceği gibi bir dakikadan fazla da olabilir. Uzun süreli olan bu epizodlar “arrest fenomeni” ile ilişkilidir. Jeneralize voltaj supresyon epizodları klinik spazmlar olmadan da ortaya çıkabilir. İktal EEG özellikleri ile spazm tipleri arasında genellikle tam bir ilişki olmamakla birlikte, asimetrik EEG paterni genellikle fokal veya lateralize beyin lezyonları ile ilişkilidir (1, 18).



Şekil 4: İktal elektroensefalografi kaydı, infantil spazm hastasında epileptik spazmlar (17).



Şekil 5: İktal elektroensefalografi kaydı, modifiye hipsaritmi (17).

2.1.5. Patofizyoloji

İnfanıl spazm, 150 yıldır bilinen bir hastalık olmasına rağmen, patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Patofizyolojinin araştırılması, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve test edilmesinde kullanılacak uygun hayvan modelleri üzerinde halen çalışılmaktadır.

İnfantil spazm patofizyolojisi ile ilgili birçok hipotez öne sürülmüştür. Bunların başında serotonerjik nöronlardaki patoloji nedeniyle beyin sapı disfonksiyonu (19), beyin sapı ve bir fokal veya yaygın kortikal anormallik arasındaki etkileşim (20), kortikal-subkortikal anormallikler arasındaki etkileşim (21) ve immünolojik disfonksiyon (1) gelmektedir.

Epileptik spazmlar ve EEG'deki hipsaritmi paterninin patofizyolojisinde beyin sapının rol oynadığı düşünülmektedir. Uzun süreli video monitörizasyon çalışmaları; beyin sapının, uyku siklusunu düzenleyen monoaminerjik ve kolinerjik fonksiyon bozukluğunun yanında, spazm ve EEG'deki hipsaritmi bulgularından da sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (9). Bu modele göre; klinik spazmların, spinal refleksleri kontrol eden desendan yollar ve beyin sapı yollarının fazik olarak karşılıklı etkileşimi ile meydana geldiği düşünülmektedir. Hipsaritmik EEG paterni ve bilişsel fonksiyon bozukluğunun ise bu beyin sapı alanlarından serebral kortekse uzanan asendan yollarda oluşan aktivite ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Monoaminerjik nörotransmitter sistemdeki bozukluğun, epileptik spazmların oluşmasından sorumlu olabileceği görüşünü destekleyen başka araştırmalar da bulunmaktadır (22).

İnfantil spazm tedavisinde kullanılan kortikosteroid ve ACTH gibi ilaçların santral serotonerjik aktiviteyi baskılamasının da beyin sapı hipotezi ile uyumlu olduğu düşünülmektedir (23). Beyin sapındaki uykuyu düzenleyen sistemler, birçok farklı alandan uyarı aldığı için beyin sapı hipotezinin bazı kısıtlılıkları da olduğu kabul edilmektedir (5). Chugani ve ark. (20) pozitron emisyon tomografi (PET) taramalarını baz alarak yaptıkları çalışmalarda, İS hastalarında görülen beyin sapı fonksiyon bozukluğunun, beyin sapı (raphe nuclei) ile anormal fokal veya diffüz kortikal yapılar arasındaki anormal etkileşim sonucu ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir. Hipoteze göre kortikal anormallikler beyin sapı fonksiyonlarını bozmakta ve anormal deşarjlar meydana getirmektedir. Oluşan bu anormal deşarjlar kaudal ve rostral yönde yayılarak spazm ve hipsaritmik EEG paternine neden olmaktadır. İS'li hastalarda parsiyel nöbetlerin varlığı da, bu hipotezi desteklemektedir. Bu model lokalize kortikal lezyonu olan İS'li hastalarda, fokal kortikal lezyonların rezeksiyonu ile nöbetlerin ve EEG bulgularının düzelebileceği

fikrini ortaya çıkarmıştır (24). Dulac ve ark. (25), epileptik spazmların bazal gangliyonlar gibi subkortikal yapılardaki uyarıların fonksiyonel olarak kesintiye uğraması sonucu oluşan anormal kortikal aktiviteden kaynaklandığını, ancak hipsaritmik EEG paterninin doğrudan kortikal fonksiyon bozukluğunu gösterdiğini öne sürmüşlerdir.

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks değişiklikleri ayrıca incelenmiş. Bir hipoteze göre kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH), nöronal uyarılabilirlik ve nöbetleri artırdığı öne sürülmüştür (26). Bunu destekleyen başka bir hipotez ise İS'li hastaların beyin omurilik sıvısından (BOS) bakılan ACTH düzeylerinin düşük tespit edilmesi (27) ve aynı zamanda İS tedavisinde ACTH ve glukokortikoid kullanılmasıdır (1). Buna ek olarak; başka bir çalışmada, infantil dönemde CRH reseptörlerinin fazlalığı ve gelişim döneminde strese karşı artmış duyarlılığı gösterilmiştir (28). Sıçanların beyinlerine CRH enjeksiyonu yapılması sonucu akut nöbetlerin oluştuğu ve bu nöbetlerdeki interiktal EEG bulgularının insan İS fenotipi ile örtüşmediği bir başka çalışmada gösterilmiştir (29). Ayrıca İS'li olguların BOS'larında CRH seviyesi düşük bulunmuştur (1).

Bir başka hipotezde ise ACTH'nın İS'deki iyileştirici etkisinin nörosteroidlerle ilişkili olduğu düşünülmüştür. ACTH adrenal bezden kortizol ve deoksikortikosteron salınımını sağlar ve bunun sonucunda deoksikortikosteron kaynaklı nörosteroidlerin dolaşımdaki seviyeleri artar. Randomize olmayan bir çalışmada dirençli İS'li hastaların tedavilerine ganaxolone [gamma-aminobütirik asit (GABA) reseptörlerini modüle eden nöroaktif steroid] eklenmesi ile hastaların %33'ünde, nöbetlerin %50 oranında azaldığı görülmüştür (1).

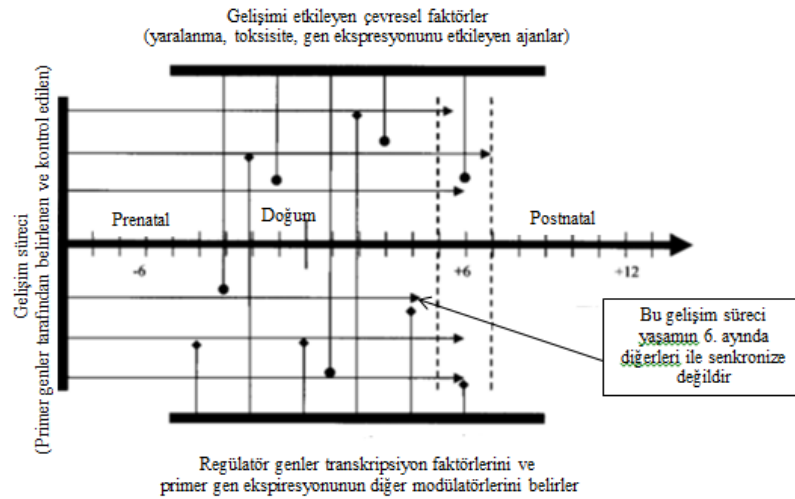
İnfantil spazm ile ilgili bir başka hipotez ise immün sistemdeki defekt ile ilişkilidir. Bu hipotezin temelini İS'li hastaların serumlarında normal beyin dokusuna karşı oluşan antikörlerin varlığı, yine İS'li hastaların periferik kanında artmış sayıda B ve T hücrelerinin bulunması, kontrol vakalarına göre İS'li hastalarda anormal lökosit antijen varlığını gösteren çalışmalar oluşturmaktadır (30). İS'li hastalarda anormal immün fonksiyonu gösteren bütün bu bulgulara rağmen immünolojik defektin patofizyolojideki rolü halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

İnfantil spazmlı hastalarda ayrıca nöropeptid, piridoksin, glutamat ve GABA'nın metabolik yollarında fonksiyon bozuklukları da bildirilmiştir (30).

Frost ve ark.'na (31) göre İS iki veya daha fazla gelişim sürecinde ortaya çıkan senkronizasyon bozukluğu sonucu gelişmektedir. Ontogenez veya transkripsiyon faktörleri ile ilgili genleri etkileyen mutasyon veya kalıtsal anomaliler ve zararlı dış çevresel etkenlerin beyin dokusu, nörokimyasal sistemler veya her ikisinin maturasyon sürecini etkilemesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Her bir mekanizma, gelişimin farklı aşamalarında etkili olarak, en az bir gelişim sürecinin diğerlerinin gerisinde kalmasına ve bunun sonucunda beyin fonksiyonlarının entegrasyonunun bozulmasına yol açmaktadır. Bu model gelişim sürecinin farklı aşamalarında (prenatal, perinatal, veya postnatal) etkili birbirleriyle ilişkisiz görünen bir çok durumun aynı fonksiyonel bozukluğa yol açabileceği gözlemine dayanmaktadır (Şekil 6). Ayrıca bu, İS'li hastalarda farklı etki mekanizmalarına sahip ilaç tedavilerine yanıt alınabilmesini de açıklamaktadır. İS'ye neden olan fonksiyon bozukluklarının nedenlerinin farklı olmasından dolayı tüm ilaçlar hastaların tamamında etkili olmayabilir. İS'de spontan remisyonun, spazmlara yol açan gelişimsel senkronizasyon bozukluğunun saptanması ve diğer gen düzenleyici sistemlerin aktive veya module edilmesi sonucu oluşabileceği ileri sürülmüştür (30).

Son yıllarda İS etiyolojisi üzerinde genetiğin etkisini inceleyen birçok hayvan modeli ortaya çıkmıştır. Bu modellerden N-metil-D-aspartat modeli (prenatal betametazon maruziyeti sonrası N-metil-D-aspartat enjeksiyonu) (32) ve Ts65Dn Down sendromu modelinde (GABA agonisti enjeksiyonu) (33) electrodecremental EEG değişiklikleri ile seyreden akut spazmlar tespit edilmiştir. Ancak bu modellerde spazmlar kendiliğinden meydana gelmediği için, spazmların nasıl ortaya çıktığı sorusuna da cevap bulunamamıştır. Diğer bir hayvan modeli; tetrodoksine modeli (34), gelişimsel desenkronizasyon modelini test ederek; İS'nin, iki veya daha fazla gelişim sürecindeki temporal desenkronizasyon ve beyin disfonksiyonu sonucu oluştuğunu öne sürmüştür. Tetrodoksine normal nöronal aktiviteyi bloke eden bir sodyum kanal blokeridir. Bu modelde, hayvanlar geç adölesan dönemine kadar nöbet geçirmezse, gelişim sürecini çoklu genetik özelliklerin ve çevresel faktörlerin etkilediği düşünülebilir sonucuna varılmıştır. Diğer bir ilginç hayvan modeli ise üç

toksik bileşenin (doksorubisin, lipopolisakarit ve p-kloro-fenilalanin) art arda verilmesi sonucu kortikal ve subkortikal beyin hasarı ve serotonin seviyesinde azalma tespit edilmiştir (35). Aynı zamanda beyin hasarının diğer bir nedeni olan HİE ile de ortak etiyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. Son olarak, iki yeni ARX (Aristaless-related homeobox) fare modeli yayınlanmıştır (36, 37). ARX geni, beyindeki GABA dahil olmak üzere kortikal gelişimde rol oynayan birçok transkripsiyon faktörünü kodlar (38). ARX mutasyonları mental retardasyon, epilepsi, ambigius genitalya ile birlikte X'e bağlı lizensefali, nonsendromik X'e bağlı zeka geriliği ve X'e bağlı İS gibi birçok nörolojik bozukluk ile ilişkili bulunmuştur (39). Bununla ilişkili İS'de de belirgin fenotip-genotip korelasyonu ve kortikal malformasyonlarla seyreden mutasyonlar vardır. İS'de, ARX mutasyonlarının sıklığı bilinmemekle birlikte, farelerle yapılan bir çalışmada ARX'in neokorteks, hippokampus ve striatumda GABAerjik internöron migrasyon kusuruna sebep olduğu gösterilmiş (40). Bu da; "internöronopati" hipotezine göre ARX mutasyonu olan epilepsili çocuklarda, kortikal internöron disfonksiyonunun meydana gelebileceğini düşündürmektedir (1). Beyin gelişimi, epilepsiler ve internöronların ilişkisini aydınlatmak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.



Şekil 6: İnfantil spazm patogenezinde gelişimsel desenkronizasyon modeli. Primer genler (nörogenezis, myelinizasyon, sinaptogenez, apoptozis, nörotransmitter sistemleri gibi) tarafından kontrol edilen gelişimsel süreçler, düzenleyici gen etkileri (alttan başlayan vertikal çizgiler) ve çevresel faktörler (üstten başlayan vertikal çizgiler) arasındaki etkileşim şematik olarak gösterilmiştir. Vertikal kesik çizgiler 6. ayda normal fonksiyon ile uyumlu varsayımsal maksimum desenkronizasyon aralığını belirtmektedir (31).

2.1.6. Tanı

İnfantil spazm tanısında, yapılan ayrıntılı fizik ve nörolojik muayene yanında, iyi alınmış klinik öykü de önemli yer tutar. Tuberoskleroz gibi hastalıkların gözden kaçırılmaması için, dikkatli bir göz ve Wood lambası kullanarak ayrıntılı bir cilt muayenesi yapılmalıdır. İS tanısının doğrulanmasında uyku ve uyanıklık EEG'si önemli yer tutar. Rutin EEG'de hipsaritmi görülmez ya da tipik EEG özelliği ve spazmlar saptanamaz ise, uzun süreli video EEG monitörizasyon çalışmaları ve yapısal beyin anomalileri açısından beyin MRG gibi nörogörüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. ACTH veya kortikosteroid tedavileri öncesinde nörogörüntüleme çalışmaları, varolan serebral atrofinin tespit edilmesi açısından yapılmalıdır. Yine tedavi öncesi tüm hastaların rutin laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, glukoz, kalsiyum, magnezyum, fosfor ve tam idrar analizi) yapılmalıdır. Etiyolojik nedene yönelik serum laktat ve pirüvat, plazma amonyak, idrar ve kan aminoasitleri, idrar organik asit analizi, serum biotinidaz tetkikleri ve kromozom analizi çalışılmalıdır.

İnfantil spazmlı olguların yaklaşık %80'inde mental, gelişimsel gerilik ve nörolojik defisit saptanır. Kranial MRG ya da bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) gibi görüntüleme yöntemleri ile hastalardaki diffüz ya da fokal anomaliler saptanabileceği gibi MRG ile gecikmiş miyelinasyon da gösterilebilir. PET ile olguların %97'sinde fokal ya da diffüz hipometabolik değişiklikler saptanmış ve bu değişikliklerin uzun süreli olmadığı; aynı zamanda çoğunun yapısal bir lezyona değil, fonksiyonel bir değişikliğe işaret ettiği görülmüştür (41, 42).

2.1.7. Sınıflama

Geçmişte İS'li hastalara değişken ve tutarlı olmayan sınıflamalar yapılmaktayken, günümüzde, hastaların tıbbi ve gelişim öyküsü, nörolojik muayene ve nörogörüntüleme (BBT, kranial MRG, PET) bulgularına göre sınıflama yapılmaktadır. Bu kriterlere göre hastalar iki ana grupta değerlendirilebilir:

- 1- Kriptojenik
- 2- Semptomatik

Nörolojik muayenesi ve öncesinde gelişimi normal, ilişkili bir etiyolojik faktör tanımlanamamış ve radyolojik görüntülemesi normal olan olgular kriptojenik olarak değerlendirilir. Hastaların yaklaşık %20'si kriptojenik iken, %80'i semptomatiktir. Bu sınıflama tedavi açısından da önemlidir, çünkü kriptojenik grup hem tedaviye yanıtı, hem de uzun dönem gelişimsel sonuçlar açısından en iyi prognostik grubu oluşturmaktadır (2).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

İnfantil spazm tanısı, nöbetlerin tanınmaması ve nöbet olarak yorumlanmaması nedeniyle haftalar, hatta aylarca gecikebilir. Hatta İS hastalarına kolik, Moro refleksi, irkilme reaksiyonu gibi tanımlar konulabilmektedir. Yine, uykuda olan hipnagogik jerkler, baş düşmesi, gövde ve ekstremitelerde non-epileptik kaynaklı geçici fleksor-ekstansor postür oluşması ve diğer miyoklonik aktivite tipleri ile de İS karıştırılabilmektedir (2).

Süt çocukluğu döneminde görülen benign miyoklonik epilepsi de İS ile sıklıkla karışabilir. Ancak bu bebeklerde tekrarlayıcı jerklerin mevcudiyeti ve EEG'de zemin aktivitesinin genellikle normal olması ayırıcı tanıda önemlidir. Miyoklonik nöbetler için standart antikonvülzan ilaçlar kullanılır ve uzun süreli prognozları iyidir. İS ile karışabilen ve miyoklonik tip hareketlerin görüldüğü başka bir durum ise "erken bebeklik döneminin benign myoklonusu" dur. Gövde veya ekstremitelerde tonik ve miyoklonik hareketler ortaya çıkarken, İS gibi küme şeklinde de görülebilir. Ortaya çıkış yaşı (3 ile 8,5 ay) İS ile aynı olmasına karşın nöbetler iki yaşına kadar kaybolur. İS'den farklı olarak hastaların nöromotor gelişimleri, nörolojik muayeneleri ve EEG'leri normaldir. Motor hareketlere EEG bulgularının eşlik etmemesi nedeniyle nonpileptiform bir durum olduğu düşünülmektedir. "Süt çocukluğu döneminin ciddi miyoklonik epilepsisi" de İS ile karışabilen bir başka tablodur. Bu hastalarda genellikle ailede nöbet öyküsü ve uzun süren febril konvulziyonlar tabloya eşlik eder. Bu hastalarda tipik olarak tek taraflı klonik nöbetler, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve miyoklonik nöbetler görülürken, epileptik spazmların görülmesi beklenmez. EEG'de jeneralize diken-dalga veya multipl diken-dalga aktivitesi görülür. Nöbetler genellikle antikonvülzan ilaçlara dirençlidir, mental retardasyon ve nörolojik defisit sıklıktır. İS ile karışabilen bir başka

tablo ise “miyoklonik-astatik epilepsi” dir. Bunda kısa süreli miyoklonik nöbetler vardır, ancak epileptik spazmlar görülmez. EEG’de tipik olarak diken-dalga veya multipl diken-dalga aktivitesi görülür. Nöbetler ortaya çıkmadan önce hastaların çoğunda gelişim normaldir ve İS’den daha geç yaşlarda (7 ay-10 yaş) ortaya çıkar (2).

İnfanıl Spazmla ilişkili Sendromlar

Erken miyoklonik ensefalopati (EME), erken infanıl miyoklonik epilepsi ve Lennox-Gastaut sendromunun (LGS) İS’den ayrımı zordur. Benzer patofizyolojik özelliklere sahip olmakla birlikte, her bir bozukluk farklı yaşlarda ortaya çıkar (2). Ohtahara (43)’nın tanımladığı “Erken İnfanıl Epileptik Ensefalopati” (EİEE) yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan, EEG’de supresyon-burst paterni ve gelişme geriliği ile birlikte olan, mortalitesi yüksek ve daha geç dönemde ortaya çıkan İS’den farklı seyir gösteren bir epileptik ensefalopatidir. EİEE ile İS arasındaki en önemli fark EİEE’de supresyon-burst paterni uyku ve uyanıklık EEG’sinde süreklilik gösterirken, İS’de hipsaritmi görülmesidir. Ancak İS’li hastalarda hipsaritminin supresyon-burst varyantı da görülebilir. Bu iki supresyon-burst paterninin birbirinden ayrımı ancak hastanın yaşı ve klinik öyküsünün bilinmesi ile mümkündür. Ayrıca İS’de spazmlar neredeyse tamamen uyanık halde ortaya çıkarken, EİEE’de hem uyanık halde hem de uykuda iken spazm görülmektedir (2).

Erken miyoklonik ensefalopati yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkan, düzensiz ve segmental myoklonilerle seyreden bir sendromdur. EME’de; hastalığın ilerleyen dönemlerinde, EİEE ve İS’de olduğu gibi epileptik spazmlar da bildirilmiştir. EME hastalarının EEG’sindeki supresyon-burst paterninin sürekliliği EİEE’ye göre daha azdır. Bu üç epileptik ensefalopati tablosuna yol açan etiyolojik nedenler benzerlik göstermekle birlikte, EME daha çok metabolik hastalıklarla, EİEE ise yapısal beyin anomalileri ile birliktelik göstermektedir (44).

Bir yaşından küçük bebeklerde Lennox-Gastaut sendromunu, İS’den ayırt etmek genellikle zorluk oluşturmazken daha büyük yaşlarda, LGS’li hastalarda görülen miyoklonik, kısa süreli tonik ve atonik nöbetler İS ile karışabilir. Bu sendromların birbirine dönüşebilme özellikleri de ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır

(45). İS'li hastaların ortalama %17'si LGS'ye dönüşmektedir. Bu sendromların ortak patofizyolojik mekanizmalara bağlı geliştiği ve ortaya çıkmalarında tek etkili faktörün beyin maturasyon evresi olduğu kabul edilmektedir. İS'nin nonepileptik olaylardan, diğer tip miyoklonilerden ve yukarıda bahsedilen üç sendromdan ayırıcı tanısının yapılabilmesi için, şüpheli atakların saptanmasına yönelik video EEG monitörizasyon çalışmalarına sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır (2).

2.1.9. Tedavi

Son kırk yıldır İS'nin tedavisi ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen, sonuçlar arasında belirgin farklılıklar olması nedeni ile standart bir tedavi yaklaşımı halen geliştirilememiştir. En çok tercih edilen tedaviler Amerika Birleşik Devletleri'nde ACTH ve oral kortikosteroidler, İngiltere'de vigabatrin iken, Japonya'da pridoksindir. Ayrıca bazı hastaların valproik asit, lamotrijin, yüksek doz pridoksin, topiramet ve zonisamit gibi ilaçlara da yanıt verdiği görülmüştür. Geleneksel antiepileptiklerin etkisiz olduğu bilinmekle birlikte; karbamazepinin, fokal nöbetle birlikteliği olan İS olgularını daha da kötüleştirdiği tespit edilmiştir (1).

Hormonal Tedavi

Sorel ve Dusaucy-Bauloye tarafından (2) 1958 yılında yapılan çalışmada; ACTH tedavisinin İS'li olgularda spazmları sonlandırdığı ve hipsaritmi paternini düzelttiği tespit edildikten sonra, ACTH ve kortikosteroid tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yine başka bir çalışmada, hormonal tedavinin (sentetik ACTH ya da kortikosteroid) spazmları %73 oranında azalttığı tespit edilmiş ve bu oranın vigabatrin alanlarda %54 olduğu görülmüştür (46).

Adrenokortikotropik Hormon

Adrenokortikotropik hormon İS tedavisinde kullanılan bir tedavi şekli olup doğal ve sentetik iki formu vardır. Birçok prospektif randomize çalışmada, ACTH tedavisi sonrası spazmların iki hafta içinde azaldığı ya da tamamen kaybolduğu tespit edilmiştir (47, 48). Buna rağmen ACTH tedavi dozu ve süresi hakkında fikir birliği yoktur. Yüksek doz (150 IU/gün) ACTH ve düşük doz (40 IU/gün) ACTH tedavisi kullanılan iki randomize kontrollü çalışma karşılaştırıldığında, spazmların kesilme

oranında farklılık tespit edilmemiştir (49, 50). Tuberosklerozu olmayan İS hastalarında, ACTH ve vigabatrini karşılaştıran bir başka çalışmada, spazmların kesilme oranı ACTH kullananlarda %74, vigabatrin kullananlarda %48 olarak tespit edilmiş olup, bu da Lux ve ark.'nın (51) çalışmasının sonuçları ile benzer bulunmuştur. Bu ve benzer çalışmalar baz alınarak, non-tuberoskleroz İS'nin erken dönem tedavisinde hormonal tedavinin vigabatrinden daha etkili olduğu düşünülmektedir (52).

Adrenokortikotropik hormonun İS'deki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, stres hormonları ve CRH salınımında azalmaya yol açarak etki gösterdiği düşünülmektedir (Tablo 2). ACTH'nin bu etkisinin ortaya çıkmasında steroidlerin de bir miktar katkısının olabileceği düşünülmektedir (26). Çünkü oral steroidlerin yüksek dozlarda kullanıldığında ACTH kadar etkili olduğu gösterilmiştir (46).

Tablo 2: Adrenokortikotropik hormon ve kortikosteroidlerin beyin üzerine etkileri

-
- Beyin gelişiminin kritik evrelerinde fizyolojik olayların hızlandırılması (trofik hormon benzeri etki)
 - Kortikotropin salgılatıcı hormonun aşırı aktivitesini düzenleme
 - İnhibitör (sinir büyüme faktörü) ve eksitator (glutamat ve/veya nitrit/nitrat) faktörler arasındaki dengeyi sağlayarak sinir büyüme faktörünün etkisini artırma
 - Melanotropik reseptörler aracılığı ile kortizol salgılatıcı faktör etkisini azaltma
-

Hormonal tedavinin en uygun formunu belirlerken ACTH'nin yan etkileri de dikkate alınmalıdır. Cushingoid obezite ve irritabilite hastaların çoğunda gelişirken, arteriyel hipertansiyon, kardiyomiyopati, elektrolit dengesizliği, mide ülseri, immün supresyon ve büyüme geriliği gibi birçok yan etki doza bağımlı olarak görülebilir (1).

Kortikosteroidler

Kortikosteroid ve ACTH tedavisinin spazmlar üzerindeki etkisini karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Randomize kontrollü bir çalışmada düşük doz oral kortikosteroid ve ACTH tedavisi karşılaştırılmış, %29 oranında kortikosteroid alanlarda, %87 oranında da ACTH alanlarda spazmların durduğu görülmüştür (47).

Benzer başka bir çalışmada ise kortikosteroid ve ACTH'nin spazmlar üzerine olan etkisinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (53). Bu ve buna benzer birçok çalışma yapılmış olup, en son kabul gören fikir, sentetik ACTH ve oral kortikosteroidlerin spazmlar üzerindeki etkisinin benzer olduğu yönündedir (1).

Vigabatrin

Gama-aminobutirik asit transaminazın geri dönüşümsüz inhibitörü olan vigabatrin, GABA seviyesini artırarak antiepileptik etkisini göstermektedir. Vigabatrin alımından iki saat sonra GABA konsantrasyonu artmaya başlar ve 6-8 saat kadar artmaya devam eder. Vigabatrin İS'nin kısa dönem tedavisinde etkilidir ve özellikle tuberosklerozu olan hastalarda etkinliğinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Randomize bir çalışmada; düşük doz (18-36 mg/kg/gün) ile yüksek doz (100-148 mg/kg/gün) vigabatrinin etkisi karşılaştırılmış, daha önce ACTH, steroid veya valproik asit ile tedavi edilmemiş bebekler üç yıllık takibe alınmıştır. Çalışmada değerlendirilen 142 çocuktan düşük doz vigabatrin verilen 75 çocuğun sekizinde, yüksek doz verilen 67 çocuğun 24'ünde spazmların tam kontrolü sağlanmıştır. Tedavinin başlamasından iki hafta sonra klinik yanıt belirgin olarak artmış ve üç aylık takipte artmaya devam ederek %65'e ulaşmıştır. Anlamlı seviyedeki erken klinik cevap özellikle yüksek doz vigabatrin uygulanan ve "tuberoskleroz" tanılı çocuklarda saptanmıştır (54). Çok merkezli, retrospektif bir çalışmada vigabatrin alan tüm bebeklerin %69'unda, tuberosklerozlu hastaların ise %96'sında altı gün sonra spazmların durduğu görülmüştür (55). Yapılan çalışmalarda vigabatrinin en sık görülen yan etkisi hiperaktivite ve ajitasyonken; uykuya meyil, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluk, kabızlık, apati, kilo artışı, görme alanı defekti gibi yan etkiler de tespit edilmiştir (56).

Ketojenik Diyet

Yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeren ketojenik diyet 1920'lerin başında epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Fenitoin gibi yeni ilaçların keşfiyle 90'lara kadar unutulmuş eski bir tedavi olarak kalmıştır. Dirençli epilepsilerde ketojenik diyet ile hastaların yarısının nöbet sayılarında belirgin azalma ve yaklaşık %15'inde ise tam nöbet kontrolü bildirilmiştir. Önceleri son tedavi tercihleri arasında

yer alan diyet, artan bilgi birikimi ve daha kolay uygulanabilir değiştirilmiş formların da etkinliğinin görülmesiyle miyoklonik, astatik epilepsi, Dravet sendromu ve süt çocuğu spazmı gibi epileptik ensafalopatilerde ilk tedavi seçenekleri arasına yerleşmiştir (57).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi son yıllarda özellikle dirençli İS vakalarında başvuru alan bir yöntemdir. Cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların %50-60'ında nöbetlerin kaybolduğu görülmüştür (58). Korpus kallozumdaki kortikal yolun, hipsaritmi jeneralizasyonunda önemli fonksiyona sahip olduğu düşüncesiyle cerrahi tedavide kallozotomi uygulanmaktadır (59). Hemimegalansefali, yaygın kortikal displazi alanları gibi altta yatan yaygın hemisfer tutulumu olan hastalar, anatomik veya fonksiyonel hemisferektomi veya yaygın multilober rezeksiyonlarla tedavi edilmiştir. Lober rezeksiyonlar belirgin displastik veya neoplastik lezyonların varlığında uygulanmıştır (58). Asano ve ark.'na (58) göre rezeksiyon, yapısal lezyonu ve elektrografik olarak dikenlerin saptandığı çevredeki dokuları içermelidir. Asarnow ve ark. (2) tarafından cerrahi tedavi uygulanmış hastalar iki yıl süre ile takip edilmiş ve iletişim, sosyalizasyon ve günlük yaşam becerilerinin cerrahi öncesine kıyaslandığında belirgin olarak iyileştiği gözlemlenmiştir. En iyi sonuçların ise erken cerrahi uygulananlarda sağlandığı görülmüştür. Ancak halen bu hastalardaki cerrahi girişim sayısı güvenilir sonuçlar için gerekli düzeye ulaşabilmiş değildir.

2.1.10. Prognoz

İnfantil spazm hastalarında prognozun en önemli belirteci altta yatan etiyojodur. Hastaların semptomatik grup ya da kriptojenik grupta olmaları prognozlarını etkiler. Kriptojenik grupta erken ve uygun bir tedavi yaklaşımı ile %30-70 oranında iyi sonuçlar alınabilmekte iken, (12) semptomatik grupta %5 olarak tespit edilmiştir (9). Erken başlangıçlı olanların (3-4 aydan önce), öncesinde diğer nöbet tipleri bulunanların veya yapısal beyin değişiklikleri ile seyredenlerin prognozu daha ağır olmaktadır. Tedaviye erken başlanması da prognozu olumlu etkileyen kriterlerden biri olarak gösterilmiştir. Tedaviye erken başlanan kriptojenik vakalarda %85, geç başlananlarda %25 oranında mental fonksiyonlarda iyileşme

saptanmıştır (1). Ayrıca spazmların asimetrik olması da kötü prognoza işaret eder. Bu durum asimetrik spazmların semptomatik etiyojijiyi yansıtmaları ile ilgilidir. Beyin MRG görüntülemesinin, tanısal değeri ile yakından ilişkili olarak güçlü prognostik değeri vardır. MRG incelemelerinde patolojik bulguları olmayan vakaların prognozu en iyidir.

İyi Prognoz Kriterleri

- 1-) Kriptojenik grup
- 2-) Tedaviye erken başlama (<2 ay)
- 3-) Spazmların simetrik olması
- 4-) Başka ek nöbetin olmaması
- 5-) Spazmların arasında hipsaritminin korunması
- 6-) Simetrik, klasik hipsaritmi
- 7-) Hipsaritminin tedaviye erken yanıt vermesi

Kötü Prognoz Kriterleri

- 1-) Semptomatik grup
- 2-) Spazmların 3 aydan önce başlaması
- 3-) Spazmların asimetrik olması
- 4-) Spazmların dışında ekstra nöbetlerin olması
- 5-) EEG'de asimetrik, atipik hipsaritmi, fokal yavaş aktivitenin hakim olması
- 6-) Görüntüleme yöntemleri veya EEG ile lateralize lezyon varlığını düşündüren bulguların saptanması (9).

2.1.11. Relaps

Birçok seride hormon tedavisi kesildikten sonraki nüks oranı %30 olarak tespit edilmiştir ve nükslerin çoğunun da tedavi kesildikten sonraki ilk iki ay içerisinde olduğu görülmüştür (49). Nüksler başlamadan önce özellikle uyku sırasında, EEG bozuklukları yeniden ortaya çıkmaya başlar. Bu nedenle, tedavi

bitiminden sonraki 3-6 ay boyunca düzenli olarak uyku EEG'si takibi önerilmektedir (60).

2.1.12. Mortalite

Gelişen teknoloji ile birlikte erken tanı tedavi yöntemlerinin gelişimi sonucu mortalite oranları giderek azalmaktadır. Birçok yayında mortalite oranları %5-31 arasında saptanmıştır. Tedavi sırasındaki en sık ölüm sebebi araya giren sekonder enfeksiyonlar olarak tespit edilmiş ve ölümlerin %20'sini sekonder akciğer enfeksiyonlarının oluşturduğu bildirilmiştir (9).

2.2. Sitokinler

İmmün cevaba aracılık eden sitokinler; aynı zamanda immün sistem hücrelerinin aktivasyonu, büyüme ve gelişmesi ile ilişkili proteinlerdir (61). Molekül ağırlıkları 8-110 kDa arasında olan sitokinler, başlıca T hücreleri ve makrofajlar olmak üzere birçok hücreden salgılanmaktadır. Salgılandıkları hücreden kan dolaşımı ile hedef hücelere taşınan sitokinlerin, endokrin, parakrin, otokrin ve jukstakrin olmak üzere birçok etkileri bulunmaktadır (62). Köken aldıkları yer ve fonksiyonları açısından geniş bir grup oluşturan sitokinlerin, hücreler arası iletişimde çok önemli etkileri ve görevleri vardır. İmmün sistemin gelişimi ve fonksiyon görmesindeki etkileri dışında, SSS'nin inflamatuvar ve enfeksiyon hastalıklarında da düzeyleri ve etkileri değişkenlik göstermektedir (4). Sitokinler hücre yüzeyinde yer alan spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterirken, organizmada immün yanıtın düzenlenmesi, inflamasyon, hematopoez ve yara iyileşmesi gibi genel sistemik reaksiyonlarda da görev almaktadır. Aynı zamanda sitokinlerin embriyogenez ve organ gelişimlerinde, nöroimmünolojik, nöroendokrinolojik süreçlerde, mitoz, farklılaşma, hücre göçleri, hücre yaşamı ve hücre ölümü olaylarında anahtar rolleri bulunmaktadır (62).

2.2.1. Sitokinlerin Sentezi, Salınmaları ve Kaynak Hücreler

Sitokinler, immün sistem ve immün sistem dışı hücrelerden salgılanmaktadır.

İmmün sistem hücreleri: Monosit, makrofajlar, T lenfositler, B hücreleri, doğal öldürücü hücreler (NK)

İmmün sistem dışındaki hücreler: Böbrek peritübüler hücreleri, karaciğer kuppfer hücreleri, hepatositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, kemik iliği stromal hücreleri, sertoli hücreleri, timik epitel hücreleri, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler, hipofiz hücreleri, düz kas hücreleri, keratinositler, osteoblastlar ve osteoklastlardır (62).

İnterlökin 1 ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF) dışındaki sitokinlerin çoğu diğer polipeptid ve glikoproteinler gibi propeptid olarak kodlanmaktadır. Sentezlenen sitokin amino ucu ile golgi sistemine taşımakta, glikoprotein yapıda olanlar glikozillenerek sinyal peptidinin kopması ile düşük molekül ağırlıklı olgunlaşmış proteinler olarak salgılanmaktadır. Hücre tipine ve gelişimine göre farklılık gösteren sitokinlerin yarı ömürleri çok kısadır (62).

Tablo 3: Sitokinlerin sınıflandırılması (62).

<ul style="list-style-type: none"> -İnterlökinler -Kemokinler -İnterferonlar -Sitotoksik/İmmün düzenleyici/büyüme faktörleri -Koloni uyarıcı faktörler 	<p>IL-1α,IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-14, IL-15 IL-18, MCP-1 IFN-α, IFN-β, IFN-γ TGF-β, IL-4, IL-5</p> <p>G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-3, IL-7</p>
<p>Genel özelliklerine göre sitokinler</p> <ul style="list-style-type: none"> -Doğal immünitete aracılık edenler -Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve farklılaşmasını düzenleyenler -İnflamatuvar yanıtı düzenleyenler 	<p>Tip 1 interferonlar, TNF, IL-1, IL-6, kemokinler IL-2, IL-4, TGF-β</p> <p>IFN-γ, lenfotoksin, IL-5, IL-10, IL-12, MIF</p>
<p>Lökosit hareketini düzenleyenler</p> <ul style="list-style-type: none"> -Kemokinler -Hematopoezi uyaranlar 	<p>IL-8, eotaksin, makrofaj inflamatuvar protein IL-3, IL-7, G-CSF, GM-CSF, IL-4, IL-5</p>
<p>Primer işlevlerine göre sitokinler</p> <ul style="list-style-type: none"> -Proinflamatuvar sitokinler -Antiinflamatuvar sitokinler -İmmünostimülatuar sitokinler *Hücre sel yanıtında *Alerjik ve humoral yanıtında 	<p>TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 ve diğer kemokinler, IL-12, IL-15, IL-18 TGF-β, IL-10,IL-4,IL-13,IL-11</p> <p>IL-2, IFN-γ IL-4, IL-13, TGF-β</p>

İnterlökin 1 (IL-1): Makrofajlar ve monositlerin yanında, glia hücreleri ve SSS'deki vasküler endotelial hücreler tarafından salınan IL-1, immünolojik ve inflamatuvar cevabın oluşumundaki en önemli regülatörlerdendir (63). Sağlıklı bireylerde normal seviyelerde olan IL-1 düzeyleri, sistemik enfeksiyon gibi durumlarda genellikle hızla yükselmektedir. Yine kan beyin bariyerinin zedelendiği durumlarda da SSS'ne IL-1 geçişi olur. Epileptik nöbet durumu ve sonrasında olduğu gibi, kan beyin bariyerinin bozulması sonucunda, sistemik IL-1 seviyeleri düşük olsa bile beyne sitokin geçişi olabilmektedir (64).

İnterlökin-1'in en sık çalışılan moleküler formları aynı reseptöre bağlanan IL-1 α ve IL-1 β 'dir. IL-1 α ve IL-1 β , IL-1 reseptör tip 1'e bağlanır ve aynı agonist etkiyi oluşturur. IL-1 α 'nın bu reseptöre, IL-1 β 'dan daha düşük afinitesi vardır ve daha çok intrasellüler olayları düzenler. Tip 2 IL-1 reseptörü de tip1 gibi IL-1 α ve IL-1 β 'yı bağlar, ancak intrasellüler alanda yeterli düzeyde olmadığından dolayı sinyal iletimini başlatamaz. IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) ise hücre yüzeyindeki IL-1'in bağlandığı reseptöre bağlanarak IL-1'in hücreye sinyal göndermesini engeller (65). Nöronal hasar varlığında, mikroglia ve diğer SSS hücreleri tarafından hızlı bir şekilde IL-1 üretilir. İnme, travmatik beyin hasarı, status epileptikus, spinal kord yaralanması, multiple skleroz, down sendromu, Alzheimer hastalığı gibi yaygın nörolojik ve psikiyatrik bozukluk durumlarında da SSS'de yine IL-1 β seviyesinde artış gözlenir (65).

İnterlökin-1 β 'nın SSS üzerinde birçok etkisinin olduğu bilinmektedir. Bunların başında SSS hücrelerinde IL-1 β 'nın, IL-1RA'ya bağlanması ile oluşan nöroprotektif ve nörotoksik etkileridir. Bu nöroprotektif etkiler IL-1 β 'nın düşük konsantrasyonlarında ortaya çıkar (65). Aynı zamanda IL-1 β , glutaminerjik transmisyonu artırarak prokonvülsif etki yapar. Bu prokonvülsif etkiyi, astrositler tarafından glutamat alımını inhibe edip, hipokampustaki GABA düzeyini düşürüp, GABAerjik transmisyonu inhibe ederek ve TNF- α üretimi yoluyla glutamatın glial hücrelerden salınımını arttırarak yapar. Astrositlerde glutamat salınımının artmasının da nöbet oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, IL-1 β astrositlerde indüklenen nitrik oksit sentaz aktivasyonuna yol açarak da nöronal glutamat salınımını arttırabilmektedir (65).

İnterlökin-1 reseptör antagonisti, IL-1 ailesinin iki fonksiyonel üyesi olan IL-1 α ve IL-1 β 'yi inhibe eden bir proteindir. Bu proteinin geni 2. kromozomun uzun kolundadır. IL-1RA, IL-1 α ve IL-1 β 'nin fonksiyonel ligand aktivitesini, IL-1 reseptör seviyesinde kompetitif inhibisyon ile bloke eder. IL-1RA, monosit ve makrofajlar tarafından üretilerek, lipopolisakkarid uyarısından sonra sistemik dolaşıma salınır. Bakteriyel lipopolisakkaridler her ikisinin sentezini uyarırken, diğer uyaranlar IL-1RA ve IL-1 β 'nin farklı salınmasına neden olur. Antiinflamatuvar sitokinler IL-4, IL-10 ve IL-13, IL-1 β 'nin sentezini inhibe ederken, IL-1RA'nın sentezini uyarırlar (66).

İnterlökin-1 reseptör antagonisti, IL-1'e bağlanarak nöbetleri inhibe eden endojen bir proteindir. Bu nedenle nöbetlerin kontrolünde IL-1/IL-1RA oranında oluşacak değişikliklerin önemli olduğu düşünülmektedir (67).

İnterlökin 2 (IL-2): IL-2 de IL-1 gibi inflamatuvar cevapta rol oynayan glikolize bir proteindir. T lenfositler tarafından salgılanan protein, etkisini T lenfositler tarafından eksprese edilen IL-2 reseptörlerine bağlanarak gösterir (68). T lenfosit, B lenfosit ve NK hücrelerinin proliferasyonu, aktivasyonu ve diferensiyasyonuna etki eder (69). Ayrıca beyinde opioid reseptörlerini etkileyerek analjezik etki gösterir. IL-2'nin, nöronların korunması, SSS'deki nörotransmitter ve hormonların regülasyonu ve beyin biyoelektriksel aktivitesinin düzenlenmesi gibi etkileri de vardır (68). Aynı zamanda IL-2 dopaminerjik nöronların aktivitesini düzenleyerek serotonerjik, kolinerjik, noradrenerjik ve glutamerjik nörotransmisyon üzerinde de indirekt etki gösterir (70). IL-2'nin uyku ve hafıza üzerinde de önemli etkileri vardır ve bu etkiyi frontal loblar, hipokampus, hipotalamus, serebellum ve hipofizde bulunan reseptörler aracılığı ile gerçekleştirir (68).

İnterlökin 6 (IL-6): IL-1 gibi organizmanın immünolojik cevabını regüle eden önemli proteinlerdendir (67). IL-6 esas olarak Th₂ hücreleri tarafından üretilmesine rağmen, IL-1 ve TNF- α ile birlikte monosit ve makrofajlar tarafından salınmaktadır (4). IL-6, ateş ve akut faz cevabının en önemli mediyatörlerinden biridir. Hipofiz bezini CRH salgılamak için uyarır, aynı zamanda enerji mobilizasyonu üzerinde de etkisi vardır (67). Travma ve enfeksiyon gibi durumlarda, SSS'den IL-6 sentezi olmaktadır. Bununla birlikte, fizyolojik durumlarda da SSS'den IL-6 salındığı

saptanmıştır. IL-6 beyinde lokalize inflamatuvar cevap olarak astrositler ve mikroglialar tarafından salgılanır ve SSS'de inflamatuvar etkiye neden olur. Santral sinir sistemi patolojilerinde IL-6 genellikle nörotropik viral enfeksiyonlarda saptanır (4). Tonik klonik nöbetlerde serum ve BOS'da IL-6 düzeylerinde önemli oranda yükselme olduğu saptanmış olup, bunun nöbetin yayıldığı alana ve süresine bağlı değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir (71). Basit parsiyel bir nöbete göre, kümeler şeklinde tekrarlayan tonik-klonik nöbetler sonrasında IL-6 konsantrasyonunda yükselme daha belirgindir (67). Ancak Alapirtti ve arkadaşları (71) IL-6 üretiminin fokal nöbetlerden sonra da arttığını tespit etmişlerdir.

Tümör Nekrozis Faktör (TNF): Tümörlerde hemorajik nekroz yaptığı için bu ad verilmiştir, aynı zamanda kaşektin olarak da bilinir. Akut faz reaksiyonunu stimüle eden sitokinler grubunda bulunur. Molekül ağırlığı 17 kDa'dır. İki ayrı gen tarafından kodlanan iki ayrı reseptörü vardır. Tip II reseptör başlıca miyeloid hücrelerde bulunurken, Tip I pek çok hücrede mevcuttur (62). İnflamatuvar reaksiyonlarda rol oynayan TNF- α , aktive immün hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir. Aynı zamanda astrosit, mikroglia ve nöronlar da fizyolojik ve patolojik uyaranlar sonucu TNF- α salgılayabilir. Yine SSS'de normal, hasarlanmamış nöronlar da düşük seviyelerde TNF- α üretirler (4).

Tümör Nekrozis Faktör- α 'nın genel sistemik etkileri :

- 1- Endojen pirojendir. Hipotalamik etkiyle ateş oluşturur. Bu ateşin nedeni, hipotalamik hücrelerin aşırı prostoglandin sentezlemesidir.
- 2- Mononükleer fagosit ve vasküler endotelin IL-1 ve IL-6, hepatositlerin ise akut faz proteinlerini sentezlemesini uyarır.
- 3- Damar endotelinin prokoagülan ve antikoagülan fonksiyonlarında değişiklikler yaparak pıhtılaşma sistemini aktive eder.
- 4- Uzun süre verildiğinde kemik iliğinde kök hücre bölünmesini baskılayarak lenfopeni, pansitopeni, immün yetmezlik ve kaşeksi gelişmesine yol açabilir (62).

Yaralanma, iskemi veya enfeksiyon gibi patolojik stresleri takiben TNF- α 'nın beyindeki ekspresyonu dramatik olarak artar, bu uyaranlar SSS'deki mikro çevrede

değişikliğe neden olur ve bunun sonucunda mikroglia ve astrositler aktive olurlar. Bu aktive hücreler, SSS'nin doğal inflamatuvar cevabı kapsamında TNF- α 'nın ve olasılıkla IL-1 ve IL-6 gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin temel kaynağını oluşturlar (62).

Tümör nekrozis faktör- α , SSS'de sadece sitotoksik değil, aynı zamanda beynin gelişimi gibi normal beyin fonksiyonlarını da içeren çok sayıda etkiye sahiptir. Yani nörotoksik veya nörotropik etkileri vardır. Bu etkilerini astrosit, mikroglia, oligodendrositler ve nöronlar üzerinden yapar. SSS'de özellikle astrositler ve mikroglialardan diğer sitokinlerin üretimini uyarır. Diğer yandan TNF- α 'nın fazla üretimi, nörotropik enfeksiyonlar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi beyin hasarlamalarındaki patolojilerde görülür (4).

Tümör Nekrozis Faktör- α 'nın beyindeki proinflamatuvar aktivitesi:

- 1- Kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün, endotelial hücrelerin yüzeyindeki adezyon molekülünün ekspresyonunun uyarısıyla değişmesi
- 2- Glial hücrelerin uyarılması
- 3- Mikrovasküler endotelin apoptozisi (4).

Tümör Nekrozis Faktör- α 'nın SSS'de hücre ölümünün programlanmasını aktive eden P55 reseptörü ve Nükleer Faktör kappa B (NF- κ B) sisteminin aktivasyonu ile ilişkili olan P75 reseptörü olmak üzere iki reseptörü vardır. Hayvan çalışmalarında TNF- α 'nın epilepside iki farklı rol oynadığı saptanmış ve TNF- α 'nın prokonvulzif ve antikonvulzif etkilerinin beyindeki farklı reseptörlerin aktivasyonundan kaynaklandığı bildirilmiştir. Çalışmalarda P75'in antikonvulzif, P55'in prokonvulzif etki gösterdiği saptanmıştır. Epilepsili hastalarda TNF- α ile ilgili çok az veri vardır. Akut tonik klonik nöbetler veya sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetlerden sonraki 24 saat içinde hastaların plazma veya BOS'da TNF- α seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (72).

İnterlökin 17A (IL-17A): Son yıllarda bilinen Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak çoğunlukla 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 ve T

hücrelerinde çeşitli antijen ve sitokinlerin etkisi sonucu farklılaşırlar. IL-1 β , IL-6, IL-21, IL-23 ve TGF- β gibi sitokinler, Th17 hücrelerinin oluşumunda rol alır; Th17 hücreleri de, T hücrelerin Th17 hücrelerine farklılaşmasını sağlayan IL-17A-F, IL-22, TNF- α . IL-6 ve TGF- β gibi sitokinleri üretirler.

İnterlökin-17 ailesinin IL-17A-F olarak sıralanan altı tane üyesi bulunmaktadır. İnterlökin-17A ilk olarak sitotoksik T lenfositlerden elde edildiği için cytotoxic T lymphocyte associated-8 olarak adlandırılmıştır (73). IL-17A ve IL-17F yüksek oranda aktive olmuş CD4+ Th17 efektör T hafıza hücrelerinden salgılanırlar ve benzer etkilere sahiptirler. İnterlökin-17A, bunun dışında fibroblastlar, CD8+ T hücreler, NK hücreler, nötrofiller, epitel hücreler, vasküler endotel hücreler, B ve T hücreler, monositler ve kemik iliği stromal hücrelerinden salgılanır (74). İnterlökin-17A ve IL-17F reseptörleri (IL-17R) bütün dokularda mevcuttur. 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 indükler. Böylece üretilen bu proinflamatuvar sitokinler inflamasyonun olduğu alana nötrofillerin hızla gelmesini sağlar (75). İnflamatuvar süreçte rolü olan IL-17A'nın multiple skleroz ve kortikal displazi gibi hastalıkların patogenezinde ve aynı zamanda iktogenez ve epileptogezde etkili olduğu düşünülmektedir (76). Son yıllarda yapılan çalışmalar IL-17'nin santral sinir sistemi ve eklem kronik otoimmün iltihabi durumlarında baskın bir rol aldığını düşündürmektedir. 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 (77).

İnterlökin 23 (IL-23): IL-23, p19 ve IL-12 ile homolog olan p40'tan oluşan heterodimerik yapıda bir moleküldür (78). IL-23, IL-12 ailesinin bir üyesidir. Birinci kromozomda lokalizedir ve IL-12 ile aynı reseptöre bağlanırlar. Ancak farklı subünitleri nedeniyle fonksiyonları farklılık gösterir (79). IL-23, başlıca fagositik hücrelerden (makrofajlar, deri, intestinal mukoza ve akciğerdeki aktive dendritik hücreler) salgılanır. Bu hücrelerin membranlarındaki Toll benzeri reseptörlerin

(TLR, Toll Like Receptor) lipopolisakkarit, peptidoglikan, ekstrasellüler nükleotidler tarafından uyarılması sonucu IL-23 salınımı stimüle edilir .

İnterlökin-23 hafıza ve efektör T hücrelerini etkileyerek görev yapar. Hafıza T hücrelerinin üzerinde yüksek oranda IL-23 reseptörü eksprese edilir. Buna ek olarak NK hücreler, eozinofiller, monositler, makrofajlar, dentritik hücreler üzerinde de IL-23 reseptör kompleksi eksprese edilir (79). IL-23 stimülasyonundan sonra IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22, TNF ve alfa-3 integrin gibi moleküllerin üretimi artar. Bundan dolayı IL-23, Th 17 hücre aktivatörü olarak adlandırılmıştır (79). IL-23 ve TGF- β , T hücrelerinde IL-17 salınımını arttıran, gama delta ekspresyonunu arttırmırlar. IL-23, IL-6 ve TGF- β ile beraber T hücrelerinin Th17 hücrelerine dönüşmesinde rol oynar. Buna ek olarak IL-23, Th17 hücrelerinin gelişimine ek olarak, NK hücrelerin aktivasyonu, T hücrelerin çoğalması ve antikorların üretimini regüle eder. IL-23/IL-17 ortak yolu dokudaki lokal inflamasyonda şişlik, ısı artışı, gibi immün yanıtların oluşmasına neden olur. Ayrıca IL-23 patojenlere ya da yaralanmaya bağlı erken inflamatuvar yanıtta IL-17 üretimini ve nötrofillerin toplanmasını direkt olarak uyarır. IL-23/IL-17 ortak yolunun bozukluğu immünopatoloji ve otoimmün inflamasyona neden olur (80).

2.2.2. Santral Sinir Sistemi ve Sitokinler

Sinir sistemi ile immün sistem arasında iki yönlü bir iletişim vardır. Bu iletişim, immün sistem tarafından salınan, normal ve/veya patolojik nörofizyolojik ve davranışsal cevaplara yol açan mediyatörler ve sitokinler aracılığı ile yapılmaktayken, bunun tersine, sinir sistemi de doğrudan inervasyon ile uyararak ya da sinir stimülasyonu ile hormon salınımını indükleyerek, hatta santral sinir sistemi hücrelerinden sitokin üreterek immün cevaba etki etmektedir (4).

Sitokinlerin, mikroglia ve astrositler tarafından üretildiğini gösteren birçok çalışma 1980'lerin başından beri yapılmaya devam etmektedir. Yine pek çok çalışma, SSS'nin gelişmesi, yaralanması ve hastalık durumlarında sitokinlerin mediatör olarak görev aldığı görüşünü desteklenmektedir (67). Sitokinler; nöronal ve glial plastisite, dejenerasyon ve bununla birlikte sinir sisteminin gelişmesi ve yenilenmesini etkilemesinin yanı sıra, nöron ve glial hücrelerin çoğalması, yaşamı ve ayrımlaşmasının düzenlenmesi ile de ilişkilidir. İnme gibi nörolojik hastalıklarda ve

travmatik beyin hasarlanmalarında hücrel yıkıma cevap olarak üretilirler. Bakteriyel menenjitlerde inflamatuvar hücrelere, multiple skleroz gibi otoimmün hastalıklarda ise mikroglial ve diğer inflamatuvar hücrelere saldırırlar (4).

Santral sinir sistemindeki farklı hücre tipleri sitokinlerden ve bazı durumlarda bunların salınmasından sorumludur. Bunlar IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , TNF- α , lenfotoksin (LT)- α (aynı zamanda TNF- β olarak da isimlendirilir), TGF- β , kemokinler, koloni-stimulan faktörler, sinir büyüme faktörü ve siliar nöropatik faktör gibi nörotrofinlerdir (4).

Sitokinlerin fizyolojik fonksiyonları homeostazisi sağlarken, kontrol dışı ya da aşırı miktarlarda salgılanması ise hasara yol açabilir. Bu durum, SSS'de özellikle proinflamatuvar sitokinlerin klinik etkileri açısından daha önemlidir. Enfeksiyon, doku hasarı ya da inflamasyon, hatta stresin homeostazda yol açtığı herhangi bir değişiklik, her biri koordineli bir şekilde çalışan bir dizi sitokinin aktivasyonuna yol açar. Bu proinflamatuvar sitokinler nöroendokrin sekresyonlarda (özellikle çoğu hipotalamus-hipofiz-adrenal aks üzerinden aktive olan); davranış, metabolizma, kardiyovasküler, gastrik, periferel sinir ve immün sistem üzerinde değişikliklere yol açar (4). Mevcut hücreler ya da infiltran hücreler beyinde sitokin sentezleyebilirler. Beyin hasarını ya da herhangi bir enfeksiyonu takiben, IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ ve TNF- β gibi inflamatuvar sitokinlerin zengin birer kaynağı olan makrofaj, T hücreleri ve nötrofiller kan-beyin bariyerini aşarak beyne girerler (4).

Sinir sisteminin kendisi de inflamatuvar süreç sırasında hatta normal gelişimi sırasında bazı benzer sitokinleri (IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi) üretebilir. Bu inflamatuvar sitokinler sinir sistemi hücrelerinin bizzat kendisi tarafından sentezlenir ve üretimleri yine aynı hücreler tarafından kontrol edilir (4). SSS'de proinflamatuvar sitokinlerin sentezinden sorumlu uyarılar, prostaglandinler ve diğer inflamatuvar mediyatörlerdir (viral, bakteriyel, parazitik bileşikler ve doku hasarı ürünleri). SSS'de inflamatuvar sitokin sentezini uyaran en önemli aktivatör; mekanik zedelenme, inflamasyon, nörotoksin, iskemi ya da enfeksiyon sırasında oluşan bazı proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF- α , IL-6 gibi) BOS'da düzeylerinin yükselmesidir (4).

İnterlökin-6 ve TNF- α 'nın ekspresyonu en çok hipotalamus ve hipokampüste gerçekleşir. Fakat her ikisi de aynı zamanda korteks ve beyin sapı bölgesinde daha düşük miktarlarda ölçülebilmekte, beynin diğer bölümlerinde saptanabilecek düzeylerde bulunabilmektedir (4). Proinflamatuvar sitokinlerin beyinde en çok görüldüğü bölge aktive olmuş mikroglia ve astrositlerin olduğu bölgelerdir. Bununla birlikte nöronların da benzer şekilde IL-6 ve TNF- α üretebildikleri bildirilmiştir (4).

Geniş deneysel kanıtlar IL-1 sisteminin nöbetlerde arttığını doğrulamaktadır. Deneysel çalışmalarda IL-1 β 'nın, kainik asidin indüklediği nöbetlerin süresini uzattığı ve nöronal hasarlanmaya neden olduğu görülmüştür (81). Epilepside sitokin ağının aktivasyonunun klinik kanıtı ise, IL-1 α seviyelerinin temporal lop epilepsili hastaların beyin dokusunda artmış bulunması ve sitokin gen polimorfizminin temporal lop epilepsi ile bağlantılı olmasıdır (82).

İnterlökin-1'in etkisi ile astrositler ve mikroglialardan TNF- α ve IL-6 sentezi indüklenir ve IL-1'in SSS'deki birçok etkisi bu sitokinler aracılığı ile olur. IL-6'nın doku travması ve inflamasyonun farklı türlerinde hızla salındığı da bilinmektedir. IL-6 beyin dokusundaki diğer sitokinlerin aktivasyonu için sinyal olarak etki eder. Beyin dokusunda sadece geçici olarak yükselmektedir ve önemi çok iyi bilinmemektedir (4).

İnflamatuvar sitokinler SSS'de sitokin yolağını tetikleyebilirler. Önce glia hücresi aktifleşir, bunu gliadan salınan sitokinler takip eder, böylece hem bu sitokinler hem de aktif glia hücrelerinin kendisi nöronları etkiler. Örneğin TNF- α başlıca IL-1 ve IL-6'yı indükler; diğer büyüme faktörleri ve nörotropinler IL-1 tarafından aktive edilirken; IL-6, IL-1'in ve TNF- α 'nın transkripsiyonunu bloke ederler (4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar IL-17'nin santral sinir sistemi ve eklem kronik otoimmün iltihabi durumlarında önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. 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 (77). IL-

23/IL-17 ortak yolunun bozukluğu ise immünopatoloji ve otoimmün inflamasyona neden olur. IL-23 etkisiyle IL-17 üretimi deneysel ensefalit gibi santral sinir sistemi patolojilerini potent olarak indüklenir (80).

2.2.3. İnfantil Spazm ve Sitokinler

Epileptik nöbetler nöronal hücre ölümüne, artmış nörogenezise, aksonal çoğalma, dendritik değişiklikler ve reaktif gliozise neden olarak, beyin yapısı üzerine şiddetli ve kalıcı etkilere neden olabilmektedir (83).

Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar, beyindeki büyük değişikliklerin (nörotravma, inme, enfeksiyon, perinatal hasarlanma, febril nöbetler gibi) beyinde inflamasyona neden olabileceğini göstermiştir. Bu hasarlanmalar epilepsi gelişimi için risk faktörlerini oluşturmaktadır (66).

Kemirgenlerdeki epileptik aktivite sırasında sitokinler, kemokinler, prostaglandinler, toll benzeri reseptörler, NF- κ B'nin aktive olmasını sağlayan sinyal transdüksiyon yolları, kompleman faktörleri ve hücre adezyon molekülleri gibi pek çok proinflamatuvar sinyaller hızlı şekilde indüklenir. Proinflamatuvar sitokinlerin nöbetlerin ortaya çıkışı, nöronların canlılığı ve hasardan sonra sağ kalımlarını etkilediği, glial proliferasyonu indükledikleri, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırdıkları ve nörogenezisi inhibe ettikleri bilinmektedir. Özellikle sağlıklı beyin dokusunda çok az seviyelerde eksprese edilen IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri travmatik veya eksitotoksik hasar sonrası çok hızlı artar (3).

Kainik asit ile oluşturulan status epileptikus modellerinde nöbet sırasında hem nöronlarda hem de glial hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerin ve doğal immün sistemin çeşitli belirteçlerinin (NF- κ B sistemi, prostaglandinler, Toll benzeri reseptörler, monosit kemoatraktant protein-1 ve kompleman sistemi) üretiminin çok hızlı şekilde arttığı bildirilmiştir (61). Nöbet indüksiyonu sonrası mRNA ekspresyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin protein seviyelerinin artışı çok hızlıdır (≤ 30 dakika) ve geri dönüşümlüdür. IL-1 β ise sıçanlarda status epileptikus sonrası 60 gün boyunca yüksek seviyelerde kalır. Nöbet sırasında ilk sitokin üretiminin başladığı

hücreler mikroglia ve astrositlerdir ve genel olarak beyindeki proinflamatuvar moleküllerin esas kaynağı bu hücrelerdir (66).

Kemirgenlerdeki hipokampal nöbet ya da status epileptikus ile IL-1 β 'nin nöbet aktivitesini anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir. Bu sitokinin nöbet sırasında oluşan endojen üretimi, kainat tarafından indüklenmiş davranışsal nöbetleri ve nöbetlerin elektrografik süresini uzatır. Sonraki çalışmalarda IL-1RA intraserebral olarak uygulanmasının endojen IL-1 β 'nin etkisini antagonize ettiği ve çok güçlü antikonvülzan aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Bu bulgularla uyumlu olarak, IL-1RA'yı fazla olarak eksprese eden farelerde nöbetlere karşı azalmış duyarlılık tespit edilmiştir. Bu bulgular artmış endojen IL-1 β 'nin prokonvülsan etkisi olduğunu düşündürmektedir (81).

Tümör nekrozis faktör- α 'nın nöbetler üzerine etkisi tartışmalıdır. Yüksek konsantrasyonlarda uygulanması, supresör etki göstermekteyken; düşük seviyedeki konsantrasyonları prokonvülsan etkilidir. TNF- α ve IL-6 transgenik farelerinin glia hücrelerinin bu sitokinleri aşırı eksprese ettiğinde, farelerde nörodejeneratif değişiklikler ve davranışsal bozukluklar olduğu gözlemlenmiştir (81).

Deneyisel akut nöbet modellerinde; çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin nöbet eşiğini düşürdüğü ya da nöbet süresini uzattığı veya epileptiform aktivite sıklığını arttırdığı gözlenmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmada tonik klonik nöbetlerden hemen sonra IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yapımında ve salgılanmasında artış görülmüştür. Status epileptikusta yukarıda belirtilen interlökinlerin salınımı önemli oranda artar. Çeşitli deneysel epilepsi modellerinde yüksek dozlarda ekzojen IL-2 verilmesinin nöbet oluşumuna yol açtığı görülmüştür (67).

Nörolojik olarak etkilenmemiş örneklerle kıyaslandığında dirençli epilepsi hastalarının temporal lob dokularında immünreaktif IL-1 seviyesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Astrositlerde ve sağ kalan hipokampal nöronlardaki artmış NF- κ B ekspresyonunun ölçüm olarak kullanıldığı hipokampal sklerozlu temporal lob epilepsilerinde de inflamatuvar reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu sonuçlar tipik sklerozla birlikte olan epileptik hipokampusta inflamatuvar sürecin kronik olarak aktif olduğunu

veya tekrarlayan nöbetler tarafından inflamasyonun devamlı aktive edildiğini ya da her ikisini birden düşündürmektedir (81).

Genetik çalışmalarda IL-1 β geninin 511. pozisyonundaki promotor bölgesinde polimorfizm olduğu ve bunun tedaviye dirençli hipokampal sklerozlu temporal lob epilepsisi bulunan ve febril nöbetler geçiren çocuklarla ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bu genetik gözlemler, nöbetlerin tek başına beyindeki sitokin seviyesini arttırdıklarını göstermiştir. Bu çalışmalarda, tonik klonik nöbet geçiren epilepsi hastalarının plazmalarında ve beyin omurilik sıvılarında IL-6'nın her defasında yükseldiği gösterilmiştir. BOS'daki IL-1 β seviyesi ile ilgili belirsiz sonuçlar vardır (artış olmadığı ya da anlamlı miktarda artış olduğuna dair) (81).

Sistemik enfeksiyon tarafından beyinde tetiklenen doğal immün yanıt proinflamatuvar sinyalleri içerir. Ancak enfeksiyona karşı gelişen adaptif yanıt hızlı, geri dönüşümlü ve patojenleri konak dokudan elimine etmeye odaklanmıştır. Nöbetler veya dirençli proinflamatuvar durum nedeniyle bu sinyallerin uzaması patolojik durumlara (nörodejenerasyon, nöronal aşırı uyarılabilirlik, kan-beyin bariyeri hasarı gibi), epilepsi oluşumuna veya nöbetlerin daha güçlü şekilde ortaya çıkmasına neden olabilir (81).

İnfanıl spazmın patogeneğinde de immünolojik mekanizmalar suçlanmasına rağmen bu konuda sınırlı sayıda çalışma vardır. İS'deki bu immünolojik mekanizmanın temelini, İS'li hastaların serumlarında normal beyin dokusuna karşı oluşan antikörlerin varlığı, yine İS'li hastaların periferik kanında artmış sayıda B ve T hücrelerinin bulunması, kontrol vakalarına göre İS'li hastalarda anormal lökosit antijen varlığını gösteren çalışmalar oluşturmaktadır (30). İS'li hastalarda anormal immün fonksiyonu gösteren bütün bu bulgulara rağmen immünolojik defektin patofizyolojideki rolü halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

İnfanıl spazm ve tuberosklerozda proinflamatuvar sitokinlerin ve immün sistem aktivasyon belirleyicilerinin artmış serum veya beyin seviyeleri tanımlanmıştır. Tublerlerdeki inflamatuvar yanıtın, bu lezyonlardaki epilepsi oluşumu ile doğrudan ilişkili olabileceği hipotezinin öne sürülmesini sağlamıştır (81).

Japonya’ da yapılan bir çalışmada İS’li hastalarda ACTH tedavisi verilmeden önce ve verildikten sonra periferik lenfosit ve serum sitokin seviyeleri karşılaştırılmış. CD3, CD4, CD4/CD8 düzeylerinin ACTH tedavisi öncesi düşük olduğu, IL-1 beta, IL-5, IL-6, IL-12, IL-15, IFN-gama, IL-1Ra, eotoksin ve makrofaj inflamatuvar protein seviyelerinin tedavi öncesi yüksek olduğu ve tedavi sonrasında düştüğü tespit edilmiş. Otoimmünite ile ilgili çalışmalarda multiple skleroz ve nöromiyelitis optikalı hastaların BOS’unda sitokin seviyelerinin benzer şekilde arttığı tespit edilmiş. Tüm bu çalışmalarda İS patogenezinde sadece T hücreleri değil B hücrelerinin de rolünün olduğunu ve ACTH tedavisinin T hücre inaktivasyonu ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir (84). Başka bir çalışmada, İS’nin semptomatik ve kriptojenik grupları karşılaştırılmış ve serum sitokin ve serbest radikal seviyelerinin semptomatik grupta daha yüksek olduğu tespit edilmişken bazı çalışmalarda ise fark tespit edilmemiştir (85).

3. MATERYAL VE METOD

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran 1 ay-2 yaş arası, fleksör, ekstensör ve karışık fleksör-ekstensör motor spazm, EEG'de hipsaritmi ve psikomotor geriliği olan ve İS tanısı alan 20 hasta ile sağlam çocuk polikliniğine başvuran toplam 20 sağlıklı çocuk yaş ve cins eşleşmesi yapılarak ve ailelerinin izni alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

3.1. Hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların desimal yaş, spazm başlama yaşı, tanı yaşı, cinsiyet, İS özellikleri, prenatal, natal ve postnatal öyküleri, aile öyküsü, doğum şekli, sistemik ve nörolojik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, MRG ve EEG'leri incelendi.

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

İnfantil spazm tanısı günde çok sayıda tekrarlayan, birkaç saniye süren, fleksör, ekstansör spazmlar, EEG'de hipsaritmi ve psikomotor gelişimde duraklama ve/veya gerileme şeklinde tanımlanan triad ile konuldu (2). EEG'de hipsaritmi yaygın yavaş dalgalar ve buna superimpoze olan, diken-multipl diken aktivitesi ya da "diken, mutipl diken yavaş dalga ve izleyen supresyon periyodları" şeklinde supresyon burst bulgusu olarak tanımlandı (1).

İnfantil spazmın etiyolojik sınıflaması; hastalarda tanımlanabilen bir neden gösterilmesine göre semptomatik ve kriptojenik olarak iki ana gruba ayrıldı.

Hastalara haftada iki gün olmak üzere toplam 11 doz ACTH (tetrakosaktid=synacthen depot® ampul) tedavisi verildi. 12 aydan küçük olan hastalara 0.5 mg (25 ünite), 12 aydan büyük olan hastalara ise 1 mg (50 ünite) intramusküler olarak uygulandı. ACTH tedavisinin yan etkilerinden aşırı huzursuzluk, hipertansiyon, alerjik reaksiyonlar, enfeksiyon, hiperglisemi

geliştiğinde ACTH dozuna ara verildi. Tedaviye verdikleri klinik yanıtta göre hastalar beş gruba ayrıldı: tam yanıt, geçici tam yanıt, spazmlarda >%50 azama, spazmlarda <%50 azalma ve yanıt yok.

Tüm hastalardan tedavi başlangıcında ve tedavi bitiminden bir ay sonra IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-17a, IL-23, TNF-alfa düzeylerini değerlendirmek amacı ile venöz kan örnekleri alındı. Alınan numuneler 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra, çalışılncaya kadar -80 °C de saklandı. IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-17a, IL-23, TNF-alfa ölçümleri yapılmak üzere ayrılan serumlar oda sıcaklığında çözülerek aynı gün ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar yaş ve cins eşleşmesi yapılmış olan kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya son 3 ay içinde glukokortikoid türevi tedavi almış olan, eşlik eden adrenal ya da hipofizer yetmezliği olan, enfeksiyon geçiren, erken bebeklik selim miyoklonus, benign neonatal uyku miyoklonus, erken bebeklik tonik refleks nöbet, benign ve şiddetli miyoklonik epilepsisi olan hastalar dahil edilemedi.

Çalışma için gerekli kitlerin finansmanı 5203 numaralı proje kapsamında Karadeniz Teknik Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından sağlandı. Çalışma için etik kurul onayı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 31.10.2014 tarih 2014/69 nolu etik kurul raporu sonucu alındı.

3.2. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada istatikselsel paket programı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 20, SSPS Inc, Chicago, Ill, USA) istatikselsel analizler için kullanıldı. Sürekli değişkenler "ortalama ± standart sapma" olarak ifade edildi. Tüm değişkenler için frekans analizi yapıldı. Literatürde normallik testinin yapılabilmesi için asgari örneklem sayısının 30 olması gerekirken bizim çalışmamızda yer alan 20 elemanlı veri seti için normallik testi tüm sürekli değişkenler için uygulandı. Veri setindeki sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu ölçmek için küçük örneklemelerde daha iyi sonuçlar veren Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren bağımlı sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında "bağımlı gruplar için *t* testi", bağımsız sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında "bağımsız gruplar için *t*

testi” kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bağımlı sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında “Wilcoxon işaretli sıra testi”, bağımsız sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında “Mann Whitney U testi” kullanıldı. Kategorik değişkenler için “ki kare (χ^2)” testi kullanılarak değişkenler arasındaki ilişkinin varlığı test edildi. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki “Spearman sıra korelasyon testi” ile incelendi. Testler sonucu elde edilen p değerinin 0.05’in altında olması tüm testler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



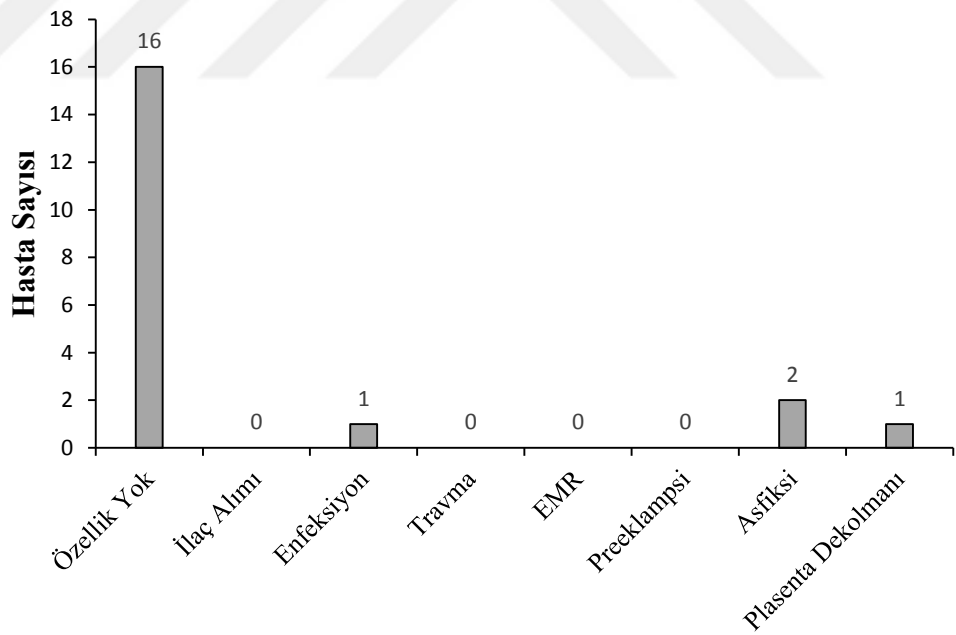
4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler

İnfantil spazm tanısı alan 20 hastanın 8'i (%40) kız, 12'si (%60) erkekti. Erkek/kız oranı: 1,5/1 olarak bulundu. Hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları $9,07 \pm 6,42$ ay iken; bunların en küçüğü 3 aylık, en büyüğü 28 aylık idi. Tanı yaşı ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

4.2. Özgeçmiş ve Soygeçmiş

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın prenatal, natal ve postnatal özellikleri değerlendirildi. On altı (%80) hastanın prenatal hiçbir özelliği yokken; bir (%5) hastada konjenital sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, bir (%5) hastada plasenta dekolmanı ve iki (%10) hastada asfiksi tespit edildi (Tablo 4). Prenatal özellikler ile yaş, cinsiyet, İS tipi, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edilmedi ($p > 0,05$).



Tablo 4: Prenatal özelliklere göre hasta sayıları
EMR (Erken Membran Ruptürü)

Hastaların doğum bilgileri: Hastaların doğum kilosu ortalama 2956 ± 625 gram idi. En düşük doğum ağırlıklı bebek 2000 gram, en yüksek doğum ağırlığına sahip bebek ise 4000 gram idi. Hastaların %55'i sezeryan, %45'i normal spontan

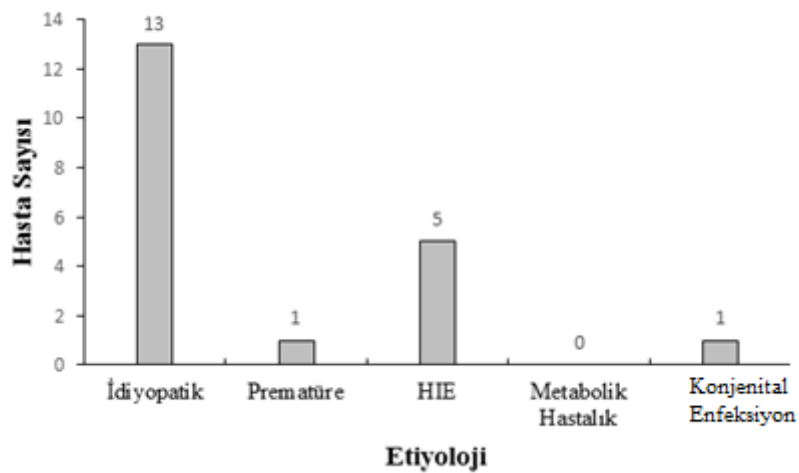
vajinal yol ile doğmuştu. Doğum bilgileri ile tanı yaşı, cinsiyet, İS tipi, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Postnatal özellikleri incelendiğinde dört (%20) hastada HİE, üç (%15) hastada çeşitli nedenlerle küvezde kalma hikayesi, bir (%5) hastada hiperbilürubinemi, bir (%5) hastada ventilatör ihtiyacı tespit edilmişken, 11 hastada herhangi bir özellik bulunmadı. Postnatal özellikler ile tanı yaşı, cinsiyet, İS tipi, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Özgeçmiş ve soygeçmiş hikayeleri incelendiğinde hastaların hiçbirinde ailede epilepsi ya da benzer hastalık öyküsü ve anne baba arasında akrabalık ilişkisi tespit edilmedi.

4.3. Etiyoloji

İnfantil spazm etiyojisi; yedi (%35) hastada semptomatik, 13 (%65) hastada ise kriptojenik olarak değerlendirildi. Semptomatik grupta yer alan hastaların birinde (%14,2) prematürite, beşinde (%71,6) HİE ve birinde (%14,2) ise konjenital CMV enfeksiyonu vardı (Tablo 5). Etiyolojik özellikler ve İS tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

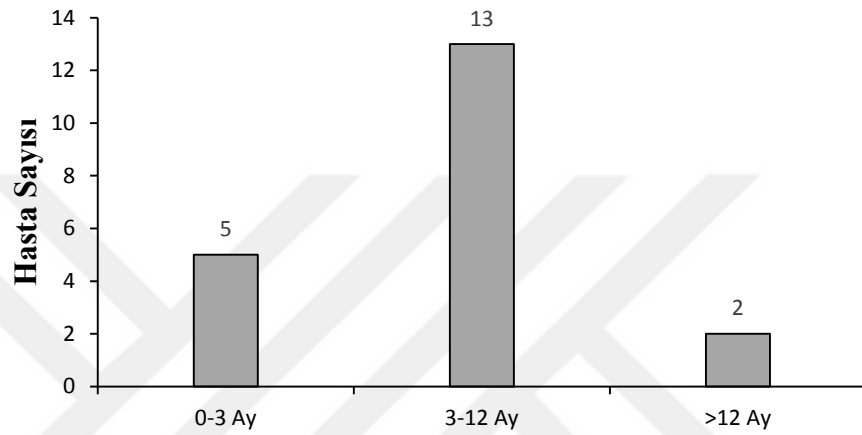


Tablo 5: Etiyolojiye göre hasta sayıları

(HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati)

4.4. Nöbet Özellikleri

Hastaların beşinde (%25) spazmlar yaşamın ilk üç ayında, 13'ünde (%65) 3-12 ay arasında ve yalnızca ikisinde (%10) 12 aydan sonra başlamıştı (Tablo 6). Spazmların başlangıç yaş ortalaması $6,55 \pm 4,77$ ay idi. En erken spazm başlangıç yaşı bir ay, en geç ise yirmi ay, İS tanı alma yaş ortalaması ise $9,07 \pm 6,42$ ay olarak tespit edildi. Spazm başlama yaşı ve İS tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).



Tablo 6: Spazm başlama yaş aralığına göre hasta sayıları

İnfanstil spazm tanısı 12 (%60) hastada tipik spazmlar, psikomotor gerilik ve EEG'de hipsaritmi bulgusu ile, sekiz (%40) hastada tipik spazmlar, psikomotor gerilik ve EEG'de modifiye hipsaritmi ile konuldu. Hastaların onunda (%50) flexör, altısında (%30) ekstansör ve dördünde (%20) karışık tipte spazm olduğu görüldü. Flexör spazmlı on hastanın beşi (%50) erkek, beşi (%50) kızdı. Ekstansör spazmlı altı hastanın dördü (%66,6) erkek, ikisi (%33,4) kızdı. Karışık spazmlı dört hastanın üçü (%75) erkek, biri (%25) kızdı. İstatistiksel olarak erkek ve kız cinsiyet arasında spazm tipi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Ayrıca nöbet özellikleri ve İS tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edilmedi ($p > 0,05$).

4.5. Fizik ve Nörolojik Muayene Bulguları

Aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında, hastalarda nöromotor gelişme geriliği dışında diğer fizik muayene bulguları normaldi. İlk başvuru ve son kontrol muayenelerinde en sık saptanan nörolojik bulgu motor gerilikti.

Başvuru ve son değerlendirmedeki nörolojik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

4.6. Laboratuvar Bulguları

4.6.1. Elektroensefalografi Bulguları

Hastaların tamamının EEG'si tanı anında çekildi ve 12'sinde (%60) klasik hipsaritmi, sekizinde (%40) modifiye hipsaritmi (supresyon burn paterni) tespit edildi. EEG özellikleri ile tanı yaşı, cinsiyet, İS tipi, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Etiyolojik grupların EEG bulguları değerlendirildiğinde, kriptojenik ve semptomatik gruplar arasında EEG bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı, kriptojenik grupta klasik hipsaritminin %53,8 ve modifiye hipsaritminin %46,2 oranında olduğu, semptomatik grupta ise klasik hipsaritmi paterninin %71,4, modifiye hipsaritmi paterninin %28,6 oranında olduğu görüldü.

4.6.2. Serebral Görüntüleme Bulguları

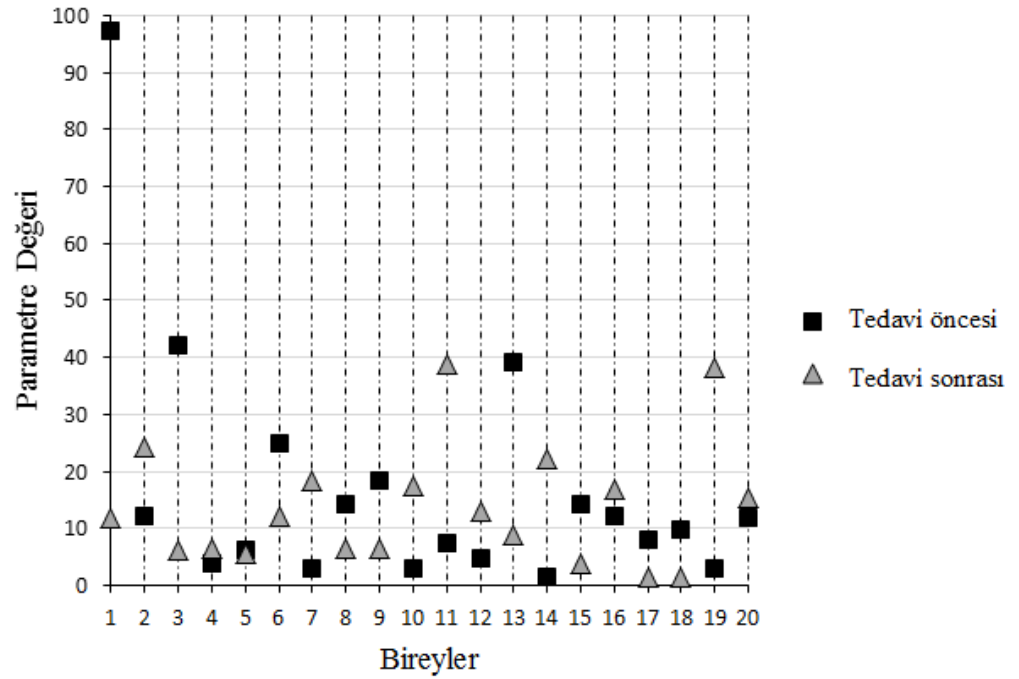
Hastaların tamamına serebral görüntüleme çalışması yapıldı. Bunların 13'ünde (%65) herhangi bir patolojik bulgu saptanmazken, yedisinde (%35) ise patolojik MRG bulgusu (multistik ensefalomalazi, serebral atrofi, periventriküler lökomalazi, hipoksik injury) tespit edildi. Serebral görüntüleme bulguları ile tanı yaşı, cinsiyet, İS tipi, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

4.6.3. Diğer Laboratuvar Bulguları

Tedavi başlangıcında ve tedavi bitiminden bir ay sonra, tüm hastalardan ve yaş, cins eşleşmesi yapılmış olan sağlıklı kontrol grubundan IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17A, IL-23, TNF-alfa düzeylerini değerlendirmek amacı ile venöz kan örnekleri alındı.

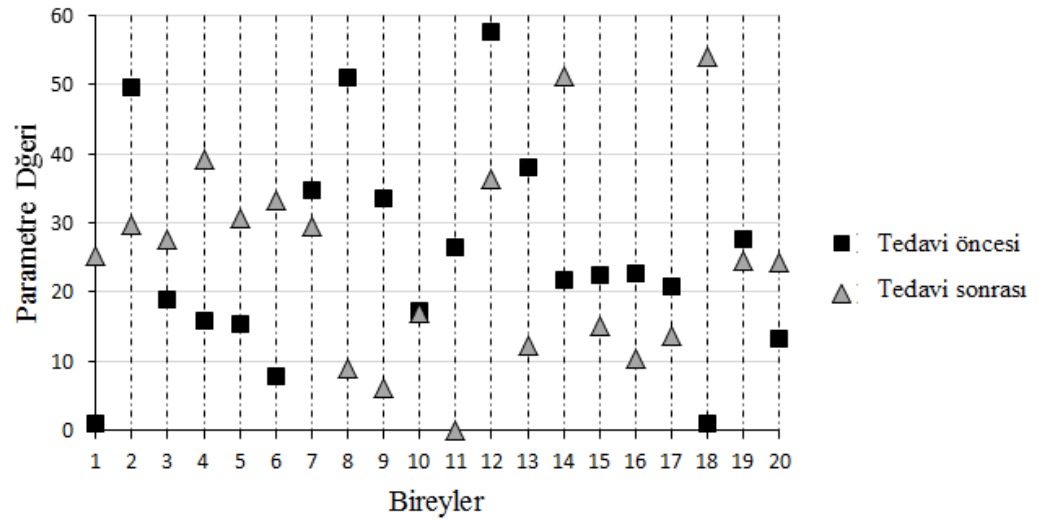
İnterlökin 1-beta serum düzeyi ortalaması tedavi öncesi grupta 16,82 \pm 22,08 pg/mL iken, tedavi sonrası 13,78 \pm 10,66 pg/mL olarak tespit edildi. Yaş ve cins eşleşmesine göre oluşturulmuş sağlıklı kontrol grubunda ise 22,02 \pm 24,48 pg/mL olarak bulundu. ACTH tedavisi sonrası hastaların IL-1 β düzeylerinde azalma tespit

edilmekle birlikte, tedavi öncesi, sonrası düzeyler ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Ayrıca yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal özellikler, İS tipi, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları ile IL-1 β düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 7).



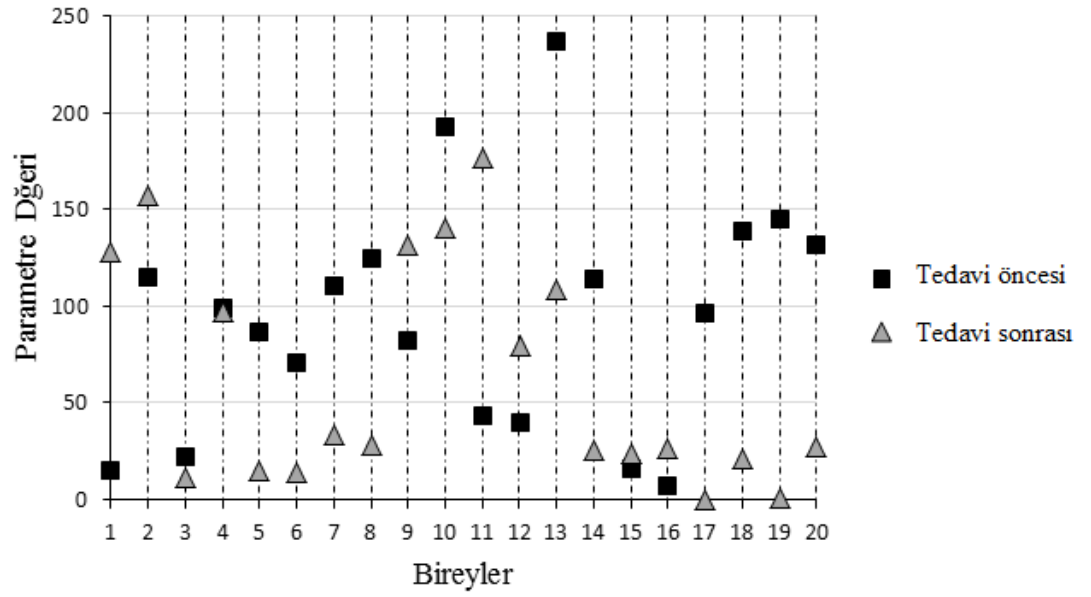
Tablo 7: Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sonrası İnterlökin 1 beta değerlerinin bireylere göre değişimi

İnterlökin 2 serum düzeyi ortalaması tedavi öncesi grupta $24,86\pm 15,55$ pg/mL iken, tedavi sonrası $24,49\pm 14,32$ pg/mL olarak tespit edildi. Yaş ve cins eşleşmesine göre oluşturulmuş sağlıklı kontrol grubunda ise $17,63\pm 10,80$ pg/mL olarak bulundu. ACTH tedavisi sonrası hastaların IL-2 düzeylerinde azalma tespit edilmedi. Hasta olan grupta tedavi öncesi ve sonrası IL-2 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Ancak IL-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ayrıca yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal özellikler, İS tipi, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları ile IL-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 8).

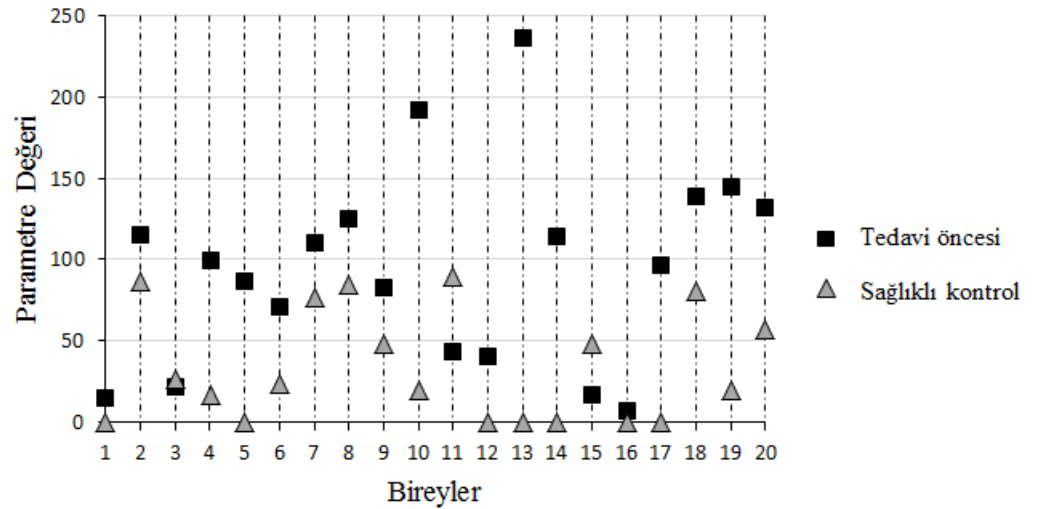


Tablo 8: Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sonrası İnterlökün 2 değerlerinin bireylere göre değişimi

İnterlökün 6 serum düzeyi ortalaması tedavi öncesi grupta $94,42 \pm 60,37$ pg/mL iken, tedavi sonrası $62,36 \pm 58,39$ pg/mL olarak tespit edildi. Yaş ve cins eşleşmesine göre oluşturulmuş sağlıklı kontrol grubunda ise $33,97 \pm 34,32$ pg/mL olarak bulundu. ACTH tedavisi sonrası hastaların IL-6 düzeylerinde azalma tespit edilmekle birlikte, tedavi öncesi, sonrası düzeyler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Ancak hastaların tedavi öncesi IL-6 düzeyleri ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, IL-6 düzeylerinin tedavi almamış hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p: 0,00$). Ayrıca IL-6 düzeyindeki azalma ile İS tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Kriptojenik grupta IL-6 düzeyindeki azalmanın semptomatik gruba göre anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi ($p: 0,044$). Ancak yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal özellikler, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları ile IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 9-10).



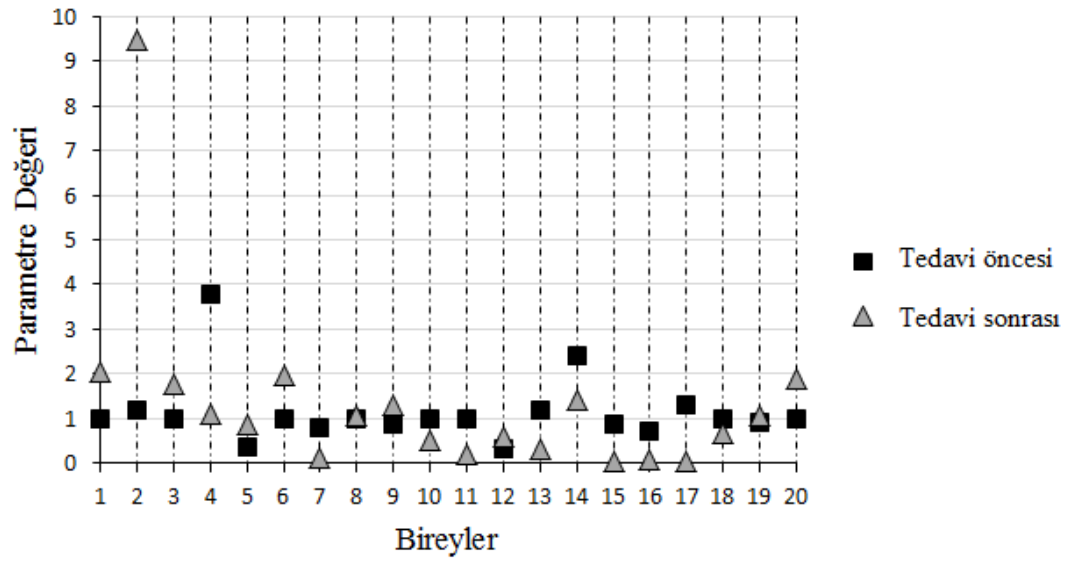
Tablo 9: Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sonrası İnterlökin 6 değerlerinin bireylere göre değişimi



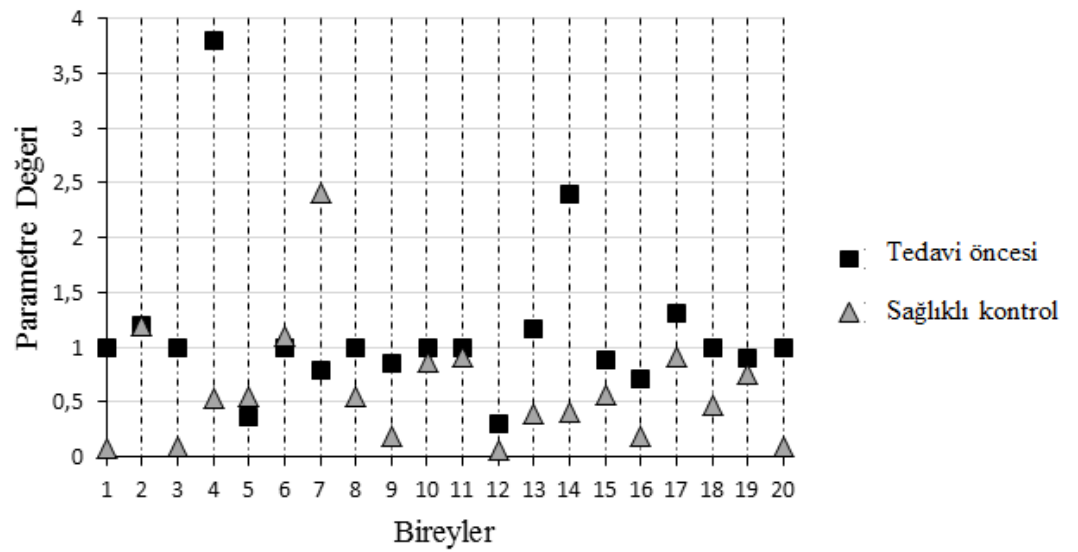
Tablo 10: Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sağlıklı kontrol grubunda İnterlökin 6 değerlerinin bireylere göre değişimi

İnterlökin 17A serum düzeyi ortalaması tedavi öncesi grupta $1,13 \pm 0,74$ pg/mL iken, tedavi sonrası $1,32 \pm 2,03$ pg/mL olarak tespit edildi. Yaş ve cins eşleşmesine göre oluşturulmuş sağlıklı kontrol grubunda ise $0,61 \pm 0,54$ pg/mL olarak bulundu. ACTH tedavisi öncesi, sonrası IL-17A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Ancak hastaların ACTH tedavisi öncesi

IL-17A düzeyleri ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, IL-17A düzeylerinin tedavi almamış hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p: 0,002$). Ancak yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal özellikler, nöbet tipi, İS tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları ile IL-17A düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 11-12). Sadece kriptojenik gruptaki 13 hasta incelendiğinde ACTH sonrası serum IL-17A düzeylerindeki azalmanın kızlara oranla erkeklerde istatistiksel anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi ($p: 0,045$).

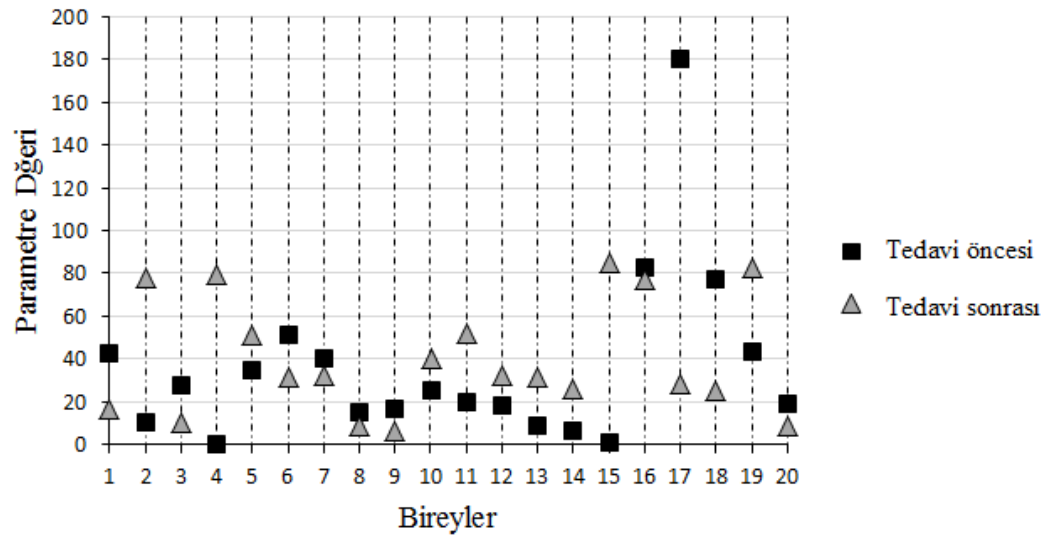


Tablo 11: Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sonrası İnterlökin 17A değerlerinin bireylere göre değişimi



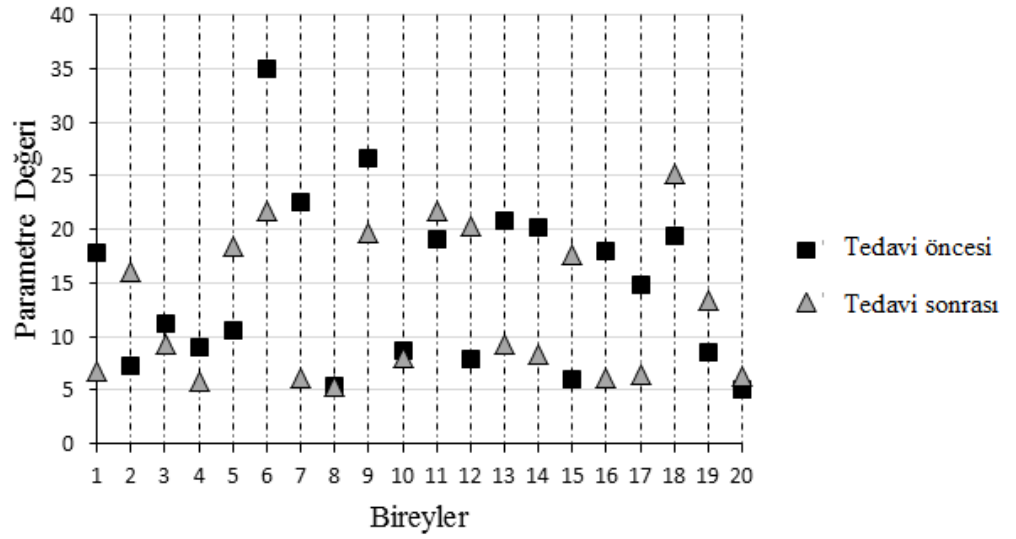
Tablo 12: Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sağlıklı kontrol grubunda İnterlökin 17A değerlerinin bireylere göre değişimi

İnterlökin 23 serum düzeyi ortalaması tedavi öncesi grupta $36,11 \pm 40,91$ pg/mL iken, tedavi sonrası grupta $40,16 \pm 27,05$ pg/mL olarak tespit edildi. Yaş ve cins eşleşmesine göre oluşturulmuş sağlıklı kontrol grubunda ise $42,63 \pm 26,15$ pg/mL olarak bulundu. ACTH tedavisi öncesi, sonrası ve sağlıklı kontrol grubundaki hastaların IL-23 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Ayrıca yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal özellikler, İS tipi, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları ile IL-23 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 13).



Tablo 13: Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sonrası İnterlökin 23 değerlerinin bireylere göre değişimi

Tümör Nekrozis Faktör-alfa serum düzeyi ortalaması tedavi öncesi grupta $14,68 \pm 8,06$ pg/mL iken, tedavi sonrası $12,62 \pm 6,73$ pg/mL olarak tespit edildi. Yaş ve cins eşleşmesine göre oluşturulmuş sağlıklı kontrol grubunda ise $15,62 \pm 11,50$ pg/mL olarak bulundu. ACTH tedavisi öncesi, sonrası ve sağlıklı kontrol grubundaki hastaların TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Ayrıca yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal özellikler, İS tipi, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları ile TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 14).

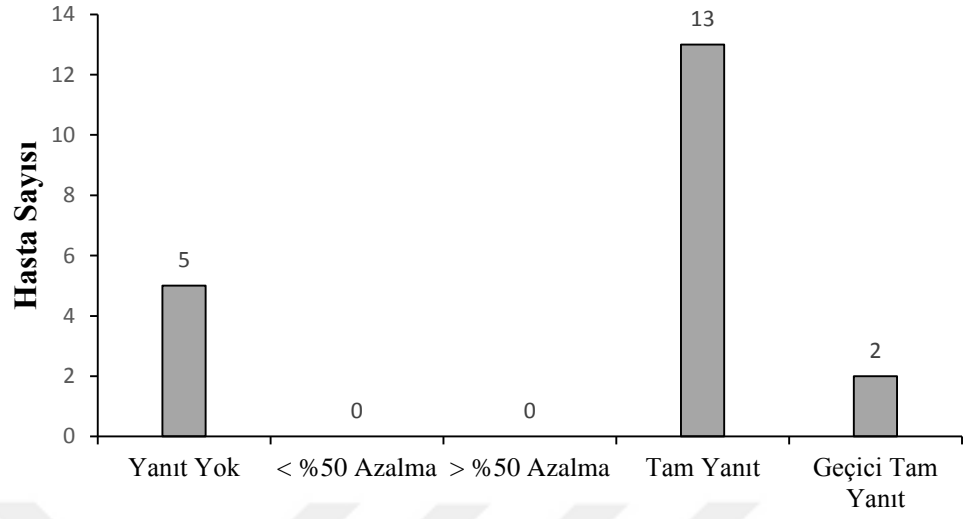


Tablo 14: Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi ve sonrası Tümör Nekrozis Faktör-alfa değerlerinin bireylere göre değişimi

4.7. Tedaviye Yanıt ve Yan Etkiler

Adrenokortikotropik hormon tedavi protokolü tüm hastalara haftada iki gün, 11 doz olacak şekilde uygulandı. ACTH tedavisine bağlı yalnızca bir hastada yan etki gelişti. Hastanın yüz ve ekstremitelerinde ciddi ödem, ayaklarının üzerine basamama ve göz teması kuramama şikayetlerinin olması nedeni ile ACTH tedavisine ara verildi. ACTH tedavisi sonrası hastaların 13'ünde (%65) spazmlarda tam düzelme görülürken, ikisinde (%10) tam düzelme sonrası relaps ve beşinde (%25) ilaca yanıtı tespit edildi. Hastaların ACTH tedavisine yanıtları Şekil 25'de gösterilmiştir. Cinsiyet, yaş, nöbet tipi ile ACTH tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Hastalar ACTH tedavi yanıtları ve nöbet açısından takip edildi. Spazmları tam düzelen 13 hastanın sekizi (%61,5) kriptojenik, beşi (%38,5) semptomatik gruptan, geçici tam yanıt görülen iki hastanın ikisi de (%100) kriptojenik gruptandı. Tedaviye yanıt alınamayan beş hastanın üçü (%60) kriptojenik, ikisi (%40) semptomatik gruptandı. Kriptojenik gruptaki hastaların %23'ü, semptomatik gruptaki hastaların ise %28,5'i tedaviye yanıtı olarak tespit edildi. İS tipi ile ACTH tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).



Tablo 15: Adrenokortikotropik hormon tedavi yanıtı

5. TARTIŞMA

İnfantil spazm, özellikle hayatın ilk bir yılında yaşa bağlı ortaya çıkan, klasik antiepileptik ilaçlara dirençli spazm nöbetleri, psikomotor gelişme geriliği ve EEG’de hipsaritmi bulgusu ile karakterize epileptik sendromdur. İlk tanımlanmasından günümüze yüz yıldan fazla zaman geçmesine rağmen İS’nin patofizyolojisi, tedavisi ve prognozu gibi birçok konu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (1, 2). Son yıllarda, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve genişletilmiş metabolik taramalar ile İS etiyolojisinin belirlenmesinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Poligrafik video-EEG monitörizasyonları ile nöbet tiplerinin daha iyi tanımlanması sağlanmış ve tedaviye yönelik alternatif adımlar atılmıştır. İS ile ilgili farklı alanlardaki bu olumlu gelişmelere rağmen, hastalığın patogeneziye yönelik klinik çalışmalar halen sınırlı sayıdadır.

İnfantil spazmın insidansı ülkeler, coğrafik bölgeler ve çalışmanın yapıldığı dönemlere göre farklılıklar göstermekle birlikte; 10000 canlı doğumda 0,5 ile 6,0 arasında değiştiği bilinmektedir (30). Ülkemizdeki İS insidansına yönelik yapılmış yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır.

Yapılan birçok çalışmada İS’nin erkeklerde, kızlara oranla daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak, Juul-Jensen ve Foldspang’ın (86) yaptığı 16 vakadan oluşan çalışmada erkek/kız oranı 0,6 olarak saptanmıştır. Matsumoto ve ark.’nın (87) çalışmasında ise erkek/kız oranı 1,3 olarak tespit edilmiş. Çalışmamızda erkek/kız oranı Matsumoto ve ark.’nın verilerine benzer olarak 1,50 olarak saptandı. Bilindiği gibi İS etiyolojisinde birçok genetik sendrom suçlanmaktadır (39). İS’nin erkeklerde kızlara oranla sık görülmesinin sebebi etiyolojide X’e bağlı geçiş gösteren genetik bozuklukların daha sık görülmesi ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Bu durumun açıklığa kavuşturulması için İS etiyolojisine yönelik daha detaylı genetik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

İnfantil spazm etiyolojisinde gelişmiş ülkelerde ilerleyici olmayan prenatal risk faktörleri, gelişmekte olan ülkelerde ise perinatal veya postnatal nedenler önemli rol oynamaktadır (1). Ohtahara ve ark.’nın (7) Japonya’da 180 İS’li hasta ile yaptığı çalışmada prenatal risk faktörleri %42,8 ile en sık neden olarak bildirilirken, bunu

sırasıyla %26,7 ile postnatal, %13,9 ile de perinatal risk faktörleri izlemekte idi. Sunulan bu çalışmada biz hastaların %20'sinde prenatal ve %45'inde postnatal risk faktörü saptadık. İS'nin prenatal nedenleri arasında konjenital enfeksiyonlar da önemli yer tutmaktadır. Bizim çalışmamızda bir (%5) hastanın konjenital CMV enfeksiyonu geçirdiği görüldü.

İnfantil spazmı, diğer nöbet tiplerinden ayıran en belirgin özellik, immatür beyinde gelişen, yaşa bağımlı bir epileptik ensefalopati olmasıdır. Yapılan pek çok çalışmada İS'nin 4-8 aylarda ortaya çıkıp, altıncı ayda pik yaptığı ve olguların %85-90'ında spazmların bir yaşından önce geliştiği bildirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda, hastaların spazm başlangıç yaşı median değeri 6,5 ay olarak bulundu. En erken spazm başlangıç yaşı bir ay, en geç ise yirmi ay olarak tespit edildi. Literatürle uyumlu şekilde hastaların %90'ında spazmların bir yaşından önce geliştiği saptandı. Hastalarımızın hastaneye başvuru ve tanı alma yaşlarının ortalaması 9 ay olarak belirlendi. Spazmların başlangıç yaşının ortalama 6,5 ay olduğu düşünüldüğünde, kliniğe başvuruda yaklaşık olarak üç ay kadar bir gecikme olduğu görüldü. Bu durumun, ailelerin farkındalıklarının gelişmemesi ya da hastaneye başvuran vakalarda tanıda gecikme gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünüldü. Literatürde spazmların başlaması ile tedavi arasında iki aydan fazla süre geçmesi geç başvuru olarak değerlendirilmiş ve prognozla ilişkilendirilmiştir (88). Bu nedenle, İS vakalarının birinci basamak sağlık birimlerince erken tanınıp, pediatrik nöroloji bölümlerine yönlendirilmesi hastalığın prognozu açısından oldukça önemlidir.

İnfantil spazmlı hastalarda başlıca fleksör, ekstansör ve her ikisinin bir arada olduğu karışık tip olmak üzere üç tip spazm tanımlanmıştır. Spazm tipi olarak en sık karışık spazmlar (%42-50) görülürken, bunu fleksör (%34-42) ve ekstansör (%9-23) spazmlar izler (9-11). Singhi ve Ray'in (89) 2005 yılında Hindistan'da 165 hasta ile yaptığı çalışmaya göre hastaların %74,5'inde fleksör, %6,1'inde ekstansör, %17'sinde karışık spazm saptanmış, hastaların %2,4'ünde nöbet tipi belirlenememiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer biçimde en sık fleksör (%50) spazm tespit edildi, bunu ekstansör (%30) ve karışık tip (%20) spazmlar izledi. Spazmlar fleksör, ekstansör ve karışık tipte olabileceği gibi, daha nadir olarak asimmetrik özellikler de gösterebilmektedir. Literatürde asimmetrik spazm

görülme sıklığı %5-25 arasında farklı oranlarda bildirilmiştir (1). Gaily ve ark. (90), 8680 spazm nöbetini davranışsal ve elektroensefalografik olarak değerlendirmiş ve %25'inin asimetrik, %7'sinin asenkron olduğunu saptamışlardır. Asimetrik spazmların semptomatik etioloji varlığında geliştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda asimetrik spazm tespit edilmemiş olup, bu da semptomatik hastaların sayısının azlığına bağlanmıştır.

İnfantil spazmda aile hikayesi ile ilgili veriler kısıtlı olmakla birlikte, pozitif aile hikayesi hastaların %0 ile %7 arasında değişen bir orana sahiptir. Klasik olarak epileptik bir sendromu olan çocukların akrabalarında başka bir epileptik sendromun normal toplumdan daha sık görüldüğü bilinmektedir (2). Hrachovay ve ark. (30) çalışmalarında ailesinde epilepsi öyküsü olanların oranını %1-7 olarak bildirmiştir. Akraba evliliği bir risk faktörü olarak düşünülürse ülkemizde ve özellikle bölgemizde İS sıklığının artmış olması beklenirdi. Ancak bölgemizde İS sıklığı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bölgemizde akraba evliliklerinin sık olmasına rağmen hastalarımızın hiçbirinde akraba evliliği saptanmaması, literatürde zaten düşük olan akraba evliliği ile birleştirildiğinde akraba evliliğinin hastalık için risk faktörü olmayıp rastlantısal bir bulgu olduğunu düşündürebilir.

İnfantil spazmlı olguların EEG bulguları değerlendirildiğinde, en sık görülen interiktal paternin hipsaritmi olduğu görülmüştür. Bu bulgu, tüm kortikal alanları içeren kaotik, nonritmik, asenkron, disorganize, yüksek voltajlı diken-dalga aktivitesinden oluşan klasik tip hipsaritmi olabileceği gibi, modifiye hipsaritmi olarak tanımlanan varyasyonlar şeklinde de görülebilir (91). Singhi ve Ray (89) 165 İS'li hastanın %44'ünde EEG'de hipsaritmi bildirmişlerdir. Araujo ve ark. (92) 37 infantil spazmlı olguda yaptıkları çalışmada klasik hipsaritmi paterninin %80 oranında görüldüğünü saptamışlardır. Karvelas ve ark. (93) ise kriptojenik grupta klasik hipsaritmi paternini %76, semptomatik grupta %64 oranında saptamışlardır. Çalışmamızda EEG'de %60 klasik hipsaritmi, %40 modifiye hipsaritmi mevcuttu. Etiyolojik grupların EEG bulguları değerlendirildiğinde, kriptojenik ve semptomatik gruplar arasında EEG bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı, kriptojenik grupta klasik hipsaritminin %53,8 ve modifiye hipsaritminin %46,2 oranında olduğu, semptomatik grupta ise klasik hipsaritmi paterninin %71,4,

modifiye hipsaritmi paterninin %28,6 oranında olduğu görüldü. Hipsaritmi paterni en belirgin olarak NREM uykusunda saptanır, bunu uyanıklık ve uyanma periyodu izler. Hastalığın çok erken evrelerinde ve REM uykusunda, EEG’de zemin ritmi aktivitesi tamamen normal olarak saptanabilir. Bu nedenle İS ön tanısı ile yapılan EEG çekimlerinde uyku evrelerinin doğru değerlendirilmesi ve EEG’nin normal olması halinde 7-10 gün sonra yeni bir EEG çekilmesi önerilmektedir (14, 15, 94).

Görüntüleme çalışmaları İS’nin etiyojisini aydınlatmada büyük oranda katkı sağlamaktadır. Kranial görüntüleme yöntemlerinin yeterince gelişmediği dönemlerde vakaların %60’ında semptomatik nedenler düşünülürken, kranial görüntüleme kalitesindeki artışla birlikte semptomatik vaka sayısında artış olduğu gözlemlenmiştir. Desguerre ve Pinton serebral MRG’nin fokal kortikal, subkortikal lezyonları ve beyaz cevher lezyonlarını BBT’ye göre daha iyi gösterdiğini ve İS’li hastaların motor gelişimlerinin prognozu hakkında daha fazla bilgi verdiğini belirtmişlerdir (95). Bizim çalışmamızda hastaların %65’i kriptojenik, %35’i semptomatik olarak tespit edildi. Bu verilerin literatür verilerine oranla daha düşük olması hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirildi. Çalışmamıza dahil olan tüm hastalara kranial MRG yapıldı. Hastalarının %35’inde anormal görüntüleme bulgularının eşlik ettiği görüldü. Singhi ve Ray (89) İS’li hastalarda en sık saptanan nöroradyolojik anormallik olarak serebral atrofi, gelişimsel malformasyonlar ve tuber görünümünü bildirmişlerdir. Literatürde en sık tanımlanan patolojik bulgunun serebral atrofi olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da serebral atrofisi olan hastalar %42,8 olarak tespit edildi. Bilindiği gibi semptomatik İS olgularında prognoz kötüdür ve yapısal serebral anomaliler prognozu belirgin olarak olumsuz yönde etkiler (1). Anormal nöroradyolojik bulgu varlığı vakaların semptomatik olduğunu gösterdiğinden dolayı bu grupta prognozun kötü olması şaşırtıcı değildir.

İnfanıl spazmda immünolojik defektin patofizyolojideki rolü halen tam olarak aydınlatılamamıştır. İS’li hastaların serumlarında normal beyin dokusuna karşı oluşan antikörlerin varlığı, yine hastaların periferik kanında artmış sayıda B ve T hücrelerinin bulunması, kontrol vakalarına göre İS’li hastalarda anormal lökosit antijen varlığını gösteren çalışmalar literatürde bulunmaktadır (30).

İnterlökin 1 immünolojik ve inflamatuvar cevabın oluşumundaki en önemli regülatörlerdendir (63). Sağlıklı bireylerde normal seviyelerde olan IL-1 düzeyleri, sistemik enfeksiyon gibi durumlarda genellikle hızla yükselmektedir. Yine kan beyin bariyerinin zedelendiği durumlarda da SSS'ye IL-1 geçişi olur. Epileptik nöbet durumu ve sonrasında olduğu gibi, kan beyin bariyerinin bozulması sonucunda, sistemik IL-1 seviyeleri düşük olsa bile beyne sitokin geçişi olabilmektedir (64). Sousa ve ark. (96) 2012 yılında yaptıkları çalışmada yaşları 4-12 ay arasında değişen dört İS'li hastayı incelemiştir. Üçü semptomatik, biri kriptojenik gruptan olan bu hastalara, 5ü/kg/gün olacak şekilde ortalama on doz ACTH tedavisi verilmiştir. Hastalardan BOS örnekleri alınarak IL-1 β , IL-5, IL-10, TNF- β ve IFN- γ düzeyleri ELİZA yöntemi ile çalışılmıştır. IL-1 β ve IFN- γ düzeyleri akut dönemde yüksek tespit edilmiştir. Bu hastaların BOS örneklerinde pleositoz bulunmaması nedeni ile sitokin düzeylerinin artışı beyin hasarına bağlı glial ve inflamatuvar reaksiyonlara bağlanmıştır (96). Bizim çalışmamızda ACTH tedavisi sonrası hastaların IL-1 β düzeylerinde azalma tespit edilmekle birlikte, tedavi öncesi, sonrası düzeyler ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

İnterlökin-2 de, IL-1 gibi inflamatuvar cevapta rol oynayan glikolize bir proteindir (68). T lenfosit, B lenfosit ve NK hücrelerinin proliferasyonu, aktivasyonu ve diferensiyasyonuna etki eder (69). IL-2'nin, nöronların korunması, SSS'deki nörotransmitter ve hormonların regülasyonu ve beyin biyoelektriksel aktivitesinin düzenlenmesi gibi etkileri vardır (68). IL-2'nin uyku ve hafıza üzerinde de önemli etkileri vardır ve bu etkiyi frontal loblar, hipokampus, hipotalamus, serebellum ve hipofizde bulunan reseptörler aracılığı ile gerçekleştirirler (68). İnflamatuvar reaksiyonlarda rol oynayan TNF- α ise, aktive immün hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir. Aynı zamanda astrosit, mikroglia ve nöronlar da fizyolojik ve patolojik uyarılar sonucu TNF- α salgılayabilir. Yine SSS'de normal, hasarlanmamış nöronlar da düşük seviyelerde TNF- α üretirler (4).

Liu ve ark.'nın (97) 2001 yılında 23 İS'li hasta ile yaptıkları çalışmada, serum IL-2, TNF- α , IFN- α düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda; IL-2 seviyesinin TNF- α düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüş, bu da öldürücü T lenfositlerin IL-2'nin uyarısı ile

TNF- α salgılaması ve TNF- α 'nın IL-2 salgılanmasını uyarmasına bağlanmıştır (97). Bizim çalışmamızda İS hastalarının serum IL-2 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti. Ancak IL-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ayrıca ACTH tedavisi öncesi, sonrası ve sağlıklı kontrol grubundaki hastaların TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). TNF- α 'nın nöbetler üzerine etkisi tartışmalıdır. Yüksek konsantrasyonlarda uygulanması, supresör etki göstermekteyken; düşük seviyedeki konsantrasyonlarının prokonvülsan etkili (81) olması ilerleyen dönemlerde bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

İnterlökin-6, organizmanın immünolojik cevabını regüle eden önemli proteinlerdendir (67). IL-6 esas olarak Th₂ hücreleri tarafından üretilmesine rağmen, IL-1 ve TNF- α ile birlikte monosit ve makrofajlar tarafından salınmaktadır (4). IL-6, ateş ve akut faz cevabının en önemli mediyatörlerinden biridir. Hipofiz bezini CRH salgılamak için uyarır, aynı zamanda enerji mobilizasyonu üzerinde de etkisi vardır (67). Travma ve enfeksiyon gibi durumlarda, SSS'den IL-6 sentezi olmaktadır. Bununla birlikte, fizyolojik durumlarda da SSS'den IL-6 salındığı saptanmıştır. IL-6 beyinde lokalize inflamatuvar cevap olarak astrositler ve mikroglialar tarafından salgılanır ve SSS'de inflamatuvar etkiye neden olur. SSS patolojilerinde ise genellikle nörotropik viral enfeksiyonlarda IL-6 düzeyi yüksek olarak saptanır (4). Yapılan çalışmalarda, tonik klonik nöbetlerde serum ve BOS'da IL-6 düzeylerinde önemli oranda yükselme olduğu saptanmış, bunun nöbetin yayıldığı alana ve süresine bağlı değişkenlik gösterdiği düşünülmüştür (71). Ülkemizde Tekgül ve ark.'nın (98) 2005 yılında 12 İS hastası ile yaptıkları çalışmada, hastaların BOS IL-6 düzeyleri, post-travmatik nöbet geçiren ya da intrakranial enfeksiyonu olan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. IL-6 düzeyleri açısından anlamlı sonuç tespit edilememiş bu da kontrol grubu hastalarının etik problemlerden dolayı sağlıklı çocuklardan oluşamamasına bağlanmıştır

Japonya'da Shiihara ve ark.'nın (84) yaptığı çalışmada İS'li hastalarda ACTH tedavisi verilmeden önce ve verildikten sonra periferik lenfosit ve serum sitokin seviyeleri karşılaştırılmış. CD3, CD4, CD4/CD8, CD19, CD95 düzeylerinin ACTH

tedavisi öncesi düşük olduğu, IL-1 beta, IL-5, IL-6, IL-12, IL-15, IFN-gama, IL-1Ra, eotoksin ve makrofaj inflamatuvar protein seviyelerinin tedavi öncesi yüksek olduğu ve tedavi sonrasında düştüğü tespit edilmiş. CD19 ve CD95 düzeylerindeki bu azalma B hücrelerinde azalmış apoptozisi göstermektedir. B hücre apoptozisi self-tolerans için gerekli olan self-reaktif B hücrelerinin ortadan kaldırılmasında önemli rol oynar. Aynı zamanda B hücrelerinin romatoid artrit ve multiple skleroz gibi otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Otoimmünite ile ilgili çalışmalarda multiple skleroz ve nöromiyelitis optikalı hastaların BOS'unda sitokin seviyelerinin benzer şekilde arttığı tespit edilmiştir (84). Bizim çalışmamızda da hastaların tedavi öncesi IL-6 düzeyleri ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, IL-6 düzeylerinin tedavi öncesi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p: 0,00). Ayrıca IL-6 düzeyindeki azalma ile İS tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Kriptojenik grupta IL-6 düzeyindeki azalmanın semptomatik gruba göre anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi (p: 0,044). Tüm bu çalışmalar İS patogeneğinde sadece T hücreleri değil, B hücrelerinin de rolünün olduğunu ve ACTH tedavisinin T hücre inaktivasyonu ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Son yıllarda bilinen Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak çoğunlukla 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 ve T hücrelerinde çeşitli antijen ve sitokinlerin etkisi sonucu farklılaşırlar. IL-1 β , IL-6, IL-21, IL-23 ve TGF- β gibi sitokinler, Th17 hücrelerinin oluşumunda rol alır; Th17 hücreleri de, T hücrelerin Th17 hücrelerine farklılaşmasını sağlayan IL-17A-F, IL-22, TNF- α . IL-6 ve TGF- β gibi sitokinleri üretirler. Yapılan çalışmalar IL-17'nin santral sinir sistemi ve eklem kronik otoimmün iltihabi durumlarında önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. 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 (77).

İnterlökin-23, hafıza ve efektör T hücrelerini etkileyerek görev yapar. Hafıza T hücrelerinin üzerinde yüksek oranda IL-23 reseptörü eksprese edilir. Buna ek olarak NK hücreler, eozinofiller, monositler, makrofajlar, dentritik hücreler üzerinde de IL-23 reseptör kompleksi eksprese edilir (79). IL-23 stimülasyonundan sonra IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22, TNF ve alfa-3 integrin gibi moleküllerin üretimi artar. Bundan dolayı IL-23, Th 17 hücre aktivatörü olarak adlandırılmıştır (79). IL-23 etkisiyle IL-17 üretimi deneysel ensefalit gibi santral sinir sistemi patolojilerini indüklenir (80).

Jiao-Jiang ve ark.'nın (99) 2012 yılında 16 tuberosklerozlu hasta ile yaptıkları çalışmada, fokal kortikal displazisi olan hastaların kortikal lezyonlarında IL-17 ve IL-17R'nin artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Bu hastaların dirençli nöbetlerinin olması yanında dördünde İS tipi nöbeti olduğu tespit edilmiş (99). Beyin malformasyonları, tuberoskleroz ve kortikal displazi İS'nin semptomatik nedenlerinin %40'ını oluşturmaktadır (1). Bizim çalışmamızda tuberoskerozu olan hasta yoktu. Ancak hastaların ACTH tedavisi öncesi IL-17A düzeyleri ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, IL-17A düzeylerinin tedavi almamış hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p: 0,002). Literatürde İS ve IL-17A ilişkisine yönelik yeteri kadar veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu konuda literatüre katkı sağlamakla birlikte, İS'nin patogenezinin aydınlatılması için IL-17 ile ilgili daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda ACTH tedavisi öncesi, sonrası ve sağlıklı kontrol grubundaki hastaların IL-23 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemesine (p>0,05) rağmen; IL-23'ün, Th 17 hücre aktivatörü olması nedeni ile IL-23'ünde İS patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

İnfantil spazmin kötü prognozlu bir hastalık olması ve ağır psikomotor retardasyona sebebiyet vermesi nedeniyle, tanısının erken konularak tedavisinin başlanması ve etkin tedavi türünün seçilmesi önemlidir. Tedavinin amacı en az yan etkisi olan, az sayıda ilaç tedavisi ile nöbetsiz, en iyi yaşam koşullarını sağlamaktır (100). Tedavideki zorlukların en önemli nedeni etiyolojinin çok farklı olmasıdır. İS tedavisinde çok sayıda ilaç kullanılmakla birlikte, ACTH ilk tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. ACTH tedavi dozu ve süresi hakkında tam bir fikir birliği

yoktur. Yüksek doz (150 IU/gün) ACTH ve düşük doz (40 IU/gün) ACTH tedavisi kullanılan iki randomize kontrollü çalışma karşılaştırıldığında, spazmların kesilme oranında farklılık tespit edilmemiştir (49). ACTH'nın İS'deki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, stres hormonları ve CRH salınımında azalmaya yol açarak etki gösterdiği düşünülmektedir. ACTH'nın bu etkisinin ortaya çıkmasında steroidlerin de bir miktar katkısının olabileceği düşünülmektedir (26). Çünkü oral steroidlerin yüksek dozlarda kullanıldığında ACTH kadar etkili olduğu gösterilmiştir (46). En sık 20-40 IU dozunda, günde bir kez, intramusküler, uzun etkili "ACTH" kullanılmaktadır (50). Çalışmamızda ilk tedavi seçeneği olarak ACTH verilmesiyle spazmları tam düzelen 13 hastanın sekizi (%61,5) kriptojenik, beşi (%38,5) semptomatik gruptan, geçici tam yanıt görülen iki hastanın ikisi de (%100) kriptojenik gruptandı. Tedaviye yanıt alınamayan beş hastanın üçü (%60) kriptojenik, ikisi (%40) semptomatik gruptandı. Kriptojenik gruptaki hastaların %23'ü, semptomatik gruptaki hastaların ise %28,5'i tedaviye yanıtızsız olarak tespit edildi. İS tipi ile ACTH tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemekle birlikte; çalışmamızda ACTH tedavisi alan hastaların tedaviye yanıt oranları semptomatik grupta daha düşük, kriptojenik grupta daha fazla idi. Bu da ACTH'ya yanıt bakımından literatürü destekler nitelikte idi.

Lux ve ark. (46) 107 İS'li hastayı kapsayan sentetik ACTH veya prednizolondan oluşan hormonal tedavi ile vigabatrin tedavisininin 14. gündeki etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, ACTH verilen hastaların %76'sında, prednizolon verilen hastaların %70'inde, vigabatrin verilen hastaların ise %54'ünde nöbetlerin kesildiğini bildirmişler, tedavinin başlangıcında İS nöbetlerinin kontrol altına alınmasında ACTH ve prednizolonun etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ACTH tedavisi alan hastaların %65'inde nöbetler tedavinin başlangıcında kesilmişti.

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks değişiklikleri ayrıca incelendiğinde CRH'nın nöronal uyarılabilirlik ve nöbetleri artırdığı öne sürülmüştür (26). Bunu destekleyen başka bir çalışma ise İS'li hastaların BOS'unda bakılan ACTH düzeylerinin düşük tespit edilmiş olmasıdır (27). Yine başka bir çalışmada, infantil dönemde CRH reseptörlerinin fazlalığı ve gelişim döneminde strese karşı artmış

duyarlılığı gösterilmiştir (28). Literatürdeki birçok çalışma ve bizim çalışmamızda ACTH sonrası nöbetlerin azalma ve/veya kesilmesi bu hipotezleri destekler niteliktedir.

Adrenokortikotropik hormon tedavisine bağlı cushingoid obezite, irritabilite, enfeksiyon, osteoporoz, arteriyel hipertansiyon, kardiyomiyopati, elektrolit dengesizliği, mide ülseri, immün supresyon ve büyüme geriliği gibi birçok yan etki doza bağımlı olarak görülebilir (1). Çalışmamızda ACTH tedavisi uygulanan hastaların yalnızca birinde (%5) yan etki gelişti. Yapılan çalışmalarda ACTH'nın İS'de daha düşük dozlarda da etkili olduğunun gösterilmesi sonucunda; ACTH'nın İS tedavisinde daha düşük dozlarda kullanımının, yan etki sıklığında azalmayı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

İnfanile spazmın mortalite oranı farklı serilerde %5-31 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1). Çalışmamızda mortalite oranı %5 (1 hasta) olarak belirlendi, bu hasta tedavinin başlangıcında sekonder enfeksiyonlar nedeni ile eksitus olmuştu.

Sonuç olarak, İS sadece dirençli nöbetler değil, aynı zamanda hastaların mental, motor, psikolojik ve duyuşal gelişimini de etkileyerek ağır nörolojik sekellere neden olabilmekte ve fatal sonlanabilmektedir. İS'nin patofizyolojisini aydınlatmaya yönelik, serum ve BOS sitokin düzeylerinin, bunların EEG bulguları ve etiyoloji ile ilişkisinin değerlendirileceği daha geniş patofizyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Klinik ve laboratuvar çalışmalarının, İS'nin oluşum mekanizmasına ışık tutacağı, etiyolojiye özgü tedavi modellerinin geliştirilmesine olanak sağlayacağı ve ancak bu şekilde İS morbidite ve mortalitesinin en aza indirgenebileceği düşünülmektedir. Biz bu çalışmada ACTH tedavisi öncesi ve tedaviden bir ay sonra serum IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-17a, IL-23, TNF-alfa düzeylerini, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık. Hastaların tedavi öncesi IL-6 ve IL-17A düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi almamış hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. Bu bulgular bize İS'nin patogeneğinde immünolojik ve inflamatuvar süreçlerin etkili olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı'nda yapılan çalışmada, İS hastalarında ACTH tedavisinin serum sitokin seviyesi üzerine etkisi araştırıldı.

1. Tanı yaşı ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).
2. Prenatal, natal ve postnatal özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).
3. Etiyolojik özellikler ve İS tipi, nöbet özellikleri, tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).
4. Spazm başlama yaşı ve İS tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).
5. Nöbet özellikleri ve İS tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edilmedi ($p>0,05$).
6. Başvuru ve son değerlendirmedeki nörolojik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
7. Elektroensefalografide özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).
8. Serebral görüntüleme bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).
9. Adrenokortikotropik hormon tedavisi sonrası hastaların IL-1 β düzeylerinde azalma tespit edilmekle birlikte, tedavi öncesi, sonrası düzeyler ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Ayrıca yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal özellikler, İS tipi, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları ile IL-1 β düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).
10. Hasta olan grupta tedavi öncesi ve sonrası IL-2 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Ancak IL-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ayrıca yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal özellikler, İS tipi, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral

patoloji bulguları ile IL-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$)

11. Adrenokortikotropik hormon tedavisi sonrası hastaların IL-6 düzeylerinde azalma tespit edilmekle birlikte, tedavi öncesi, sonrası düzeyler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).
12. Hastaların tedavi öncesi IL-6 düzeyleri ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, IL-6 düzeylerinin tedavi almamış hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p: 0,00$).
13. Tedavi sonrası IL-6 düzeyindeki azalma ile İS tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Kriptojenik grupta IL-6 düzeyindeki azalmanın semptomatik gruba göre anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi ($p: 0,044$). Ancak yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal özellikler, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları ile IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).
14. Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi, sonrası IL-17A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).
15. Hastaların ACTH tedavisi öncesi IL-17A düzeyleri ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, IL-17A düzeylerinin tedavi almamış hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p: 0,002$).
16. Sadece kriptojenik gruptaki 13 hasta incelendiğinde ACTH sonrası serum IL-17A düzeylerindeki azalmanın kızlara oranla erkeklerde istatistiksel anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi ($p: 0,045$).
17. Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi, sonrası ve sağlıklı kontrol grubundaki hastaların IL-23 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ayrıca yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal özellikler, İS tipi, nöbet tipi, EEG özellikleri, serebral patoloji bulguları ile IL-23 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).
18. Adrenokortikotropik hormon tedavisi öncesi, sonrası ve sağlıklı kontrol grubundaki hastaların TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ayrıca yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal özellikler, İS tipi, nöbet tipi, EEG özellikleri,

serebral patoloji bulguları ile TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$)

19. İnfantil spazm tipi ile ACTH tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).



7. KAYNAKLAR

1. Swaiman KF, Ferriero DM, Ashwal S, Schor NF. Swaiman's pediatric neurology. In: Nash K. 5th ed. USA: Elsevier; 2012.56:774-789.
2. Hrachovy RA, Frost Jr JD. Severe encephalopathic epilepsy infants: infantile spasms (West syndrome). In: Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE, editors. Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy. 3rd ed. New York: Demos; 2008; 249-68.
3. Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci.* 2001 Oct; 2(10): 734-44. Review.
4. Muñoz-Fernández MA, Fresno M. The role of tumour necrosis factor, interleukin 6, interferon-gamma and inducible nitric oxide synthase in the development and pathology of the nervous system. *Prog Neurobiol.* 1998 Oct; 56(3): 307-40. Review.
5. Horita H. Epileptic seizures and sleep-wake rhythm. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001 Jun; 55(3): 171-2.
6. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Infantile spasms and related syndromes. Aicardi's epilepsy in children 3rd ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004: 14.
7. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E, Yoshinaga H, Sato M. Prenatal etiologies of West syndrome. *Epilepsia.* 1993 Jul-Aug; 34(4): 716-22.
8. Pruna D, Balestri P, Zamponi N, Grosso S, Gobbi G et al. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. *Epilepsia.* 2013 Oct; 54 Suppl 7: 13-22.
9. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile spasms. *Cleve Clin J Med.* 1989; 56 Suppl Pt 1: S10-6; discussion S40-2. Review.
10. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia.* 1983 Apr; 24(2): 135-58.
11. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology.* 1987 Dec; 37(12): 1837-44.
12. Glaze DG, Zion TE. Infantile spasms. *Curr Probl Pediatr.* 1985 Nov; 15(11): 1-39.
13. Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol.* 1979 Sep; 6(3): 214-8.
14. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia.* 1984 Jun; 25(3): 317-25.
15. Watanabe K, Negoro T, Aso K, Matsumoto A. Reappraisal of interictal electroencephalograms in infantile spasms. *Epilepsia.* 1993 Jul-Aug; 34(4): 679-85.
16. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology.* 1981 Jun; 31(6): 688-93.
17. Wong-Kissel LC, Nickels K. Electroencephalogram of age-dependent epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. *Epilepsy Res Treat.* 2013 Aug; 19: 743.
18. Donat JF, Lo WD. Asymmetric hypsarrhythmia and infantile spasms in West syndrome. *J Child Neurol.* 1994 Jul; 9(3): 290-6.
19. Langlais PJ, Wardlow ML, Yamamoto H. Changes in CSF neurotransmitters in infantile spasms. *Pediatr Neurol.* 1991 Nov-Dec; 7(6): 440-5.

20. Chugani HT, Shewmon DA, Sankar R, Chen BC, Phelps ME. Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1992 Feb;31(2):212-9.
21. Lado FA, Moshé SL. Role of subcortical structures in the pathogenesis of infantile spasms: what are possible subcortical mediators? *Int Rev Neurobiol*. 2002 Feb;49(2):115-40.
22. Silverstein F, Johnston MV. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with infantile spasms. *Neurology*. 1984 Jan;34(1):102-5.
23. Nausieda PA, Carvey PM, Braun A. Long-term suppression of central serotonergic activity by corticosteroids: a possible model of steroid responsive myoclonic disorders. *Neurology*. 1982 Jul;32(7):772-5.
24. Wyllie E, Comair Y, Ruggieri P, Raja S, Prayson R. Epilepsy surgery in the setting of periventricular leukomalacia and focal cortical dysplasia. *Neurology*. 1996 Mar;46(3):839-41.
25. Dulac O, Chiron C, Robain O, Plouin P, Jambaque I I, Pinard JM. Infantile spasms: a pathophysiological hypothesis. *Semin Pediatr Neurol*. 1994 Dec;1(2):83-9.
26. Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. How do the many etiologies of West syndrome lead to excitability and seizures? The corticotropin releasing hormone excess hypothesis. *Brain Dev*. 2001 Nov;23(7):533-8. Review.
27. Baram TZ, Mitchell WG, Hanson RA, Snead OC 3rd, Horton EJ. Cerebrospinal fluid corticotropin and cortisol are reduced in infantile spasms. *Pediatr Neurol*. 1995 Sep;13(2):108-10.
28. Avishai-Eliner S, Yi SJ, Baram TZ. Developmental profile of messenger RNA for the corticotropin-releasing hormone receptor in the rat limbic system. *Brain Res Dev Brain Res*. 1996 Feb 26;91(2):159-63.
29. Baram TZ, Hirsch E, Snead OC 3rd, Schultz L. Corticotropin-releasing hormone-induced seizures in infant rats originate in the amygdala. *Ann Neurol*. 1992 May;31(5):488-94.
30. Hrachovy RA, Frost J. Severe encephalopathic epilepsy in infants: infantile spasms (West syndrome). *Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy*. 2003;40:408-425
31. Frost JD Jr, Hrachovy RA. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. *J Clin Neurophysiol*. 2005 Jan Feb;22(1):25-36.
32. Velíšek L, Jehle K, Asche S, Velísková J. Model of infantile spasms induced by N-methyl-D-aspartic acid in prenatally impaired brain. *Ann Neurol*. 2007 Feb;61(2):109-19.
33. Cortez MA, Shen L, Wu Y, Aleem IS, Trepanier CH et al. Infantile spasms and Down syndrome: a new animal model. *Pediatr Res*. 2009 May;65(5):499-503.
34. Lee CL, Frost JD Jr, Swann JW, Hrachovy RA. A new animal model of infantile spasms with unprovoked persistent seizures. *Epilepsia*. 2008 Feb;49(2):298-307.
35. Scantlebury MH, Galanopoulou AS, Chudomelova L, Raffo E, Betancourth D, Moshé SL. A model of symptomatic infantile spasms syndrome. *Neurobiol Dis*. 2010 Mar;37(3):604-12.

36. Marsh ED, Golden JA. Developing an animal model for infantile spasms: pathogenesis, problems and progress. *Dis Model Mech.* 2009 Jul-Aug;2(7-8):329-35.
37. Price MG, Yoo JW, Burgess DL, Deng F, Hrachovy RA et al. A triplet repeat expansion genetic mouse model of infantile spasms syndrome, Arx(GCG)₁₀₊₇, with interneuronopathy, spasms in infancy, persistent seizures, and adult cognitive and behavioral impairment. *J Neurosci.* 2009 Jul 8;29(27):8752-63.
38. Friocourt G, Parnavelas JG. Mutations in ARX Result in Several Defects Involving GABAergic Neurons. *Front Cell Neurosci.* 2010 Mar 11;4:4.
39. Sherr EH. The ARX story (epilepsy, mental retardation, autism, and cerebral malformations): one gene leads to many phenotypes. *Curr Opin Pediatr.* 2003 Dec;15(6):567-71. Review.
40. Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, Miura H, Iizuka-Kogo A et al. Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet.* 2002 Nov;32(3):359-69.
41. Chugani HT, Conti JR. Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases: role of positron emission tomography. *J Child Neurol.* 1996 Jan;11(1):44-8.
42. Maeda N, Watanabe K, Negoro T, Aso K, Haga Y et al. Transient focal cortical hypometabolism in idiopathic West syndrome. *Pediatr Neurol.* 1993 Nov-Dec;9(6):430-4.
43. Ohtahara S. Clinico-electrical delineation of epileptic encephalopathies in childhood. *Asian Med J.* 1978;21:499-509.
44. Wang PJ, Lee WT, Hwu WL, Young C, Yau KI, Shen YZ. The controversy regarding diagnostic criteria for early myoclonic encephalopathy. *Brain Dev.* 1998 Oct;20(7):530-5.
45. Clarke M, Gill J, Noronha M, McKinlay I. Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst: Ohtahara syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1987 Aug;29(4):520-8.
46. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR et al. United Kingdom Infantile Spasms Study. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol.* 2005 Nov;4(11):712-7.
47. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead OC, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics.* 1996 Mar;97(3):375-9.
48. Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, Imai K, Funatuka M et al. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain Dev.* 1999 Oct;21(7):461-7.
49. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics.* 1982 Feb;13(1):14-23.
50. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004 May 25;62(10):1668-81.

51. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia*. 1997 Dec;38(12):1270-4.
52. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD001770.
53. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr*. 1983 Oct;103(4):641-5.
54. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, Nakagawa J; US Infantile Spasms Vigabatrin Study Group. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology*. 2001 Oct 23;57(8):1416-21.
55. Aicardi J, Mumford JP, Dumas C, Wood S. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. *Sabril IS Investigator and Peer Review Groups*. *Epilepsia*. 1996 Jul;37(7):638-42.
56. Cossette P, Riviello JJ, Carmant L. ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: a retrospective study. *Neurology*. 1999 May 12;52(8):1691-4.
57. Tatlı B, Cebeci AN, Ekici B. Çocukluk çağı epilepsilerinde diyet tedavisi. *Turk Arch Ped* 2013 May 48(4):275-80
58. Asano E, Chugani DC, Juhász C, Muzik O, Chugani HT. Surgical treatment of West syndrome. *Brain Dev*. 2001 Nov;23(7):668-76.
59. Pinard JM, Delalande O, Chiron C, Soufflet C, Plouin P et al. Callosotomy for epilepsy after West syndrome. *Epilepsia*. 1999 Dec;40(12):1727-34.
60. Saltik S, Kocer N, Dervent A. Informative value of magnetic resonance imaging and EEG in the prognosis of infantile spasms. *Epilepsia*. 2002 Mar;43(3):246-52.
61. Sinha S, Patil SA, Jayalekshmy V, Satishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? *Epilepsy Res*. 2008 Dec;82(2-3):171-6.
62. Onat T, Emerk K, Sözmen E. İnsan Biyokimyası. *Sitokinler*. 2002;12:557-569.
63. Panayiotopoulos C. Epileptic syndromes and their treatment. *Neonatal seizures 2nd ed* 2007;185-206.
64. Fabry Z, Fitzsimmons KM, Herlein JA, Moninger TO, Dobbs MB, Hart MN. Production of the cytokines interleukin 1 and 6 by murine brain microvessel endothelium and smooth muscle pericytes. *J Neuroimmunol*. 1993 Aug;47(1):23-34.
65. Rijkers K, Majoie HJ, Hoogland G, Kenis G, De Baets M, Vles JS. The role of interleukin-1 in seizures and epilepsy: a critical review. *Exp Neurol*. 2009 Apr;216(2):258-71.
66. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun*. 2008 Aug;22(6):797-803.
67. Młodzikowska-Albrecht J, Steinborn B, Zarowski M. Cytokines, epilepsy and epileptic drugs--is there a mutual influence? *Pharmacol Rep*. 2007 Mar-Apr;59(2):129-38.
68. Hanisch UK, Quirion R. Interleukin-2 as a neuroregulatory cytokine. *Brain Res Brain Res Rev*. 1995 Nov;21(3):246-84.
69. Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1998 Sep-Dec;9(3-4):259-75.

70. Beadling C, Smith KA. DNA array analysis of interleukin-2-regulated immediate/early genes. *Med Immunol.* 2002 Nov 18;1(1):2.
71. Liimatainen S, Fallah M, Kharazmi E, Peltola M, Peltola J. Interleukin-6 levels are increased in temporal lobe epilepsy but not in extra-temporal lobe epilepsy. *J Neurol.* 2009 May;256(5):796-802.
72. Li G, Bauer S, Nowak M, Norwood B, Tackenberg B et al. Cytokines and epilepsy. *Seizure.* 2011 Apr;20(3):249-56.
73. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003 Apr;14(2):155-74.
74. Michel ML, Keller AC, Paget C, Fujio M, Trottein F et al. Identification of an IL-17-producing NK1.1(neg) iNKT cell population involved in airway neutrophilia. *J Exp Med.* 2007 May 14;204(5):995-1001.
75. Li H, Chen J, Huang A, Stinson J, Heldens S 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 Jan 18;97(2):773-8.
76. 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 Sep;54(9):e142-5.
77. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol.* 2006 Jan;27(1):17-23.
78. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* 2000 Nov;13(5):715-25.
79. Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol.* 2002 Jun 1;168(11):5699-708.
80. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature.* 2003 Feb 13;421(24):744-8.
81. Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology.* 2013 Jun;69:16-24.
82. Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, Griffin WS. Increased neuronal beta-amyloid precursor protein expression in human temporal lobe epilepsy: association with interleukin-1 alpha immunoreactivity. *J Neurochem.* 1994 Nov;63(5):1872-9.
83. Pitkänen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol.* 2002 Jul;1(3):173-81.
84. Shiihara T, Miyashita M, Yoshizumi M, Watanabe M, Yamada Y, Kato M. Peripheral lymphocyte subset and serum cytokine profiles of patients with West syndrome. *Brain Dev.* 2010 Oct;32(9):695-702.
85. Lawson P, Mccarthy E *Pediatric Neurology Neuroscience pediatric research progress USA:2012.8:157-165*
86. Juul-Jensen P, Foldspang A. Natural history of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1983 Jun;24(3):297-312.
87. Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, Sugiura M, Iwase K et al. Infantile spasms: etiological factors, clinical aspects, and long term prognosis in 200 cases. *Eur J Pediatr.* 1981 Feb;135(3):239-44.

88. Bobele GB, Bodensteiner JB. Infantile spasms. *Neurol Clin.* 1990 Aug;8(3):633-45.
89. Singhi P, Ray M. Profile of West syndrome in North Indian children. *Brain Dev.* 2005 Mar;27(2):135-40.
90. Gaily EK, Shewmon DA, Chugani HT, Curran JG. Asymmetric and asynchronous infantile spasms. *Epilepsia.* 1995 Sep;36(9):873-82.
91. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia.* 2010 Oct;51(10):2175-89.
92. Araújo AP, Fontenelle LM, Pires L. West syndrome: early remission is not assurance of normal final outcome. *Child Care Health Dev.* 2011 Mar;37(2):261-5.
93. Karvelas G, Lortie A, Scantlebury MH, Duy PT, Cossette P, Carmant L. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure.* 2009 Apr;18(3):197-201.
94. Fois A. Infantile spasms: review of the literature and personal experience. *Ital J Pediatr.* 2010 Feb 8;36:15.
95. Desguerre I, Pinton F, Nabbout R, Moutard ML, N'Guyen S et al. Infantile spasms with basal ganglia MRI hypersignal may reveal mitochondrial disorder due to T8993G MT DNA mutation. *Neuropediatrics.* 2003 Jun;34(5):265-9.
96. Sousa M, Bonatti R, Rodrigues Jr V, Azevedo D, Santos M, Pereira R. Cytokines in cerebrospinal fluid of children with West syndrome. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2012 Apr;18(2):63-6
97. Liu ZS, Wang QW, Wang FL, Yang LZ. Serum cytokine levels are altered in patients with West syndrome. *Brain Dev.* 2001 Nov;23(7):548-51.
98. Tekgul H, Polat M, Tosun A, Serdaroglu G, Kutukculer N, Gokben S. Cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with West syndrome. *Brain Dev.* 2006 Jan;28(1):19-23.
99. He JJ, Wu KF, Li S, Shu HF, Zhang CQ et al. Expression of the interleukin 17 in cortical tubers of the tuberous sclerosis complex. *J Neuroimmunol.* 2013 Sep 15;262(1-2):85-91.
100. Arya R, Shinnar S, Glauser TA. Corticosteroids for the treatment of infantile spasms: a systematic review. *J Child Neurol.* 2012 Oct;27(10):1284-8. Epub 2012 Aug 1.