

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

**TOPİRAMAT VE VALPROİK ASİT TEDAVİLERİ ALAN**  
**IDIOPATİK PARSİYEL VE JENERALİZE EPİLEPSİLİ ÇOCUK**  
**HASTALARDA IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ,**  
**DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. HEPSEN MİNE SERİN**

**TRABZON 2011**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF.DR. FATMA MÜJGAN SÖNMEZ**

## TEŐEKKÜR

Çocuk Nöroloji ihtisasım ve tez çalışmam süresince desteğini gördüğüm Prof. Dr. F. Müjgan SÖNMEZ'e, eğitimime katkılarından dolayı sayın hocam Doç.Dr.Ali CANSU'ya, Pediatri A.B.D'nin tüm hocalarına, tezime maddi destek sağlayan Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine, tezimin çalışılmasında emeği geçen Biyokimya A.B.D'nin hocaları ve asistan arkadaşlarıma, ihtisasım süresince manevi desteklerini esirgemeyen Pediatri Yandal asistanı ve Pediatri asistanlarına, tüm eğitim hayatım boyunca maddi-manevi, hep yanımda olan canım annem ve babama, annelerine en çok ihtiyaç duydukları dönemde zamanlarından çaldığım canım oğullarım Ege, Tibet ve Poyraz'a, ihtisasım süresince her türlü desteğini gördüğüm biricik eşim Dr.Tarık SERİN'E teşekkürü borç bilirim.

**KISALTMALAR**

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>AEİ</b>	: Antiepileptik ilaç
<b>AMPA</b>	: A-amino-3-hidroksil-5metil-4-isoksazol-propionat
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>EEG</b>	: Elektroensefalogram
<b>GABA</b>	: Gamma aminobutirik asit
<b>ILAE</b>	: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)
<b>IL-1<math>\alpha</math></b>	: İnterlökin-1 alfa
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin-1 beta
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>kDa</b>	: Kilo dalton
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	: Nukleer faktör kappa B
<b>NK</b>	: Natural killer
<b>NMDA</b>	: N metil D-aspartik asit
<b>NO<sub>2</sub></b>	: Nitrik oksit
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör alfa
<b>TPM</b>	: Topiramet
<b>VPA</b>	: Valproik asit

**İÇİNDEKİLER**

1. GİRİŞ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Epilepsi.....	7
2.2. Sitokinler.....	17
2.3. Santral sinir sistemi ve Sitokinler.....	23
2.4.Epilepside sitokinler.....	25
2.5.Antiepileptik ilaçlar ve İmmün sistem.....	27
3. MATERYAL METOD.....	29
4. BULGULAR.....	31
5.TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	42
7. TÜRKÇE ÖZET.....	44
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	45
9. KAYNAKLAR.....	46

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez Hipokrat tarafından tanımlanan bir beyin hastalığı olarak öngörülen epilepsi, beynin epileptik nöbetler oluşmasına yatkınlığı ve bu durumun bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlarının görülebileceği klinik bir tablo olarak tanımlanabilir. Epileptik nöbet, bir grup serebral nöronun ani, anormal ve aşırı boşalmasına bağlı olarak geçici bulgu ve/veya semptomların ortaya çıkmasıdır (1).

Sitokinler hormonlara benzeyen, inflamatuvar ve immün yanıtın gelişimi ve düzenlenmesinde hematopoietik hücrelere aracılık eden, peptid veya glikoprotein yapıda kimyasal ileti molekülleridir (2). Santral sinir sistemi (SSS) ile immün sistem arasında iki yönlü bir ilişki vardır ve bu olay sitokinler tarafından sağlanmaktadır (3). Günümüzdeki çalışmalar, inflamatuvar sitokinler ve reseptörlerin beyin çeşitli alanlarında bulunduğunu ve lokal sentez kaynaklarının glia ve nöronlar olduğunu göstermektedir.(4).

Epileptik hastalarda, çeşitli uyaranlarla nöronal homeostazda bozulmaya bağlı olarak interlökin salınımında görülen artışın, nörotransmitter sisteminde bozukluklara yol açarak nöbete neden olduğu ileri sürülmektedir (5). Deneysel çalışmalar, sitokin aktivitesinin özellikle nöbetin başladığı ve deşarjın yayıldığı alanda gözlendiğini göstermiştir (6).

Epileptik hastalarda hümorale ve hücresele immün sistemin ikisinin birlikte etkilendiği immün yetersizlik durumu söz konusudur. Bu olay antiepileptik ilaç tedavisinin bir yan etkisi olabilir (7). AEİ'ler, epilepsi ve ilişkili konvülsif hastalıkların tedavisi için sıklıkla kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda AEİ'lerin serum immunglobulin seviyelerini azalttığı (8-10) , bazı AEİ'lerin sitokin üretimi üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir (5). İlaça dirençli epilepsisi olan hastalarda nöbetleri kontrol altında olan hastalara göre IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin düzeylerinde önemli oranda bir artış gözlendiği bildirilmiştir (5).

Valproik asit, (VPA), primer jeneralize ve fokal epilepsilerde etkili olan majör AEİ'lardan biridir. Topiramate (TPM) ise yeni AEİ'lerden biri olup çocuk ve erişkinlerde parsiyel ve sekonder jeneralize epilepsilerde monoterapi olarak etkinliği kanıtlanmıştır.

Çocukluk çağının ciddi epileptik sendromları da dahil olmak üzere birçok miyoklonik epilepsi türünde, migren profilaksisinde, bipolar bozuklukta, nöropatik ağrıda ve obezitede de etkili olduğu bildirilmiştir (11). Literatürde, VPA'nın sitokin düzeylerine etkisi ile ilgili çalışmalarda interlökin seviyelerinde değişiklik yaptığına dair yayınlar bulunmaktadır (10,12). VPA'nın IL-2, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde azalma yaptığını gösteren çalışmalar yanında, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinde değişiklik yapmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (5,12,13). TPM'in sitokin seviyelerine etkisine ilişkin epilepsili hastalarda yapılmış çalışma yoktur.

Bu çalışmada prepubertal dönemde idiyopatik parsiyel ve jeneralize epilepsi tanısı almış çocuklarda VPA ve TPM'nin IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  düzeylerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma ile VPA ve TPM'in sitokinler üzerine etkilerini saptamayı ve literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EPİLEPSİ

#### 2.1.1. TANIM

Epileptik nöbet, beyinde aşırı veya senkronize anormal nöronal aktivitenin oluşmasına bağlı gelişen geçici bulgu ve/veya semptomlardır. Epilepsi, beyin epileptik nöbetler yaratmaya eğiliminin artmasıyla karakterize nörobiyolojik, kognitif , psikolojik ve sosyal sonuçları olan bir durumdur. Epilepsi tanımı için hastanın en az iki epileptik nöbeti olması gerekir (1).

#### 2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Epilepsi prevalansı dünyada %0.5-1 arasında değişmektedir (14). 0-16 yaş arası Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansı %0.8 olarak bulunmuştur (15). Doğumdan 16 yaşına kadar çocukluk çağı epilepsilerinin tüm insidansı yaklaşık olarak yılda 100 000 çocukta 40 vakadır (14). Trabzon ve ilçelerinde 0-17 yaşları arasında 4288 çocuğu kapsayan çalışmada epilepsi prevalansı kızlarda %0.9, erkeklerde %0.82 ve toplamda %0.89 olarak tespit edilmiştir (16).

#### 2.1.3. PATOFİZYOLOJİ

Epileptik nöbetler , nöron gruplarının senkronize deşarjından kaynaklanır. Bütün epileptik sendromların tek özelliği nöronal eksitabilitenin artmasıdır. Anormal hücrel deşarj; travma, oksijen yoksunluğu, tümörler, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar gibi birçok değişik faktörle ilişkilidir (17).

Epilepsi oluşumunda rolü olduğu kabul edilen güçlü hipotezler;

1-Nöronal reseptörlerin yeniden organize olarak dağılımlarının değişimi (up veya down regulasyon)

2-GABAerjik inhibisyonun epileptogenezi baskılamak yerine, paradoksal olarak fonksiyonel değişimler yaratması ve epileptik aktiviteyi arttırması olarak kabul edilir (18).

Yapılan çalışmalarda kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve ateşlenme şekillerinde bazı karakteristik bozukluklar saptanmıştır. Bu durum paroksizmal depolarizasyon kayması olarak adlandırılır ve eksitator nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat ile inhibitör nörotransmitter gama-aminobütirik asit (GABA) sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Ayrıca membranlardaki iyon kanallarındaki bozuklukların da paroksizmal depolarizasyon kaymasında etkili olduğu ileri sürülmektedir (19).

Epileptojenik odakdaki gliozisli hücrelerin, hücre dışı potasyum iyonlarını tamponlama kabiliyeti bozulduğundan, hücre dışındaki potasyum iyonlarının artışına yol açarak, nöronların uyarılabilirliği eşliğinin artmasına ve epilepsi nöbetlerinin oluşmasına yol açar. Ayrıca epileptojenik bölgelerde sodyum, potasyum adenozin trifosfataz (Na, K/ATPaz) aktivitesinin azalması nedeni ile hücre dışı potasyum ( $K^+$ ) iyon konsantrasyonu artar. Bu şekilde nöronlar uyarılarak deşarjların oluşması ve yayılması kolaylaşır. Epilepsiye eğilim yaratan diğer mekanizma, sinaptik eksitasyon ve yavaş inaktive edici kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) iletkenliği ile ortaya çıkan uzamış depolarizasyona yanıt olarak kortikal nöronların yüksek frekanslarda ateşleme yetileridir (19).

Tablo 1’de epileptogenezin mekanizması ile antiepileptik ilaçların etki mekanizması arasındaki ilişki görülmektedir (17).

**Tablo1: Epileptogenezin mekanizması ve Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları arasındaki ilişki**

	<b>Epileptogenezin Mekanizması</b>	<b>AEİ’lerin Etki Mekanizması</b>
<b>GABA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Mikrogirik kortekste azalmış GABA</li> <li>*Medial talamik nukleusta azalmış benzodiazepin reseptör bağlanması (Mezial temporal lop epilepsisi)</li> <li>*CA 1 bölgesinde azalmış benzodiazepin reseptör yoğunluğu (hipokampal skleroz)</li> <li>*Azalmış GABA seviyeleri ve GAD aktivitesi(epileptik fokus)</li> <li>*GAD’a karşı otoantikör (Stiffman Sendromu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*GABA fonksiyonunun artması(Vigabatrin, tiagabin)</li> <li>*GABAerjik inhibisyonun artması(benzodiazepinler)</li> <li>*GABA agonistik etki(progabid)</li> <li>*GABAerjik özellikler(fenobarbital, gabapentin, topiramet, valproat,zonisamid)</li> </ul>
<b>Glutamin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Hipokampal iyonotropik glutamat reseptörlerinin upregulasyonu (temporal lop epilepsi)</li> <li>*Anti-gluR3 antikörleri (Rasmussen esnefaliti)</li> <li>*Artmış plazma glutamat seviyeleri (Absans nöbet)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Glutamat salınımının inhibisyonu (lamotrijin)</li> <li>*NMDA reseptöründe glisin blokajı (felbamet)</li> </ul>
<b>Na</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Voltaj kapılı Na kanal mutasyonu (Febril nöbetle birlikte Jeneralize epilepsi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Voltaj kapılı Na akımının azalması (karbamazepin, lamotrijin, felbamet, okskarbazepin, fenitoin, topiramet, valproat, zonisamid)</li> </ul>
<b>K</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Voltaj kapılı K kanal mutasyonu (Benign familial neonatal konvülsiyon)</li> <li>*Azalmış ACh aracılı Ca akışı (Nokturnal frontal lob epilepsi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*T tipi Ca akımının azalması (etosüksimit, valproat)</li> </ul>
<b>Ca</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→Artmış membran eksitabilitesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→Azalmış membran eksitabilitesi</li> </ul>



### 2.1.4. ETYOLOJİ

Epilepsilerin etyolojisinde genetik eğilim, konjenital yapısal bozukluklar, metabolik hastalıklar, santral sinir sistemi enfeksiyonları, prematürite, prenatal, perinatal ve postnatal hipoksik olaylar, serebrovasküler olaylar, travma, nörodejeneratif hastalıklar yer almaktadır (20). Epilepsi etyolojisi tablo 2’te özetlenmiştir (21).

**Tablo 2: Nöbetlerin etiyolojik sınıflaması**

Prenatal Faktörler	Perinatal faktörler	Postnatal Faktörler
1-Genetik nedenler <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otozomal dominant</li> <li>• Otozomal resesif</li> </ul> 2-Metabolik Hastalıklar           3-Konjenital yapısal anomaliler <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nörokutanöz sendromlar (Tüberoskleroz vb)</li> <li>• SSS gelişim anomalileri (Porensfali, AV malformasyon vb)</li> </ul> 4-İntrauterin enfeksiyonlar (TORCH vb)           5-İntrauterin anoksi (Radyasyon, toksemi, DM, vb)	1-Hipoksi           2-Enfeksiyon           3-Sarılık           4-Prematürite	1-SSS primer enfeksiyonları           2-Kafa travması           3-İntrakraniyal kanamalar           4-Serebrovasküler olaylar           5-Hipertansif ensefalopati           6-Diğer ensefalopatiler <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksik alerjik</li> <li>• Metabolik (hipoglisemi), elektrolit imbalansı</li> <li>• Hiperpreksi</li> <li>• Anoksi</li> <li>• Depo hastalıkları</li> <li>• Piridoksin yetersizliği, bağımlılığı</li> <li>• Dejeneratif, mitokondriyal, peroksizomal hastalıklar</li> </ul>

### 2.1.5. GENETİK

Epilepsilerin en az %40’ının etyolojisinde genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Özellikle idiopatik epilepsili olguların etyolojisinin genetik olduğu bildirilmektedir (22). Epilepsi sendromları basit Mendelyen (benign familyal neonatal konvülziyonlar, otozomal dominant (OD) geçişli lateral temporal lob epilepsisi, mezial temporal lob epilepsi sendromu ve OD geçişli nokturnal frontal lob epilepsisi) veya birden fazla genin edinsel faktörlerin etkisi ile veya bu etkiler olmaksızın fenotipe yol açtığı, kompleks kalıtım yoluyla (juvenil myoklonik epilepsi, ateşin tetiklediği nöbetlerle birlikte görülen jeneralize epilepsi, vb) geçiş gösterebilir. Bazı kalıtsal epilepsi sendromlarının, iyon kanalı genlerindeki genetik defekte bağlı olduğu gösterilmiştir (19).

### 2.1.6. SINIFLAMA

Epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılmasında temel olarak 1989 Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 3)

(22). 2001 yılında ILAE çalışma grubu tarafından yeni bir sınıflama önerilmiştir (Tablo 4) (22).

**Tablo 3: Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989)**

<p><b>Lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar</b></p>	<p><b>1.1. İdyopatik (başlangıcı yaşla ilişkili)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Çocukluk çağıının iyi huylu sentrotemporal dikenli epilepsisi</li> <li>• Çocukluk çağı oksipital paroksizmlili epilepsisi</li> <li>• Primer okuma epilepsisi</li> </ul> <p><b>1.2. Semptomatik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronik progresif epilepsia partialis continua (Kojewnikow sendromu)</li> <li>• Özgül başlatılma tarzı olan nöbetlerle niteli sendromlar (Refleks epilepsi)</li> <li>• Lob epilepsileri (temporal, frontal, pariyetal, oksipital lob epilepsileri)</li> </ul> <p><b>1.3. Kriptojenik</b></p>
<p><b>Jeneralize epilepsiler ve sendromlar</b></p>	<p><b>2.1. İdyopatik (başlangıcı yaşla ilişkili)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İyi huylu neonatal familyal konvülziyonlar</li> <li>• İyi huylu neonatal konvülziyonlar</li> <li>• Çocukluk çağı absans epilepsisi ('piknolesi')</li> <li>• Jüvenil absans epilepsisi</li> <li>• Jüvenil miyoklonik epilepsi ('impulsif petit mal')</li> <li>• Uyanıklık grand mal nöbetli epilepsi</li> <li>• Yukarda tanımlanmamış başka idyopatik jeneralize epilepsiler</li> <li>• Özgül başlatılma tarzı olan nöbetlerle niteli sendromlar</li> </ul> <p><b>2.2. Kriptojenik veya semptomatik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• West sendromu (infantil spazmlar)</li> <li>• Lennox-Gastaut sendromu</li> <li>• Myoklonik-astatik nöbetli epilepsi</li> <li>• Myoklonik absans nöbetli epilepsi</li> </ul> <p><b>2.3. Semptomatik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nonspesifik etyoloji <ul style="list-style-type: none"> <li>-Erken miyoklonik ensefalopati</li> <li>-Supresyon burst'lü erken infantil epileptik ensefalopati</li> <li>-Yukarda tanımlanmamış başka semptomatik jeneralize epilepsiler</li> </ul> </li> <li>• Spesifik sendromlar</li> </ul>
<p><b>Fokal mi jeneralize mi olduğu belirsiz epilepsiler</b></p>	<p><b>3.1. Hem jeneralize hem fokal nöbetli</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yenidoğan nöbetleri</li> <li>• Sütçocukluğu çağı ağır miyoklonik epilepsi</li> <li>• Yavaş dalga uykusunda sürekli diken-dalgali epilepsi</li> <li>• Edinilmiş epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)</li> <li>• Yukarda tanımlanmamış başka belirsiz epilepsiler</li> </ul> <p><b>3.2. Kesin jeneralize veya fokal özellikleri olmayan</b></p>
<p><b>Özel sendromlar</b></p>	<p><b>4.1. Özel duruma bağlı epilepsiler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febril konvülziyonlar</li> <li>• İzole nöbetler veya status epileptikus</li> <li>• Akut toksik veya metabolik nedene bağlı nöbetler</li> </ul>

**Tablo 4: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) 2001 Sınıflaması**

Sendrom grupları	Spesifik sendromlar
<b>Çocukluk çağı fokal epilepsisi</b>	- Benign infantil nöbetler (ailesel olmayan) - Sentrotemporal dikenli benign oksipital lob epilepsisi - Erken başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (panyiopoulos) - Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gestaut tipi)
<b>Ailesel fokal epilepsiler (otozomal dominant)</b>	- Benign ailesel neonatal nöbetler - Benign ailesel infantil nöbetler - Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi - Ailesel temporal lob epilepsisi - Ailesel çeşitli odaklardan kaynaklanan fokal epilepsi
<b>Semptomatik fokal epilepsi</b>	- Limbik epilepsi; hipokampal sklerozlu mezial temporal lob epilepsisi - Spesifik etyolojisi tespit edilmiş mezial temporal lob epilepsisi - Lokalizasyon ve etyolojisi tespit edilmiş diğer tipler - Neokortikal epilepsi; * Rasmussen sendromu * Hemikonvülziyon-hemipleji sendromu * Erken başlangıçlı gezici parsiyel nöbet
<b>İdyopatik jeneralize epilepsiler</b>	- Süt çocuğu benign myoklonik epilepsisi - Myoklonik absanslı epilepsi - Myoklonik astatik epilepsi - Çocukluk çağı absans epilepsisi - Değişik fenotipli idiyotik jeneralize epilepsiler * Jüvenil absans epilepsi * Jüvenil myoklonik epilepsi * Sadece tik nöbetle karakterize epilepsi
<b>Refleks epilepsi</b>	- Febril nöbetlerle birlikte jeneralize epilepsiler - İdyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsisi - Diğer görsel sensitif epilepsiler - Primer okuma epilepsisi - Startle epilepsi
<b>Epileptik ensefalopati</b>	- Erken myoklonik ensefalopati - Ohtahara sendromu - Dravet sendromu - Lennoux-Gastaut sendromu - Landau- Kleffner sendromu - Yavaş uyku dalga esnasında sürekli diken ve dalgalı epilepsi - Nonprogresif ensefalopatilerle birlikte seyreden myoklonik epilepsi
<b>Progresif myoklonik epilepsi</b>	
<b>Epilepsi teşhisi gerekli olmayan nöbetler</b>	- Benign yenidoğan nöbetleri - Febril nöbetler - İlaç ve kimyasalların indüklediği nöbetler - Nadiren tekrarlayan nöbetler (oligoepilepsi) - Tek ya da izole küme halinde nöbetler - Refleks nöbetler - Posttravmatik nöbet

### **2.1.7. EPİLEPSİLİ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Daha önceki nöbet öyküsü, son günlerinde ateş, travma, kusma, genel durumunda ve bilincinde değişiklik, ishal olup olmadığı, kronik hastalık, ilaç kullanma, toksinlere maruz kalma, doğum ve aile hikayesi ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Elektroensefalogram (EEG) ile uyanık, uykuda, hiperventilasyon, göz açıp kapama ve fotik uyarı ile elde olunan traseler yardımıyla epileptik aktivitenin olup olmadığı, fokal veya jeneralizasyon gösterip göstermediği veya bir epileptik fenomen ile ilişkili olup olmadığı tanımlanabilir. Gerektiğinde kısa veya uzun süreli video-EEG monitorizasyonu ile ayrıntılı inceleme yapılabilir. Uzun süreli video-EEG monitorizasyonu gerçek, yalancı nöbet ayırımında, epilepsi tipinin saptanmasında, olgunun epilepsi cerrahisine uygun olup olmadığının belirlenmesinde çok önemlidir. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BT) veya Beyin Magnetik Rezonans (Beyin MR) incelemesi ile yapısal veya organik serebral bir lezyonun varlığı araştırılır (23).

### **2.1.8. AYIRICI TANI**

Epilepsi tanısı alan hastaların %20'si non epileptik fenomenlere bağlıdır. Senkop, migren, konvülziyon, simulasyon ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Epileptik hastaların komplike migren, konversiyon veya simülasyon ile de başvurabilecekleri hatırlanmalıdır. Aynı hastada her iki semptom ve hastalık birlikte bulunabilir (24).

Ayırıcı tanıda yaklaşım nöbetin mümkünse gözlenmesi, EEG ve video ile monitorize edilmesidir. Antikonvulziflere yanıt vermediği zaman olay bir kez daha gözden geçirilmeli, senkop gibi kardiyak olaylardan kaynaklanan nöbetler de tekrar incelenmelidir (24).

### **2.1.9. PROGNOZ**

Çocukluk çağı epilepsilerinin çoğunda prognoz oldukça iyidir. Prognoz büyük ölçüde nöbetlerden sorumlu epilepsi sendromunun tipine bağlıdır (25). Genel olarak çocukluk çağı epilepsilerinin %70'inde iyileşme görülürken, %20-30 oranında direnç gelişimi olmaktadır. Nörolojik muayenede anomalinin olmayışı, normal zeka işlevleri, gösterilebilir beyin hasarının yokluğu, sadece tek tip bir nöbetin varlığı, kontrol edilemeyen nöbetlerin kısmen kısa süreli oluşu ve antiepileptik tedaviye iyi yanıt vermesi, nöbetlerin geç başlangıçlı oluşu, tonik ve/veya atonik nöbetler gibi belirli tipte atakların ve status epileptikus dönemlerinin olmayışı, tedavi başlangıcında EEG'nin normal oluşu ya da

tedavi ile EEG bozukluklarının düzelişi, tedaviye hızlı cevap, antiepileptik tedaviye iyi uyum, iyi prognostik faktörlerdir (24).

### 2.1.10. TEDAVİ

Epilepsi tedavisinde ilk amaç hastanın nöbet geçirdiğinden ve epilepsiyi taklit eden bir durum olmadığından emin olmaktır (22). Tedavide nöbet tipinin, epileptik sendromun, etyolojinin ve tetikleyen faktörlerin doğru bir şekilde belirlenmesi önemlidir (18). Antiepileptik ilaçlar, epilepsi tedavisinin temel taşıdır. AEİ tedavisinin amaçları; AEİ'ların yan etkilerini en azda tutarak hastanın tekrar nöbet geçirmesini önlemek, iyileşmiş hastalarda tekrar nöbet geçirmeye yol açmadan ilaçları kesmek ve böylece olabilecek en iyi yaşam kalitesini sağlamaktır. Bu amaçla tedaviye monoterapi ile başlanmalıdır (17). AEİ dışında özellikle dirençli epilepsilerde ketojenik diyet, vagus sinir uyarımı tedavi yaklaşımı olarak uygulanabilmektedir (26).

### 2.1.11. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Epilepsi tedavisinde rasyonel AEİ seçimine; AEİ'nin nöbet türüne göre etkinliğine, uzun süreli güvenlik profiline, tolerabilitesine, kullanım kolaylığına, ilacın farmakolojisine, diğer ilaçlarla birlikte olan etkileşim potansiyeline, yaşam kalitesini düzeltme ve bu kaliteyi sürdürebilme özelliklerine ve maliyetine göre karar verilir (17).

Antiepileptik ilaçlar geleneksel AEİ'lar (major ve minör), yeni AEİ'lar ve diğerleri olarak sınıflandırılabilir. (Tablo 5) (27).

**Tablo 5: Antiepileptik ilaçlarda sınıflama**

Gelenekse	Yeni	Diğer
Karbamazepin Klonazepam Klorazepat Etosüksimid Fenobarbital Fenitoin Primidon Valproik asit	Felbamat Gabapentin Lamotrijin Levetirasetam Okskarbazepin Tiagabin Topiramet Zonisamid Fosfenitoin Vigabatin Pregabalin	ACTH Asetazolamid Amantadin Bromidler Klomifen Etotoin Mefenitoin Mefobarbital Metsüksimid Trimetadion

### 2.1.12. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMASI

Antiepileptik ilaçların etki mekanizması, voltaj bağımlı iyon kanallarının düzenlenmesi (  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ), glutamat aktivitesinde azalma ve GABA aracılı inhibitör nörotransmisyonun artırılmasıdır . Tablo 6’da antiepileptik ilaçların etki mekanizması özetlenmiştir (18,28).

**Tablo 6: Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları**

	Sodyum kanal blokajı veya modülasyonu	Kalsiyum kanal blokajı veya modülasyonu	GABA aracılı iletinin artırılması	Glutamat reseptör blokajı veya modülasyonu
Fenitoin	+	-	-	-
Karbamazepin	+	-	-	-
Fenobarbital	+	-	+	-
Pirimidone	+	-	+	-
Valproik asit	+	-	+	-
Etosüksimid	-	+	-	-
Benzodiazepin	+	-	+	-
Vigabatrin	-	-	+	-
Gabapentin	-	-	+	-
Lamotrijin	+	+	-	-
Topiramamat	+	-	+	+ (AMPA)
Tiagabin	-	-	+	-
Felbamamat	±	-	+	+ (NMDA)

**AMPA:** A-amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionat

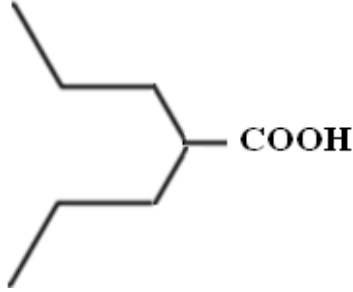
**NMDA:** N-metil D-aspartik asit

### 2.1.13. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ

AEİ’ların yan etkileri doza bağlı akut etkiler, kronik toksik etkiler, idiyosenkratik etkiler (aşırı duyarlılık tepkileri) ve teratojenik etkiler olarak ayrılabilir. Doza bağlı akut etkiler bütün AEİ’lar için benzerdir, ancak derece farkı gösterir. Bunlar başdönmesi, dengesizlik, nistagmus, bulantı, görme bozuklukları, başağrısı ve uyuklamadır. Kronik toksik etkiler daha belli belirsizdir ve genellikle sinsi gelişir. Bunlar birçok sistemi tutabilir, ancak en önemli kronik toksik etkiler sinir sisteminde görülür: Uyuklama, dalginlık, zihin yavaşlaması, bellek bozukluğu, depresyon, sinirlilik, saldırganlık gibi. İdiyosenkratik yan etkiler ise genellikle tedavi başladıktan hemen sonra ortaya çıkar ve ciddi olabilir. En sık görülen idiyosenkratik yan etki deri döküntüsüdür ve çoğunlukla hafiftir. Seyrek rastlanan, ancak ciddi olabilen idiyosenkratik yan etkiler ise Steven-Johnson sendromu, kemik iliği aplazisi, pankreatit ve karaciğer yetmezliğidir (17,18,29, 30).

## VALPROİKASİT

### Formül



**Şekil 1. Valproik Asit, 2-propilpentanoik asit**

Valproik asit (2-propil pentanoikasit, 2-propilvalerik asit) kısa zincirli dallı yağ asididir (31) . İlk kez Burton tarafından 1882’de organik solvent olarak sentezlenmiş olup, 1962’de terapötik özellikleri Fransız araştırmacılar tarafından tesadüfen saptanmıştır. VPA’nın sodyum tuzunun kullanıldığı epilepsiyle ilgili ilk klinik çalışma 1964’te bildirilmiştir. İlaç, FDA onayını 1978’de almıştır (32).

Antiepileptik etkinliğini,  $\text{Na}^+$  kanallarına,  $\text{Ca}^{2+}$  akımına etki ederek ve GABAerjik etkinliği artırarak gösterir. GABA’nın yıkımından sorumlu GABA-transaminaz enzimini inhibe ettiği ve GABA sentezinde rol alan glutamik asit dekarboksilaz enzim etkinliğini arttırdığı da gösterilmiştir (17).

Valproik asit, jeneralize ve parsiyel epilepsi nöbetlerinin birçok tipinde etkin bir ilaçtır; özellikle primer jeneralize tonik-klonik , miyoklonik ve absans nöbetlerinin tedavisinde ve bu nöbetlerin yer aldığı juvenil miyoklonik epilepside fotosensitif epilepside başarı ile kullanılmaktadır. Ayrıca parsiyel tipteki epilepsi nöbetlerinde, febril konvülsiyonlarda ve West sendromundaki fleksiyon spazmlarında da etkilidir. Absans tipi nöbetlerde etosüksimit kadar etki gösterir (17).

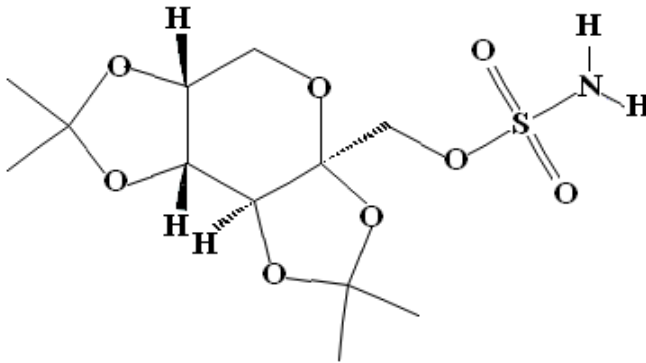
Ağızdan alındıktan sonra yaklaşık tamamı (%95-100) hızla emilir ve plazma tepe konsantrasyonuna, sodyum tuzu ortalama 1,5 saat, asit şekli ise 2 saat sonra ulaşır. Yemekten sonra alınırsa emilimi gecikebilir. Yaklaşık %90 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. İlacın yaklaşık %3-4 kadarı değişmeden idrarla , geri kalanı metabolize edildikten sonra atılır. Tedaviye başlandıktan sonra kararlı duruma ulaşma zamanı yaklaşık 4 gündür. Valproik asitin plazma terapötik aralığı genellikle 50-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$  arasında kabul edilir (17).

Çocukluk çağında tipik idame dozu 20-30 mg/kg/gün olup, iki dozda verilir. Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin gibi enzim indükleyen AEİ'la kombine kullanımında dozu %30-50 oranında arttırılmalıdır (31).

Mide bulantısı, anoreksi, dispepsi, diyare ve konstipasyon gibi gastrointestinal yan etkilere, ayrıca kilo artışı, trombositopeni, deri döküntüleri, saç dökülmesi, tremor ve sedasyona yol açabilmektedir (17). Tremor genellikle dozla ilişkili, iyi gidişli ve geri dönüşümlüdür. Ender olarak özellikle 2 yaşın altındaki bebeklerde ciddi hepatotoksisiteye yol açar. Genellikle yüksek dozda ve kombine tedavi sırasında görülen, ancak sıklıkla ölümcül olan bu hepatotoksisite, hipersensitivite tipindedir ve sıklıkla tedavinin ilk 6 ayı içinde ortaya çıkar. Özellikle çocuklarda yüksek dozda kullanıldığında hiperamonyemi ile birlikte olan ensefalopatiye ve giderek koma tablosuna yol açabilmektedir. Ayrıca karnitin yetmezliği bulunan çocuklarda kullanıldığında hipokarnitinemi ve ketozisin eşlik ettiği koma tablosunun geliştiği bildirilmiştir (17).

## TOPİRAMAT

### Formül



**Şekil 2. Topiramate, 2,3:4,5-Bis-O-(1-metiletiliden)-beta-D-fruktopiranoz sülfamat**

Topiramate; yüksek etkili, geniş spektrumlu, kimyasal olarak 2,3:4,5-di-O-isopropilidinden-β-D-fruktopiranoz sülfamat yapısında monosakkariddir. İlk kez 1995 yılında klinik pratiğe girmiştir (31).

Topiramate, zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörüdür; ancak antiepileptik aktivitesinin daha çok voltaja bağımlı Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> kanallarını bloke etmesinin yanı sıra, glutamatın AMPA tipi reseptörlerini bloke etmesine de bağlı olduğu bildirilmiştir (17).



Ayrıca GABA aracılı iletiyi güçlendirme ve GABA aracılı klor (Cl<sup>-</sup>) akışını sağlayarak etki eder (33).

Klinik kullanımda topiramet, fokal veya jeneralize, idyopatik veya semptomatik bütün nöbet tiplerinde, çocuk ve erişkinlerde West ve Lennox-Gastaut gibi tedavisi zor epileptik ensefalopatilerde kullanılmaktadır. 6 yaş ve üzerinde , yeni tanımlı jeneralize tonik klonik nöbetler veya sekonder jeneralizasyon gösteren ya da göstermeyen fokal nöbetlerde monoterapide, 2 yaş ve üzerinde, ilk basamak AEİ'la yetersiz kontrollü, sekonder jeneralizasyon gösteren ya da göstermeyen fokal nöbetlerde, Lennox-Gastaut sendromunda ve primer JTK nöbetlerde ek tedavi olarak kullanılmaktadır (31).

Ağızdan alındığında emilimi iyidir ve biyoyararlanımı %85-90 oranındadır. Yiyeceklerle alınması emilimini kısmen geciktirir, ancak klinik önemi yoktur. Maksimum plazma konsantrasyonuna 2-4 saatte ulaşmaktadır. Plazma proteinlerine %15'ten daha az oranda bağlanır. %50 oranında değişmeden böbreklerden atılmakta ve kısmen karaciğerde metabolize olmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü 18-24 saat olarak bildirilmiştir (17).

Topiramet tedavisine çok düşük dozlarla başlayıp, çok düşük hızlarla arttırmak gerekir. İdame doz 5-9mg/kg/gündür (31).

Genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır; ancak , en sık ortaya çıkan istenmeyen etkisi kognitif fonksiyon bozukluğudur. Asteni, iştahsızlık, kilo kaybı, çift görme ve psikomotor yavaşlama, konsantrasyon bozukluğu ve akut psikotik semptomlar tedavi sırasında bildirilen başlıca yan etkilerdir. Ayrıca karbonik anhidraz inhibisyonu etkisine bağlı olarak alkaloz, parestezi ve hastaların %1,5 kadarında ürolitiazis oluşumu bildirilmiştir. Metabolik asidoz, renal tübüler asidoz, hipohidroz da bu inhibisyona bağlı ortaya çıkan yan etkiler arasındadır. Bu yan etkiler çocuklarda düşük oranda görülür (<%10). Dar açılı glokom da tabloyu ağırlaştırmaktadır (17).

## 2.2. SİTOKİNLER

Sitokinler, immün sistem hücrelerinin büyüme, gelişme ve aktivasyonu ile ilişkili çözünür proteinlerdir ve immün cevaba aracılık ederler (34). Birçok hücreden salgılanan ve molekül ağırlıkları 8-110 kDa arasında bulunan sitokinler başlıca T hücreleri ve makrofajlarda üretilmektedir. Salgılandıkları hücreden kan dolaşımı ile hedef hücrelere taşınan sitokinlerin endokrin, parakrin, otokrin ve jukstakrin etkileri bulunmaktadır (2). Sitokinlerin hücreler arası iletişimde çok önemli etkileri vardır, hem köken aldıkları yer açısından, hem de fonksiyonları açısından geniş bir grubu oluştururlar. İmmün sistemin

gelişimi ve fonksiyon görmesindeki etkileri dışında SSS'nin inflamatuvar ve enfeksiyon hastalıklarında da düzeyleri ve etkileri değişebilir (3). Sitokinler hücre yüzeyinde yer alan spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Organizmada immün yanıtın düzenlenmesi, inflamasyon, hematopoez ve yara iyileşmesi gibi genel sistemik reaksiyonlarda işlev görmektedirler. Sitokinlerin embriyogenez ve organ gelişimlerinde, nöroimmünolojik, nöroendokrinolojik süreçlerde anahtar rolleri bulunmaktadır. Mitoz, farklılaşma, hücre göçleri, hücre yaşamı ve hücre ölümü olaylarında düzenleyicidirler (2).

**Tablo 7: Sitokinlerin sınıflandırılması (2)**

<b>Elgert'in aile gruplarına göre sitokinler</b> -İnterlökinler -Kemokinler -İnterferonlar -Sitotoksik/İmmün düzenleyici/büyüme faktörleri - Koloni uyarıcı faktörler	IL-1 $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-14, IL-15 IL-18, MCP-1 IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ TGF- $\beta$ , IL-4, IL-5 G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-3, IL-7
<b>Genel özelliklerine göre sitokinler</b> -Doğal immünitete aracılık edenler -Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve farklılaşmasını düzenleyenler -İnflamatuvar yanıtı düzenleyenler	Tip 1 interferonlar, TNF, IL-1, IL-6, kemokinler IL-2, IL-4, TGF- $\beta$ IFN- $\gamma$ , lenfotoksin, IL-5, IL-10, IL-12, MIF
<b>Lökosit hareketini düzenleyenler</b> -Kemokinler -Hematopoezi uyarıcılar	IL-8, eotaksin, makrofaj inflamatuvar protein IL-3, IL-7, G-CSF, GM-CSF, IL-4, IL-5
<b>Primer işlevlerine göre sitokinler</b> -Proinflamatuvar sitokinler  -Antiinflamatuvar sitokinler -İmmüностimülatuar sitokinler *Hücresele yanıtarda *Alerjik ve humoral yanıtarda	TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 ve diğer kemokinler, IL-12, IL-15, IL-18 TGF- $\beta$ , IL-10,IL-4,IL-13,IL-11  IL-2, IFN- $\gamma$ IL-4, IL-13, TGF- $\beta$

### 2.2.1 Sitokinlerin sentezi, salımları ve kaynak hücreler

Sitokinler, immün sistem ve immün sistem dışı hücrelerden salgılanmaktadır.

**İmmün sistem hücreleri:** Monosit, makrofajlar, T lenfositler, B hücreleri, doğal öldürücü hücreler,

**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 (2).

IL-1 ve TNF dışındaki sitokinlerin çoğu diğer polipeptid ve glikoproteinler gibi propeptid olarak kodlanmaktadır. Sentezlenen sitokin amino ucu ile golgi sistemine yönlenebilir ve glikoprotein yapıda olanlar da glikozillenir ve sinyal peptidinin

kopması ile düşük molekül ağırlıklı olgunlaşmış protein olarak salgılanmaktadır. Hücre tipine ve gelişme yaşına göre farklılık gösteren sitokinlerin yarı ömürleri çok kısadır (2).

**Interlökin 1:** İmmünolojik ve inflamatuvar cevabın oluşumundaki en önemli regülatörler bu gruptadır. IL-1 sadece makrofajlar ve monositler tarafından sentezlenmez, aynı zamanda glia hücreleri ve SSS'deki vasküler endotelial hücreler tarafından da oluşturulur (31).

IL-1 seviyeleri genellikle çok düşüktür, fakat sistemik enfeksiyon sırasında hızla yükselir. Bu durumda kan beyin bariyeri zedelendiği için SSS'ne IL-1 geçişi olur. Epileptik nöbet sonrası kan beyin bariyeri bozulduğunda sistemik IL-1 seviyeleri düşük olsa da beyine geçebilir (35).

IL-1'in en sık çalışılan moleküler formları aynı reseptöre bağlanan IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'dir. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ , IL-1 reseptör tip 1'e bağlanarak aynı agonist etkiyi oluşturur. IL-1 $\alpha$ 'nın bu reseptöre IL-1 $\beta$ 'dan daha düşük afinitesi vardır ve daha çok intrasellüler olayları düzenler. Tip 2 IL-1 reseptörü de IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'yı bağlar, ancak intrasellüler alanda yeterli düzeyde olmadığından sinyal iletimini başlatamaz. IL1 reseptör antagonisti IL-1Ra hücre yüzeyindeki IL-1'in bağlandığı reseptöre bağlanır ve IL-1'in hücreye sinyal göndermesini önler (36).

Nöronal hasar varlığında, mikroglia ve diğer SSS hücreleri tarafından hızlıca IL-1 üretilir. İnme, travmatik beyin hasarı, status epileptikus, spinal kord yaralanması, multiple skleroz, down sendromu, Alzheimer gibi yaygın nörolojik ve psikiyatrik durumlarda da SSS'de IL-1 $\beta$  seviyesinde artış gözlenir (36).

IL-1 $\beta$ 'nın SSS üzerinde pek çok etkisi vardır. SSS hücrelerinde IL-1 $\beta$ 'nın IL-1RA'ya bağlanmasının hem nöroprotektif, hemde nörotoksik etkileri vardır. Nöroprotektif etkiler IL-1 $\beta$ 'nın düşük konsantrasyonlarında ortaya çıkar. Patolojik durumlarda, IL-1 $\beta$  seviyeleri yüksektir. (36). IL-1 $\beta$  glutamerjik transmisyonu artırarak prokonvülsif etki yapar. Bu sitokin astrositler tarafından glutamat alımını inhibe eder ve hipokampustaki GABA düzeyini düşürür, gabaerjik transmisyonu inhibe eder ve muhtemel TNF- $\alpha$  üretimi yoluyla glutamatın glial hücrelerden salınımını artırır. Astrositlerde glutamat salınımının artmasının nöbet oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca IL-1 $\beta$  astrositlerde indüklenen NO<sub>2</sub> sentaz aktivasyonuna yol açarak da nöronal glutamat salınımını arttırabilir (36).

IL-1RA, IL-1 ailesinin diğer iki fonksiyonel üyesi olan IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'yı inhibe eden bir proteindir. Geni 2. kromozomun uzun kolundadır. IL-1RA, IL-1  $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nın fonksiyonel ligand aktivitesini, IL-1 reseptör seviyesinde kompetitif inhibisyon ile bloke

eder. IL-1RA, monosit ve makrofajlar tarafından üretilir, lipopolisakkarid uyarısından sonra sistemik dolaşıma IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'dan 100 kat daha fazla salınır. IL-1RA ve IL-1 $\beta$ 'nın sentezi, kendi promotör bölgelerinde farklı olarak düzenlenmektedir. Bakteriye lipopolisakkaridler her ikisinin sentezini uyarırken, diğer uyarılar IL-1RA ve IL-1 $\beta$ 'nın farklı salınmasına neden olur. Antiinflatuar sitokinler IL-4, IL-10 ve IL-13, IL-1 $\beta$ 'nın sentezini inhibe ederken, IL-1RA'nın sentezini uyarırlar (37).

IL-1RA, IL-1'e bağlanarak nöbetleri inhibe eden endojen bir proteindir. Bu nedenle nöbetlerin kontrolünde IL-1/IL-1RA oranında oluşacak değişiklikler önemlidir (5).

**Interlökin 2:** IL-2'de IL-1 gibi inflamatuvar cevapta rol oynayan glikolize bir proteindir. T lenfositleri tarafından salgılanır, etkisini T lenfositler tarafından eksprese edilen IL-2 reseptörlerine bağlanarak gösterir (38). Bu sitokin T lenfositlerin, B lenfositlerin ve NK hücrelerinin proliferasyonu, aktivasyonu ve diferensiyasyonuna etki eder (39). Ayrıca beyinde opioid reseptörlerini etkileyerek analjezik etki gösterir. Diğer IL-2 etkileri; nöronların korunması ve SSS'deki nörotransmitter ve hormonların regülasyonundan ibarettir. IL-2 beynin bioelektriksel aktivitesinin düzenlenmesinde de rol oynar (38). Dopaminerjik nöronların aktivitesini düzenler ve bu şekilde serotonerjik, kolinerjik, noradrenerjik ve glutamerjik nörotransmisyon üzerinde de indirekt etkisi vardır (40). Ayrıca IL-2'nin uyku ve hafıza üzerinde önemli bir etkisi vardır. Bu IL için reseptörler frontal loblar, hipokampus, hipotalamus, serebellum ve hipofizde bulunur (38).

**Interlökin 6:** IL-1 gibi organizmanın immunolojik cevabını regüle eder (5). IL-6 esas olarak Th<sub>2</sub> hücreleri tarafından üretilmesine rağmen, IL-1 ve TNF- $\alpha$  ile birlikte monosit ve makrofajlar tarafından uyarı sonucu da salınır (3). IL-6 ateş ve akut faz cevabının en önemli mediyatörlerinden biridir. Hipofiz bezini CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) salgılamak için uyarır. Enerji mobilizasyonuna neden olur (5).

Yaralanma ve enfeksiyon durumunda SSS'de IL-6 sentezi olduğu bildirilmiş olmakla birlikte, fizyolojik durumlarda da eksprese olduğu saptanmıştır (3). IL-6 beyinde lokalize inflamatuvar cevap olarak astrositler ve mikroglialar tarafından salgılanır (3,5). SSS'de inflamatuvar etkiye sahiptir. SSS patolojilerinde IL-6 genellikle meningokokkal menenjit, HIV-1 ile olan nörotropik viral enfeksiyonlarda saptanır (3). Tonik klonik nöbetlerde hem serumda hem de BOS'ta IL-6 düzeylerinde önemli oranda yükselme görülmüştür. Epileptik hastalarda IL-6'nın üretimi, nöbetin yayıldığı alana ve süresine bağlıdır (6). Basit parsiyel bir nöbetten ziyade kümeler şeklinde tekrarlayan tonik-klonik nöbetler sonrasında

IL-6 konsantrasyonunda yükselme daha belirgindir (5). Ancak Alapirtti ve arkadaşları (6) IL-6 üretiminin fokal nöbetlerden sonra da arttığını bulmuşlardır.

**Interlökin 10:** IL-10 insan immün yanıtında yeralan en önemli antiinflamatuvar sitokindir. Kromozom 1 üzerinde bir genden kodlanır. Primer olarak T lenfositleri, monositler, makrofajlar, B lenfositleri ve nötrofiller tarafından sentezlenir. Supressif bir sitokindir. Konakçının gram negatif sepsiste organ yetmezliği ve ölümden korunmasında kritik bir rol oynar. IL-10 koruyucu aktivitesini IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IFN- $\gamma$ , IL-6 ve prostaglandin metabolitleri gibi inflamasyon mediatörlerini inhibe ederek gösterir. IL -10 immün cevabın önemli bir regülatörüdür. Birçok sistemik hastalıkta ve inflamatuvar durumlarda dolaşımda ölçülebilir (41).

IL-10; insan sitokin sentezi inhibitör faktörü (CSIF) olarak da bilinir. Ayrıca INF- $\gamma$ , IL-2, IL-3, TNF- $\alpha$ , GM-CSF gibi proinflamatuvar ajanların sentezinin inhibisyonundan da sorumludur. Monositler, Th2 hücreler ve mast hücrelerinden açığa çıkar. NK hücrelerinden INF- $\gamma$  salınımını inhibe eder (41).

IL-10'un beyindeki konvulzif aktivite mekanizması üzerine etkisi ile ilgili kesin veri yoktur. IL-10'un fonksiyonel rolünün çalışılmasındaki zorlukların bir nedeni bu sitokinin pleiotropik etkisi, immün cevabı düzenleyen farklı sinyal sistemlerin aktivasyonu veya inhibisyonu, inflamatuvar reaksiyon ve hücre proliferasyonudur (42).

**Tümör nekrozis faktör (TNF):** Akut faz reaksiyonunu stimüle eden sitokinler grubunda bulunur (2). Tümörlerde hemorajik nekroz yaptığı için bu ad verilmiştir. Kaşektin olarak da bilinir. Molekül ağırlığı 17 kDa'dır. İki ayrı gen tarafından kodlanan 2 ayrı reseptörü vardır. Tip II reseptör başlıca miyeloid hücrelerde bulunurken Tip I pek çok hücrede mevcuttur (2).

Primer olarak aktive immün hücreler, makrofajlar tarafından üretilir. İnflamatuvar reaksiyonlarda esas rolü oynar. Astrosit, mikroglia ve nöronlar, çok sayıda fizyolojik ve patolojik uyarılar sonucu TNF- $\alpha$  salgılayabilir. SSS'de normal, hasarlanmamış nöronlar düşük seviyelerde TNF- $\alpha$  üretirler (3).

#### **TNF- $\alpha$ '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. Akut faz proteinleri, organizmada bir doku hasarı ve inflamasyon olduğu zaman plazma düzeyleri değişiklik gösteren proteinlerdir. Bunlardan

bazılarının konsantrasyonu artarken (C-reaktif protein, serum amiloid-A, alfa-2 makroglobulin, fibrinojen, seruloplazmin, ferritin, kompleman, komponent-3 gibi) bazılarınınki düşer (albümin, transferrin gibi).

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 (2).

Yaralanma, iskemi veya enfeksiyon gibi patolojik stresleri takiben TNF- $\alpha$ 'nın beyindeki ekspresyonu dramatik olarak artar. Bu uyarılar SSS'deki mikroçevrede değişikliğe neden olurlar ve bunun sonucunda mikroglia ve astrositler aktive olurlar. Bu aktive hücreler SSS'nin doğal inflamatuvar cevabı kapsamında TNF- $\alpha$ 'nın ve olasılıkla IL-1 ve IL-6 gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin temel kaynağını oluştururlar (2).

TNF- $\alpha$  SSS'de sadece sitotoksik değil, aynı zamanda beyin gelişimi gibi normal beyin fonksiyonlarını da içeren çok sayıda etkiye sahiptir. Yani nörotoksik veya nörotropik etkisi vardır. Bu etkilerini astrosit, mikroglia, oligodendrositler ve nöronlar üzerinden yapar. SSS'de özellikle astrositler ve mikroglialardan diğer sitokinlerin üretimini uyarır. Diğer yandan TNF- $\alpha$ 'nın fazla üretimi, nörotropik enfeksiyonlar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi beyin hasarlamalarındaki patolojilerde görülür (3).

TNF- $\alpha$ 'nın beyindeki proinflamatuvar aktivitesi,

- 1- Kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün, endotelial hücrelerin yüzeyindeki adhezyon molekülünün ekspresyonunun uyarısıyla değişmesi,
- 2-Glial hücrelerin uyarılması,
- 3-Mikrovasküler endotelin apoptozunun TNF-R1 yolu ile tetiklenmesi sonucu olabilir (3).

TNF- $\alpha$ 'nın SSS'de iki reseptörü vardır: P55 ve P75. P55 reseptörü hücre ölümünün programlanmasını aktive ederken, P75 reseptörü NF- $\kappa$ B sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir. Hayvan çalışmalarında TNF- $\alpha$ 'nın epilepside iki farklı rol oynadığı saptanmıştır. TNF- $\alpha$ 'nın prokonvulzif ve antikonvulzif etkilerinin beyindeki farklı reseptörlerin aktivasyonundan kaynaklandığı bildirilmiştir. Çalışmalarda P75'in antikonvulzif, P55'in prokonvulzif etki gösterdiği saptanmıştır. Epilepsili hastalarda TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (43). Sinha ve arkadaşlarının epileptik

hastalarda yaptıkları bir çalışmada ise, TNF-  $\alpha$  düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğu saptanmış (33). Farelerde deneysel olarak oluşturulan epileptik nöbet sonrası hipokampal bölgede TNF-  $\alpha$  salınımında artış saptanmıştır (44).

### 2.3. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ VE SİTOKİNLER

Sinir sistemi ile immün sistem arasında iki-yönlü iletişim vardır (3). Bu iletişim, immün sistem tarafından salınan, normal ve/veya patolojik nörofizyolojik ve davranışsal cevaplara yol açan mediyatörler ve sitokinler aracılığı ile yapılmaktadır. Bunun tersine, sinir sistemi de doğrudan inervasyon ile uyararak ya da sinir stimülasyonu ile hormon salınımını indükleyerek, hatta santral sinir sistemi hücrelerinden sitokin üreterek immun cevaba etki etmektedir (3).

1980'lerin başından beri yapılan çalışmalar sitokinlerin mikroglia ve astrositler tarafından üretildiğini göstermiştir. Pek çok çalışma SSS'nin gelişmesi, yaralanması ve hastalık durumlarında sitokinlerin mediyatör olarak görev aldığı görüşünü desteklemektedir (3,5). Sitokinler; nöron ve glial hücrelerin çoğalması, yaşamı ve ayrışmasının düzenlenmesi ile ilişkilidir, böylece nöronal ve glial plastisiteyi, dejenerasyonu ve bununla birlikte sinir sisteminin gelişmesi ve yenilenmesini etkiler (3). Sitokinler; inme gibi nörolojik hastalıklarda ve travmatik beyin hasarlanmalarında hücresel yıkıma cevap olarak üretilirler (45,46). Bakteriyel menenjitlerde inflamatuvar hücrelere, multiple skleroz gibi otoimmün hastalıklarda ise mikroglial ve diğer inflamatuvar hücrelere saldırırlar (47,48).

Santral sinir sistemindeki farklı hücre tipleri bazı sitokinlerden ve bazı durumlarda bunların salınmasından sorumludur. Bunlar interlökin (IL)-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , tumor nekrosis factor (TNF)-  $\alpha$ , lenfotoksin (LT)-  $\alpha$  (aynı zamanda TNF- $\beta$  olarak da isimlendirilir), transforming growth factor- $\beta$  (TGF-  $\beta$ ), kemokinler, koloni-stimulan faktörler, nerve growth factor (NGF) ve ciliary neurotropic factor (CNTF) gibi nörotrofinlerdir (3).

Ancak sitokinlerin fizyolojik fonksiyonları homeostazisi sağlayabilirken, bunun kontrol dışı ya da aşırı miktarlarda yapılışı ise hasara yol açabilir. Bu durum, santral sinir sisteminde 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 hipotalamo-hipopituiter-adrenal (HPA) aksı üzerinden aktive olan); davranış, metabolizma,

kardiyovasküler, gastrik, periferel sinir ve immün sistem üzerinde değişikliklere yol açar (3).

### 2.3.1. Santral Sinir Sisteminde Proinflamatuvar Sitokinlerin Üretimi

Mevcut hücreler ya da infiltran hücreler beyinde sitokin sentezleyebilirler. Beyin hasarını ya da bir enfeksiyonu takiben, IL-1, IL-6, TNF-  $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve TNF- $\beta$  gibi inflamatuvar sitokinlerin zengin birer kaynağı olan makrofaj, T hücreleri ve nötrofiller kan-beyin bariyerini aşarak beyne girerler (3).

Sinir sisteminin kendisi de inflamatuvar süreç sırasında hatta normal gelişimi sırasında bazı benzer sitokinleri (IL-1, IL-6 ve TNF-  $\alpha$  gibi) üretebilir. Bu inflamatuvar sitokinler sinir sistemi hücrelerinin bizzat kendisi tarafından sentezlenir ve üretimleri yine aynı hücreler tarafından kontrol edilir (3).

Santral sinir sisteminde (SSS) proinflamatuvar sitokinlerin sentezinden sorumlu uyarılar, prostaglandinler ve diğer inflamatuvar mediyatörler (viral, bakteriyel, parazitik bileşikler ve doku hasarı ürünleri)'dir. SSS'nde inflamatuvar sitokin sentezini uyaran en önemli aktivatör; mekanik zedelenme, inflamasyon, nörotoksin, iskemi ya da enfeksiyon sırasında oluşan (IL-1, TNF-  $\alpha$ , IL-6 gibi) bazı proinflamatuvar sitokinlerin beyin-omurilik sıvısında düzeylerinin yükselmesidir (3)

IL-6 ve TNF-  $\alpha$ 'nın ekspresyonu en çok hipotalamus ve hipokampüste gerçekleşir. Fakat her ikisi aynı zamanda korteks ve beyin sapı bölgesinde daha düşük miktarlarda ölçülebilmekte, beynin diğer bölümlerinde saptanabilecek düzeylerde bulunabilmektedir (3,5).

Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF-  $\alpha$ ) beyinde en çok görüldüğü bölge aktive olmuş mikroglia ve astrositlerin olduğu bölgelerdir. Bununla birlikte nöronların da benzer şekilde IL-6 ve TNF-  $\alpha$  üretebildikleri bildirilmiştir (3,5).

Geniş deneysel kanıtlar IL-1 sisteminin nöbetlerde arttığını doğrulamaktadır. Deneysel çalışmalarda IL-1 $\beta$ 'nin , kainik asidin indüklediği nöbetlerin süresini uzattığı ve nöronal hasarlanmaya neden olduğu görülmüştür (49). Epilepside sitokin ağının aktivasyonunun klinik kanıtı ise , IL-1 $\alpha$  seviyelerinin temporal lop epilepsili hastaların beyin dokusunda artmış bulunması ve sitokin gen polimorfizminin temporal lop epilepsi ile bağlantılı olmasıdır (50)

IL-1'in etkisi ile astrositler ve mikroglialardan TNF- $\alpha$  ve IL-6 sentezini indüklenir ve IL-1'in SSS'deki birçok etkisi bu sitokinler aracılığı ile olur (51).



IL-6'nın doku travması ve inflamasyonun farklı türlerinde hızlıca salındığı bilinmektedir. IL-6 beyin dokusundaki diğer sitokinlerin aktivasyonu için sinyal olarak etki eder. Beyin dokusunda sadece geçici olarak yükselmektedir, önemi çok iyi bilinmemektedir (51).

İnflamatuvar sitokinler SSS'nde sitokin kaskadını tetikleyebilirler; önce glia hücresi aktifleşir, bunu gliadan kaynaklanan sitokinler takip eder, hem bu sitokinler hem aktif glia hücresinin kendisi nöronları etkiler. Örneğin TNF- $\alpha$  başlıca IL-1 ve IL-6'yı indükler; diğer growth faktörler ve nörotropinler IL-1 tarafından aktifleştirilirken; IL-6, IL-1'in ve TNF- $\alpha$ 'nın transkripsiyonunu bloke ederler (3).

#### 2.4. EPİLEPSİDE SİTOKİNLER

Epileptik nöbetlerin beyin yapısı üzerine şiddetli ve kalıcı etkileri vardır. Nöbetler, nöronal hücre ölümüne, artmış nöroenezise, aksonal çoğalmaya, dendritik değişikliklere ve reaktif gliozise neden olabilirler (52).

Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar, beyindeki büyük değişikliklerin (nörotravma, inme, enfeksiyon, perinatal hasarlanma, febril nöbetler gibi) beyinde inflamasyona neden olabileceğini göstermiştir (53). Bu hasarlanmalar epilepsi gelişimi için risk faktörlerini oluşturmaktadır (37).

Kemirgenlerdeki epileptik aktivite sırasında sitokinler, kemokinler, prostaglandinler, toll benzeri reseptörler, NF- $\kappa$ 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 nöroenezisi inhibe ettikleri bilinmektedir. Özellikle sağlıklı beyin dokusunda çok az seviyelerde eksprese edilen IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri travmatik veya eksitotoksik hasar sonrası çok hızlı artar (54).

Kainik asit ile oluşturulan status epileptikus modellerinde nöbet sırasında hem nöronlarda hemde glial hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerin ve doğal immün sistemin çeşitli markırlarının (NF- $\kappa$ B sistemi, prostaglandinler, Toll benzeri reseptörler, monosit kemoatraktant protein-1 ve kompleman sistemi) üretiminin çok hızlı şekilde arttığı bildirilmiştir (55). Nöbet indüksiyonu sonrası mRNA ekspresyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin protein seviyelerinin artışı çok hızlıdır ( $\leq 30$  dakika) ve geri dönüşümlüdür. IL-

1 $\beta$  ise ratlarda status epileptikus sonrası 60 gün boyunca yüksek seviyelerde kalır (56). Nöbet sırasında ilk sitokin üretimin başladığı hücreler mikroglia ve astrositlerdir ve genel olarak beyindeki proinflamatuvar moleküllerin esas kaynağı bu hücrelerdir (4,57).

Kemirgenlerdeki hipokampal nöbet ya da status epileptikus ile IL-1 $\beta$ 'nın nöbet aktivitesini anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (58). Bu sitokinin nöbet sırasında oluşan endojen üretimi, kainat tarafından indüklenmiş davranışsal nöbetleri ve nöbetlerin elektrografik süresini uzatır (58). Sonraki çalışmalarda IL-1RA intraserebral olarak uygulanmasının endojen IL-1 $\beta$ 'nin etkisini antagonize ettiği ve çok güçlü antikonvulsan aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (4). Bu bulgularla uyumlu olarak, IL-1RA'yı fazla olarak eksprese eden farelerde nöbetlere karşı azalmış duyarlılık tespit edilmiştir. Bu bulgular artmış endojen IL-1 $\beta$ 'nin prokonvulsan etkisi olduğunu düşündürmektedir (58).

TNF- $\alpha$ 'nın nöbetler üzerine etkisi tartışmalıdır. Yüksek konsantrasyonlarda uygulanması, Shigella dizanterisi nedeniyle oluşan nöbetlerde supresör etki göstermekteyken; düşük seviyedeki konsantrasyonları prokonvulsan etkilidir (58). TNF- $\alpha$  ve IL-6 transgenik farelerinin glia hücrelerinin bu sitokinleri aşırı eksprese ettiğinde, farelerde nörodejeneratif değişiklikler ve davranışsal bozukluklar olduğu gözlemlenmiştir (58).

Deneysel akut nöbet modellerinde; çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin nöbet eşliğini düşürdüğü ya da nöbet süresini uzattığı veya epileptiform aktivite sıklığını arttırdığı gözlenmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmada tonik klonik nöbetlerden hemen sonra IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yapımında ve salgılanmasında artış görülmüştür. Status epileptikusta yukarıda belirtilen interlökinlerin salınımı önemli oranda artar (5). Çeşitli deneysel epilepsi modellerinde yüksek dozlarda ekzojen IL-2 verilmesinin nöbet oluşumuna yol açtığı görülmüştür (5).

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- $\kappa$ 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 (58,59).

Genetik çalışmalarda IL-1 $\beta$  geninin 511'inci pozisyonundaki promotör bölgesinde polimorfizm olduğu ve bunun tedaviye dirençli hipokampal sklerozlu temporal lob epilepsisi bulunan ve febril nöbetler geçiren çocuklarla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (59,60). 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'taki IL-1 $\beta$  seviyesi ile ilgili belirsiz sonuçlar vardır (artış olmadığı ya da anlamlı miktarda artış olduğuna dair) (58).

West sendromu ve tuberosklerozda proinflamatuvar sitokinlerin ve immün sistem aktivasyon belirleyicilerinin artmış serum veya beyin seviyeleri tanımlanmıştır. Tubulerdeki inflamatuvar yanıtın başlamasının bu lezyonlardaki epilepsi oluşumu ile doğrudan ilişkili olabileceği hipotezinin öne sürülmesini sağlamıştır (58).

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. (58).

## 2.5. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR VE İMMÜN SİSTEM

Epileptik hastalarda hümorale ve hücresele immün sistemin birlikte etkilendiği immün yetersizlik durumu vardır (7). Bu olay, AEİ tedavisinin yan etkisi olabilir, ancak patogenetik mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (7). AEİ'nin SSS dışında immün aktiviteyi de etkileyebileceğini gösteren kanıtlar artmaktadır (61). Deneysel veriler klasik AEİ'nin periferale immünolojik parametreleri etkilediğini göstermektedir. Fenitoin ve karbamazepin hem hümorale hem de hücresele cevabı azaltır. Diğer taraftan valproik asit ve fenitoinin farelerde hümorale cevap ve T lenfosit sitotoksitesini azalttığını bildirilmiştir. Klinik çalışmaların sonuçları, fenitoin, karbamazepin ve valproik asitin immün süpresif aktivite gösterdiği, lenfositlerde protein sentezini inhibe ettiğini, CD4+/CD8+ oranını azalttığını, IgA seviyelerini azalttığını ve IgG ve IgM'nin plazma seviyelerinde değişikliği indüklediğini göstermektedir (62). Sonuç olarak AEİ'lerin çoğu immünsüpresif etki göstermekle birlikte immün sistemi uyarma durumları da bulunmaktadır.

Sitokin sentezi de AEİ'lar tarafından etkilenmektedir (61). Nöbetleri kontrol altında olan hastalara göre, ilaca dirençli epilepsisi olan hastalarda IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin düzeylerinde önemli oranda bir artış vardır (5). Araştırmalar bazı AEİ'nin sitokin üretimi üzerinde etkileri olduğunu göstermiştir (62). İlginç olarak hem VPA hem de karbamazepin in-vitro ortamlarda inflamatuvar mediatörlerin üretimini inhibe eder. Özellikle sık kullanılan antiepileptik ilaçlar arasında VPA, LPS tarafından indüklenen NF- $\kappa$ B üretimini ve TNF- $\alpha$  ile IL-6'nın monositlerde ve gliomalarda üretimini azaltır (58). Karbamazepin in vitro olarak IL-2 ve IL-4'ü inhibe ederken, IL-10 ve TGF- $\beta$  üretimini uyarır. Karbamazepin ile tedavi edilen epileptik hastalarda IL-2 seviyeleri artar (62). Özellikle politerapide kullanıldığında IL-2 düzeyinin arttığı saptanmıştır (7). İn vitro valproik asit IL-6 ve TNF- $\alpha$  üretimini inhibe eder (61). Ancak epileptik hastalarda bu ilaç IL-1, IL-6 ve IL-5 konsantrasyonlarını artırır (10,62,63). Bununla birlikte VPA tedavisi ile IL-2, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde azalma olduğunu bildiren çalışma vardır (63). AEİ'ların immün sistem üzerine olan etkileri ilaçların serum konsantrasyonlarından bağımsızdır (63)

### 3. MATERYAL ve METOD

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne nöbet geçirme yakınması ile başvuran ve idiyopatik jeneralize veya parsiyel epilepsi tanısı konulan, yaşları 6-12 yıl arasında değişen, prepubertal dönemdeki 40 hasta (19 kız, 21 erkek) ailelerinin izni alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

#### 3.1. HASTALAR

En az iki afebril nöbet geçirerek polikliniğe başvuran hastalara ayrıntılı hikaye alınıp, fizik ve nörolojik muayene, tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, EEG, MRG ve gerekli görülen diğer incelemeler yapıldıktan sonra epilepsi tanısı konuldu. Çalışmaya sadece ILEA 1989 sınıflamasına göre idiyopatik jeneralize veya parsiyel epilepsi tanısı alan olgular dahil edildi.

- Anormal nörolojik muayene bulgusu
- Anormal MRG bulgusu
- Geçirilmiş status epileptikus öyküsü
- Daha önceden antiepileptik ilaç kullanımı öyküsü
- Tiroid, karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar
- İmmün yetmezliği olanlar ve immün süpresif tedavi alanlar
- Otoimmün hastalığı olanlar
- Tanı anında enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara nöbet tipi ve EEG bulguları göz önüne alınarak antiepileptik tedavi başlandı ve hastalar aldığı antiepileptik tedaviye göre iki gruba ayrıldı. Grup 1: VPA tedavisi alan 20 hastadan, Grup 2: TPM tedavisi başlanan 20 hastadan oluştu.

VPA tedavisi 20 mg/kg/gün iki dozda başlanılırken , TPM tedavisi 0.5 mg/kg/gün iki dozda başlanılarak haftada bir 1 mg/kg/gün artırılarak 3 mg/kg/gün dozuna çıkıldı. Nöbet kontrolü sağlamak üzere VPA grubunda 3 hastada ilaç dozu 30 mg/kg/güne, TPM grubunda ise 1 hastada 5 mg/kg /güne kadar çıkıldı.

Hastaların yaşları 6-12 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $8.3 \pm 1.7$  yıl idi. Hastaların 19'u(%47,5) kız, 21'i(%52,5) erkekti.

Tüm hastalardan tedavi başlangıcında, tedavinin 6. ve 12. aylarında IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, TNF-  $\alpha$  düzeylerini değerlendirmek amacı ile en az 10-12 saatlik açlığı

takiben sabah 7:30 ile 8:30 arasında venöz kan örnekleri alındı. Kan örneği alım zamanının belirlenmesi literatürdeki örneklere dayanılarak oluşturuldu (12,13,43) , ayrıca hastanın enfeksiyonu olmadığı dönemde ve nöbetsizlik zamanının 1 haftadan uzun olması dikkate alındı. Alınan numuneler 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra, çalışılmaya kadar  $-80^{\circ}\text{C}$  de saklandı. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  ölçümleri yapılmak üzere ayrılan serumlar 12. ayın sonunda oda sıcaklığında çözülerek aynı gün çalışıldı. Elde edilen sonuçlar 0, 6 ve 12. aylar arasında karşılaştırıldı. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

Çalışma için gerekli kitlerin finansmanı 2009.114.003.4 numaralı proje kapsamında Karadeniz Teknik Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından sağlandı.

Çalışma için etik kurul onayı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 23.03.2009 tarih 2009/28 nolu etik kurul raporu sonucu alındı.

### **3.2. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER**

İstatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak yapıldı. Verilerin özelliklerini belirlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik koşul taşıyan interval verilerde Student-t testi, taşımayanlarda Mann-WHitney U testi kullanıldı. Başlangıç, 6. ve 12. ayları karşılaştırmak için parametrik koşullar taşıyanlarda tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, taşımayanlarda Freidman 2 yönlü varyans analizi kullanıldı. Anlamlılık değeri  $P<0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan 40 hastanın yaşları 6-12 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $8.3 \pm 1.7$  yıl idi. Hastaların 19'u (%47,5) kız, 21'i (%52,5) erkek idi. Olguların 34 tanesine (%85) idiyopatik parsiyel, 6 tanesine (%15) idiyopatik jeneralize epilepsi tanısı konuldu. Grup 1, 10 kız (%50), 10 erkek (%50) olmak üzere toplam 20 hastadan, grup 2 ise, 9 kız (%45), 11 erkek (%55) olmak üzere toplam 20 hastadan oluştu. Grup 1'deki hastaların 5'ine (%25) idiyopatik jeneralize, 15'ine (%75) idiyopatik parsiyel epilepsi tanısı konulurken, grup 2'deki hastaların 1'ine (%5) idiyopatik jeneralize, 19'una (%95) idiyopatik parsiyel epilepsi tanısı konuldu. Tablo 8'de hastaların cinsiyete ve nöbet tiplerine göre dağılımı gösterilmektedir.

**Tablo 8 : Grup 1 ve 2'deki hastaların dağılımı ve nöbet şekillerinin cinsiyete göre dağılımı**

	Grup 1 (n=20)		Grup 2 (n=20)		Toplam (n=40)
Nöbet şekli	Kız, (n=10,%50)	Erkek n=10,%50)	Kız (n=9, %45)	Erkek (n=11,%55)	
Jeneralize	3 (%30)	2(%20)	1 (%11,11)	0 (%)	n=6, (%15)
Parsiyel	7(%70)	8(%80)	8(%88,89)	11(%100)	n=34, (%85)

Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Hastalarda en sık görülen nöbet şekilleri kompleks parsiyel (%55) ve basit parsiyel nöbet (%30) idi (Tablo 9). Hastaların EEG bulguları gözden geçirildiğinde en sık fokal epileptiform aktivite (%65) saptandı (Tablo 9). Her iki grupta nöbet kontrol oranları benzerdi.

**Tablo 9: Hastaların nöbet şekilleri ve EEG bulguları**

Nöbet şekli	n	%	EEG Bulguları	n	%
Basit parsiyel	12	30	Epileptiform aktivite		
Kompleks parsiyel	22	55	Fokal	30	75
JTK	3	7,5	Jeneralize	8	20
Tonik	1	2,5			
Klonik	1	2,5	Paroksizmal anomali	2	5
Absans	1	2,5			
Toplam	40	100	Toplam	40	100

#### 4.2. LABORATUAR BULGULARI

**VPA alan hastalarda;** IL-1 $\alpha$  düzeylerinin tedavinin 6. ve 12. aylarında arttığı, 12. aydaki IL-1 $\alpha$  düzeyinde başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken ( $p<0,05$ ), 6. aydaki değerdeki artışın başlangıç dönemi ile karşılaştırıldığında ve 6. ila 12 aylar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 10) (Şekil 3).

IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinin 6. ayda başlangıç dönemine göre azaldığı, 12. ayda ise 6. ay ile benzer seviyelerde olduğu saptandı. TNF- $\alpha$  düzeyinin 6. ayda başlangıç düzeye göre azaldığı ve 12. ayda başlangıç düzeylerine döndüğü görüldü.

IL-10 düzeylerinin ise sadece 6. aydaki düzeylerinin başlangıca göre istatistiksel anlamlı düşüş gösterdiği ( $p<0,05$ ), 12.ayda başlangıca göre düşük, ancak 6. aya göre yüksek olduğu, ancak bu verilerin istatistiksel anlamlı olmadığı ( $p>0,05$ ) saptandı (Tablo 10) (Şekil 4).

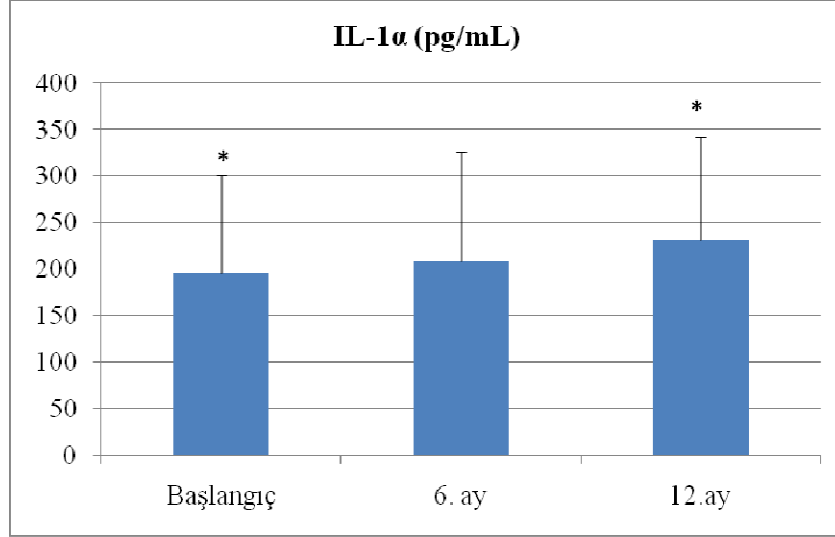
IL-1RA ve IL-2 değerlerinde muhtemelen kitten kaynaklanan bir probleme bağlı olarak herhangi bir sayısal veri elde edilememiş, bu nedenle bu parametreler açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

**Tablo 10: Valproik asit tedavisinin başlangıç, 6.ay ve 12. ayında IL- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  düzeyleri**

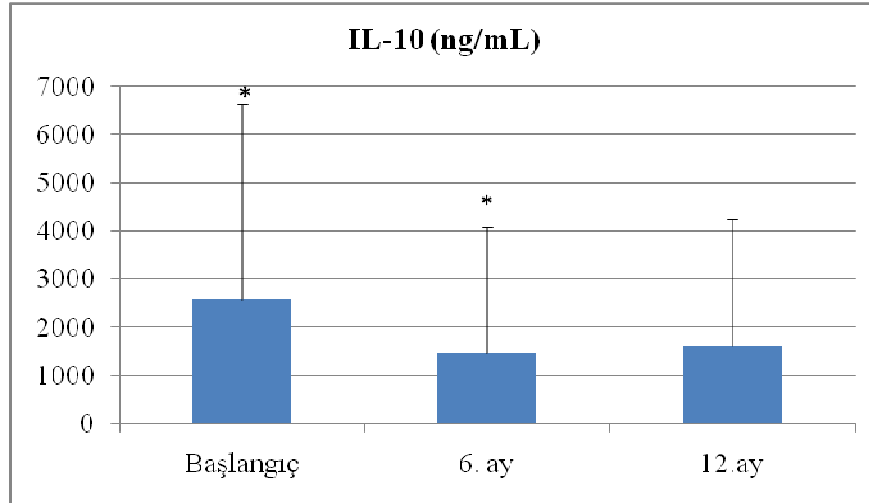
	<b>Başlangıç Ortalama <math>\pm</math> SD</b>	<b>6. ay Ortalama <math>\pm</math> SD</b>	<b>12.ay Ortalama <math>\pm</math> SD</b>
<b>IL-1<math>\alpha</math> (pg/mL)</b>	195,50 $\pm$ 105,65 <sup>a</sup>	208,50 $\pm$ 117,66	231,50 $\pm$ 110,41 <sup>b</sup>
<b>IL-1<math>\beta</math> (pg/mL)</b>	18222,74 $\pm$ 29265,65	11075,00 $\pm$ 19041,65	11289,13 $\pm$ 18773,35
<b>IL-6 (ng/mL)</b>	18,23 $\pm$ 19,85	13,26 $\pm$ 15,86	13,65 $\pm$ 14,33
<b>IL-10 (ng/mL)</b>	2562,55 $\pm$ 4065,35 <sup>d</sup>	1470,32 $\pm$ 2599,27 <sup>e</sup>	1609,07 $\pm$ 2646,96
<b>TNF-<math>\alpha</math> (ng/mL)</b>	44,56 $\pm$ 50,72	34,58 $\pm$ 8,01	44,66 $\pm$ 39,10

**a-b** ve **d-e:**  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı farklılık.





**Şekil 3:** Valproik asit tedavisinin başlangıç, 6.ay ve 12. ayında IL- $\alpha$  düzeyleri.  
\*: başlangıç ve 12.ay düzeyleri arasında  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı farklılık.



**Şekil 4:** Valproik asit tedavisinin başlangıç, 6.ay ve 12. ayında IL-10 düzeyleri.  
\*: başlangıç ve 6.ay düzeyleri arasında  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı farklılık.

**TPM alan hastalarda;** sadece istatistiksel anlamlı değişiklik IL-10 düzeylerinde saptanmıştır. Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında IL-10 düzeylerinin 6. ve 12. ayda istatistiksel anlamlı düşüklük ( $p<0,05$ ) gösterdiği, ancak 6. ila 12. aylar karşılaştırıldığında bu düşüşün anlamlı olmadığı ( $p>0,05$ ) saptandı (Tablo11) (Şekil 5).

IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte aşağıda belirtilen değişiklikler gözlenmiştir;

IL-1 $\alpha$  seviyelerinin tedavi öncesi döneme göre 6. ayda azalma gösterdiği ( $p>0,05$ ), 12. ayda ise başlangıç seviyelerine yakın değerlere ulaştığı,

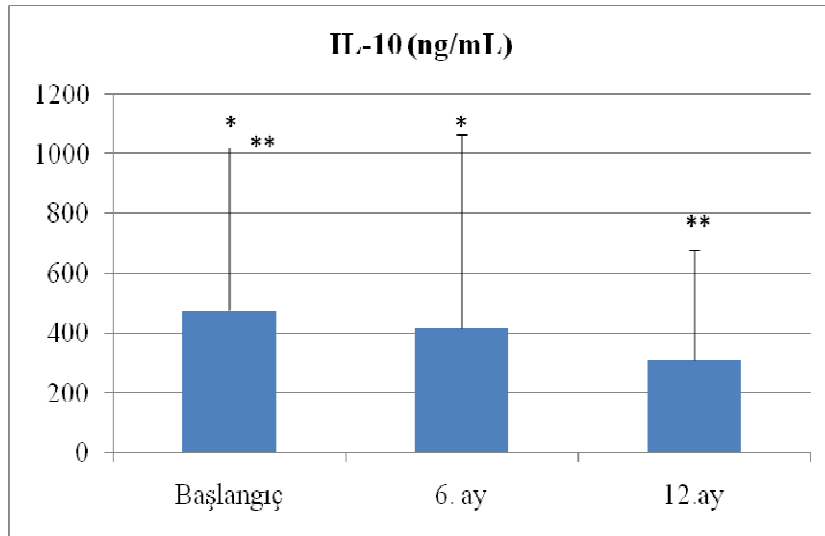
IL-1 $\beta$  seviyelerinin 6. ayda tedavi öncesi döneme göre artmış iken 12. ayda azaldığı,

IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin 6. ve 12. aylarda başlangıç değerlere göre bir düşüş gösterdiği saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo11).

**Tablo 11: Topiramate tedavisinin başlangıç, 6.ay ve 12. ayında IL- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  düzeyleri**

	<b>Başlangıç Ortalama <math>\pm</math> SD</b>	<b>6. ay Ortalama <math>\pm</math> SD</b>	<b>12. ay Ortalama <math>\pm</math> SD</b>
<b>IL-1<math>\alpha</math> (pg/mL)</b>	180,00 $\pm$ 47,46	63,00 $\pm$ 52,92	183,50 $\pm$ 82,09
<b>IL-1<math>\beta</math> (pg/mL)</b>	3822,54 $\pm$ 5489,41	4364,95 $\pm$ 5494,85	3119,46 $\pm$ 3672,47
<b>IL-6 (ng/mL)</b>	10,81 $\pm$ 24,31	9,73 $\pm$ 17,45	8,58 $\pm$ 13,13
<b>IL-10 (ng/mL)</b>	474,82 $\pm$ 544,44 <sup>a</sup>	415,50 $\pm$ 647,63 <sup>b</sup>	310,97 $\pm$ 366,36 <sup>c</sup>
<b>TNF-<math>\alpha</math> (ng/mL)</b>	40,83 $\pm$ 47,46	38,92 $\pm$ 36,25	35,48 $\pm$ 20,09

**a-b, a-c:**  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı farklılık



**Şekil 5:** Topiramate tedavisinin başlangıç, 6.ay ve 12. ayında IL-10 düzeyleri.

\*: başlangıç ve 6.ay düzeyleri arasında  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı farklılık,

\*\* : başlangıç ve 12.ay düzeyleri arasında  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı farklılık.

Topiramate tedavisi alan hasta grubunda da IL-1Ra ve IL-2 çalışılmış, fakat sonuç alınamamıştır. Bu durumun çalışılan kitlerin kalitesi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

## 5. TARTIŞMA

Epilepsi, paroksizmal spontan nöbetlerin oluşumu ile karakterize nörolojik hastalıklar grubudur ve dünya genelindeki populasyonun %1'ni etkiler (38). Epileptik nöbetlerin beyin yapısında ciddi ve kalıcı etkileri olabilir (64). Epilepsi etyopatogenezinde değişik faktörler sorumlu olmaktadır (genetik, travma, metabolik hastalıklar, SSS enfeksiyonları, intrakranial kanamalar) (22).

Son yıllarda epilepsi ile immün sistem arasında karışık bir ilişki olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. Epilepsili hastalar ve hayvan modellerinde sitokin ekspresyonu ve immün hücrelerde anormallikler gözlenmiştir. Ayrıca immün sistem ve ilişkili inflamatuvar reaksiyonların epileptogenezde önemli rol oynadıkları iddia edilmiştir (43). Epilepsi için yaygın risk faktörlerinin tümüne ( travma, malignite ve enfeksiyon) farklı seviyelerde merkezi sinir sistemi inflamasyonu eşlik eder ve nöbet ile inflamasyon arasında ilişki olduğu iddia edilmektedir (64).

Ayrıca steroidleri kapsayan antiinflamatuvar ilaçların antikonvulzif aktivite gösterdiği ve özellikle diğer antiepileptik ilaçlara dirençli nöbetlerde nöbet kontrolü sağlayabildiğinin gözlenmesi üzerine, epilepsinin patogenezinde inflamasyonun rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (37). Steroidler ve ACTH, inflamasyon veya immün reaksiyonlar üzerine supresif etkisi ile dirençli epilepsili çocukların tedavisinde etkin olarak kullanılan ilaçlardır (37).

Epilepsi ile immün sistem arasındaki ilişki çift yönlü olup epileptik nöbetler, mikroglialar gibi yerleşik immün hücrelerin aktivasyonuna, proinflamatuvar sitokinler ve ilişkili moleküllerin üretimine yol açarak inflamatuvar yanıtı tetiklemektedir (64).

Antiepileptik ilaçlar epilepsi tedavisinde sık olarak kullanılan ve uzun süreli kullanımında hematolojik, biyokimyasal, gastrointestinal yan etkileri bildirilen ilaçlardır. Antiepileptik ilaçların immün sistem üzerine de etkisi sözkonusudur ve bu etkiler uzun süredir bilinmektedir (65).

Klinik çalışmaların sonuçları, fenitoin, karbamazepin ve VPA'nın immünsüpresif aktivite gösterdiğini, lenfositlerde protein sentezini inhibe ettiğini, CD4+/CD8+ oranını ve IgA'yı azalttığını, plazma IgG ve IgM seviyelerinde değişikliğe neden olduğunu göstermektedir (61,66).

Çeşitli çalışmalarda AEİ'nin serum Ig düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (9,63,67). Sık görülen immünolojik bozukluk IgA eksikliğidir. Genellikle reversible IgA eksikliği şeklindedir ve antiepileptik ilaçlardan fenitoin, karbamazepin ve VPA'nın IgA eksikliğine yol açtığı bildirilmiştir (68). Ancak VPA'nın IgA düzeyini etkilemediğini gösteren çalışmalar da vardır (9, 69).

Deneyisel çalışmalarda klasik antiepileptik ilaçların periferik immünolojik parametreleri etkilediği gösterilmiştir (61). VPA ve fenobarbitalin farelerde hümorale yanıt ve sitotoksik T lenfositleri azalttığı gösterilmiştir (61). Supressor T hücreleri fenitoin verilen hastaların serumlarında belirgin olarak azalmıştır (70). Prenatal diazepam maruz kalma T lenfositlerin üretimini azaltır (71).

Ancak yayınlanan bulgular çoğunlukla ilk jenerasyon AEİ'lerle ilgili çalışmalardır ve sıklıkla tutarsız ve bazen çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (65). İlaçların immün sistem üzerine etkilerinin nöbetlerin etkisinden kolaylıkla ayırt edilememesi (72), ilk jenerasyon ilaçların yeni bileşiklerden daha yoğun olarak kullanılması, kişisel yatkınlık ve/veya eşlik eden immünoterapilerin kullanımının AEİ'lerle etkileşimi, altta yatan etki mekanizması ve bileşiğin farmakokinetik özellikleri ile ilişkili farklılıklar sözkonusu olabilir (65).

Yeni antiepileptik ilaçların immün sistemi etkilediği yönünde az sayıda veri vardır. TPM'in sıçanlarda nöbet ile ortaya çıkan, T lenfosit proliferasyon aktivitesindeki azalmayı geri döndürdüğü bulunmuştur (61).

Sitokinler; inflamasyon, immün aktivasyon ve hücre farklılaşması ve ölümü ile ilişkili polipeptidlerdir. Sağlıklı dokuda bazı fonksiyonları olması yanında, doku yaralanması, enfeksiyon veya inflamasyona yanıt olarak salgılanırlar (64). Sitokinlerin nöroendokrin sistem (hipotalamik-pituiter-adrenokortikal sistem), otonomik sistem (epinefrin, norepinefrin) ve nörotransmitter sistem (dopamin, serotonin, glutamin) ile etkileşim içinde olduğu bilinmektedir (73). 1980'lerin başından itibaren sitokinlerin mikroglia ve astrositler tarafından üretildiği bildirilmiştir. Pekçok araştırmacı, SSS'nin gelişmesi, yaralanması ve hastalık durumlarında sitokinlerin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (3,4,5). Sitokinler; nöronal ve glial aktivasyon, çoğalma, ayrışma ve yaşam süresi ile ilişkilidir. Bu nedenle nöronal ve glial plastisitede, sinir sisteminin dejenerasyonu ile birlikte gelişmesi ve rejenerasyonunda etkili rol oynar (64).

Yakın zamanda yapılan birkaç çalışmada, bazı antiepileptik ilaçların inflamasyona aracılık eden sitokin üretimi üzerinde önemli etkilerde bulunduğu bildirilmiştir (5). Antiepileptik ilaçlar sitokin sentezini karışık bir mekanizma ile etkilemektedir. AEİ'lar direkt olarak hümorale ve hücresele immüneyi etkileyebilir, özellikle sitokinler başta olmak üzere

bazı moleküllerin ekspresyonu ve sentezini düzenleyebilir ve etkileyebilirler (65). Bu düzenleyici etki AEİ'nin NF-κB gibi bazı transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini değiştirmesine bağlı olabilir. Ancak yine de altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı veriler AEİ'lerin immün sistem aktivitesini değiştirerek epileptik nöbetin başlamasını arttırıp azaltabileceğini ileri sürmektedir (65). Karbamazepin, in vitro olarak IL-2 ve IL-4'ü azaltırken, IL-10 üretimini arttırmaktadır. Karbamazepin ile tedavi edilen epileptik hastalarda IL-2 , fenitoin ile tedavi edilen hastalarda IL-1 düzeyleri artmaktadır (61).

Valproik asit epilepsi tedavisinde kullanılan major, topiramet ise yeni kuşak antiepileptik ilaçlardandır. Literatürde VPA ve sitokinlerle ilgili bildirilen çalışma sayısı azdır ve immün sistem üzerine etkileri hakkında uygun bir veri yoktur ve sonuçlar birbiri ile uyumsuzdur (7,74,75).

Bugün için aydınlatılması gereken konulardan biri AEİ'lerin bu etkilerini gösterirken, prokonvulzan veya protektif sitokinler, kemokinler yolağını etkileyerek bir tedavi oluşturup oluşturmadığıdır. Bu amaçla çalışmamızda eski kuşak ilaçlardan VPA ve yeni kuşak ilaçlardan TPM'ı olarak IL-1α, IL1β, IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10 ve TNF-α seviyeleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

IL-1 SSS'de çok düşük seviyelerde bulunur (44). Hem nörotoksik hem de nöroprotektif etkileri olan IL-1β'nin prokonvulzif etkisi birçok çalışmada öne sürülmüştür (43,64). Konvulzan etkisi olan stimuluslar hipokampüsteki mikroglia benzeri hücrelerde IL-1β üretimini arttırır (5).

Verroti ve arkadaşlarının (13) çalışmasında, yaşları 8,9-16,2 yıl arasında değişen VPA ve CBZ monoterapileri alan 40 hastada IL-1α, IL-1β, IL-2 ve IL-6 (periferal kan mononükleer hücrelerinden) seviyelerine bakılmış, tedavi başlangıcı ve tedaviden 1 yıl sonraki değerler ile karşılaştırıldığında, VPA alan grupta IL-1α, IL-1β ve IL-6 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken. IL-2 seviyelerinde değişiklik görülmediği , CBZ grubunda ise tüm parametrelerde artış olduğu bildirilmiştir. .

Bizim çalışmamızda da VPA alan grupta, IL-1α seviyeleri tedavi öncesi döneme göre tedavinin 6. ve 12. aylarında artış gösterdi. Başlangıç değerine göre 12. aydaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Verroti'nin çalışmasında tedavi başlangıcı ile 1 yıl sonraki değerler karşılaştırılmış olup, 6. aydaki değere bakılmamıştır.

Verroti ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda IL-1β seviyeleri VPA alan grupta tedavi öncesi döneme göre tedavinin 6. ve 12. aylarında azalma gösterdi. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). IL-1β'nin hem

nöroprotektif, hem de nörotoksik etkileri vardır. Nöroprotektif etkiler IL-1 $\beta$ 'nin düşük konsantrasyonlarında ortaya çıkar. Patolojik durumlarda seviyesi yüksektir. Çalışmamızda istatistiksel anlamlı olmasa da IL-1 $\beta$  düzeyinin VPA kullanımına bağlı olarak azalması, VPA'nın nöroprotektif etkinliği yönünden anlamlı olabilir. Ancak bunu belirleyebilmek için, daha geniş ve uzun süreli takip edilen hasta gruplarını içerecek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

IL-6 makrofaj, monosit, T ve B hücreleri kapsayan farklı hücrelerden salınan pleiotropik bir sitokindir. Aynı zamanda SSS'de aktive astrositler ve mikroglia hücrelerinde de üretilir (5). İn vitro VPA, TNF- $\alpha$  ve IL-6 üretimini inhibe eder, oysa bu ilacı alan epileptik hastalarda IL-1, IL-6, IL-5 konsantrasyonlarında artış görülür. Verroti ve arkadaşları (13), tedavi öncesi döneme göre tedavinin 12 ayında VPA alan grupta IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ile birlikte IL-6 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu bildirdiler. Shiah ve arkadaşları (12) yaşları 29.4 $\pm$  10.5 yıl arasında değişen 10 sağlıklı erkek gönüllüde 7 gün süre ile 1000 mg/gün dozunda VPA tedavisi vererek, tedavinin sonunda kan VPA düzeyi ve IL-6 seviyelerine bakmışlar, IL-6 seviyelerinde anlamlı artış olduğunu belirtmişlerdir.

Kim ve arkadaşları (73) bipolar bozukluğu olan hastaları 3 gruba ayırmış, 15 hastaya VPA, 8 hastaya lityum ve 8 hastaya VPA+lityum tedavisi vermişler, tedavi başlangıcında IL-2, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  seviyelerine baktıkları çalışmada, bipolar bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna göre IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde anlamlı yükseklik, IL-4 düzeylerinde ise düşüklük bulmuşlardır. Aynı çalışmada; IL-2 ve IFN- $\gamma$  seviyelerinde ise kontrol grubuna göre farklılık saptanmadığı, üç grupta da altı haftalık tedavinin sonunda IL-6 seviyelerinde başlangıca göre anlamlı azalma görüldüğü bildirilmiştir.

Ancak literatürde VPA'nın IL-6 düzeyini düşürdüğünü veya değiştirmediğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Ichiyama ve ark (67) tarafından yapılan deneysel çalışma sonucunda; VPA'nın insan monositik lösemi hücreleri aracılığıyla LPS yoluyla oluşan TNF- $\alpha$  ve IL-6 üretimini inhibe ederek ve bu inhibisyonun NF-kB aktivasyonuna yol açarak etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Maes ve arkadaşları (76) mani tanısı olan 10 erişkin hastada kısa süreli VPA monoterapisi sonrası plazma IL-6, sIL-6R, sIL-2R ve TfR düzeylerinde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. De Ponti ve arkadaşları (10) AEI'nin immunolojik yan etkilerini inceledikleri çalışmada, VPA ile IL-6 düzeylerinde değişiklik olmadığını saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda da Kim ve Ichiyama'nın sonuçlarına benzer şekilde VPA tedavisi alan hastalarda IL-6 düzeylerinde tedavi öncesine göre 6. ve 12 aylarda azalma izlenmiş, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlı olmasa da

böyle bir azalmanın gözlenmesi VPA'nın IL-6 düzeyini düşürerek nöroprotektif etkisinin gösterilmesi açısından geniş ve kontrollü serilerle yapılacak çalışmalar açısından anlamlı bulgu olabilir.

Çalışmalar arasındaki farklılıklar çalışma modellerindeki farklılıklar (deneysel karşı klinik) , çalışma gruplarının farklı yaşlarda olması, ilaç kullanım süreleri ve VPA kullanım dozlarına bağlı olabilir. Metodolojideki bu farklılıklara ve çalışma grubundaki farklılıklara karşı bulgular VPA'nın immün fonksiyonu etkilediğini ve nöroprotektif etkisi olabileceğini desteklemektedir.

TNF- $\alpha$ ; SSS'de nörotropik ve nörotoksik etki gösteren proinflamatuvar bir sitokindir. Epilepside prokonvulzif ve antikonvulzif etkileri vardır ve bu etkilerini 2 farklı reseptör ile göstermektedir: P55 reseptörü, hücre ölümünü programlarken; P75 reseptörü NF $\kappa$ B sistemini aktive eder (43). NF $\kappa$ B, birçok yerde bulunan, immünglobulin kappa hafif zincirini ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genler için transkripsiyon faktörüdür (67). Hayvan çalışmalarında, TNF- $\alpha$  mRNA seviyelerinin nöbetlerden sonra arttığı ve 3 hafta içinde bazal seviyelere döndüğü belirlenmiştir. Ichiyama ve arkadaşları (67), in vitro modellerde VPA'nın TNF- $\alpha$  ve IL-6 üretimini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu inhibisyon; valproik asitin NF $\kappa$ B'nin aktivasyonunu baskılamasına bağlıdır. Kim ve arkadaşlarının (62) bipolar bozukluğu olan hastalarda yaptıkları çalışmada, 6 haftalık VPA, lityum, VPA+lityum tedavisi sonrası TNF- $\alpha$  seviyelerinde azalma görülmüş, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır

Bizim çalışmamızda ise VPA alan grupta tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayında TNF- $\alpha$  düzeylerinde azalma görülmüş, tedavinin 12. ayında ise TNF- $\alpha$  seviyeleri başlangıç değerlerine dönmüştür. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) Bulunan sonuçlar VPA'nın TNF- $\alpha$  düzeyini düşürerek nöroprotektif etki oluşturabileceğini ileri sürmek açısından yetersizdir. Daha geniş hasta serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

IL-10, supresif etki gösteren antiinflamatuvar bir sitokindir. İnsan sitokin sentezi inhibitör faktörü (CSIF) olarak da bilinir (41). SSS'de sentezlenir ve inme, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı, menenjit ve bakteriyel enfeksiyonlar sırasında ortaya çıkan davranış değişikliklerini sınırlar (77). IL-10 beyinde inflamasyonu sınırlar . Ayrıca INF- $\gamma$ , IL-2 , IL-3, TNF- $\alpha$ , GM-CSF gibi proinflamatuvar ajanların sentezinin inhibisyonundan da sorumludur. (42). IL-10'un beyindeki konvulzif aktivite mekanizması üzerine etkisi ile ilgili kesin veri yoktur. Çalışma zorluğu bu sitokinin pleiotropik etkisi, immün cevabı düzenleyen farklı sinyal

sistemlerinin aktivasyonu veya inhibisyonu, inflamatuvar reaksiyon ve hücre proliferasyonu ile ilgilidir.

Çalışmamızda IL-10 düzeyleri hem VPA, hem de TPM alan grupta tedavi öncesi döneme göre , tedavinin 6. ve 12. aylarında azalma göstermekte idi. VPA alan grupta sadece 6. ayda, TPM tedavisi alan grupta ise 6 ve 12. aylarda başlangıç değerlere göre istatistiksel anlamlı azalma saptandı ( $p<0,05$ ). Literatürde VPA ve TPM'in IL-10 üzerine etkileri ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Koruyucu etkisi olan, antiinflamatuvar sitokin IL-10'un VPA ve TPM ile azalması ve IL-1 $\alpha$  düzeyinde artış olması her iki ilacın prokonvülzif sitokin düzeyini artırdığını göstermektedir. Ancak IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde istatistiksel anlamlı olmasa da azalma olması, IL-10 azalması ile çelişkili bir bulgudur. Çalışma sonuçlarının yorumlanmasında önemli olan IL-1RA ve IL-2 düzeylerinden sonuç elde edilememesi bulguların tartışılmasını sınırlamaktadır. Ancak IL-10'un epilepsilerdeki etkisi inflamatuvar hastalıklardan farklı bir yolak üzerinden de olabilir. Bu bulguların tartışılması açısından epilepsili hastalarda ve in-vitro olarak epilepsi prototipi oluşturulan çalışmalarda IL-10, IL-1, TNF- $\alpha$  , IL-1RA ve IL-6'yı da içerecek şekilde çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Literatürde TPM ve sitokinler ile ilişkili tek çalışma; Koçer ve arkadaşlarının (78) erişkin migrenli hastalarda yaptıkları çalışma olup, bu çalışmada kronik migreni olan 66 hasta çalışmaya alınmış, hastalar TPM alan ve almayan olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastalardan 23 (%34,9)'na 50-100mg/gün TPM tedavisi verilmiştir. Serum örnekleri baş ağrısının olmadığı dönemde ve son ataktan en az 3 gün sonra alınmış. TPM alan ve almayan grupta IL-6 seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. TPM alan grupta IL-6 seviyeleri almayan gruba göre yüksek bulunmuş, ancak bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubunun kullanılmamış olması, ayrıca çalışılması planlanan IL1Ra ve IL-2'de, kitlerle ilgili nedenlerden dolayı sonuç alınamamış olması çalışmamızın sonuçlarının yorumlanmasında olumsuzluğa yol açmakta ve eksik yönünü oluşturmaktadır.

Bu çalışmadan çıkan sonuçlar VPA ve TPM'in epileptik hastalarda sitokin düzeylerinde değişiklikler yapabildiğini göstermektedir. Ancak bu etkilerin epilepsi patogenezi ve tedavisindeki geçerliliğini ve gerçek değerini yorumlayabilmek, immün sisteme modülatör etkilerini ölçmek, bulguları kesinleştirmek için daha geniş örnekler içeren, randomize, çift kontrollü , plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 6.1. SONUÇLAR:

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı'nda idiopatik parsiyel ve jeneralize epilepsi tanısı konulan, yaşları 6-12 yıl arasında değişen (ortalama  $8.3 \pm 1.7$  yıl), 19'u (%47,5) kız, 21'i (%52,5) erkek 40 prepubertal hasta alındı. VPA tedavisi verilenler (20 hasta), TPM tedavisi alanlar (20 hasta) olarak ayrılarak, tüm hastalardan; tedavinin başlangıcında, 6. ve 12. aylarında kan örnekleri alınarak IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  düzeylerindeki değişimler değerlendirildi ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

- 1- Olguların 34 tanesine (%85) idiopatik parsiyel, 6 tanesine (%15) idiopatik jeneralize epilepsi tanısı konuldu.
- 2- Hastalarda en sık görülen nöbet şekilleri kompleks parsiyel nöbet (%55) ve basit parsiyel nöbet (%30) idi. Hastaların EEG bulguları gözden geçirildiğinde en sık fokal epileptiform aktivite (%75) saptandı.
- 3- Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ).
- 4- Her iki grupta nöbet kontrol oranları benzerdi.
- 5- VPA grubunda; , IL-1 $\alpha$  düzeylerinin tedavi öncesine göre tedavinin 6. ve 12. aylarında arttığı, ancak sadece 12. aydaki IL-1 $\alpha$  düzeyinde başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ).
- 6- VPA grubunda 6. ayda bakılan IL-10 düzeylerinde tedavi öncesi döneme göre istatistiksel anlamlı düşüş saptandı ( $p < 0,05$ ).
- 7- TPM alan hastalarda IL-10 düzeyleri incelendiğinde, 6 ve 12. aylardaki değerlerin tedavi öncesi değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ).
- 8- Her iki grupta IL-1Ra ve IL-2 değerlerinde muhtemelen katten kaynaklanan bir probleme bağlı olarak herhangi bir sayısal veri elde edilememiş, bu nedenle bu parametreler açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

## 6.2. ÖNERİLER:

Bu çalışmadan çıkan sonuçlar VPA ve TPM'in epileptik hastalarda sitokin düzeylerinde değişiklikler yapabildiğini göstermektedir. Ancak bu etkilerin epilepsi patogenezi ve tedavisindeki geçerliliğini ve gerçek değerini yorumlayabilmek, immün sisteme modülatör etkilerini ölçmek, bulguları kesinleştirmek için yeterli değildir.

Bu nedenle bu konuda daha geniş örnekler içeren, randomize, çift kontrollü veya plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca in-vitro yapılacak çalışmalarla , in-vivo yapılacak çalışmalardan elde edilecek karşılaştırmalı sonuçlar daha anlamlı olabilir. Ancak etkileyen değişik yollar göz önüne alındığında kemokin ve diğer faktörlerin değerlendirilmesi anlamlı olabilir. Bu tez sırasında başlatılan yeni parametreleri de içeren çalışmamız bu konuda anlamlı bulgular verebilir kanısındayız.

## 7. ÖZET

### TOPİRAMAT (TPM) VE VALPROİK ASİT (VPA) TEDAVİLERİ ALAN İDİOPATİK PARSİYEL VE JENERALİZE EPİLEPSİLİ ÇOCUK HASTALARDA IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

**Giriş ve amaç:** Epilepsi, santral sinir sisteminin (SSS) belirli bir işlevi olan nöron topluluğunun ani, anormal, hipersenkron deşarjı sonucu ortaya çıkan, tekrarlayıcı özellik gösteren ve uzun dönem antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi gerektiren nörolojik hastalık grubudur. AEİ'lerin serum immunglobulin seviyelerini azalttığı, bazı AEİ'lerin sitokin üretimi üzerine etkileri olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada prepubertal dönemde idiyopatik parsiyel ve jeneralize epilepsi tanısı almış çocuklarda VPA ve TPM'nin IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  düzeylerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve metod:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na başvuran, idiyopatik parsiyel ve jeneralize epilepsi tanısı konulan, yaşları 6-12 yıl arasında değişen (ortalama 8.3 $\pm$ 1.7 yıl), 19'u (%47,5) kız, 21'i (%52,5) erkek toplam 40 prepubertal hasta çalışmaya dahil edildi. Aldıkları ilaç tedavisine göre hastalar iki gruba ayrıldı (VPA; n=20, TPM; n=20). Hastalardan alınan serum örneklerinde tedavi başlangıcında, tedavinin 6. ve 12. aylarında IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  düzeylerine bakıldı.

**Bulgular:** VPA alan grupta IL-1 $\alpha$  düzeylerinin tedavi öncesine göre tedavinin 12. ayında istatistiksel olarak anlamlı artış, IL-10 değerlerinde 6.ayda tedavi başlangıcına göre anlamlı düşüş saptandı (p<0,05). TPM tedavisi alan grupta IL-10 düzeylerinde 6. ve 12. aylarda başlangıç değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu belirlendi (p<0,05). Diğer sitokin düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Her iki grupta IL-1Ra ve IL-2 değerlerinde muhtemelen kitten kaynaklanan bir probleme bağlı olarak herhangi bir sayısal veri elde edilememiş, bu nedenle bu parametreler açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

**Yorum:** Bu çalışmada çıkan sonuçlar, VPA ve TPM'in epileptik hastalarda sitokin düzeylerinde değişiklikler yapabildiğini göstermektedir. Ancak bu etkilerin epilepsi patogenezi ve tedavisindeki geçerliliğini ve gerçek değerini yorumlayabilmek, immün sisteme modulator etkilerini ölçmek, bulguları kesinleştirmek için daha geniş örneklerle ve randomize, çift kontrollü, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır

## 8. SUMMARY

### THE EVALUATION OF THE LEVELS OF IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ IN GENERALIZED AND IDIOPATHIC PARTIAL EPILEPTIC CHILDREN TREATED WITH TOPIRAMATE (TPM) AND VALPROIC ACID (VPA)

**Objective and Aim:** Epilepsy is a group of neurological disorders characterized by sudden, abnormal, hypersynchronous discharge in specific neurons of central nervous system (CNS). It has recurrent features, and requires long-term antiepileptic drugs (AEDs) therapy. It has been reported that AEDs reduce the levels of serum immunoglobulins and some of them affect the cytokine production and levels.

In this study, we have investigated the effects of valproic acid (VPA) and topiramate (TPM) on the levels of IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  in children with idiopathic generalized and partial epilepsy.

**Patients and Method:** The study included forty prepubertal children aged between 6 to 12 years (mean  $8.3 \pm 1.7$  years) with idiopathic generalised and partial epilepsy admitted to the child neurology outpatient clinic. 19 of the patients were female (47.5%) and 21 were male (52.5%). The patients were divided into two groups based on the treatment. First group (20 patients) was treated with valproic acid (VPA) and second group (20 patients) was treated with topiramate (TPA). The plasma levels of IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  were measured before the initiation of the therapy as well as during 6th and 12th months of the treatment.

**Results:** In the VPA group, the levels of IL-1 $\alpha$  significantly increased at 12 months of the treatment, while the levels of IL-10 significantly decreased at 6 months of the treatment compared with the onset of the treatment ( $p < 0.05$ ). There were no statistically significant difference found for the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ( $p > 0.05$ ). In the TPM group, the lower levels of IL-10 were observed at 6th and 12th months compared to the onset of the treatment ( $p < 0.05$ ). We couldn't determine any numerical data on the levels of IL-1RA and IL-2 levels probably due to problems in the kits.

**Conclusion:** As a result of this study, we can say that VPA and TPM may affect the cytokine levels. However, to make a conclusion about the validity of these results on the epilepsy pathogenesis and the treatment of epilepsy, and to measure the modulator effects on the immune system, additional studies on a large randomized, double-blind, placebo controlled patient population are necessary.

## 9. KAYNAKLAR

- 1-Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-2.
- 2-Onat T, Emerk K, Sözmen E. İnsan Biyokimyası. Sitokinler. 2002;12:557-569.
- 3-Munoz Fernandez 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;56:307-40.
- 4-Vezzani A, Moneta D, Richichi C, Aliprandi M, Burrows SJ, et al. Functional Role of Inflammatory Cytokines and Antiinflammatory Molecules in Seizures and Epileptogenesis. *Epilepsia* 2002;43:30-5.
- 5- Mlodzikowska-Albrecht J, Steinborn B, Zarowski M. Cytokines, epilepsy and antiepileptic drugs-is there a mutual influence? *Pharmacological Reports* 2007;59:129- 138
- 6- Liimatainen S, Fallah M, Kharazmi E, Peltola M, Peltola J. Interleukin-6 levels are increased in temporal lobe epilepsy but not in extra-temporal lobe epilepsy. *J Neurol.* 2009; 256:796–802
- 7- Pacific R, Paris L, Di Carlo S, Bacosi A, Pichini S, Zuccaro P. Cytokine Production in Blood Mononuclear Cells from Epileptic Patients. *Epilepsia* 1995;36:384-387.
- 8- Anderson P, Mosekilde L. Immunglobulin levels and autoantibodies in epileptics on long term anticonvulsant therapy. *Acta Med. Scand.* 1977;201:69-74
- 9- Garson P, Gonzales-Cornejo S, Roman-Maldonado S, Navorro-Ruiz A. Valproic acid and phenytoin effects on serum proteins and immunglobulins of epileptic patients. *Gen Pharmacol.* 1985;16:411-413.
- 10-De Ponti F, Lecchini S, Cosentino M, Castelletti CM, Malesci A, Frigo GM. Immunological adverse effects of anticonvulsants. What is their clinical relevance? *Drug Saf.* 1993; 8: 235–250.
- 11- Stefan H, Feuerstein TJ. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacol Ther.* 2007;113:165-183,
- 12- Shiah IS, Yatham LN, Yeh CB, Ravindran AV. Effect of valproate on plasma levels of interleukin-6 in healthy male humans. *Int Clin Psychopharmacol*, 2005;20: 295–298.
- 13-Verroti A, Basciani F, Trotta D, Greco R, Morgese G, Chiarelli F: Effect of anticonvulsant drugs on interleukins-1, -2 and -6 and monocyte chemotactant protein1. *Clin-Exp-Med.* 2001; 1:133–136.
- 14-Hauser AW, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester. Minnesota 1935–84. *Epilepsia* 1993;34:453–68.

- 15-** Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol.* 2004; 19:271-274.
- 16-** Topbaş T, Ozgun S, Sonmez FM, Çan G, Aksoy A, Yavuzylmaz A, Çan E. Prevalance and risk factors of epilepsy between the ages of 0-17 years children in Trabzon. Abstract of 12th World Congress on Public Health, İstanbul, Turkey, 2009; April 7-May 1
- 17-** Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn P.P. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol. Belg.* 2000;100:201-213
- 18-** Bora İ, Yeni NS, Gürses C: Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri 2008 ;s.1-751
- 19-** Browne TR, Holmes GL: Handbook of Epilepsy. Second ed.,Lippincott Williams& Wilkins, Philedelphia,2000; pp.1-197.
- 20-** Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;6:533-43.
- 21-** Özkara Ç, Ataklı D: Epilepsi. Birinci baskı. 5us yayınları, İstanbul,2001 s.1-419.
- 22-** Mochida GH. Cortical Malformation and Pediatric Epilepsy: A Molecular genetic Approach . *J Child Neurol* 2005;20:30-303
- 23-** Anlar B. Konvülziyonlu hastaya yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994;15:453-7.
- 24-** Yalaz K. Çocukluk çağı nöbetlerinde genel bakış. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994;15:447-452.
- 25-** Dervent A, Eşkazan E. Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi,Birinci Baskı,İstanbul Medikal Yayıncılık 2007; s.342-354.
- 26-** Erdem A, Karatas A, Kutlu G, Savaş A, Serdaroğlu A, Bilir E. Epilepsy and surgery. *Neurol Sci (Turkish)* 2002;19:1-11.
- 27-** Guberman A, Bruni J. Essentials of Clinical Epilepsy. Second ed., Butterworth-Heinemann, Woburn, 1999; pp.1-149.
- 28-** Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther.* 2001;90: 21-34.
- 29-** Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord.* 2007;9:353-412.
- 30-** National Institute for Clinical Excellence. The Epilepsies: The diagnosis an management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: NICE London, 2004.
- 31-** Panayiotopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Second Edition. Springer 2007; 505-544.

- 32-** Peterson GM, Naunton M. Valproate: a simple chemical with so much to offer. *J Clin Pharm Ther.* 2005; 30: 417-421.
- 33-** Privitera MD. Topiramate: a new antiepileptic drug. *Ann Pharmacother.* 1997; 31:1164-1173.
- 34-** Sinha S, Patil S.A, Jayalekshmy V, Satishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? *Epilepsy Research* 2008; 82:171-6.
- 35-** Fabry Z, Fitzsimmons KM, Herlein JA, Moninger TO, Dobbs MB, Hart M. Production of the cytokines interleukin 1 and 6 by murine microvessel endothelium and smooth muscle pericytes. *J. Neuroimmunol.*1993;47: 23-34.
- 36-** Rijkers K, Majoie HJ, Hoogland G, Kenis G, Baets MD, Vles JS. The role of interleukin-1 in seizures and epilepsy: A critical review. *Experimental Neurology* 2009;216:258-271.
- 37-** Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain, Behavior and Immunity* 2008;22:797-803.
- 38-** Hanisch UK, Quirion R. Interleukin-2 as a neuroregulatory cytokine. *Brain Res Rev.* 1995; 21:246–284.
- 39-** Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998;9: 259–275.
- 40-** Beadling C, Smith KA. DNA array analysis of interleukin-2-regulated immediate/early genes. *Med Immunol.* 2002; 1:1–2.
- 41-** Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117:1162-72.
- 42-** Levin S.G, Godukhin O.V. Protective Effects of Interleukin-10 on the Development of Epileptiform Activity Evoked by Transient Episodes of Hypoxia in Rat Hippocampal. *Neurosci Behav Physiol* 2007; 37:467-70
- 43-** Li G, Bauer S, Nowak M, Norwood B, Tackenberg B, Rosenow F. et al. Cytokines and Epilepsy. *Seizure* 2011; 20:249-56.
- 44-** de Bock F, Dornand J, Rondouin G. Release of TNF in the rat hippocampus following epileptic seizures and excitotoxic neuronal damage. *Neuroreport* 1996;7:1125-9.
- 45-** Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberger JR. Interleukin 6 and Interleukin 1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol.* 1995;37:800-4.
- 46-** Mc Clain C, Cohen D, Phillips R, Ott L, Young B. Increased plasma and ventricular fluid interleukin-6 levels in patients with head injury. *J Lab Clin Med.* 1991; 118:1.
- 47-** Waage A, Halstensen A, Shalaby R, Brandtzaeg P, Kierulf P, Espevik T. Local production of tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 and interleukin 6 in meningococcal meningitis. *J Exp Med.* 1989;170:1859-67.

- 48-** Olsson T. Role of cytokines in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Neurol.* 1994; 1:7-9.
- 49-** Vezzani A, Conti M, De Luigi A, Ravizza T, Moneta D, Marchesi F et al. Interleukin 1 $\beta$  immunoreactivity and microglia are enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci.* 1999;19:5054-65.
- 50-** Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, Griffin WS. Increased neuronal  $\beta$ -amyloid precursor protein expression in human temporal lobe epilepsy: association with interleukin-1 $\alpha$  immunoreactivity. *J Neurochem.* 1994; 63: 1872-9.
- 51-** Lehtimäki K, Peltola J, Koskikallio E, Keränen T, Honkaniemi J. Expression of cytokines and cytokine receptors after kainic acid induced seizures. *Mol Brain Res.* 2003;100:253-260.
- 52-** Pitkänen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurology* 2002;1:173-81.
- 53-** Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005;46:1724-1743.
- 54-** Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:734-744.
- 55-** Jankowsky JL, Patterson PH. The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae. *Progr Neurobiol* 2001;63:125-149.
- 56-** Minami M, Kuraishi Y, Satoh M. Effect of kainic acid on Messenger RNA levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and LIF in the rat brain. *Biochem Res Commun* 1991;176:593-598.
- 57-** De simoni MG, Perego C, Ravizza T, Moneta D, Conti M, Marchesi F et al. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur J Neurosci* 2000;12:2623-2633.
- 58-** Vezzani A. Inflammation and Epilepsy. *Epilepsy Currents* 2005; 5:1-6.
- 59-** Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T. Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$  and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;47:571-574.
- 60-** Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased frequency of interleukin -1 $\beta$ (-511) allele 2 in febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2001;26:192-195.
- 61-** Basta-Kaim A, Budziszewska B, Lasoń W. Effects of antiepileptic drugs on immune system. *Przegl Lek.* 2008;65:799-802.
- 62-** Pacifici R, Zuccaro P, Iannetti P, Raucci U, Imperato C. Immunologic aspects of vigabatrin treatment in epileptic children. *Epilepsia*, 1995, 36, 423–426.
- 63-** Fujiwara K, Yoshida A, Ochi M, Yoshioka H, Sawada T et al. Serum immunoglobulin levels in children receiving valproic acid. *Brain Dev.* 1983;5:199.



- 64-** Peltola J. Cytokines and Seizures. Academic Dissertation 2005; 1-74.
- 65-** Beghi E, Shorvon S. Antiepileptic drugs and the immun system. *Epilepsia*, 2011,52:40-44
- 66-** Ashrafi M, Hosseini SA, Abolmaali S, Biglari M, Azizi R, Farghadan M, et al. Effect of antiepileptic drugs on serum immunoglobulin levels in children. *Acta Neurol Belg*. 2010;110:65-70
- 67-** Joubert PH, Aucamp AK , Potgieter GM, Verster F. Epilepsy and IgA deficiency the effect of sodium valproate. *S. Afr. Med. J.* 1977; 5: 642–644.
- 68-** Queiroz ML, Mullen PW. Effects of sodium valproate on the immune response. *Int J Immunopharmacol*. 1992 Oct;14:1133-7
- 69-** Lenti C, Masseri C, Peruzzi C, Guareschi Cazzulio A. Effects of carbamazepine and valproate on immunological assessment in young epileptic patients. *Ital J Neurol Sci* 1991;87-91
- 70-** Basaran N, Kansu E, Hical F. Serum immunoglobulins, complement levels and lymphocyte subpopulations in phenytoin-treated epileptic patients, *Immunopharmacol. Immunotoxicol* 1989;335-346
- 71-** Schreiber A, Frei K, Lichtensteiger W, Schlumpf M. The effect of prenatal diazepam exposure on TNF- $\alpha$  production by rat splenocytes. *Agents Actions* 1993;265-272
- 72-** Aronica E, Crino PB. Inflammation in epilepsy: clinical observation. *Epilepsia* 2011; 52:26-32
- 73-** Kim Y, Jung H, Myint A, Kim H, Park S. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2007; 104:91-95.
- 74-** Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, Matsubara T, Hayashi T, Furukawa S. Sodium valproate inhibits production of TNF-a and IL-6 and activation of NF-kB. *Brain Research* 2000;857:246-251.
- 75-** De Sarro GB, Berlinghieri MC, Elia M et al. Does antiepileptic therapy affect immune response? *J Chemother* 1998; 184-186
- 76-** Maes M, Meltzer H.Y., Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *Journal of Affective Disorders* 1995;34:301-309
- 77-** Strle K, Zhou JH, Shen WH, Broussard SR, Johnson RW, Freund GG, et al. Interleukin-10 in the brain. *Crit Rev Immunol*. 2001;21:427-49
- 78-** Koçer A, Memişoğulları R, Domaç FM, İlhan A, Koçer E, Okuyucu S, Özdemir B, Yüksel H. IL-6 levels in migraine patients receiving topiramate *Pain Pract*. 2009;9:375-9.