T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

"EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ: GLİAL AKTİVİTE FAKTÖRLERİ BİYOBELİRTEÇ OLARAK KULLANILABİLİR Mİ?"

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Minara CHARKAZZADE

(Tez Danışmanı)

Doç. Dr. Pınar TOPALOĞLU

İSTANBUL-2022

“**Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2021-37165**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, mesleki ve hayat anlamında bana değeri ölçülemeyecek birikimler katan Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Haşmet Ayhan Hanağası'a,

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Doç Dr. Pınar Topaloğlu'na,

Bu çalışmanın her aşamasında bilgilerini, yardımlarını ve özverilerini esirgemeyen Prof. Dr Erdem Tüzün'e, Doç. Dr. Cem İsmail Küçükali'e, Doç. Dr. Vuslat Yılmaz'a, Uz. Dr. Mine Sezgine ve Selen Soylu'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve bilgileriyle desteklerini her zaman hissettiğim, iyi bir hekim olmanın yanında iyi bir insan olmayı öğreten, bir ekolün temsilcisi olma gururunu yaşatan, bilgi ve deneyimleriyle hem öğreten hem merak etmeyi aşılayan başta Oğuzhan Çoban olmakla, tüm değerli hocalarıma,

Çocuk ve Ergen Nörolojisi Bilim Dalı'nda tez süresi boyunca bana ve hastalarımıza her konuda desteğini ve yardımını esirgemeyen sevgili sekreterimiz Selvare Pınar'a,

Kliniğimizde hastalarımıza eşsiz hizmet veren, muhteşem ekip çalışmamızın yanı sıra manevi destekleriyle her zaman yanımızda olan, kliniğimizin olmazsa olmazları başta Bayse Akbaş, Nevin Özgür, Hülya İncekara ve canımız Gülşen ablamız olmak üzere tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim sürecinde her zaman yanımda olan, hepsiyle çalışmaktan keyif aldığım, birbirimizde güzel izler bıraktığımıza inandığım ve bu yılları güzelleştiren sevgili uzman ve asistan arkadaşlarma,

Hayatım boyunca karşılıksız sevgi ve destekleri ile yolumu aydınlatan, mesleki ve kişilik olarak benliğimin oluşmasını sağlayan canım kardeşim, annem ve babama,

İçten teşekkürlerimle...

Dr. Minara CHARKAZZADE

İstanbul 2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ 1
İÇİNDEKİLER 2
TABLO LİSTESI 6
ŞEKİL LİSTESİ 8
KISALTMALAR 10
ÖZET 1
ABSTRACT 3
I. GİRİŞ VE AMAÇ 5
II. GENEL BİLGİLER 7
2.1 Patofizyoloji 7
2.2 Epileptik Ensefalopatilere Genel Bakış 9
2.2.1 Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati (Ohtahara Sendromu) 12
2.2.1.1. Etyoloji 13
2.2.1.2. Klinik 13
2.2.1.3. EEG bulguları 13
2.2.1.4. Tedavi 14
2.2.1.5. Porgnoz 14
2.2.2. İnfantil spazmlar ve West sendromu 14
2.2.2.1. Etyoloji 15
2.2.2.2. Klinik tanı 17
2.2.2.3. EEG bulguları 18
2.2.2.4. Tedavi 19
2.2.2.5. Prognoz 20
2.2.3. Lennox-Gastaut sendromu (LGS) 20

2.2.3.1. Etyoloji 21
2.2.3.2. Klinik ve Tanı: 21
2.2.3.3. EEG Bulguları 22
2.2.3.4. Tedavi 23
2.2.3.5. Prognoz 24
2.2.4. Dravet sendromu 24
2.2.4.1. Etyoloji 24
2.2.4.2. Klinik 25
2.2.4.3. EEG Bulguları 25
2.2.4.4. Tedavi 26
2.2.4.5. Prognoz 26
2.2.5. Landau Kleffner Sendromu ve Yavaş Uyku Sırasında Elektriksel Status Epileptikus (ESES) 27
2.2.5.1. Etyoloji 27
2.2.5.2. Klinik 27
2.2.5.3. EEG Bulguları 28
2.2.5.4. Tedavi 28
2.2.5.5. Prognoz 29
2.3. Epilepsi ve otoimmunite 29
2.3.1. TREM2 32
2.3.2. RANKL 32
2.3.3. HMGB1 33
2.3.4. S100-B 33
2.3.5. GFAP 34
2.3.6. CHI3L1 34
2.3.7. CXCL-13 35
2.3.8. sIL-2R 35
2.3.9. sCD-163 36

2.4. EE'lerde otoimmunitenin olası rolü: 37
III. HASTALAR VE YÖNTEMLER 40
3.1. Olguların seçimi 40
3.2. Hasta grubu ve özellikleri: 41
3.2.1. Tanılara göre gruplandırma: 41
3.2.2. Demografik, klinik, laboratuar ve görüntüleme bulguları: 42
3.3. EEG ve değerlendirilen parametreler: 43
3.3.1. Temel Aktivite 43
3.3.2. Hipsaritminin Varlığı 43
3.3.3. Burst-supresyon Paterninin Varlığı 43
3.3.4. Yavaş ve multi diken-dalga aktivitesi: 43
3.4. Laboratuar yöntemi 43
3.2.3.1. Serum Ayrılması 44
3.2.3.2. Serum Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Ölçümü 44
3.5. İstatistik Yöntemleri 45
IV. BULGULAR 47
4.1. Hastaların demografik özellikleri 47
4.2. Hasta gruplarında nöbet aktivitesi ve EEG bulguları 52
4.2.1. Nöbet aktivitesi 52
4.2.2. Temel aktivite 53
4.2.3. Burst-supersyon paterni 54
4.2.4. Multidiken dalga varlığı 55
4.2.5. Yavaş (<2.5 Hz) diken- dalga aktivitesi 56
4.2.6. Hipsaritmi varlığı 58
4.3. EE alt gruplarında glial biyobelirteçlerin düzeyleri 59
V. TARTIŞMA 71
VI. KAYNAKLAR 76
VII.EKLER 97

EK -1: ETIK KRUL ONAY FORMU 97

EK – 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU 101

EK-3: HASTA TAKİP FORMU 104

TABLO LİSTESI

Tablo 1. Epileptik ensefalopatilerin yaşa göre sınıflandırılması..... 8

Tablo 2. Yaygın epileptik ensefalopati sendromları 10

Tablo 3. İnfantil spazmların etiyolojisi 14

Tablo 4. Nöbet geçiren hastalarda otoimmün ensefaliti düşündüren klinik ve diğer özellikle.33

Tablo 5. Olguların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri 35

Tablo 6. Olguların Araştırmadan Dışlanma Kriterleri 35

Tablo 7. Hasta gruplarına göre hastaların sayı, cinsiyet ve ortalama yaş dağılımı. 39

Tablo 8. Hasta gruplarına göre epilepsi süresi ve nöbet başlangıc yaşı ortalaması...... 40

Tablo 9. Hasta gruplarına göre MRG sonuçlarının dağılımı...... 40

Tablo 10. Anti-epileptik ilaç sayısına göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri. 41

Tablo 11. Hasta gruplarında immünolojik tedaviye hastaların verdiyi yanıtlara göre sayı ve oranların degerlendirilmesi. 42

Tablo 12. Prognoz analizi sonuçlarına göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri. 43

Tablo 13. Mental retardasyon derecelerine göre gruplarda hasta sayı ve yüzdelerinin dağılımı. MR: mental retardasyon. 44

Tablo 14. Nöbet aktivitesine göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri. 44

Tablo 15. Temel aktiviteye göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri 45

Tablo 16. Burst-supersyon EEG paternine göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri. 45

Tablo 17. EEG'ki multidiken dalga aktivitesine göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri. 46

Tablo 18. <2.5 Hz diken- dalga deşarjlarına göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri. 47

Tablo 19. Hipsaritmi varlığına göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri. 48

Tablo 20. Nöbet geçiren ve nöbet geçirmeyen EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması. 51

Tablo 21. İmmun tedaviye yanıt veren ve dirençli EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması. 52

Tablo 22. Prognoz degerlendirmesi iyi+orta ve kötü olan EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması. 53

Tablo 23. Hafif+orta ve ağır mental retardasyonu olan EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması. 53

Tablo 24. Burst-supersyon EEG paterni olan ve olmayan EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması. 54

Tablo 25. EEG'de multidiken dalga aktivitesi olan ve olmayan EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması. 55

Tablo 26. EEG'de <2.5 Hz diken dalga deşarjları olan ve olmayan EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması. 55

Tablo 27. LGS ve WS'dan LGS'ye geçen hasta grupları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması. 56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Klasik hipsaritmi..... 15

Şekil 2. Lennox-Gastaut sendromunda genelleştirilmiş paroksismal hızlı aktivite(kutu) ve yavaş diken dalgaları (ok)....... 19

Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen hastalarda sendromlarına göre dağılımı...... 40

Şekil 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplarla göre MRG sonuçları...... 41

Şekil 5. Anti-epileptik ilaç sayısına göre hasta gruplarının grafiği. 42

Şekil 6. WS ve LGS grubunda immünolojik tedaviye yanıt grafiği. 43

Şekil 7. WS ve LGS hasta grupunda prognoz analizine göre hasta sayısı. 43

Şekil 8. WS ve LGS grubunda temel aktiviteye göre hasta sayısı...... 45

Şekil 9. West sendromlu bir hastada interiktal EEG'de saptanan burst-supresyon örneği. 46

Şekil 10. LGS grubuna giren bir hastanın interiktal EEG'sinde saptanan jeneralize multidiken dalga aktivitesi. 47

Şekil 11. Lennox-Gastaut sendromlu bir olguda tipik olan yavaş diken dalga aktivitesi dikkat çekmektedir. 48

Şekil 12. West sendromlu bir olguda hipsaritmi örneği. EEG aktivitesinin yüksek amplitüdlü, multifokal ve kaotik özellikte olduğu görülmektedir. 49

Şekil 13. Epileptik ensefalopatili (EE) hastalar ve sağlıklı kontroller (HC) arasında glia kaynaklı biyobelirteçlerin serum düzeylerinin karşılaştırılması. 50

Şekil 14. West Sendromu (WS), Lennox-Gastaut sendromu (LGS) ve sağlıklı kontroller (HC) olan hastalarda glia kaynaklı biyobelirteçlerin serum düzeylerinin karşılaştırılması. 50

ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
AİDE:	Antiepileptik ilaçlara dirençli epilepsi
ARX:	Aristales ile ilgili homeobox
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CHI3L1:	Chitinase-3-like protein 1
CXCL13:	Chemokine (C-X-C motif) ligand 13
DS:	Dravet sendromu
EE:	Epileptik ensefalopati
EEG:	Elektroensefalografi
ES:	Epileptik spazm
ESES:	Yavaş uykuda sürekli diken-dalga aktivitesi
fMRI:	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GAD:	Glutamik asit dekarboksilaz
GFAP:	Glial fibriler asidik protein
GlyR:	Glisin reseptörü
HIV:	İnsan bağışıklık eksikliği virüsü
HLH:	Hemofagositik lenfohistiyositoz
HMGB1:	High mobility group box 1
ILAE:	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
IVIG:	İntravenöz immünoglobulin
İS:	İnfantil spazm
LE:	Limbik ensefalit
LGI1:	Lösinden zengin glioma inaktive 1

LGS:	Lennox-Gastaut sendromu
LKS:	Landau Kleffner sendromu
MRG:	Magnetik rezonans görüntüleme
MS:	Multipl skleroz
MSS:	Merkezi sinir sistemi
NAA:	Nöronal otoantikor
NKSE:	Konvülsif olmayan status epileptikus
NMDAR:	N-metil-D-aspartat reseptörü
OE:	Otoimmün ensefalitler
OS:	Ohtahara sendromu
PET:	Pozitron emisyon tomografisi
RANkL:	Nükleer faktör kappa-B ligandının reseptör aktivatörü
S100B:	S100 calcium-binding protein B
sCD-163:	Soluble Cluster of Differentiation 163
SCN1a:	Sodyum kanalı tip I alfa alt birimi
SE:	Status epileptikusa
sIL-2R:	Soluble interleukin 2 receptor
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
SUDEP:	Epilepsi hastalarında ani beklenmedik ölüm
TLE:	Temporal lob epilepsisi
TREM2:	Miyeloid hücreler-2 üzerinde eksprese edilen tetikleyici reseptör
VGB:	Vigabatrin
WS:	West sendromu

ÖZET

Charkazzade M., "**Epileptik ensefalopati: Glial aktivite faktörleri biyobelirteç olarak kullanilabilir mi?**"**,** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2022.

***Giriş ve Amaç*:** Epileptik ensefalopatiler (EE), her yaşta görülebilen fakat çoğunlukla süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde başlayan, epileptik aktivite ile ilişkili olarak kognitif ve nörolojik fonksiyonların kötüleştiği durumlara verilen isimdir. Çok çeşitli, dirençli nöbetlerle giden Lennox-Gastaut Sendromu ve epileptik spazmlarla giden West Sendromu, en sık görülen epileptik ensefalopatilerdendir ve immunoterapiye verdikleri yanıtla immunolojik mekanizmalarla ilişkili olabilecekleri akla gelmektedir. Bu nedenle ağırlıklı olarak bu hastaların çalışılması planlanmıştır. Bu çalışmada, West Sendromlu ve Lennox-Gastaut Sendromlu olgular başta olmak üzere nedeni belirlenemeyen epileptik ensefalopatili hastaların kanında TREM2, RANKL, HMGB1, S100-B, GFAP, CHI3L1, CXCL-13, sIL-2R, sCD-163 gibi glial aktivite faktörlerinin varlığını incelemek ve çıkan sonuçlara göre bu faktörlerin EE'de biyobelirteç olarak rolüne dair yeni bilgilere ulaşmak, tanı ve tedavi stratejileri geliştirilmesine zemin hazırlamak amaçlanmaktadır.

***Hastalar ve Yöntem*:** Çalışmaya EE tanısı almış 0-18 yaş arası 18 nedeni belirlenemeyen WS hastası, 13 nedeni belirlenemeyen LGS hastası olmakla toplam 31 hasta ve 31 yaş/cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. EE'deki glial aktivitenin katkısını tanımlamak için, tüm serum örneklerinde TREM2, RANKL, HMGB1, S100-B, GFAP, CHI3L1, CXCL-13, sIL-2R, sCD-163 serum seviyeleri immünohistokimyasal analiz veya ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

***Bulgular*:** Hastaların nöbet başlangıç yaşı ve hastalık süresi değerlendirildiğinde, LGS hastaları WS hastalarından anlamlı olarak daha yaşlıydı ve hastalık süresi anlamlı olarak daha uzun olmuştur. EE'li hastalar, sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek CHI3L1 seviyeleri gösterdi. LGS hastalarında HMGB1, CHI3L1, sCD163 ve TREM2 seviyeleri WS hastalarına ve/veya sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti. Araştırılan mediatörlerden biri veya birden fazlası tedaviye yanıt verme, hastalık şiddeti ve EEG'de patolojik özelliklerin varlığı ile ilişkilendirildi.

Sonuç: Bildiğimiz kadarıyla bulgularımız, LGS ve WS'nin patogenezinde astrosit ve mikroglia aracılı nöroinflamasyonun rol oynayabileceğine dair ilk hasta temelli kanıtı sağlar. Ayrıca, glial aracılar, idiyopatik EE'li hastalarda prognostik biyobelirteçler olarak hizmet edebilir. Özetle, sonuçlarımız özellikle LGS hastalarında glial hücrelerin katkısına ilişkin bir "kavram kanıtı" temeli sağlar ve böylece önceki hayvan modeli çalışmaların ve hasta temelli immünohistokimya raporlarının bulgularını doğrular.

***Anahtar Kelimeler*:** Epileptik Ensefalopati; West sendromu; Lennox-Gastaut sendromu; Kitinaz-3 benzeri protein 1; Glia; Nöroinflamasyon.

ABSTRACT

Charkazzade M., **"Epileptic encephalopathy: Can glial activity factors be used as biomarkers?",** Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, Specialization Thesis, Istanbul, 2022.

***Objectives*:** Epileptic encephalopathies (EE) is the name given to conditions that can be seen at any age, but mostly begin in infancy and early childhood, where cognitive and neurological functions worsen in relation to epileptic activity. Lennox-Gastaut Syndrome with a wide variety of resistant seizures and West Syndrome with epileptic spasms are among the most common epileptic encephalopathies, and it is thought that they may be related to immunological mechanisms with their response to immunotherapy. Therefore, it was planned to study these patients mainly. In this study, to investigate the presence of glial activity factors such as TREM2, RANKL, HMGB1, S100-B, GFAP, CHI3L1, CXCL-13, sIL-2R, sCD-163 in the blood of patients with idiopathic epileptic encephalopathy, especially in patients with West Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. and according to the results, it is aimed to reach new information about the role of these factors as biomarkers in EE and to lay the groundwork for the development of diagnosis and treatment strategies.

Materials and Methods: A total of 31 patients, including 18 idiopathic WS patients aged 0-18 years, 13 idiopathic LGS patients diagnosed with EE, and 31 age/sex-matched healthy controls were included in the study. To identify the contribution of glial activity in EE, serum levels of TREM2, RANKL, HMGB1, S100-B, GFAP, CHI3L1, CXCL-13, sIL-2R, sCD-163 were measured in all serum samples by immunohistochemical analysis or ELISA.

***Results*:** When patients' seizure onset age and duration of disease were evaluated, LGS patients were significantly older than WS patients and the disease duration was significantly longer. Patients with EE showed significantly higher levels of CHI3L1 than healthy controls. HMGB1, CHI3L1, sCD163 and TREM2 levels were higher in LGS patients compared to WS patients and/or healthy controls. One or more of the mediators investigated were associated with response to treatment, disease severity, and presence of pathological features on EEG.

***Conclusion*:** The findings of our study provide the first patient-based evidence that astrocyte- and microglia-mediated neuroinflammation may play a role in the pathogenesis of LGS and WS. Moreover, glial mediators may serve as prognostic biomarkers in patients with idiopathic IE. In summary, our results provide a "proof-of-concept" basis for the contribution

of glial cells, particularly in LGS patients, thereby confirming the findings of previous animal model studies and patient-based immunohistochemistry reports.

***Keywords*:** Epileptic Encephalopathy; West syndrome; Lennox-Gastaut syndrome; chitinase-3-like protein 1; glia; neuroinflammation

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi çocukluk çağının en yaygın hastalığıdır ve insidansı 100.000'de 70'tir. Epileptik ensefalopatiler (EE), her yaşta görülebilen fakat çoğunlukla süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde başlayan, epileptik aktivite ile ilişkili olarak kognitif ve nörolojik fonksiyonların kötüleştiği durumlara verilen isimdir. Bu sendromlar çocukluk çağı epilepsilerinin tedaviye dirençli grubunu oluşturmaktadır. Myoklonik nöbetler ile seyreden Dravet sendromu ve miyoklonik-astatik epilepsi, hipsaritmi ile birlikte olan infantil epileptik ensefalopati (West sendromu), baskılanım-boşalım paterni ile karakterize olan Ohtahara sendromu ve erken miyoklonik epilepsi, malign migratuvar epilepsi, Lennox-Gastaut sendromu, Landau-Kleffner sendromu ve yavaş uyku sırasında ortaya çıkan elektriksel status epileptikus çocukluk çağının başlıca epileptik ensefalopati sendromlarıdır. Mekanizmaları henüz aydınlatılamamıştır ve altta yatan çok farklı patolojilerin olabildiği (yapısal farklı beyin lezyonları, metabolik, genetik nedenler gibi) gösterilmiştir. Bazı olgularda ise yapılan tüm çalışmalara rağmen hiçbir neden gösterilememektedir. Çok farklı etyolojilerin nasıl benzer bir semptom kompleksine yol açtığı konusunda da yeterli bilgi yoktur.

Çok çeşitli, dirençli nöbetlerle giden Lennox –Gastaut Sendromu ve epileptik spazmlarla giden West Sendromu, en sık görülen epileptik ensefalopatilerdendir ve immunoterapiye verdikleri yanıtla immunolojik mekanizmalarla ilişkili olabilecekleri akla gelmektedir.

Epileptik spazmlarla karakterize West Sendromu ile tonik nöbetler ve atipik absans olmak üzere çok çeşitli ve dirençli nöbetlerle karakterize Lennox-Gastaut Sendromu, adrenokortikotropik hormon (ACTH) uygulanmasına verdiği olumlu yanıtla bahsedilen antikorlarla ilişkili olma ihtimali hipotetik olarak yüksek epileptik sendromlardır. Bu nedenle ağırlıklı olarak bu hastaların çalışılması planlanmıştır.

Son zamanlarda otoimmünitenin bazı insan epilepsilerinin patolojisinde yer aldığından şüphelenildi. Bu, teorik olarak ilgili serum otoantikorlarının saptanmasına ilişkin sayısız raporu, antikorların epileptojenik olabileceğini gösteren deneysel verileri ve bazı epilepsi sendromlarının immünomodülasyona tepkisini içerir. Spesifik immün hastalıklarda epilepsi prevalansının yüksek olması, immün sistemin epilepsi patogenezinde rol oynayabileceğini veya onunla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Cojocaru, I. M., & Cojocaru, M. 2010).

Epileptik ensefalopatilerin bir kısmının semptomatik olduğu bilinmektedir. Buna karşın geniş bir grupta MR ile gösterilebilen yapısal bir patoloji veya metabolik bozukluk söz konusu değildir. Bu özellikte çok sayıda olgu tanımlanmış ve bunlardan bazı yayınlarda toplu halde bahsedilmiş olmasına karşın, aynı hasta grubunda, glial aktivite faktörlerinin biyobelirteç olarak ayrıntılı incelendiği bir çalışma henüz yoktur. Bu konuda yapılmış en detaylı araştırmalardan biri olacak çalışmamızda glial aktivite faktörlerinin epileptik ensefalopatilerde biyobelirteç olarak rolüne dair yeni bilgilere ulaşmak ve buradan hareketle tanı ve tedavi stratejileri geliştirilmesine zemin hazırlamak amaçlanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, West Sendromlu ve Lennox-Gastaut Sendromlu olgular başta olmak üzere epileptik ensefalopatili hastaların kanında TREM2, RANKL, HMGB1, S100-B, GFAP, CHI3L1, CXCL-13, sIL-2R, sCD-163 gibi glial aktivite faktörlerinin varlığını incelemek ve çıkan sonuçlara göre bu faktörler epileptik ensefalopatilerde biyobelirteç gibi kullanılabilir mi aydınlatmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

Epileptik ensefalopati terimi, erken başlayan (genellikle ilk yılda), ilaç tedavisine karşı direnç gösteren ve gelişim geriliği ile karakterize edilen epileptiksendromları tanımlamak için kullanılır. (Uluç YİŞ, Eray DİRİK, Semra KURUL, 2006). Epileptik ensefalopati, epileptik aktivitenin tek başına altta yatan patolojiden beklenenden bağımsız olarak yarattığı nörolojik ve bilişsel bozukluk olarak tanımlanır (McTague, A., & Cross, J. H. 2013)

Bu hastalıklar etyoloji, başlangıç yaşı, nöbet tipleri, elektroensefalografi (EEG) bulguları ve prognoz açısından çeşitlilik göstermektedirler.

1970'lerin sonlarından beri, "epileptik ensefalopati" terimi, yaşamın erken dönemlerinde bazı yıkıcı epilepsileri belirtmek için kullanılmıştır. Bu kavram yıllar içinde kabul gördü ve 2001 (ve sonraki) Uluslararası Epilepsiye Karşı Lig (ILAE) raporlarında resmen tanındı. Epileptik ensefalopatiler yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda gelişen sendromları içerir (Engel 2001, 2006; Berg ve ark. 2010).

Epileptik ensefalopatiler sıklıkla yaşamın ilk yılında başlayan ve çocuğun zihinsel, motor ve davranışsal işlevlerinde geriliğe neden olan epileptik sendromlardır. Genellikle antikonvülsan ilaçlara dirençlidirler. EEG'deki epileptik aktivite ve nöbetler hastalarda zamanla kötüleşebiliyor. Son yıllarda alternatif tedavi seçenekleri olarak epilepsi cerrahisi ve vagal sinir uyarımı yapılmaktadır.

Epileptik ensefalopatilerin etyopatogenezi çok faktörlüdür. Bu hastalıklar etiyoloji, nöbet tipleri ve elektroensefalografi (EEG) bulguları, başlangıç yaşı ve prognoz açısından çeşitlilik göstermektedir. Bazı hastalarda fokal beyin lezyonları (tümörler, inflamasyonlar, kortikal gliozis, neokortigal hücrelerin yanlış yerleşimi), metabolik ve genetik bozukluklar, iyon kanalı hastalıkları ve hormonal bozukluklar tespit edilmiştir (Uluç YİŞ, Eray DİRİK, Semra KURUL, 2006).

Erken bebeklik döneminde epileptik ensefalopatilerin ortaya çıkması, sadece kazanılmış zihinsel ve motor fonksiyonların kaybına değil, aynı zamanda yaşa bağlı psikomotor gelişimin geriliğine de neden olur. Bu nedenle nöbetlerin tedavisinde erken müdahale büyük önem taşımaktadır.

2.1 Patofizyoloji

Epileptik ensefalopatilerin patofizyolojisine ilişkin anlayışımız, başta pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) olmak üzere

fonksiyonel görüntülemedeki ilerlemelerden önemli ölçüde faydalanmıştır. Genetikte voltaj kapılı sodyum kanalı tip I alfa alt birimi (SCN1a), aristales ile ilgili homeobox (ARX) ve kontaktinle ilişkili protein benzeri 2 ($CNTNAP_2$) gibi patogenezde rol oynayan spesifik genlerin tanımlanması ve hayvan modellerinin geliştirilmesi epileptik ensefalopatilerin patofizyolojisi ile ilişkili hipotezlerin gelişmesine sebep olmuştur.

Kongnitif fonksiyonları global olarak bozan patolojik süreçler, anormal kortikal nöronal fonksiyon şeklinde veya merkezi olarak talamus ve rostral beyin sapı gibi kortikal girdi, çıktı ve tonu düzenleyen subkortikal bölgelerde, korteks boyunca yaygın veya çok odaklı olarak lokalize olabilir. Fokal epileptik deşarjlar, belirli kongnitif işlevleri etkileyen kortikal işlevi değiştirme potansiyeline sahiptir. Hayvan modellerinde (Henderson ve diğerleri, 2011 ; Kleen ve diğerleri, 2012) ve muhtemelen insanlarda (Lado ve diğerleri, 2002) nöbetler ve interiktal deşarjlar, normal kortikal fonksiyon ve öğrenmeye müdahale eden sinaptik değişikliklere neden olur. Bir epileptik odağın varlığı, etkilenen ve bağlantılı bölgelerdeki metabolizmayı değiştirebilir, bu da fokal epilepsinin beyin işleyişi üzerinde yaygın bir etkisi olduğunu gösterir.

18F-florodeoksiglukoz (FDG)-PET (Kumar ve diğerleri, 2012) ve MRI spektroskopisi (Pan ve diğerleri, 2008) ile görselleştirildiği gibi epileptik dokudaki metabolizma değişikliği), nöbetler kontrol edildiğinde düzelen geri dönüşümlü fonksiyonel bozukluk da gösterebilir.

Hipokampal nöronların kaybından ve dentattakı sinaptik yeniden düzenlemeden dolayı kaynaklanan bellek bozulması şikayetleri temporal lob epilepsisi (TLE) ile ilişkilidir. Ancak nöbetler, hatta sık nöbetler bile her zaman bellek, bilişsel fonksiyonların bozulmasına neden olmamaktadır.

Epileptik ensefalopatilerin altında yatan patojenik mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır, bu da yeni tedaviler tasarlama girişimlerini engellemektedir. Anormal kortikal-subkortikal-kortikal devreler, West sendromuna katkıda bulunan bir mekanizma olarak önerilmiştir (Chugani, 2002; Lado ve diğerleri, 2002). İnvaziv olmayan görüntüleme, epileptik ensefalopatilerde normalleşen yaygın hipometabolizma bölgeleriyle ilişkili fokal hipermetabolizma bölgeleri olabileceğini göstermektedir (De Tiège ve diğerleri, 2008).

Epileptik ensefalopatilerin patofizyolojisi kortikal ve subkortikal bölgeleri içerir ve aşağıdaki unsurlardan kaynaklanır:

1. Fokal kortikal displazilerde olduğu gibi fokal olabilen veya genetik lezyonlarda olduğu gibi yaygın olabilen anormal irritabl epileptojenik korteks bölgesi.

2. Subkortikal bölgelerdeki değişmiş işlev (kolinerjik, serotonerjik ve katekolaminerjik)

3. Ikinciden kaynaklanan yaygın kortikal hipoaktivite

4. Ensefalopati, (1) veya (3)'ün veya her ikisinin etkisidir. (Lado, Fred & Rubboli, and et al. 2014)

Bazı epilepsilerin otoimmün doğası, merkezi sinir sistemindeki ana uyarıcı bir nörotransmittere karşı antikorların varlığından geliyor. Bir bozukluğun otoimmün olarak tanımlanabilmesi için ideal olarak bir takım kriterleri karşılaması gerekir; dolaşımdaki antikorların basit varlığı yeterli değildir, çünkü bu tür antikorlar doku yıkımı sırasında üretilebilir. Epilepsili hastaların serumlarında bir dizi farklı antikor saptanmış olsa da, muhtemelen patojen olma potansiyeline sahip olan iyon kanalları ve reseptör proteinleri gibi zar proteinlerine yönelik antikorlardır.

2.2 Epileptik Ensefalopatilere Genel Bakış

Epileptik ensefalopatiler çok geniş bir hastalık grubunu içerir. Bazı araştırıcılar EE'leri etiyolojiye göre, bazıları yaşa ve bazıları kliniğe göre sınıflandırır. Genel bilimsel eğilim şu anda EE'leri yaşa göre sınıflandırmaktır (Covanis, 2012; Nordli DR, 2012; Khan S, 2012).

Yaş	**Epileptik ensefalopatiler**
Yenidoğan dönemi	• Erken infantil EE – Ohtahara sendromu • Erken miyoklonik ensefalopati
Süt çocukluğu	• West sendromu • Dravet sendromu • Süt çocukluğunun migratuar fokal nöbetlerle giden epilepsisi
Çocukluk dönemi	• Lennoks-Gastaut senrdomu • Yavaş uyku sırasında sürekli diken-dalga aktivitesi ile giden EE (Landau-Kleffner sendromunu da içeren) • Miyoklonik astatik epilepsi

Tablo 1. *Epileptik ensefalopatilerin yaşa göre sınıflandırılması*

Wirrel ve arkadaşları, çocuklarda epileptik ensefalopati sendromlarını klinik nöbet tipleri ve EEG özellikleri ile birlikte kategorize etmişlerdir **(Tablo 2).**

Sendromlar	Yaş aralıkları	Nöbet Tipleri	EEG Özellikleri
Erken Miyoklonik Ensefalopati	Yeni doğan	Belirgin miyoklonus/ Fokal nöbetler, Tonik spazmlar	baskılanım-boşalım
Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati	İlk birkaç ay	Tonik spazmlar/ Fokal nöbetler	baskılanım-boşalım
Süt çocukluğunun migratuar fokal nöbetlerle giden epilepsisi	1-7 ay	Multifokal fokal nöbetler	Multifokal ritmik teta
West Sendromu	Pik 4-6 ay 12 ay sonra nadir	İnfantil spazmlar	Hipsaritmi
Dravet sendromu	İlk yıl	Genellikle 1 yıl sonra hipertermi, miyoklonus ile uzun süreli kısmi veya sekonder jeneralize nöbetler	Başlangıçta genellikle normaldir. Miyoklonus başlangıcından sonra fotik stimülasyon ile aktive edilen jeneralize çoklu-diken ve sivri dalga
Lennox-Gastaut Sendromu	Erken çocukluk Pik 2-8 yaş	Atonik, atipik absans, tonik, miyoklonik	Yaygın, frontal-predominant olan yavaş sivri dalga genellikle <2 Hz. Frontal 10-12 Hz ritimler

Sendromlar	Yaş aralıkları	Nöbet Tipleri	EEG Özellikleri
Miyoklonik-Astatik Epilepsi	Erken çocukluk, 2-8 yaş	Miyoklonik-astatik, miyoklonik, astatik, atipik absabs	2-3 Hz jeneralize sivri dalga, yaygın fotoparoksizmal yanıt. Parietal 4-7 Hz ritimler
Atipik İyi huylu (tüm benign ifadesini iyi huylu olarak değiştirmen gerek) Parsiyel Epilepsi	Erken çocukluk, 2-6 yaş	Atipik absabs, miyoklonik, atonik, fokal veya sekonder jeneralize motor nöbetler	Rolandik keskin dalgalar, multifokal keskin dalgalar da sık görülür, uykuda elektriksel status epileptikus sıktır
Landau-Kleffner Sendromu	Erken çocukluk, 3-8 yaş	Sözel işitsel agnozi, %75'inde genellikle fokal motor olan nöbetler vardır.	Uyanık kayıt genellikle temporal dikenler gösterir. Uykuda deşarjlar giderek daha sık ve sendromlu hale gelir ve sürekli olabilir.
Yavaş Uykuda Elektriksel Status Epileptikus	Erken çocukluk, 3-8 yaş	Hiperkinezi, bilişsel gerileme, jeneralize minör nöbetler, fokal veya sekonder jeneralize motor nöbetler	Yavaş uykuda elektriksel status epileptikus

Tablo 2. *Yaygın epileptik ensefalopati sendromları*

2.2.1 Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati (Ohtahara Sendromu)

Ohtahara sendromu (OS), esas olarak yenidoğan döneminde başlayan spesifik bir epileptik sendromdur ve aralarında yaş bağımlılığı ve evrimsel değişimin spesifik olduğu birçok

klinik ve elektroensefalografik özelliği vardır (Ohtahara ve ark., 1976, 1992). Yaşa bağlı epileptik ensefalopati çerçevesinde en genç form olarak belirtilmektedir. (Ohtahara, Shunsuke & Yamatogi, Yasuko. (2006).

Ohtahara sendromu nadirdir; çocukluk çağı epilepsilerinin %0,2 ila %4'ü arasında değişen bir prevalans ile veriler yetersiz ve tartışmaya açıktır. (Pavone, P., Spalice, A., Polizzi, A., Parisi, P., & Ruggieri, M. 2012).

2.2.1.1. Etyoloji

OS'nin etiyolojisi heterojendir ve hemimegalensefali, porensefali, Aicardi sendromu, fokal kortikal displazi gibi kortikal migrasyon anomalileriniiçeren genetik ve/veya edinsel beyin lezyonları sıklıkla bulunur (Yamatogi, Y., & Ohtahara, S. 2002).

Etiyoloji, daha önce belirtildiği gibi heterojendir, ancak nörogörüntüleme tekniğindeki, özellikle MRG'deki gelişmeler, OS'nin ana nedeni olarak beynin yapısal anormalliklerini ortaya çıkardı. Çoğunun büyük statik beyin patolojisi vardır, yani erken evreden itibaren sıklıkla asimetrik olan ciddi kortikal lezyonlar saptanabilir. (Ohtsuka ve diğerleri, 2000; Fusco ve diğerleri, 2001; Yamatogi ve Ohtahara, 2002). Ayrıca, çoğu durumda serebral disgenezi gibi doğum öncesi beyin patolojisinden şüphelenilmektedir. Kriptojenik olgularda bile izlem sırasında ilerleyici atrofiye neden olan ve başlangıçta saptanamayan mikrodisgenezi veya migrasyon bozuklukları olabilir.

Hastalığın aynı aile içinde ortaya çıkabilmesi genetik faktörlerin de etiyolojide önemli rol oynadığını düşündürmektedir (Ohtahara S, Yamatogi Y. 2003).

2.2.1.2. Klinik

Ohtahara sendromu erken bebeklik döneminde, ilk 3 ayda ve sıklıkla ilk 2 hafta içinde ortaya çıkar (Ohtahara S 1984). Bebeklerde akut olarak jeneralize veya lateralize olabilen hem tek başına hem de kümeler halinde ortaya çıkabilen ve uyku döngüsünden bağımsız olan tonik spazmlar gelişir. Spazmlar tipik olarak 10 saniyeye kadar sürer ve günde yüzlerce kez tekrarlanabilir. Ohtahara sendromlu hastaların yaklaşık üçte biri, en yaygın olarak fokal motor nöbetler, hemikonvülsiyonlar veya jeneralize tonik-klonik nöbetler olmak üzere başka nöbet türleri de geliştirmektedir (Yamatogi Y, Ohtahara S. 2002).

2.2.1.3. EEG bulguları

İnteriktal EEG'de en spesifik özelliği, baskılanım-boşalım (supresyon-burst) paternidir. OS'de baskılanım-boşalım paterninin ayırt edici özelliği hem uyanıklık hem de uyku zamanı

izlenebilmesidir. Bu oldukça spesifik ve tanısal bir bulgudur (Ohtahara ve ark. 1992; Aicardi ve Ohtahara 2002). En sık iktal EEG bulgusu ise baskılanım-boşalım (burst-supression) paterni ile birlikte olabilen ve desenkronizasyon gösteren tonik spazmlardır.

Elektroensefalografik olarak, baskılanım-boşalım paterni 3 aylıktan itibaren giderek azalır ve genellikle 6 ayda kaybolur. İki ile 6 ay arasından çoğu vakada hipsaritmiye, diffüz yavaş diken-dalgalara veya daha sonradan çoklu bağımsız diken odaklarına geçiş yapabildiği gösterilmiştir. Bazen, bazı hastalarda ardısıra EEG'lerde kalıcı baskılanım-boşalım paterni görülür (Pavone, P., Spalice, A., Polizzi, A., Parisi, P., & Ruggieri, M. 2012).

2.2.1.4. Tedavi

ACTH uygulamasının Ohtahara sendromunda ve bazı durumlarda WS'ye geçişten sonra bile etkili olduğu kanıtlanmıştır. Benzer şekilde, bazı vakalarda klonazepam ve asetazolamidin etkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, yüksek dozlarda B6 vitamini, sodyum valproat, vigabatrin veya ketojenik diyetinkötü sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Bir çalışmada tedavi edilen tüm vakalarda zonisamid nöbetleri baskılamıştır (Pavone, P., Spalice, A., Polizzi, A., Parisi, P., & Ruggieri, M. 2012).

Cerrahi, fokal kortikal displazili bazı hastalara yardımcı olabilsede, genellikle başarısızdır. Vigabatrin (50-125 mg/kg/gün) tonik spazmlar için uygundur ancak miyoklonik nöbetler için uygun değildir. (Pedespan ve diğerleri, 1995; Komaki ve diğerleri, 2001; Hmaimess ve diğerleri, 2005).

2.2.1.5. Porgnoz

Nöbetler aşırı derecede inatçıdır ve ciddi psikomotor gerilik ile prognoz kötüdür (Yamatogi ve Ohtahara, 2002). Erken bebeklik döneminde ölüm oranı yüksektir. Buna göre, bu sendrom, yaşa bağlı epileptik ensefalopatilerin diğer formları, yani WS ve LGS ile birlikte katastrofik epilepsi olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Ohtahara sendromunda hayatta kalanların birçoğunda klinik, West sendromuna veya LGS'ye dönüşür (Clarke ve diğerleri, 1987).

2.2.2. İnfantil spazmlar ve West sendromu

İlk defa 1841 yılında ingiliz cerrahı William James West dört aylık oğlunda epileptik spazmları tanımlamıştır. Başlangıç yaşı, olguların %50-77'sinde 3-7 aydır fakat doğum sonrası erken dönemde ve hatta 5 yaşta görülen nadir olgular bildirilmiştir (Lacy JR, 1976). Genellikle

hayatın ilk haftalarından erken çocukluk dönemine kadar görünmektedir. %1-7 hastada ailede epilepsi öyküsü bulunmaktadır. Hastalık cinsiyet farkı göstermemektedir. (Hrachovy RA, Frost JD Jr.(2003). Kümülatif insidansı 10 000 canlı doğumda 2,9 ve yaşa bağlı prevalansı 10 yaşındaki çocuklarda 2,0′dır (Trevahan E, 1999). Başlangıç yaşı, olguların %50-77′sinde 3-7 aydır fakat doğum sonrası erken dönemde ve hatta 5 yaşta da görülen nadir olgular bildirilmiştir (Lacy JR, 1976).

2.2.2.1. Etyoloji

Epileptik spazmlar nedeni belirlenemeyen ve semptomatik olmak üzere iki grupa ayrılır**.** İnfantil spazmların etiyolojisi çeşitlidir ve 200'den fazla neden tanımlanmıştır; yaygın olanlardan bazıları Tablo 3'de listelenmiştir.

Çoğu zaman, açık bir etiyolojik ayrım kesin olarak mümkün değildir, çünkü farklı olaylar IS'lere neden olabilir. Vakaların yaklaşık %35'inde etiyolojik olay hala bilinmemektedir.

IS'ler doğum öncesi, doğum sırasında veya sonrasında gerçekleşen olaylara bağlıgelişebilir. Hipoksik-iskemik ensefalopati, IS'lerin en yaygın nedenlerinden biri olarak bildirilmektedir. Hipoksik-iskemik ensefalopati, doğum öncesi serebral enfeksiyonlar ve inme, daha sonra IS'lerle ortaya çıkan kalıcı beyin hasarına neden olabilir. En önemlisi, birçok yeni çalışma vasküler olayların (örneğin: hipoksik, iskemik inme), enfeksiyonların, metabolik ve immünolojik kusurların genetik yatkınlık zemini üzerinde etkili olabileceğini vurgulamaktadır (Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M 2014).

Yapısal beyin anormallikleri, IS'nin iyi bilinen nedenleridir: lisensefali, fokal kortikal displazi, polimikrogiri, hidranensefali ve hemimegalensefali, IS'lerin altında yatan gelişimsel beyin anomalilerinin bazı örnekleridir. Genetik nedenler, çeşitli mekanizmalar yoluyla IS'lerin gelişmesinde rol oynayabilir: kromozomal veya büyük/tek gen anormallikleri veya kopya sayısı varyasyonu veya tüm bu faktörlerin bir karışımı gibi mekanizmalarla ES gelişebilir (Paciorkowski AR, Thio LL, Dobyns WB 2011).

Genlerin IS etiyolojisinde doğrudan yer alması, IS/ES ile karmaşık malformasyon fenotiplerinden etkilenen hastalarda her ikisi de insan kromozomu Xp22 bölgesinde yer alan *ARX1* geni ve *CDKL5* mutasyonlarının saptanması ile başlamıştır. Bu iki gen, fetal beyinlerde geniş ölçüde eksprese edilir ve beyin gelişimindeki rolleri kesin olarak kanıtlanmıştır. Paciorkowski ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmadan anlaşıldığı üzere, *PAFAH1B1/LIS1, DCX ve TUBA1A* dahil olmak üzere X'e bağlı olmayan genlerdeki mutasyonlar da sıklıkla IS'lerle ilişkilidir. Bu genler GABA'erjik internöronlarda eksprese edilir

ve onların mutasyonları, embriyogenez sırasında nöronal hücre bozulmasına sekonder olarak IS'lerin doğrudan bir nedeni olarak kabul edilir. IS'ye neden olan diğer genler arasında *STXBP1, KCNQ2, GRIN2B* ve *GRIN2A* ve *MAGI2* bulunur (Pavone, P., Polizzi, A., Marino, S. D., Corsello, G., Falsaperla, R., Marino, S., & Ruggieri, M. 2020).

IS'lerin patogenezinde yer alan genlerin daha yeni ve daha yakın tarihli nedensel mutasyonları, *SPTAN, FOXG1* ve *NSD1* genlerini içerir. Böylece IS'lere neden olan ilgili genlerin çok çeşitli olduğu doğrulanmaktadır.

Son çalışmalar, immünolojik olayların olası rolünü, IS'lerin tetikleyici faktörleri olarak varsaymıştır. Bu, IS'lerin patogenezinde yer alan bazı genlerin, çeşitli inflamatuar kaskadlarda ve sinyal yollarında da önemli roller oynadığı gözlemiyle ilgilidir (Pavone, P., Polizzi, A., Marino, S. D., Corsello, G., Falsaperla, R., Marino, S., & Ruggieri, M. 2020).

Yapısal nedenler ≈ 50%	- Perinatal hasar - Lizensefali (*LIS1, DCX, TUBA1A, ARX*) - Fokal kortikal displazi (genellikle posterior), Tuberoskleroz, Hemisferik malformasyonlar (*TSC1/2, DEPDC5, NPRL2, NPRL3, MTOR*), Posterior malformasyonlar (Pontocerebellar-*CASK, RARS2*) - Nörokutanöz– NF1, İto'nun Hipomelanozu
Kromozomal ≈ 8%	- Down Sendromu, Williams Sendromu (del 7q11.23), Miller-Dieker Sendromu (del 17p13.3), Pallister-Killian Sendromu (tetrazomi 12p)
Metabolik	- Fenilketonüri, Non-ketotik hiperglisinemi, Metil-malonik asidemi, Kobalamin bozuklukları, Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, Menkes hastalığı - Piridoksine bağlı epilepsiler, Mitokondriyal hastalıklar, piruvat dehidrojenaz eksikliği, Konjenital glikozilasyon bozuklukları, Biyotinidaz eksikliği, Glikoz transport eksikliği (*GLUT-1*)
Tek gen bozuklukları	- Ortak genler – *CDKL5, STXBP1, ARX* (30'dan fazla nadir genin epileptik spazmlar ve West sendromu ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır)

***Tablo 3**. İnfantil spazmların etiyolojisi, (Saurabh S. Chopra (2019) uyarlanmıştır)*

2.2.2.2. Klinik tanı

WS, epileptik spazmlar, hipsaritmi ve gelişimsel duraklama veya gerileme üçlüsünü kapsar. WS spazmları bu durumun ana klinik özelliğidir. Spazmlar, bir saniyenin çok küçük bir bölümünden 1-2 saniyeye kadar değişen bir zaman diliminde meydana gelen boyun, gövde ve

uzuv kaslarının ani ve kısa kasılmalarıdır. Spazmlar genellikle kümeler halinde gelir ve 1 gün içinde birkaç ile yüzlerce arasında değişir. Spazmlar genellikle uyanma veya uykuya dalma sırasında ortaya çıkar. Kasılmalar genellikle fleksördür ancak ekstansör veya mikst de olabilir. Spazmlar bazen ağlama veya bağırma ile başlar ve bazen siyanoz, solgunluk, gözlerde kayma ve solunum veya kalp hızının değişmesi gibi diğer klinik olaylarla birlikte olabilir (Reijnders MRF, Janowski R, Alvi M, Self JE, van Essen TJ, Vreeburg M, Rouhl RPW ve ark. 2018).

Krizlerden sonra etkilenen çocuklar sinirli olabilir veya uykulu olabilir. Spazmlar, yüz ekşitme, geçici fokal hareketler ve göz kırpma epizodları ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Genel olarak, spazmların başlangıçı 4 ile 9 ay arasında meydana gelir ve yaşamın 6. ayı civarında en yüksek düzeyine ulaşır: Vakaların yaklaşık %80-90'ında spazmlar yaşamın ilk yılında kendini gösterir. Bozukluğun ilk aşamasında bu fenomenler ebeveynler tarafından fark edilmeden geçebilir ve gözden kaçabilir (Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. 2014).

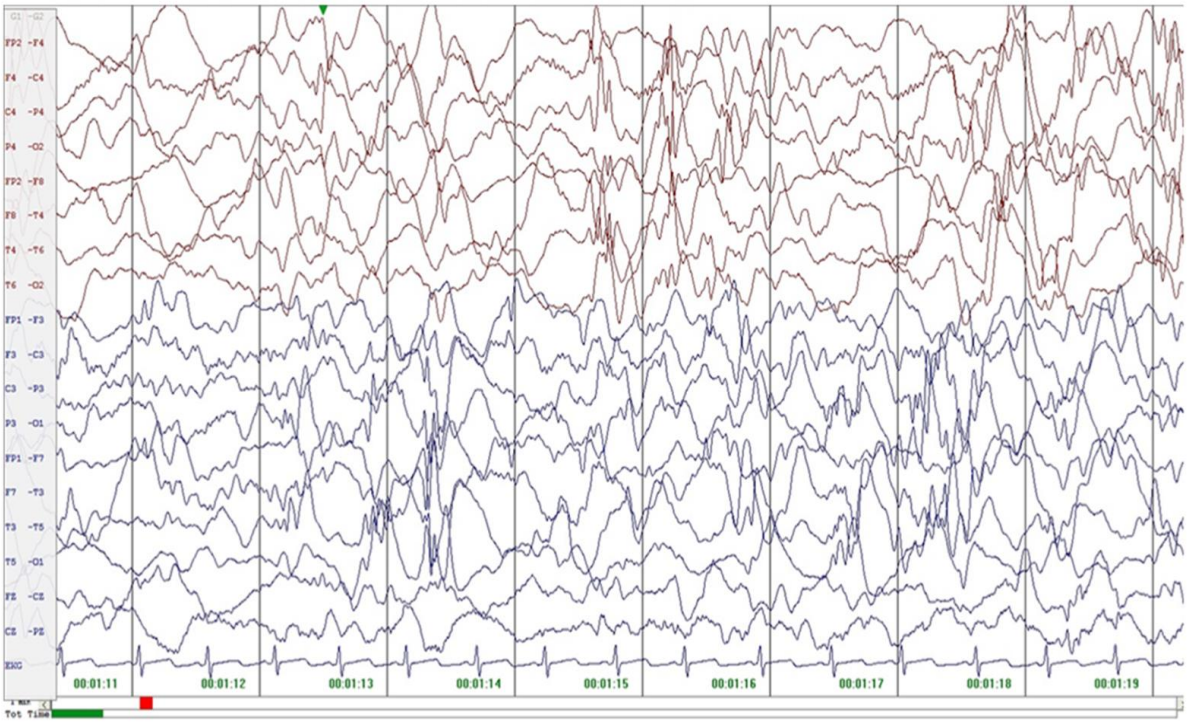
Hastalar genellikle ilgili bir psikomotor gerilik gösterir, ancak bazı daha hafif formlar belirli bilişsel fonksiyonları korur. Gelişimsel gecikme, spazmların başlangıcından önce, sırasında veya sonrasında mevcut olabilir (D'Alonzo, R., Rigante, D., Mencaroni, E., & Esposito, S. 2018).

Hastalığın tanısı için klinik ve EEG bulguları yeterlidir. Altta yatan nedenin belirlenmesinde anamnez dışında, potansiyel yapısal malformasyonları, iskemik lezyonları veya kortikal töber gibi özellikli lezyonları tespit etmek için beynin MRG'si yapılmalıdır. Normal sonuçlara sahip hastalar, durumlarını netleştirmek için genetik (tek nükleotid polimorfizmi (SNP), dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) ve tipik epilepsi genleri paneli) ve metabolik testlere tabi tutulabilir (Nelson GR. 2015).

2.2.2.3. EEG bulguları

İnfantil spazmlarla tanımlanan klasik EEG hipsaritmidir. Hipsaritmi, yüksek voltajlı yavaş delta (1-3 Hz) dalgaları ile birden fazla odaktan gelen diken/keskin dalgalardan oluşan kaotik/düzensiz bir arka plana sahip bir EEG olarak tanımlanır **(Şekil 1).** Hipsaritmik özellikler çoğu zaman uyanık durumda kaydedilmediği için uyku EEG'sinin yapılması çok önemlidir. Tüm epileptik spazm hastalarının EEG'de klasik hipsaritmi paterni göstermeyebileceği, normal bir uyanık ve uyku EEG's saptanabileceği akılda tutulmalıdır. Hipsaritmi genellikle yavaş uyku

(NREM) sırasında ortaya çıkar ve uyanıklık hali, hızlı göz hareketi (REM) uykusu ve spazm kümeleri sırasında kaybolur (Chopra S. S. 2020).



Şekil 1. *Klasik hipsaritmi (Chopra S. S. 2020)*

2.2.2.4. Tedavi

West sendromunda erken ve başarılı tedavi önemlidir. Aksi takdirde, bu nöbetler ve epileptiform aktivite bilişsel bozulmaya katkıda bulunabilir. Bu tedavilerin temel amacı, spazmları durdurmak ve EEG'yi normalleştirmektir. IS'ler için altın standart tedavi, adrenokortikotropik hormon (ACTH), vigabatrin (VGB) ve kortikosteroidlerin verilmesinden oluşur. ACTH tedavisi, tedavinin başlamasından 3-4 hafta sonra durdurulmalıdır. Potansiyel yan etkiler, immünosupresyon ve enfeksiyonlar, hipertansiyon, metabolik reaksiyonlar ve böbrek yetmezliğidir (D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, Esposito S. 2018).

IS'leri tedavi etmek için birkaç klasik ve yeni antiepileptik ilaç önerilmiştir. En yaygın ve etkili ilaçlar, monoterapi olarak veya değişken kombinasyonlarda kullanılan sodyum valproat, levetirasetam, topiramat, zonisamid, rufinamid, klobazam, perampanel ve vigabatrini (VGB) içerir. VGB, IS'lerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. VGB genellikle 50 mg/kg/gün başlangıç dozunda 150 mg/kg/gün'e kadar kullanılır. Retina toksisitesi, tedavi 6 aydan fazla uzatıldığında bebeklerin %21-34'ünde meydana geldiği bildirilen en korkulan yan etkilesidir. Bununla braber, ACTH ve VGB kombinasyonunun IS'leri azaltmada ve EEG

anomalilerini iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir (Sun LR, Bosemani T, Smith-Hicks CL. 2017).

Ketogenetik diyet, IS'lerde alternatif ve etkili bir tedavi olarak önerilmiştir. Diyet, yüksek yağlar, yeterli proteinler ve düşük karbonhidratlardan oluşan bir alımdan oluşur. IS'ler için tedavi stratejisi son yirmi yılda çok fazla değişmedi. ACTH veya prednizolon ve VGB ile standart birinci basamak tedavi, tek başına veya kombinasyon halinde en çok tercih edilen tedavi rejimi olmaya devam etmektedir. Cerrahi tedavi, kortikal displazi gibi iyi belgelenmiş fokal epileptogenez tanındığında ve farmakolojik tedavi başarısız olduğunda uygulanabilir (Pavone, P., Polizzi, A., Marino, S.D. et al.2020)

2.2.2.5. Prognoz

İnfantil spazmları olan çocuklarda önemli gelişimsel gecikme kaydedilmiştir. IS'li çocukların sonuçlarını, tedaviye zayıf yanıt, diğer epileptik sendromlara doğru evrim, gelişimsel gecikme ve zihinsel engellilik derecesi, otizm spektrum bozuklukları dahil davranış bozuklukları, tedavinin yan etkilerine ikincil kötüleşme gibi çeşitli faktörler etkiler: Nöbetlerin tekrarlaması, zihinsel engelliliğe yol açan kötü prognoz için olumsuz bir faktör olarak kabul edilmektedir (Mackay MT, Weiss SK ve digerleri 2004). IS'lerin prognozundaki büyük olumsuz etkiler, altta yatan (moleküler/hücresel) etiyolojik olayla ilişkilidir (Wong M 2013). En ilgili prognostik faktörler etiyoloji, başvuru anındaki yaş, gecikmiş ve uygun olmayan tedavilerdir. Şiddetli beyin malformasyonları, enfeksiyon sonrası hastalıklar ve birincil genetik nedenlerle ilgili IS vakalarında sonuç genellikle kötüdür.

2.2.3. Lennox-Gastaut sendromu (LGS)

Lennox-Gastaut sendromu epileptik nöbetler, uyanık elektroensefalogramda yavaş diken dalgalar ve uyku sırasında hızlı ritmik boşalımlar, psikomotor gecikme ve kişilik bozuklukları ile karakterize yaşa özgü bir epileptik ensefalopatidir (Beaumanoir A, Blume W. (2005). İlk defa 1969 yılında Lennox ve Gastaut tarafından tanımlanmıştır. (Markand ON. 2013).

Kesin oranı bilinmemekle birlikte, tüm çocukluk çağı epilepsilerinin %1 ile %10'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir. Erkeklerde daha sık görülür ve genellikle sekiz yaşından önce başlar ve üç ile beş yaş arasında en yüksek düzeye ulaşır. Ergenlik ve erken erişkinlik döneminde ortaya çıkan geç vakalar nadiren bildirilmiştir. Vakaların yaklaşık beşte birinden önce West sendromu (epileptik spazmlar, hipsaritmi ve psikomotor gecikme üçlüsü) gelir (Hancock EC, Cross JH. 2013).

2.2.3.1. Etyoloji

LGS etiyolojisi genellikle iki gruba ayrılır: tanımlanabilir (genetik-yapısal-metabolik) ve nedeni belirlenemeyen. Hastaların yaklaşık %65 ile 75'nin tanımlanabilir bir nedeni vardır. Tanımlanabilir etiyolojilerin listesi, diğer etiyolojilerin yanı sıra beyin hasarı (örneğin doğum asfiksisi veya kafa yaralanmaları), tüberoskleroz kompleksi, konjenital merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları, beyin malformasyonları ve kalıtsal metabolik bozuklukları içermektedir. Tanımlanabilir nedenler genellikle hipoksik iskemik ensefalopati gibi statik bir beyin bozukluğunun sonucudur velerleyici veya metabolik bozukluklar nadirdir. Kriptojenik grubun LGS'si hastaların yaklaşık %25 ile 35'ini oluşturur. LGS'nin belirgin bir nedeni olmadığında, genetik yatkınlık veya etiyoloji olasıdır. Farklı çalışmalarda LGS ile ilişkili olarak kopya sayısı varyantları, *SCN1A* mutasyonları, *CHD2* mutasyonları, *FOXG1* geninde de novo yanlış anlamlı mutasyon ve presinaptik protein DNM1'i kodlayan dinamin 1 (*DNM1*) mutasyonları bildirilmiştir (Asadi-Pooya A. A. 2018).

2.2.3.2. Klinik ve Tanı:

Tipik LGS aşağıdaki triadı içerir:

- Çeşitli tiplerde epileptik nöbetler: tonik aksiyal, tonik, atonik ve atipik absans ve diğer tipler

- EEG anormallikleri: uyanıklık sırasında jeneralize yavaş diken dalga deşarjları ve hızlı ritmik aktivite, yavaş multidiken aktivitesi. LGS'nin karakteristik interiktal EEG paterni, bilateral olarak senkron, frontocentral bölgelere baskın ve genellikle simetrik olan 1.5 ila 2.5 Hz yavaş diken dalga aktivitesidir. Arka planda değişen derecelerde yavaşlama vardır. Uyku, genelleştirilmiş hızlı (10 ila 25 Hz) ritmik aktivitenin paroksizmlerini gösterir (Markand O. N. 2003).

- Entelektüel gelişimde gerilik ve davranış değişiklikleri (Dulac O, 2002).

Tonik aksiyel nöbetler, tipik nöbet tipidir ve aksial, apendiküler veya global, simetrik veya tek taraflı olabilir. Boyun ve vücudun fleksiyonu, kolların ve bacakların uzatılması ve yüz kaslarının kasılmasından oluşurlar. İlişkili apne, göz devirme ve yüz kızarması olabilir. Bilinç genellikle bozulur ve kısa, saniyeler sürer (Hancock, E. C., & Cross, J. H. (2013).

Tonik nöbetlerin sıklığı, kolaylıkla hafife alınabilir çünkü bunlar en sık olarak NREM uykusu sırasında ortaya çıkar. Uyku EEG kayıtlarının alındığı yayınlanmış hasta serilerinde bu nöbet tipinin daha yüksek bir insidansı bulunmuştur. (Asadi-Pooya A. A. (2018).

Atipik absanslar, LGS'de en sık görülen ikinci nöbet türüdür. Bu nöbetleri tanımak genellikle zordur; bu nedenle, sıklıklarının doğru bir tahmini mümkün değildir. Azalmış bilişsel yetenekleri, tepkilerini zaten sınırlayabilen hastalarda kademeli olarak başlar ve biter. LGS'li hastalarda güvenilir tanı ve atipik absans nöbetlerinin sayımı, tek başına gözlem veya öykü temelinde yapılamaz. Atipik absans nöbetlerinden şüphelenilen LGS hastalarında video-EEG izleme önerilir (Asadi-Pooya A. A. 2018).

Atonik nöbetler, tonik aksial nöbetlerden daha az sıklıkta görülür. Ani bir kafa düşmesini veya yere düşmeyi içerebilen hızlı bir ton kaybı ile kendini gösterir ve EEG'de çoklu dikenler ve yavaş dalgalar veya yaygın diken dalgaları ile ilişkilidirler (Beaumanoir A, Blume W. 2005).

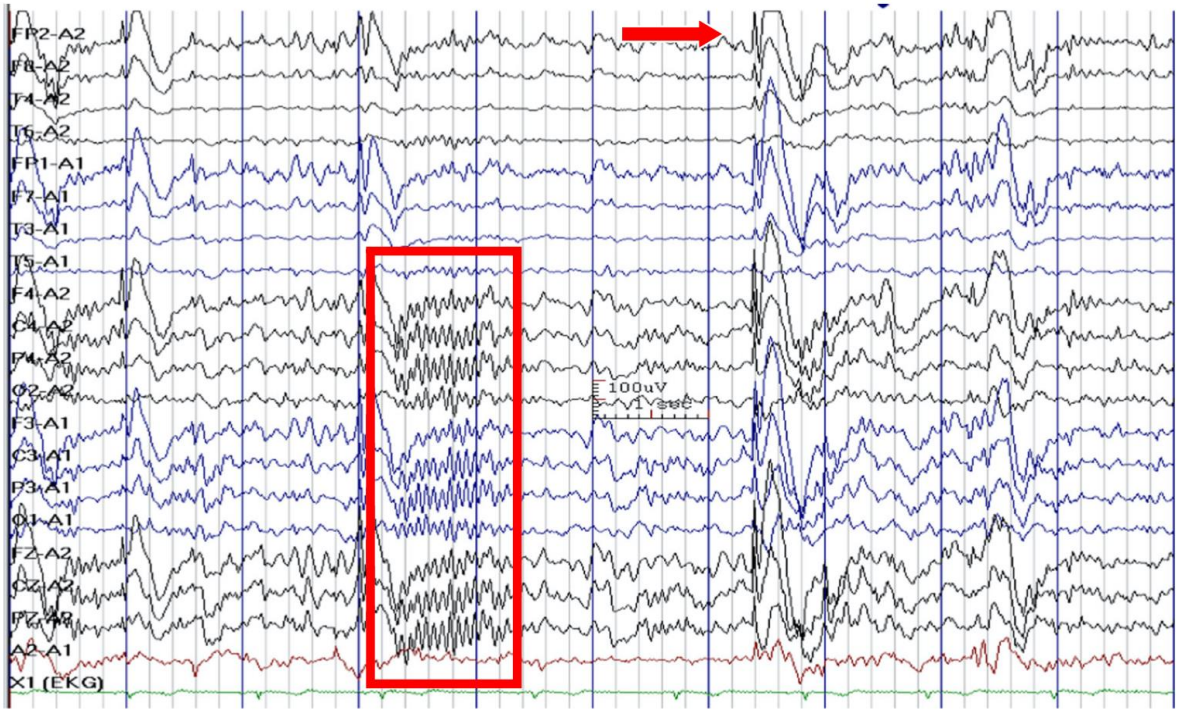
Epileptik düşme atakları, baş düşmeleri özellikle tehlikelidir ve LGS'li hastaların yarısından fazlasında görülür. Bunlar tonik, atonik ve hatta miyoklonik nöbetlerin sonucu olabilir. Bununla birlikte, LGS'ye dönüşmesi gerekmeyen diğer epilepsi sendromlarında (örn: miyoklonik-atonik nöbetlerde) düşme atakları da gözlenir. Bu nedenle, düşme ataklarının varlığı LGS için tanısal değildir. LGS'li hastaların yaklaşık üçte ikisinde konvülsif olmayan status epileptikus (NKSE) atakları vardır. Bunlar genellikle, tekrarlayan kısa tonik nöbetlerle periyodik olarak kesintiye uğrayan, değişen derecelerde değişmiş bilinç ile uzun süreli atipik absanslardan oluşur. Konvülsif olmayan status epileptikus saatlerden haftalara kadar sürebilir. Bunun özellikle ciddi bilişsel bozukluğu olan hastalarda fark edilmesi zordur (Camfield PR (2011).

Yukarıda bahsedilen LGS'nin çekirdek nöbetlerine ek olarak, diğer nöbet türleri de (örneğin, miyoklonik nöbetler, fokal nöbetler, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve tek taraflı klonik nöbetler) yaygındır. Bu tip nöbetler genellikle LGS'nin sonraki aşamalarında ortaya çıkar, ancak bazen tanıyı daha da zorlaştıran çekirdek nöbetlerden önce gelebilir (Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M et al 2009).

2.2.3.3. EEG Bulguları

LGS'nin karakteristik interiktal EEG paterni, bilateral olarak senkron, frontosantral bölgelerde baskın ve genellikle simetrik olan 1.5 ile 2.5 Hz yavaş diken-dalga aktivitesidir. LGS'li tüm hastaların EEG'lerinde yavaş diken dalgalar olmadığı belirtilmelidir. Bir çalışmada, hastaların yaklaşık %13'ünün EEG'lerinde yavaş diken dalgaların olmadığı bildirilmiştir. Jeneralize paroksismal hızlı aktivite boşalımları da LGS'nin EEG profilini tanımlar. Yaygın paroksizmal hızlı aktivite olarak da adlandırılan yaygın veya iki taraflı hızlı (10-25 Hz) ritim

paternlerinin boşalımları genellikle yavaş dalga uykusu sırasında kaydedilir **(Şekil 2)**. Bu boşalımlar birkaç saniye sürebilir, ancak kısa aralıklarla tekrarlama eğilimindedir ve neredeyse aynıdır, ancak daha kısadır (Asadi-Pooya A. A. 2018).



Şekil 2. *Lennox-Gastaut sendromunda genelleştirilmiş paroksismal hızlı aktivite(kutu) ve yavaş diken dalgaları (ok). (Asadi-Pooyaetal. 2018).*

Temel aktivite de anormaldir. Uyanıklık sırasındaki EEG, hastaların %70 ile %90'ında değişen derecelerde yaygın yavaşlama gösterir (Bauer ve diğerleri, 1983; Chevrie ve Aicardi, 1972; Gastaut ve diğerleri, 1966; Markand, 1977). Üçte ikisinde, yavaşlama orta ya da şiddetlidir (Markand, 1977) ve yavaşlamanın derecesi, kabaca zihinsel bozulmanın şiddeti ile korelasyon gösterme eğilimindedir (Markand, 1977). Jeneralize yavaş diken-dalgalara ek olarak, hastaların %14 ile %18'inde fokal ve multifokal epileptiform deşarjlar vardır (Blume ve diğerleri, 1973.).

2.2.3.4. Tedavi

LGS'deki nöbetler genellikle ilaca dirençlidir. En çok hastaları kısıtlayan ve yaralayıcı nöbetlerin (örneğin düşme atakları ve tonik-klonik nöbetler) sıklığının azaltılması LGS'li hastaların yönetiminde ana hedef olmalıdır. Valproat, lamotrijin ve topiramat birçok uzman tarafından birinci basamak ilaçlar olarak kabul edilir. Lamotrijin, bazı hastalarda miyoklonik nöbetleri şiddetlendirebilir. Diğer etkili AEİ'ler arasında levetirasetam, klobazam, rufinamid ve

zonisamid bulunur. Ketojenik diyet etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneğidir. Kortikosteroid tedavisi ve intravenöz immünoglobulin (IVIG), LGS'li hastalarda nöbet sıklığını azaltabilir. Bununla birlikte, LGS'deki etkinliğini desteklemek için büyük randomize klinik çalışmalar eksiktir. İlaç direnci olan hastalar için başka bir tedavi seçeneği cerrahi müdahaledir. Korpus kallosotomi, en zararlı nöbetleri kontrol etmeyi amaçlayan palyatif bir cerrahi prosedürdür. VNS'nin de etkili olduğu olgular bildirilmiştir. İlaca dirençli LGS'li bir hasta cerrahi tedaviye uygun değilse, alternatif tedaviler düşünülebilir (Asadi-Pooya A. A. 2018). Psikoterapi ve psikiyatrik müdahaleler, psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yardımcı olabilir (Hancock EC, Cross JH. (2013). LGS'li hastalar için uzun vadeli sonuçlar genellikle kötü yöndedir.

2.2.3.5. Prognoz

LGS'li kişilerin %90'ında psikomotor gecikme ve nöropsikiyatrik belirtiler görülür. Şiddetli davranış bozuklukları neredeyse her zaman mevcuttur. Psikozun zamanla gelişme eğilimi de vardır. Uzun vadeli prognoz kötüdür; epilepsi sıklıkla düzelsede, tam nöbetsizlik nadirdir ve tersine zihinsel ve psikiyatrik bozukluklar zamanla kötüleşme eğilimindedir (Hancock EC, Cross JH. (2013).

2.2.4. Dravet sendromu

Dravet sendromu (önceden "bebeklik döneminin şiddetli miyoklonik epilepsisi" olarak bilinir) ilk olarak 1978 yılında Dr. Charlotte Dravet tarafından tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı, tipik olarak yaşamın ilk yılında ortaya çıkan tedaviye dirençli bir epileptik sendromdur. Dravet sendromunun görülme sıklığının 22.000-40.000'de 1 olduğu tahmin edilmektedir ve erkekleri kadınlardan iki kat daha sık etkilemektedir. Tipik olarak epileptik ensefalopatiye neden olur.

2.2.4.1. Etyoloji

2001'de Claes ve meslektaşları Dravet sendromlu yedi kişide sodyum kanalı alfa 1 alt birim geni *SCN1A*'da mutasyonlar keşfettiler. Genellikle de novo olan *SCN1A* mutasyonları, Dravet sendromlu hastaların %70 ile 80'inde bulunur. (Wallace RH, 2003; Depienne C, 2010). Nedeni bilinmeyen epilepsi tanısında yeni genomik teknolojilerin daha geniş çapta uygulanmasıyla, diğer genetik anormalliklerin (*PCDH19, GABRG2, SCN1B* ve *SCN2A*) Dravet sendromuna benzer bir fenotipe neden olabileceği kabul edilmiştir. (Connolly, Mary. 2016).

2.2.4.2. Klinik

İlk nöbetler hayatın birinci yılında başlar ve tipik olarak ateşe bağlı, uzun süreli ve klonik, jeneralize veya tek taraflıdır. Genellikle vücudun bir yarısında hemikloniler şeklinde görülür. Daha sonra vücudun diğer yarısına da geçebilir. Dravet sendromu multipl nöbetlerle karakterizedir. Hastalarda uzamış konvülziyonlar, ateşle tetiklenen nöbetler ve miyokloniler görülmektedir (Dravet C. 2011). Çocuklar yaşamın ilk yılında normal nörogelişim gösterseler de nöbetler artdıkça ve yaş ilerledikçe yaşıtlarının gerisinde kalmaya başlarlar. Otistik ve psikotik sorunlar, dil ve konuşma sorunları, davranış ve duyu bütünleme sorunları, hareket ve denge sorunları görülür (Wolff M, Casse-Perrot C, Dravet C 2006).

Hastalığın başlangıçında ateşli nöbetleri febril nöbetlerden ayırt etmek zordur. İlerledikçe hafif ateşin olması bile provakasyon faktörü olabilir. İki yaşında nöbetler daha sık ve persistandır. Nöbetler artık ateş olmadan günün her saatinde görülebilir. Başlangıçta olan kompleks febril, afebril, generalize, unilateral klonik veya tonik-klonik nöbetler hastalık ilerledikçe miyokloni, atipik absans, parsial nöbetler ve status epileptikusa dönüşmektedir (Khan S, Al Baradie R 2012).

2.2.4.3. EEG Bulguları

EEG′de fokal veya multifokal, keskin veya diken-yavaş dalga aktivitesi izlenmektedir. Status epileptikusta keskin ve diffuz diken dalgalarla birlikte diffuz yavaş dalgalar da izlenir. Fotosensivite %42′e kadar hastada görülür ve yaşla beraber değişiklik gösterir (Scheffer IE 2012, cited in Dovlat Khalilov 2018).

İnteriktal dönemlerde çekilen EEG ilk yılda genellikle normaldir, nadiren kendiliğinden veya fotik uyarı ile beliren diken dalga deşarjları görülebilir. Epileptiform EEG bulguları genelde 2-3 yaşlarında belirir. Burstler halinde yaygın çoklu diken dalgalar, çoklu diken-yavaş dalgalar veya diken-yavaş dalgalar görülür. Deşarjlarla birlikte myokloni olabilir, olmayabilir. Zemin aktivitesi normal veya düzensiz olabilir, 4-5 Hz monomorf teta ritmi görülebilir (Parihar R, Ganesh S (2013).

İktal EEG bulguları hastanın geçirdiği nöbet tipine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Hemikonvülsiyonlarda veya fokal nöbetlerde psödoritmik diken ve periyodik aralıklarla yavaş-dalga deşarjları görülebilir. Atipik absans nöbetleri, nöbetlerin başlamasından sonra ilk yıl içinde ortaya çıkabilir ve bunlar göz kapağı miyoklonisi veya jeneralize miyokloniler ile birlikte görülebilir. EEG 2-4 Hz'lik bir diken-dalga aktivitesi gösteriyor (Tsuda Y, 2013). DS'de tonik

konvülsiyonlar çok nadirdir, ancak ortaya çıktıklarında, 2-3 saniyelik jeneralize hızlı ritmik bir patern olarak EEG'de görünürler.

2.2.4.4. Tedavi

DS'nin tedavisi, genetik doğrulamayı beklemek yerine, bu tanıdan şüphelenildiğinde başlamalıdır. Önemli olarak, sodyum kanalı üzerinden etki eden belirli antiepileptik ajanlardan kaçınılmalıdır çünkü bunların DS'de nöbetleri alevlendirdiği açıkça gösterilmiştir. Kaçınılması gereken anti-epileptiklere karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, lamotrijin, vigabatrin, fenobarbital ve rufinamid dahildir (Wirrell E. C. 2016).

Nöbetler tipik olarak farmakoterapiye dirençlidir. Valproat veya klobazam Dravet sendromu için tercih edilen birinci basamak ilaçlardır ve monoterapi genellikle başarısız olduğundan kombinasyon halinde uygulanır. 2017 Kuzey Amerika Konsensüs Paneli tavsiyelerine göre, nöbetler dirençli kalırsa stiripentol veya topiramat eklenir. Etosuksimid (atipik absans nöbetleri için), levetirasetam, klonazepam ve zonisamid üçüncü sıra ajanlar olarak kabul edilmiştir (Wirrell EC, Laux L, Donner E, et al. 2017).

Farmakoterapi ile birlikte ketojenik diyetin sürdürülmesi bilişsel sonuçları iyileştirme eğilimindedir (Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. 2018).

Vagus sinir stimülasyonu nöbetler farmakoterapi ve ketojenik diyette başarısız olduktan sonra düşünülmelidir. Rezektif cerrahi veya tam korpus kallozotomi, özellikle yeni, spesifik tedavilerin ortaya çıkmasıyla şüpheli bir faydaya sahiptir (Dibué-Adjei M, Fischer I, Steiger H-J, Kamp MA 2017).

2.2.4.5. Prognoz

Fenotipik değişkenlikler olsada, diğer EE'ler gibi, DS'nin de prognozu kötüdür. Dirençli nöbetler, zaman zaman dirençli status epileptikusa dönüşebilir. Ayrıca DS'de ani beklenmedik ölüm (SUDEP) oranı diğer epileptik ensefalopatilerle karşılaştırıldığında bile çok yüksektir. Hastaların yaklaşık %15'i ergenlik döneminde, %20'si ise erken erişkinlik döneminde kaybedilmektedir. Ancak daha iyi nöbet kontrolü ve yakın izleme ile daha düşük bir ölüm oranı elde edilebilir. (Samanta, Debopam. 2020). Nöbetlerin bir kısmı erişkin yaşa gelebilen hastalarda kaybolurlar, fakat noktürnal konvülsif nöbetler genelde erişkin yaşta da devam edebilir (Catarino CB, 2011).

2.2.5. Landau Kleffner Sendromu ve Yavaş Uyku Sırasında Elektriksel Status Epileptikus (ESES)

1957'de Landau ve Kleffner, epileptik nöbetlerin başlamasından sonra afazik hale gelen normal erken dil gelişimi olan altı çocuk bildirmiştir (Landau ve Kleffner, 1957).

Yavaş uyku sırasında elektriksel status epileptikus (ESES) kavramı, yavaş uykunun en az %85'inde meydana gelen ve en az 1 aylık bir süre boyunca üç veya daha fazla kayıtta izlenen yaygın diken dalga deşarjları ile karakterize belirli bir EEG paterni için Tassinari ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (Patry et al., 1971).

Landau-Kleffner sendromu (LKS), genellikle 3-8 yaşları arasında, yaşına uygun konuşma geliştiren çocukların, sözel işitsel agnozi, anormal epileptiform aktivite, davranış bozuklukları ve bazen gözle görünür nöbetler ile dil gerilemesi yaşadığı edinilmiş bir epileptik afazi bozukluğudur (Mikati, M. A., & Shamseddine, A. N. (2005).

Yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (ESES)/yavaş uyku sırasında sürekli diken ve dalgalar (CSWS), farklı nöbet tipleri, global veya seçici nöropsikolojik gerileme, motor bozukluk ve NREM uykusunun %85'inden fazlası için tipik bir sürekli epileptiform aktivite ile karakterize edilen, yaşa bağlı, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır (Veggiotti, Pierangelo & Pera, ve digerleri 2012).

Landau-Kleffner sendromu ve ESES, benzer uyku EEG özelliklerine bağlı olarak ESES tanısı altında toplanmıştır (Muzio, M. R., Cascella, M., & Al Khalili, Y. (2022).

2.2.5.1. Etyoloji

Landau-Kleffner sendromunun kesin etiyolojisi bilinmemektedir. LKS'li hastalarda yapısal beyin hasarları çok nadirdir. Ayrıca, genetik faktörler dahil olabilir. Örneğin, hastalık *GRIN2A* mutasyonları (16p13.2) ile korele olabilir. Bu gen, N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat kapılı iyon kanalı reseptörünün bir alt birimi olan GluN2A (NR2A olarak da bilinir) adlı bir proteini kodlar. NR2A, konuşma ve dil için çok önemli olan beyin bölgelerinde yüksek konsantrasyonlarda tanımlanabilir, oysa NMDA reseptörleri hafıza ve öğrenme ile ilgili çok çeşitli işlevlerde de yer alır. Yine, *GRIN2A* değişikliklerinin, klinik belirtiler arasında epilepsiyi içerebilen önemli sayıda nörogelişimsel bozuklukla korelasyonu vardır (Muzio, M. R., Cascella, M., & Al Khalili, Y. (2022).

2.2.5.2. Klinik

Bu sendrom için karakteristik olarak, Landau-Kleffner sendromlu bir çocuk, okul çağında, diğer bilişsel alanların korunmasıyla birlikte, hızla ilerleyen dilsel bozulma (özellikle,

edinilmiş işitsel agnozi) ile kendini belli eder. Kendi kendini sınırlayan veya kolayca kontrol edilen nöbet öyküsü yaygın bulunmakla beraber Landau-Kleffner sendromuyla başvuran bazı çocukların hiçbir epilepsi öyküsünün olmaması görülmektedir. Landau Kleffner sendromu çocukluk yaşının reseptif edinsel epileptik afazisidir. Ergenlikte nadiren başlar. Başlangıç yaşı 2-8-dir. Sıklıkla 3-6 yaşlarda görülür. Cinsiyet değişimi gösterir. Erkek çocuklarda 2 kat daha fazladır (Roberto Horacio Caraballo, Natalia Cejas, Noelia Chamorro ve ark 2014). Yaşına uygun dil gelişimi olan çocuk konuşulanları anlamamaya başlar. Bu durum işitme sorunu varmış gibi algılansa da odyogram normaldır. Zamanla ekspresif dilde de sorunlar başlar ve konuşma kaybedilir (Motwani, N., Afsar, S., Dixit, N. S., & Sharma, N. 2015). Konuşma bozukluğu, literal parafaziler şeklinde daha silik de olabilir. Klinik tablo dalgalıdır. Nöbetler seyrektir. %30 hastada nöbet görülmez (Beaumanoir 1985). Genel olarak, ESES'li çocuklar ve ergenler tipik olarak uzun süreli ve şiddetli epilepsiye sahiptir. ESES vakalarının bir bölümü, oldukça inatçı epilepsisi olan hastalarda, uyku EEG'sinin değerlendirilmesi sırasında tesadüfen fark edilebilir (McVicar, K. A., & Shinnar, S. (2004).

2.2.5.3. EEG Bulguları

Uyanıklık ve uyku sırasındaki EEG incelemesi tanı için esastır. EEG, silvian fissür çevresindeki posterior temporal bölgelerde en belirgin olan tek taraflı veya iki taraflı aktiviteyi gösterir. Landau-Kleffner sendromlu hastalarda uyanık EEG, ara sıra epileptiform deşarjlar ve belki de temel aktivitede hafif yavaşlama ile birlikte normal veya minimal anormal olma eğilimi göstermektedir. Buna karşılık olarak, ESES'li hastalarda uyanık EEG, şiddetli temel aktivite yavaşlaması ve sık multifokal epileptiform deşarjlar ile belirgin şekilde anormal olma eğilimindedir. Hem Landau-Kleffner sendromunun hem de ESES'in temel elektrografik imzası, uykuda, özellikle yavaş dalga uykusunda interiktal EEG'de elektriksel status epileptikus tablosunun olmasıdır. Yavaş uyku sırasında sürekli epileptiform deşarjlar görülür (Hussain Shaun A. 2018). Bu aktivite jeneralize olma eğilminde olmakla beraber, tek hemisferi tutarak hemi-ESES tablosu da oluşturabilir.

2.2.5.4. Tedavi

En uygun tedavi türü konusunda uluslararası bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, tedavinin mümkün olan en kısa sürede başlaması gerektiği yaygın olarak kabul edilmektedir.

Birkaç antiepileptik ilacın bu sendromun tedavisinde faydalı olduğu bildirilmiştir. Bunlara valproik asit (valproat sodyum), diazepam, etosuksimit, klobazam ve klonazepam dahildir. Lamotrijin, sultiam, felbamat, nikardipin, vigabatrin, levetirasetam, vagal sinir

stimülasyonu ve ketojenik diyetin etkinliğine ilişkin raporlar az olduğu için daha fazla deneyime ihtiyaç vardır. Karbamazepin ve muhtemelen fenobarbital ve fenitoinin bazen sendromu alevlendirdiği bildirilmiştir. Başlangıç tedavisi olarak valproik asit veya diazepam sıklıkla ampirik olarak seçilir. Ardından diğer antiepileptik ilaçlar, kortikosteroidler veya IVIG tedavisi sıklıkla kullanılır. Kortikosteroid tedavisi ilk tanıdan sonra 1-2 aydan fazla ertelenmemelidir. Oral prednizon ve son zamanlarda yüksek doz intravenöz pulse kortikosteroidlerin yanı sıra kortikotropin (adrenokortikotropik hormon) dahil olmak üzere çeşitli kortikosteroid rejimlerinin LKS'de etkili olduğu bildirilmiştir. İntra-venöz immunglobulin tedavisinin de kullanıldığı ve iyi yanıt alındığı olgular son yıllarda bildirilmiştir. Çoklu tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hastalar için ayrılan çoklu subpial transeksiyonla cerrahi tedavi, seçilmiş vakalarda dil becerileri ve davranışlarında belirgin bir iyileşme göstermiştir (Mikati, M. A., & Shamseddine, A. N. (2005).

2.2.5.5. Prognoz

Diğer epileptik ensefalopati formlarının aksine, Landau-Kleffner sendromunun prognozu genellikle olumlu olmaktadır. Erken tanı ve hızlı tedaviye başlanması, daha iyi uzun vadeli prognoz elde etmek için önemli görünmektedir. Entelektüel işleyişin ve dil becerilerinin prognozu çok daha değişkendir. Dil işlev bozukluğu, zeka geriliği ve psikiyatrik bozukluklarda genel olarak iyileşme görülür, ancak etkilenen çocukların çoğu, özellikle sözel alanda ve dikkatte hiçbir zaman normal seviyelere dönmezler (Paquier ve digerleri, 1992).

Ne yazık ki, ESES'li çocuklar sıklıkla orta düzeyde veya hatta dramatik elektrografik iyileşme (azalmış diken-dalga indeksi) göstersede, önemli nörobilişsel iyileşme yaygın olarak bildirilmemektedir. ESES'e eşlik eden nörobilişsel bozulma, şu anda mevcut tedavilerle düzeltilemeyecek kadar uzun süre devam edebilmektedir.

2.3. Epilepsi ve otoimmunite

Son yıllarda, otoimmün ensefalit anlayışımızın genişlemesiyle, otoimmünite ve nöroinflamasyonun epileptogenezdeki rolüne artan bir ilgi olmuştur. Bu süreçlerde nöroinflamasyonun rolünün bir spektrum boyunca var olduğuna dair artan bir anlayış vardır. Bağışıklık sisteminin ptogenezde önemli bir rol oynadığı, değişken ve uzun vadeli epileptojenik potansiyele sahip, akut semptomatik nöbetlere ve status epileptikusa (SE) yol açan iyi tanımlanmış otoimmün ensefalitler (OE) bildirilmiştir (Spatola M, Dalmau J. 2017). Bunlar, bir paraneoplastik sendromun parçası olabilen veya izole olarak ortaya çıkabilen antikor-pozitif ve antikor-negatif OE'leri içerir. Enflamatuar spektrumun diğer ucunda, SE ve antiepileptik

ilaçlara dirençli epilepsi (AİDE) ile başvuran hastaların serolojik, beyin omurilik sıvısı (BOS) veya histopatolojik testlerinde belirtilen, başlıca mikroglia, astrositler, nöronlar ve kan-beyin bariyerinin (BBB) endotelyal hücrelerini içeren daha ayrıntılı enflamasyon değişiklikleri yer alır. Burada neden-sonuç ilişkisi daha karmaşıktır (Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. 2019; akt. Tan, T. H., Perucca, P., O'Brien, T. J., Kwan, P., & Monif, M. (2021). Hayvan çalışmalarında, interlökin (IL)-1β ve yüksek mobilite grubu protein B1 (HMGB1) gibi AİDE'li hastalardan alınan beyin dokusu örneklerinde de yüksek olan proinflamatuar sitokinler, yalnızca nöbetler değil, aynı zamanda epileptogeneze ve nöbet kontrolünün kötüleşmesine de katkıda bulunuyor gibi görünmektedir (Van Vliet EA, Aronica E, Vezzani A, Ravizza T. 2018).

Nöbet riski, anti-lösinden zengin glioma inaktive 1 (LGI1), γ-aminobütirik asit A reseptörü (GABAAR) ve GABABR antikor aracılı OE'de en yüksektir ve anti-LGI1 OE''li hastaların yaklaşık %74-90'ında görülür (Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice- Gordon R, ve ark 2010). Anti- GABAAR OE ve anti- GABABR OE'si olanların >%90'ında nöbet gelişmektedir (Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, ve akr. 2014). SE'nin anti-LGI-1 antikor aracılı OE'nin %6-19'unda ve anti- GABABR OE'nin %20-64'ünde meydana geldiği tahmin edilmektedir (Yao L, Yue W, Xunyi W, Jianhong ve ark. 2019). Anti-N-metil-d-aspartat reseptörü (NMDAR) antikor aracılı OE'si olan bireylerin %80'e kadarı nöbetler ve %10'u SE ile birlikte bulunur. Paraneoplastik LE bağlamında nöbetler de yaygındır ve hastaların yaklaşık %40-60'ında görülmektedir (Tan, T. H., Perucca, 2021). SE ile başvuran hastalarda merkezi sinir sistemi (MSS) otoimmün hastalığı riski %2,5 civarındadır ve daha dirençli nöbetleri olan daha genç bir popülasyonda ortaya çıkma eğilimindedir (Spatola M, Novy J, Du Pasquier R, ve ark. 2015).

Birkaç çalışma, çeşitli serum ve BOS sitokinlerinin hastalık aktivitesi, prognoz ve tedaviye yanıt vermede biyolojik belirteçler olarak potansiyellerini incelemiştir. CXC motifli kemokin ligandı 13 (CXCL13) gibi B hücresi ile ilişkili kemokinlerin, anti-NMDAR ve anti-LGI1 OE, patojenik antikorlarla ilişkili olan hastaların BOS'unda yükseldiği bulunmuştur (Lin YT, Yang X, Lv JW, ve ark. 2019). Anti-NMDAR antikorunun aracılık ettiği OE'de, CXCL13 seviyeleri, hastalık başlangıcından 8 ay sonra daha zayıf fonksiyonel durum ile pozitif korelasyon göstermiş ve sonraki nükslerle tekrar artmıştır. Th17 ile ilişkili serum sitokinleri interlökin 17 ve IL-23'ün, hücre içi antijenleri ve sağlıklı kontrolleri olan ensefalite kıyasla anti-NMDAR ve anti-LGI1 OE'de daha yüksek olduğu bulunduğundan, Th17 hücrelerinin OE'de önemli bir patojenik rol oynayabileceği öngörülmüştür (Ulusoy C, Tuzun E, Kurtuncu M, Turkoglu R, Akman-Demir G, Eraksoy M. 2012).

Sistemik lupus eritamatozus (SLE), antifosfolipid sendromu, Çölyak hastalığı, Stiff person sendromu gibi otoimmun hastalıklarla epilepsi arasında ilişki olduğu bilinmektedir. (Bektaş, Ömer. 2013). Otoimmun hastalığı olanlarda genetik yatkınlıktan dolayı epilepsi olabileceğigibi, bu durum tesadüfi de olabilir. Bununla birlikte otoimmunitenin epilepsinin gelişimindeki rolü de dikkate alınmalıdır. SLE'li vakaların seyrinde 1/5 oranında epilepsi nobeti görülmektedir. Bunların ¼'ü sekonder metobolik nedenlere bağlıdır. Kalanlar ise hastalığın bir komponentidir. Hastalarda otoimmun aktivite kaybolduğunda epilepsi nöbetlerinin tekrarlama riski %1,3 oranından daha düşüktür. Bu sebepten dolayı nöbetlerin tedavisinde uzun süreli antikonvülzan kullanılması önerilmemektedir (Vincent A, Crino PB. 2011).

Son yıllarda epilepsi ve antikorlar arasındakı bağlılığı gösteren yayınların artması membran yüzey antijenlerine karşı gelişen antikorlarla ilişkilidir. Temporal lob epilepsilerine anti-Ma 1-2, anti-Hu, anti-NMDAR ve anti-VGKC kompleks intraselüller antikorların neden olduğu görülmektedir. Anti-VGKC antikor kompleksinin fasyobrakiyaldistonik kasilmalara da sebep olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların EEG incelemesinde frontotemporal bölgede epileptik aktivite görülmekte ve antiepileptiklere yanıt alınmaktadır. LE'in de temporal lob epilepsilerine neden olduğu saptanmıştır. Anti-GAD kronik fokal epilepsi hastalarında tanımlanmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucu nedeni bilinmeyen dirençli epilepsilerde, nedeni bilinmeyen status epileptikusta ve fokal epilepsilerde otoimmunitenin varliği %10-20 arasında görülmüştür (Irani SR, Bien CG, Lang B. 2011).

Bununla birlikte, epilepsinin kesin patojenik mekanizmaları bilinmemektedir ve artan nöronal uyarılabilirliği azaltmayı amaçlayan anti-epileptik ilaçlar, epilepsi hastalarının büyük bir kısmında (Lasoń, W., Chlebicka, M., & Rejdak, K. 2013) nöbetleri önlemede başarısız olmaktadır. Gliyal hücreler, özellikle astrositler ve mikroglia, epilepsi patofizyolojisinde artan nöronal uyarılabilirliğin başlıca katkıları olarak giderek daha fazla tanınmaktadır (Pfeffer, M. A., ve ark. 2021). Aynı zamanda, tekrarlayan nöbetlerin glial aktivasyonu tetiklediği ve glia kaynaklı proinflamatuar mediatörlerin salınmasına yol açtığı, kısır bir pozitif geri besleme döngüsü oluşturduğu ve epileptik nöbetlerin devamı için uygun bir mikro ortam oluşturduğu gösterilmiştir (Sanz, P., & Garcia-Gimeno, M. A. 2020).

Nöbet indüksiyonunda, nöroinflamasyonda ve nöronal disfonksiyonda glia kaynaklı aracıların yukarıda bahsedilen önemli katkısına dayanarak, glial hücrelerin EE sendromlarının patofizyolojisine katıldığını varsaymak mantıklıdır. Bununla birlikte, EE'de glial hücrelerin katılımı hakkında çok az şey bilinmektedir ve bu konudaki bilgimizin çoğu, idiyopatik WS ve

LGS hastalarının MSS'de gelişmiş glial aktivasyon gösteren immünohistokimya çalışmaları ile sınırlıdır (Hayashi M. 2001; Kawashima, T., ve ark. 1999).

2.3.1. TREM2

Fonksiyonel olarak TREM2 (miyeloid hücreler-2 üzerinde eksprese edilen tetikleyici reseptör), nörolojik ve psikiyatrik genetik hastalıkları etkileyen bir immünoglobulin reseptörüdür (Jin SC, Benitez BA, Karch CM, Cooper B, Skorupa T, Carrell D, ve ark. 2014). Beyinde, TREM2 ağırlıklı olarak mikrogliada ifade edilir. Hastalıkla ilişkili birkaç TREM2 varyantı, mikroglial fagositozu azaltarak, lipid algılamayı bozarak, lipoproteinlerin bağlanmasını önleyerek ve amiloid plaklarının korunmasını etkileyerek fonksiyon kaybına neden olur (Mazaheri, Fargol & Snaidero, Nicolas & Kleinberger ve ark 2017). TREM2'i etkileyen mutasyonların Alzheimer hastalığındaki patojenik rolü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Fu Y, Zhu H, Wu W, Xu J, Chen T, Xu B, ve ark. 2014).

Isı şoku proteini 60 (HSP60), apoptotik hücrelerin TREM2 aracılı fagositozunu aktive etmek için tanımlanan tek liganddır. TREM2 fagositik işlevi, iltihaplanma ile ilişkili değildir. Bunun yerine iltihabı bastırır ve doku onarımını destekler. Bu, multipl sklerozun hayvan modellerinden elde edilen kanıtlarla desteklenmiştir (Piccio L, Buonsanti C, Mariani M, Cella M, Gilfillan S, Cross AH ve ark 2007).

Beyin omurilik sıvısında miyeloid hücreler 2 (sTREM2) üzerinde eksprese edilen çözünür tetikleyici reseptör, çeşitli nörolojik bozukluklarda arttığı gözlenen mikroglial aktivasyon için bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (Dong, M. H., Zhou, L. Q., Tang, Y., Chen, M., Xiao, J., ve ark 2022).

2.3.2. RANKL

Nükleer faktör kappa-B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü, insanlarda *TNFSF11* geni tarafından kodlanan bir proteindir (Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, ve ark. 1997). RANKL-RANK sinyali, kemik patolojilerinde, kemik metastazında veya hormona bağlı meme kanserinde kritik bir rol oynar (Nagy, Vanja & Penninger, Josef 2015). RANKL'ın ayrıca, T yardımcı hücreler tarafından ifade edildiği ve dendritik hücre olgunlaşmasında yer aldığı düşünülen bağışıklık sisteminde bir işlevi vardır. Bir dendritik hücre hayatta kalma faktörüdür ve T hücresine bağlı bağışıklık tepkilerini düzenlemeye yardımcı olur (Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, ve ark. 1997).

RANKL/RANK sisteminin MSS'deki fizyolojik rolleri ve altında yatan moleküler mekanizmalar yakın zamanda aydınlatılmıştır. Son on yılda, birkaç çalışma, merkezi RANKL/RANK sisteminin vücut ısısını, beyin iskemisini, otoimmün ensefalopatiyi, beslenme davranışını ve enerji metabolizmasını düzenlemede önemli roller oynadığını göstermiştir (Hanada R. 2021).

2.3.3. HMGB1

High Mobility Group Box (HMGB) proteinleri, DNA hasar onarımı, nükleozom kayması, telomer homeostazı ve transkripsiyon gibi çoklu genomik süreçleri düzenleyen küçük mimari DNA bağlayıcı proteinlerdir. HMGB1 makrofaj, monosit ve dendritik hücreler tarafından salgılanır. Bunu yaparken hem normal hücresel işlevleri kontrol ederler hem de kanserler ve otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere sayısız hastalık durumunu etkilerler (Voong CK, Goodrich JA, Kugel JF. (2021). Bu proteinler ayrıca birçok hastalık durumunun patolojisinin arkasındaki moleküler mekanizmalara katkıda bulunur ve düzenleyici mekanizmalarını anlamayı özellikle önemli hale getirir. (Goodwin, G.H.; Sanders, C.; Johns, E.W. 1973).

Anti-inflamatuar etkileri olan bir mikroglial inhibitör olan inflachromene'nin (ICM) doğrudan bağlanma hedefinin HMGB proteinleri olduğu gösterilmiştir. HMGB2'nin ICM'nin keşfi ve ardından HMGB2'nin ICM'nin hedefi olarak tanımlanması yoluyla mikroglia aracılı nöroinflamasyonda kritik bir rolü olduğu bulunmuştur.

Enflamasyonun geç aracıları olarak önemli rolleri nedeniyle, HMGB'ler sepsis, kanser, artrit, hepatit ve pankreatit dahil olmak üzere diğer enflamatuvar durumlar ve ayrıca nöroinflamasyon için terapötik hedefler olarak artan bir ilgi görmektedir (Lee, S., Nam, Y., Koo, J. Y., Lim, D,ve ark. 2014).

2.3.4. S100-B

S100B, esas olarak astrositler tarafından ifade edilen kalsiyum bağlayıcı bir proteindir ve merkezi sinir sisteminin birçok bozukluğunda glial aktivasyon bir parametresi olarak kullanılır. Normal MSS gelişiminde ve yaralanma sonrası iyileşmede önemli roller oynar. S100B, dolaşım durması, felç ve travmatik beyin hasarı gibi beyin hasarının yararlı bir nörobiyokimyasal belirtecidir (Yardan, Turker & Erenler ve digerleri 2011).

Epileptik hastalarda veya epileptik nöbeti olan bebeklerde serum S100B düzeyinin anlamlı düzeyde arttığı ve bu durumun epileptik nöbetlerin klinik teşhisine yardımcı olduğu bulunmuştur (Steinhoff ve ark. 1999; Sendrowski ve ark. 2004; Kacinski ve ark., 2012). Serum

S100B, epilepsinin klinik teşhisi ve prognozu için yardımcı olan epilepsinin en değerli biyolojik belirtecidir.

Çalışmalar, S100B'nin negatif prediktif değerinin, geliştirilmiş MRG'ye eşdeğer olduğunu göstermiştir (Blyth ve ark., 2009). Minimal invaziv olmasının avantajları nedeniyle S100B, epilepsi gibi beyin hastalıklarının değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar ve erken teşhise, geri dönüşü olmayan hasar öncesi önemli tıbbi müdahaleye ve epilepsinin terapötik etkilerinin ve prognozunun değerlendirilmesine katkı sağlayabilir (Zongo ve ark. al., 2012).

Melittin tarafından S100B'nin düzenlenmesinin epilepsi tedavisi için potansiyele sahip olduğu öne sürülmektedir (Verma N, Karmakar M, Singh KP, Smita S 2013).

2.3.5. GFAP

Glial fibriler asidik protein (GFAP), insanlarda *GFAP* geni tarafından kodlanan bir proteindir. Gelişim sırasında astrositler ve ependimal hücreler de dahil olmak üzere merkezi sinir sisteminin çok sayıda hücre tipi tarafından ifade edilen bir tip III ara filament proteinidir (Roessmann U, Velasco ME ve digerleri. 1980). GFAP astrositopatisi, ilk kez 2016 yılında tanımlanan sinir sisteminin otoimmün bir hastalığıdır. GFAP otoantikoru, özellikle GFAP'a bağlanan IgG, GFAP astrositopatisi olan hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumunda bildirilmiştir. BOS'taki GFAP antikorunun pozitif prediktif değeri serumdakinden daha yüksektir (Shan F, Long Y, Qiu W. 2018)

GFAP ile doğrudan ilişkili başka bir durum, nadir görülen bir genetik bozukluk olan Alexander hastalığıdır. Belirtileri arasında zihinsel ve fiziksel gerilik, bunama, megalensefali, spastisite (kolların ve/veya bacakların sertliği) ve nöbetler yer alır (Hagemann TL, Connor JX, Messing A 2006).

GFAP otoimmünitesi nadir değildir. Klinik spektrum meningoensefalit, miyelit, hareket bozuklukları, epilepsi ve serebellar ataksiyi kapsamaktadır. Nörolojik ve sistemik otoimmünite nispeten yaygındır. Bu hastalıkta immünoterapinin faydalı olduğu olgular bildirilmiştir (Iorio, R., Damato, V., Evoli, A., ve ark. 2018).

2.3.6. CHI3L1

YKL-40 olarak da bilinen Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1), insanlarda *CHI3L1* geni tarafından kodlanan yaklaşık 40 kDa büyüklüğünde salgılanan bir glikoproteindir (Rehli M, Krause SW, Andreesen R 1997).

Glikosil hidrolaz ailesinin bir üyesi olan CHI3L1 veya YKL-40, esas olarak makrofajlar, nötrofiller, sinovial ve malin hücreler tarafından üretilir. Romatoid artrit, astım, inflamatuar bağırsak hastalığı ve sistemik skleroz gibi hücre dışı matriksin yüksek oranda yeniden şekillenmesine sahip akut ve kronik inflamatuar hastalıklarda YKL-40'ın arttığı bulunmuştur (Johansen, 2006). Amyotrofik lateral skleroz, inme, multipl skleroz ve diğer nörolojik bozukluklar gibi birçok MSS hastalığında beyin omurilik sıvısı (BOS) YKL-40 seviyeleri yükselmiştir (Hjalmarsson ve ark., 2014; Martinez ve diğerleri, 2015). YKL-40'ın şu ana kadarki fizyolojik rolü henüz net değildir; bununla birlikte, doku yeniden şekillenmesi sürecinde iltihaplanmaya dahil olabileceği tahmin edilmektedir. Son yıllarda, YKL-40 potansiyel bir inflamasyon biyobelirteç olarak kabul edilmiştir, ancak epilepsideki değeri tanımlanmamıştır (Zhang H, Tan JZ, Luo J, Wang W. 2019).

2.3.7. CXCL-13

Kemokin ligandı 13 (CXCL13), insanlarda *CXCL13* geni tarafından kodlanan bir protein ligandıdır (Legler DF, Loetscher M, ve digerleri 1998). CXCL13, yapısal olarak lenfoid organlarda eksprese edilen ve lenfositlerin alınması ve bölümlere ayrılması için çok önemli homeostatik bir kemokindir (Yoshie O, Imai T, Nomiyama H. 1997).

Bir çalışmada, erken evre anti-NMDAR ensefaliti olan hastaların % 70'inin, intratekal NMDAR-antikor sentezi ile ilişkili olan yüksek BOS CXCL13 konsantrasyonuna sahip olduğu tespit edilmiştir. CXCL13'ün uzun süreli veya ikincil yükselmesi, tedaviye sınırlı yanıt ve nükslerle ilişkilendirilmektedir. CXCL13, anti-NMDAR ensefalitinde tedavi yanıtının ve sonucunun potansiyel olarak yararlı bir biyolojik belirteci olarak görünmektedir (Leypoldt, F., Höftberger, R., Titulaer, M. J., ve akr 2015).

CXCL13, multipl skleroz ve nöromiyelitis optika gibi otoimmün hastalıklarda hafif yükselmiş bulunan B hücresini çeken bir kemokindir (Zhong X, Wang H, Dai Y, ve ark. 2011)

BOS'ta kemokin CXCL13'ün yükselmesi sıklıkla aktif ve akut CNS inflamatuar süreçleri sırasında meydana gelir ve muhtemelen B hücresi ile ilişkili immün aktivasyon ile ilişkilidir. CXCL13 ayrıca MSS inflamasyonunda ortaya çıkar ve Lyme, nöroborreliosisis, MSS lenfoması ve multipl skleroz (MS) için biyobelirteç araştırmalarının odak noktasıdır (Irani DN. 2016).

2.3.8. sIL-2R

İnterlökin-2 reseptörü (IL-2R), IL-2 adı verilen bir sitokine bağlanmış olan ve yanıt veren, lenfositler gibi belirli bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde gözükmekte olan heterotrimerik bir proteindir. IL-2R, IL-2Ra (CD25), IL-2Rβ (CD122) ve ortak gama zinciri veya γc (CD132)

olmak üzere üç alt birimden oluşmaktadır. Hem T-efektör (Teff) hem de T-düzenleyici (Treg) hücreler, biyolojik tepkilerinin önemli yönleri için IL-2R sinyalini kullanır (Malek TR. 2008).

İnterlökin (IL)-2 – IL-2 reseptörü (IL-2R) yolu bağışıklıkta önemlidir, ancak aynı zamanda kendi kendine toleransın korunmasında da rol oynamaktadır. Artan çözünür (s)IL-2R seviyeleri, immun-aracılı hastalıkları izlemek için kullanılabilecek mevcut bir bağışıklık tepkisinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Özellikle hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) ve T hücreli lenfoma gibi hastalıklarının yüksek seviyelerine rastlanır ve tanı ve prognoz açısından önemlidir (M. Lin, S. Park, A. Hayden, D ve ark 2017). Diğer hastalıklar için, özellikle sarkoidoz gibi granülomatöz hastalıklar için, sIL-2R hastalık aktivitesinin izlenmesi için bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilir (M.C. Schimmelpennink, M. Quanjel, A.D. Vorselaar, I ve ark 2020).

Otoimmün hastalıkların spektrumunda sIL-2R ölçümleri hakkında birçok araştırma olmasına rağmen, çoğu çalışma nispeten küçüktür. Ancak genel olarak, otoimmün hastalıkları olan hastalarda artan sIL-2R seviyelerinin T hücre aktivitesini yansıttığı kabul edilir (Damoiseaux, Jan. (2020).

2.3.9. sCD-163

CD163 (Cluster of Differentiation 163) insanlarda *CD163* geni tarafından kodlanan makrofaj spesifik proteindir (Etzerodt A, Moestrup SK. 2013). İlk olarak 1987 yılında tanımlanmış olup, son zamanlarda hemoglobinin endositozuna aracılık eden, hemoglobin için bir temizleyici reseptörü olarak karakterize edilmiştir (Kristiansen M, Graversen JH, ve digerleri 2001).

Normal plazmada çözünür bir CD163 formu bulunur ve akut ve kronik inflamasyonlar dahil makrofaj aktivitesi ile ilgili hastalıklarda artmış sCD163 plazma konsantrasyonu görülür (Moller HJ. 2012). Çözünür CD163, tüm CD163'ün en az %94'ünü kapsayan homojen bir proteindir (Møller HJ. Nielsen MJ. Maniecki MB. Ve ark 2010). Hemofagositoz ve makrofaj aktivasyon sendromunda yüksek anlamlı sCD163 seviyesi, çözünür CD163'ün tanı kriterlerinden biri olarak dahil edilmesi önerisine neden olmuştur (Etzerodt, A., & Moestrup, S. K. 2013).

sCD163, karaciğer sirozu, tip 2 diyabet, makrofaj aktivasyon sendromu, Gaucher hastalığı, sepsis, subaraknoid kanamadan sonra, HIV enfeksiyonu, romatoid artrit ve Hodgkin Lenfoma dahil olmak üzere çok çeşitli inflamatuar hastalıklarda artabilir. (Jones K, Vari F,

Keane C, ve digerleri 2013) Sonuç olarak, çözünür CD163, artan makrofaj aktivitesi ile bir dizi hastalıkta özellikle enflamatuar hastalıklarda artar.

2.4. EE'lerde otoimmunitenin olası rolü:

Çocukluk çağı epileptik ensefalopatileri, pediatrik nörologlar için tedavi edilmesi en zor olan nöbet bozuklukları arasındadır.

Epileptik ensefalopatiler, her yaşta görülebilen fakat çoğunlukla süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde başlayan, epileptik aktivite ile ilişkili olarak kognitif ve nörolojik fonksiyonların kötüleştiği durumlara verilen isimdir (Dulac O, 2001; Berg AT, 2010).

Pediatrik otoimmün epileptik ensefalopatiler ağırlıklı olarak, örneğin NMDA reseptör antikorları gibi nöronal proteinlerin yüzeyine karşı otoantikorların varlığı ile karakterize edilir. Ancak hücre dışı yüzey antikorlarına sahip hastalıkları da içerir (örneğin, anti-Hu, glutamik-asit dekarboksilaz antikorları). Belirgin klinik ve para-klinik özelliklere sahip bazı durumlarda, bir antikor varlığı olmadan bir otoimmün epileptik ensefalopati teşhis edilebilir (Wright S, Vincent A. 2017).

Çocuklarda otoimmun epilepsiden klinik olarak şüphelenilmesi gereken durum farklı olduğu için otoimmun epilepsi tanımı için gereken kriterler aşağıdakı şekilde sınıflandırılmıştır **(Tablo 4)** (Suleiman J, Dale RC.2015).

Klinik özellikler	Görüntüleme ve diğer araştırmalar	Tedaviye yanıtı
Fokal nöbetler, özellikle fokal motor ve fokal bilişsel, sekonder jeneralize nöbetler	Enflamasyonu düşündüren pozitif BOS bulguları (pleositoz, yüksek protein, oligoklonal bantlar)	Geleneksel antiepileptik ilaçlara direnç
Nöbet kümeleri: status epileptikus	Medial temporal yapılarda, kortikal veya subkortikal alanlarda, ayrıca serebellum ve bazal ganglionlarda yüksek T2 veya FLAIR sinyalinin inflamatuar MRG değişiklikleri	
Nedeni bilinmeyen nöbetler ve epilepsi		
Refrakter nöbetler	Yavaşlama ve/veya epileptiform aktivite dahil, özellikle temporal lobları içeren fokal (veya multifokal) elektrografik değişiklikler	İmmünoterapiye yanıt (steroidler, immünoglobulin ve immünosupresif ajanlar dahil)
İlişkili özellikler: ensefalopati, hareket bozuklukları, nöropsikiyatrik semptomlar, bilişsel veya hafıza bozukluğu	Biyopside inflamasyonla uyumlu histopatolojik bulgular (lenfositik infiltratlar gibi)	
Diğer otoimmün hastalıkların öyküsü (kişisel veya ailevi)	Pozitif hücre yüzeyi nöronal otoantikorları (serum veya BOS)	

Tablo 4. *Nöbet geçiren hastalarda otoimmün ensefaliti düşündüren klinik ve diğer özellikler (Suleiman J, Dale RC, 2015).*

EE'de ACTH veya kortikosteroidlerin ana endikasyonu West sendromunun tedavisindedir, ancak bu tedavi Landau-Kleffner sendromunda, ESES ve daha az yaygın olarak diğer epileptik ensefalopatilerde de kullanılmıştır. Yakın tarihli araştırmalarda, epileptik spazmları olan çocuklarda steroid ve ACTH kullanımına ilişkin kanıtlar özetlemiştir (Mackay MT, Weiss SK, ms-Webber T, ve ark. 2004).

Antikonvulzan ilaçlara dirençli çocukluk çağı epileptik ensefalopatilerinin, özellikle de West ve Lennox-Gastaut sendromunun tedavisinde kortikosteroidlerin ve ACTH'ın antikonvülzan etkisi bağışıklık sistemi ve inflamasyonun rolünün araştırılmasına neden olmuştur (Wirrel, 2005).

WS'li olgularda yapılan çalışmalarda immunoglobulin düzeyinde değişiklik, hücresel bağışıklığın zayıflaması, bağışıklık hücrelerini uyaran T-lenfositlerin düzeyinde düşüşün olması saptanmıştır. (Montelli TC, 2003) Ancak WS'nin tedavisinde altın standart ACTH kullanımıdır.

Epileptik spazmlı bir olguda VGKC-kompleks antikor yüksekliği tespit edilmiştir. Bu kompleks aynı zamanda LE ve status epileptikus ile prezente olan ensefalitle ilişkilidir. Antikorların VGKC kompleksinin bazı proteinlerine bağlandığı ve her proteine karşı antikorların farklı sendromlara sebep olduğu görülmüştür (Suleiman J, 2011).

Sonuç olarak; EE, içinde farklı sendromları barındıran çok heterojen bir gruptur. Etyolojisi tam olarak aydınlatilemayan büyük grupta, bir yandan genetik incelemeler devam ederken, diğer yandan bazı durumlarda immün tedavilere yanıtın olması dikkate alındığında otoimmün etiyolojinin araştırılması mantıklı görünmektedir (Pınar T. 2019).

Nedeni belirlenemeyen etiyoloji ile ilişkili çok sayıda vaka tanımlanmış olmasına ve bunlardan bazı yayınlarda bahsedilmesine rağmen, aynı hasta grubunda olası glial aktivite faktörlerinin biyobelirteç olarak detaylı inceleyen bir çalışma henüz yoktur.

III. HASTALAR VE YÖNTEMLER

3.1. Olguların seçimi

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve takip edilen, 2017 yılında yayınlanan Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) sınıflamasına göre klinik ve elektroensefalografik özellikleriyle, EE tanısı almış 0- 18 yaş arası, dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygunluğuna göre 18 idiyopatik WS hastası, 13 idiyopatik LGS hastası olmakla toplam 31 hasta ve 31 yaş/cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol dahil edildi **(Tablo 5, 6)**. Çalışmaya, İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu onayı ile 2020 yılında başlanmıştır **(EK-1)**. Olgular ve ebeveynleri sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş, ebeveynlerinin onayları alınarak, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu **(EK-2)** imzalatıldıktan sonra araştırmaya dahil edilmişlerdir. EE, altta yatan etiyolojinin ötesinde epileptik aktivitenin neden olduğu bilişsel, duyusal ve/veya motor işlevlerde bozulma olarak tanımlanmıştır. (Dulac O, 2001). EE grubuna WS ve LGS dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların serum örneklerinde ELISA yöntemi ile TREM2, RANKL, HMGB1, S100-B, GFAP, CHI3L1, CXCL-13, sIL-2R, sCD-163 seviyelerini ölçtük.

- West sendromu tanı triadını (EEG'de hipsaritmi, epileptik spazm, motor ve mental gerilik) ya da Lennox-Gastaut sendromu tanı kriterlerini karşılayan
- 0-18 yaş aralığında
- Kranyal MRG'si normal
- Metabolik taramaları normal
- Genetik taramaları normal

***Tablo 5**. Olguların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri*

- Eşlik eden nörolojik ve/veya immunolojik hastalık
- Eşlik eden metabolik hastalık
- Eşlik eden enfeksiyon ve/veya ateşli hastalık
- Epileptik ensefalopati ile giden nörokütane hastalıklardan birinin olması (Tüberoskleroz gibi)
- Hipoksik iskemik ensefalopati, kortikal displazi, diğer nöronal migrasyon defektleri, kafa/doğum travması, intraserebral kanama, intrakraniyal tümör, arteriyo-venöz malformasyon gibi kranyal MRG bulgularının olması
- Örnek alımı sırasında veya 3 ay öncesi- sonrasında ACTH ya da diğer immun tedavileri almıyor olmak

***Tablo 6**. Olguların Araştırmadan Dışlanma Kriterleri*

3.2. Hasta grubu ve özellikleri:

3.2.1. Tanılara göre gruplandırma:

Mytinger R. John (Mytinger J. R. 2021) tanımlamasına göre West Sendromu için mevcut tanı kriterleri aşağıdakilerdir:

1. İnfantil dönemde ortaya çıkan tipik epileptik spazmlar,
2. EEG'de hipsaritmi paterni ve ya modifiye hipsaritmi paterni,
3. Psikomotor gelişimde yavaşlama veya gerileme.

Lennox-Gastaut Sendromu için tanı kriterleri bu şekilde tanımlanmıştır:

1. Çoklu nöbet tipleri: tonik nöbetler, atipik absanslar, tonik ve atonik düşme atakları, nonkonvülsif status epileptikus,
2. Kognitif bozulma: entelektüel yavaşlama veya gerileme, davranış sorunları,

3. Anormal EEG: İnteriktal yavaş-diken dalgalar (<3 Hz), esas olarak non REM uyku sırasında olan paroksismal hızlı ritimler (10-20 Hz). (Bourgeois, B. F., Douglass, L. M., & Sankar, R. 2014).

Kliniğimizde takip edilen 0 ay-18 yaş arası, LGS ve WS için geçerli olan ve bu kriterlere uyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2.2. Demografik, klinik, laboratuar ve görüntüleme bulguları:

Tüm hastalarda epilepsi başlangıç yaşı, nöbet tipleri, sıklığı, ateşli nöbet varlığı, sistemik ve nörolojik bulgular, MRG veya bilgisayarlı tomografiyi (BT) içeren kraniyal görüntüleme bulguları, komorbid durumları, kullandıkları ilaçlar ve interiktal ve iktal EEG'leri ayrıntılı olarak yapılandırılmış bir form ile incelendi (**Ek-3**).

WS'ye neden olduğu belirlenen piridoksin eksikliği, biyotidinaz eksikliği, glikozilasyon kusurları, fenilketonüri, organik asidüri ve aminoasidüriler, mitokondriyal hastalıklar, peroksizomal ve lizozomal hastalıklar, TORCH enfeksiyonlarından herhangi birisinin tanısını almış hastalar çalışmadan çıkarıldı. Tüberoskleroz tanısı alan ve WS veya LGS kriterlerini karşılayan hastalar da çalışmaya alınmadı.

Hipoksik iskemik ensefalopati, kortikal displazi, diğer nöronal migrasyon defektleri, kafa/doğum travması, intraserebral kanama, intrakraniyal tümör, arteriyo-venöz malformasyon gibi kesin nedenlere dayalı MRG verilerinin desteğiyle etiyolojisi semptomatik saptanan ve EE tanısı alan 75 EE hastasında antikor taraması yapılmadı. Sadece hafif periventriküler lökomalazisi olan hastalar dışlanmadı. Ayrıca sadece antikor taraması için 31 kişilik sağlıklı bir kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

Genetik, metabolik incelemeleri ve kranyal görüntülemeleri normal olan idiyopatik epileptik ensefalopati tanılı 31 hasta çalışmaya alındı ve detaylı nörolojik muayeneleri yapıldı.

3.2.3. Prognoz Tayini:

Tüm hastaların, cinsiyet, yaş, nörolojik muayene bulguları ve yaşlarına uygun (Denver, Alexander) nöropsikolojik test sonuçlarına göre mental retardasyon ağırlık dereceleri ve prognozları belirlendi.

Prognoz belirlenirken temel alınan testler aşağıdaki gibidir:

GMFCS: Gross Motor Function Classification System

MACS: Manual Ability Classification System

CFCS: Communication Function Classification System (Hidecker MJ, 2011).

Hastalar bu değerlendirmelere göre;

Seviye I – II: iyi prognoz

Seviye III: orta prognoz

Seviye IV- V: kötü prognoz olarak sınıflandırıldı.

3.3. EEG ve değerlendirilen parametreler:

EEG incelemesi yapılırken ayrıntılı olarak değerlendirilen bulgular aşağıdaki gibidir.

3.3.1. Temel Aktivite

Temel aktivite ≤3-4 Hz olduğunda bozuk, 5-7 Hz olduğunda hafif bozuk, 8-12 Hz olduğunda normal olarak değerlendirildi.

3.3.2. Hipsaritminin Varlığı

Yüksek voltajlı (> 300 µV) multifokal dikenlerle birlikte, disorganize kaotik bir zemin aktivitesinin varlığı hisparitmi olarak kabul edildi.

3.3.3. Burst-supresyon Paterninin Varlığı

1-3 saniye süreli, orta ve yüksek amplitüd (150-300 µV patlamaları) ile bunları izleyen 3-5 saniye süreli supresyon paternlerinin varlığı belirlendi.

3.3.4. Yavaş ve multi diken-dalga aktivitesi:

LGS'ye özgü, atipik absans nöbetlerinin göstergesi olan yavaş (<2.5 Hz) diken- dalga deşarjları ve miyoklonik nöbetlerin göstergesi olan multidiken dalga aktivitesi varsa tespit edildi.

3.4. Laboratuar yöntemi

İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu çalışmayı onayladı ve tüm katılımcıların venöz kan örneği, kendilerinden veya yasal vasilerinden bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra alındı.

Hasta kan örnekleri alındıktan sonra serumlar ayrıştırılarak, değerlendirme zamanına kadar laboratuvarımızda -80 °C'de dondurulmuş halde muhafaza edildi. Tüm serum örneklerinde TREM2, RANKL, HMGB1, S100-B, GFAP, CHI3L1, CXCL-13, sIL-2R, sCD-163 serum seviyeleri immünohistokimyasal analiz veya ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Örnek toplama sürecinde İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na gelen hastalardan WEST sendromu ve LGS tanısı alan gönüllülerden

mor kapaklı bir tüp ve sarı kapaklı bir tüp kan örnekleri alındı. Ayrıca sağlıklı gönüllülerden alınan venöz kan örnekleri kontrol grubu olarak kullanıldı. Sonrasında gönüllülerden alınan örneklere İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı'nda yapılacak işlem ve yöntemler aşağıda sıralanmıştır:

3.2.3.1. Serum Ayrılması

WEST sendromlu ve LGS'li hastaların ve sağlıklı donörlerin 10 ml periferik kanı alındı ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum fazı 1,5 ml'lik tüplere porsiyonlanmıştır. Örnekler analiz edilinceye kadar -80 °C'de saklanmıştır.

3.2.3.2. Serum Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Ölçümü

Seçilen parametreler için kullanılan ELISA kitleri ve özellikleri şöyledir:

TREM-2: CUSABIO, CSB-EL024405HU Houston / Amerika Birleşik Devletleri, Hassasiyet: 0.078 ng/mL

RANKL: Elabscience, E-EL-H5813 Houston / Texas / Amerika Birleşik Devletleri, Hassasiyet: 9,38 pg/mL

HMGB1: Elabscience, E-EL-H1554 Houston / Texas / Amerika Birleşik Devletleri, Hassasiyet: 18,75 pg/mL

S100-B: CUSABIO, CSB-E08065h Houston / Amerika Birleşik Devletleri, Hassasiyet: 19,5 pg/mL

GFAP: Elabscience, E-EL-H6093 Houston / Texas / Amerika Birleşik Devletleri, Hassasiyet: 9,38 pg/mL

CHI3L1/YKL-40: R&D SYSTEMS a biotechne brand, DC3L10 Minneapolis / USA, Hassasiyet: 3,55 pg/mL

CXCL-13/BLC/BCA-1: R&D SYSTEMS a biotechne brand, DCX130 Minneapolis / USA, Hassasiyet: 1,64 pg/mL

IL-2R: Thermo Fisher Scientific, Invitrogen, BMS212INST Vienna / Austria, Hassasiyet: 0.21 ng/mL

sCD-163: Elabscience, E-EL-H0036 Houston / Texas / Amerika Birleşik Devletleri, Hassasiyet: 0.94 ng/mL

Genel olarak ELISA çalışma planında şu basamaklar uygulanmıştır:

1. Reaktifler, örnekler ve standartlar kitte belirtilen şekilde kullanıma hazırlanmıştır.
2. Hazırlandıktan sonra plate dizaynına göre kitte belirtilen miktarlarda 96 kuyucuklu spesifik antijen ile kaplı plaklara protokole uygun şekilde (standart-50 mikrolitre ve örnekler-50 mikrolitre) eklenmiştir.
3. Belirtilen süre ve şartlar altında plate inkübasyona bırakılmıştır.
4. İnkübasyon süresi içinde "Wash Buffer" kullanıma hazır hale getirilmiş ve protokolde belirtilen miktar ve tekrar sayısına göre inkübasyon sonrası kuyucuklar boşaltılarak "Wash Buffer" ile yıkanmıştır.
5. Konjugat, belirtilen düzeyde dilüe edilip kuyucuklara eklenmiştir. Aynı şekilde plate, inkübasyona bırakılmış ve inkübasyon sonrası yıkama işlemi yapılmıştır.
6. Kromojen solüsyonları kuyucuklara kitte belirtilen miktarlarda eklenerek inkübasyona alınmış ve inkübasyon süresince renk değişimleri takip edilmiştir.
7. Yaklaşık 15 dakika (özellikle standartların bulunduğu kuyulardaki renk değişimi olunca) 50 mikrolitre stop solüsyonu konularak etkileşim durdurulmuş ve 10 dk içinde kitin belirttiği "Optik Densite (OD)" değerinde (450 nm) kuyucukların okuması Elisa Reader spektrofotometre cihazında gerçekleştirilmiştir. Okumalar oluşturulacak eğriye göre pg/ml cinsinden değerlendirilmiştir.

3.5. İstatistik Yöntemleri

Fisher exact test, ki kare testi ve bağımsız örnekli t-testi kullanıldı. Veri girişlerinde SPSS 15 programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Bağımsız değişkenleri değerlendirirken iki örnek t testi veya non-parametrik Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrik olmayan değişkenler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. İki gruplu karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmaları için, Dunn'ın post-hoc analizi ile birlikte parametrik olmayan Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Korelasyon istatistikleri Spearman testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık, p-değerinin 0,05'ten küçük olması olarak tanımlandı.

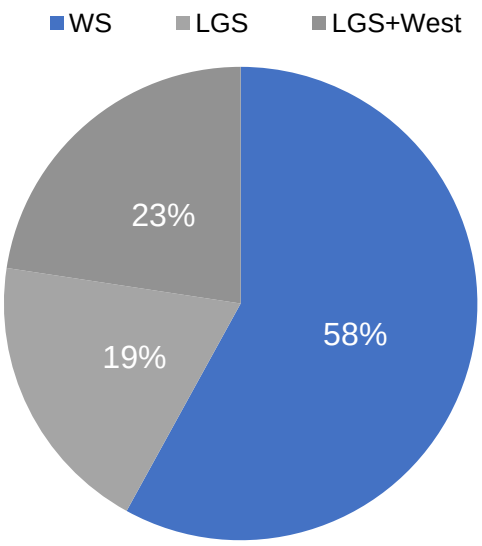
IV. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik özellikleri

Çalışma 31 kişiden oluşan kontrol grubu ve 31 kişiden oluşan hasta grubu üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya alınan 31 hastadan 14'i kız, 17'si erkekti. Kız hastaların ortalama yaşı 8,16 (±5,91) ve erkek hastaların ortalama yaşı 8,1 (±5,83)'di. Tüm hastaların yaş ortalaması ise 8,37 (±5,78)'di. Hastalar, klinik ve EEG bulgularına göre 18'i WS, 13'ü LGS olmak üzere gruplara ayrıldı ve önce klinik özellikleri tespit edildi. Ayrıca LGS hastalarıda kendi aralarında WS+LGS (n=7) (WS ile takip edilirken LGS'ye dönüşmüş hasta grubu) ve sadece LGS (n=6) hastalarından oluşuyordu. **(Tablo 7, Şekil 3).**

Hasta Grubu	Sayı	Cinsiyet	Ortalama yaş
WS	18	6K, 12E	5.06 (±3.97)
LGS	13	8K, 5E	13 (±4.6)
Sağlıklı	31	11K, 20E	9,13 (±4.66)

***Tablo 7**. Hasta gruplarına göre hastaların sayı, cinsiyet ve ortalama yaş dağılımı.*



***Şekil 3:** Çalışmaya dahil edilen hastalarda sendromlarına göre dağılımı.*

Hastaların nöbet başlangıç yaşı ve hastalık süresi değerlendirildiğinde, LGS hastaları WS hastalarından anlamlı olarak daha yaşlıydı ($p<0,001$) ve hastalık süresi anlamlı olarak daha uzundu ($p<0,001$) **(Tablo 8)**.

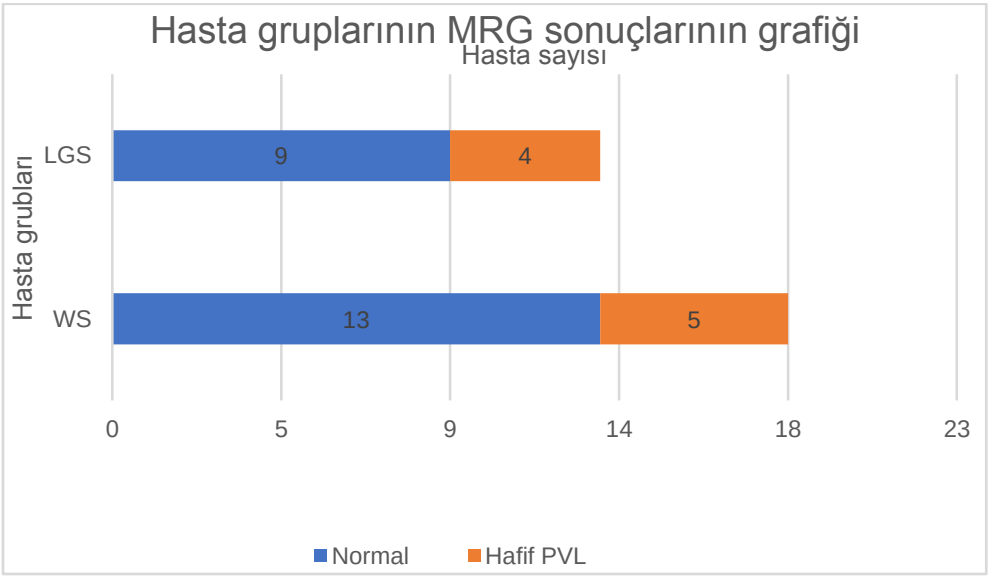
	WS	**LGS**
Yaş (yıl)	5,1 ±3,9	13,0 ±4,6
Epilepsi süresi (yıl)	4,8± 4	11,8 ±4,45
Nöbet başlangıç yaşı (ay)	4,1 ± 2,3	4,96 ±2,9

Tablo 8. *Hasta gruplarına göre epilepsi süresi ve nöbet başlangıc yaşı ortalaması.*

WS ve LGS grubları olmakla epilepsili hastalarda MRG bulgularının nasıl olduğu kayda alındı. Büyük çoğunlukla EE hastalarının MRG bulguları normal olmuştur. MRG bulgusu hafif PVL (Periventriküler lökomalazi) olan hastalardan 5 hasta (%28) WS grubundan, 4 hastaysa (%31) LGS grubundan olmuştur **(Tablo 9, Şekil 4).**

Hasta grubu	**Normal**	**Hafif PVL**
WS	13/18 (72%)	5 /18(%28)
LGS	9/13 (%69)	4/13 (%31)

Tablo 9. *Hasta gruplarına göre MRG sonuçlarının dağılımı.*

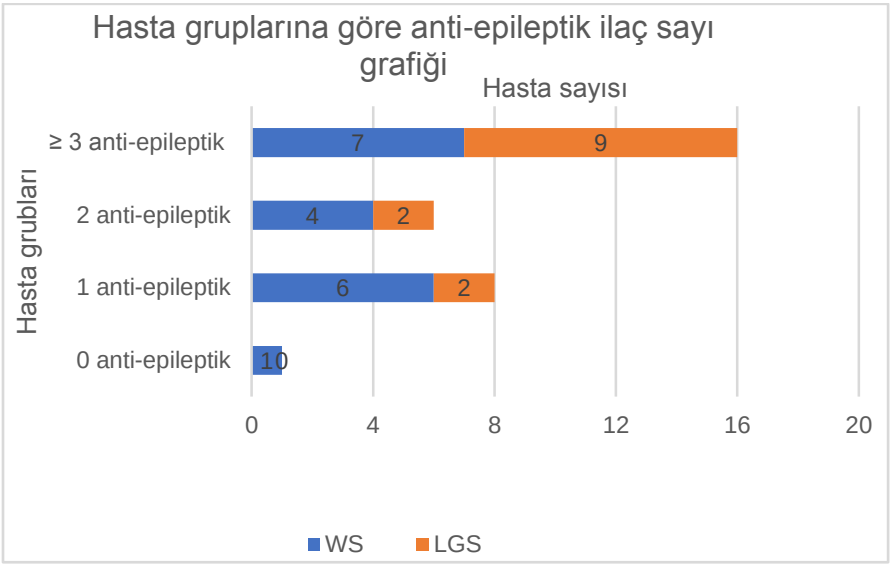


Şekil 4: *Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplarla göre MRG sonuçları.*

Hastalar kullandıkları anti-epileptik ilaç sayısına göre değerlendirildiğinde 31 hastanın 16'si (%51.6) üç veya daha fazla, 6'ı (%19.4) iki ve 8'i (25.8) bir anti-epileptik ilaç kullanmaktaydı. Bir (%3.2) hasta ilaç kullanmıyordu **(Tablo 10, Şekil 5).** Kullanılan ilaçlar valproik asit, levetirasetam, topiramat, lamotrijin, klonazepam, felbamat, pregabalin, vigabatrin, karbamazepin, klobazam, rufinamid, zonisamid, fenobarbital, pirimidon ve etosüksimidi içermekteydi.

Hasta grubu	**0 anti-epileptik**	**1 anti-epileptik**	**2 anti-epileptik**	**≥ 3 anti-epileptik**
WS	1/18 (%6)	6 /18(%33)	4 /18(%22)	7 /18(%39)
LGS	0/13 (%0)	2/13 (%15)	2 /13(%15)	9/13 (%70)

Tablo 10*. Anti-epileptik ilaç sayısına göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri.*

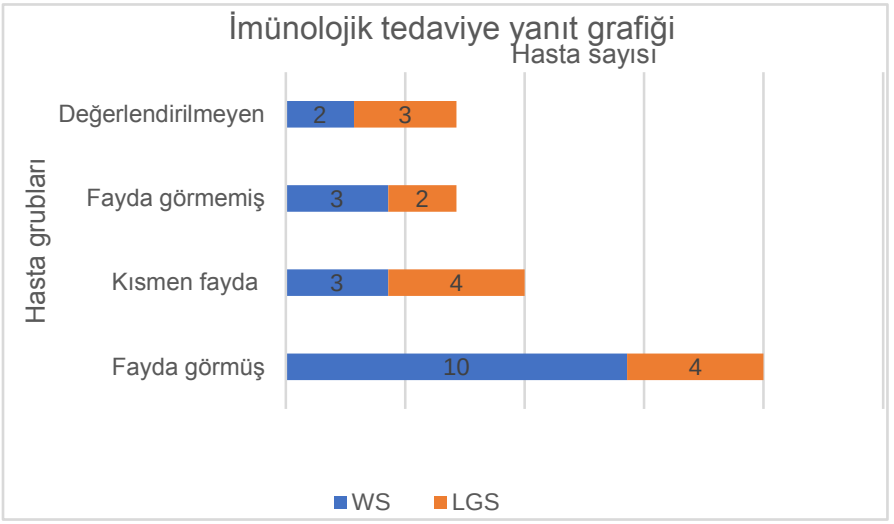


Şekil 5: *Anti-epileptik ilaç sayısına göre hasta gruplarının grafiği.*

Hastalar immünolojik tedavileri, immünolojik tedaviden yararlanma oranları, aynı zamanda mevcut olan immünolojik hastalık durumlarına göre değerlendirildiğinde, 31 hastadan 26'sı immünolojik tedavi almıştı ve tümü ACTH tedavisinden oluşuyordu. Çalışma grubunda ACTH dışında steroid ve IVIG gibi başka immünolojik tedaviler alan hasta yoktu. Tedavi yanıtı, nöbetler tamamen durduğunda 'yararlı', nöbetler %50 veya daha fazla azaldığında 'kısmen faydalı' ve nöbetler %50'den az azaldıysa veya değişmediyse 'yararlı değil' olarak değerlendirildi. ACTH kursu alan 26 hastanın 14'ü fayda gördü, 7'si kısmen fayda gördü ve 5'i tedaviye yanıt vermedi. Tedaviden fayda gören ve kısmen fayda gören hastaların 13'ü WS grubunda, 8'i LGS grubundaydı. Tedaviye yanıtsız hastaların 2'si LGS, 3'ü WS grupundaydı **(Tablo 11, Şekil 6).**

Hasta grubu	**İmmunolojik tedavi almış olan hasta oranları**	**İmmunolojik tedaviye fayda görmüş**	**İmmunolojik tedaviye kısmen fayda görmüş**	**İmmunolojik tedaviden fayda görmeyen**
WS	16/18 (% 89)	10/18 (%56)	3/18 (%17)	3/18 (%17)
LGS	10/13 (%77)	4/13 (%31)	4/13 (%31)	2/13 (%15)

Tablo 11. *Hasta gruplarında immünolojik tedaviye hastaların verdiyi yanıtlara göre sayı ve oranların degerlendirilmesi.*

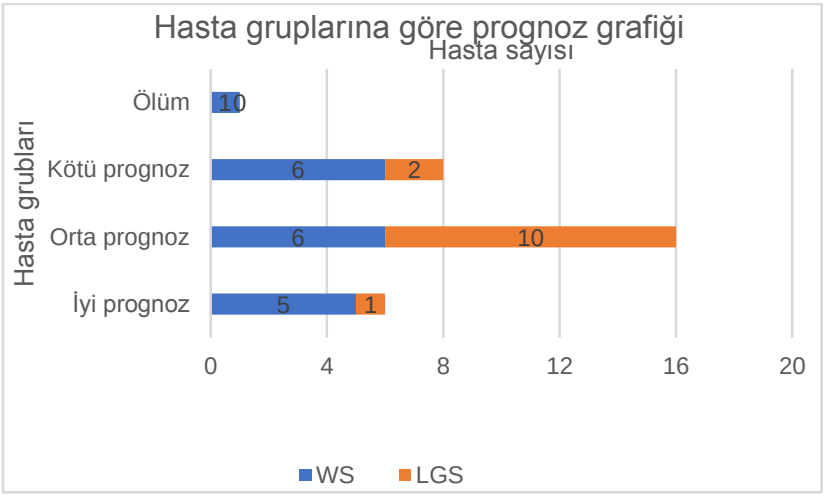


Şekil 6: *WS ve LGS grubunda immünolojik tedaviye yanıt grafiği.*

Tüm hastaların, GMFCS, MACS ve CFCS sonuçlarına göre prognozları belirlendi. Ölmüş olan bir hasta WS grupundan olan erkek çocuğuydu. Tüm hastalardan 8 kişide kötü prognoz kaydedilmiş, ağırlıklı (%83) WS grup hastalar olmakla toplam 6 hastada iyi prognoz gözlemlenmiştir **(Tablo 12, Şekil 7)**

Hasta grubu	**İyi prognoz**	**Orta prognoz**	**Kötü prognoz**	**Ölüm**
WS	5/18 (% 28)	6/18 (% 33)	6/18 (% 33)	1/18 (% 6)
LGS	1/13 (% 8)	10/13 (% 77)	2/13 (% 15)	0/13 (%0)

Tablo 12. *Prognoz analizi sonuçlarına göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri.*



Şekil 7: *WS ve LGS hasta grupunda prognoz analizine göre hasta sayısı.*

Tüm hastalar nörolojik muayene ve nöropsikolojik test sonuçlarına göre sınıflandırıldı. WS grubuna dahil olan hastaların yüzde 50'de ağır MR sonuçları görülmüştür. **(Tablo 13).** LGS grubunda ait hastaların da %77'de orta ve ağır MR sonucuna raslanmıştır.

Hasta grubu	**Hafif MR**	**Orta MR**	**Ağır MR**
WS	5/18 (% 28)	4 /18 (% 22)	9/18 (% 50)
LGS	3 /13(% 23)	4/13 (% 31)	6/13 (% 46)

Tablo 13. *Mental retardasyon derecelerine göre gruplarda hasta sayı ve yüzdelerinin dağılımı. MR: mental retardasyon.*

4.2. Hasta gruplarında nöbet aktivitesi ve EEG bulguları

4.2.1. Nöbet aktivitesi

Hastalar geçirdikleri nöbet sayılarına göre dört grupa ayrıldı: nöbetsiz, haftada bir ve daha az nöbet geçirenler hafif, haftada iki ve daha fazla nöbet geçirenler orta ve her gün en az bir nöbet geçirenler yoğun nöbet aktivitesi olarak sınıflandırıldı. Toplam 31 hastadan ağırlıkla WS grubuna ait hastalar olmakla 21'de nöbet aktivitesi görüldüyü halde, 10'da nöbet aktivitesi olmamıştır. Nöbet aktivitelerinin hasta grupları için oran dağıtımı bu şekilde olmuştur **(Tablo**

14). LGS grubunun yarısında yoğun nöbet aktivitesine raslanmıştır. WS grubunun yarısına yakın kısmında ise nöbet aktivitesi kaydedilmemişdir.

Hasta grubu	Yok	Hafif	Orta	Yoğun
WS	8/18 (% 44)	1/18 (% 6)	2/18 (% 11)	7/18 (% 39)
LGS	2/13 (% 15)	3/13 (% 23)	1/13 (% 8)	7/13 (%54)

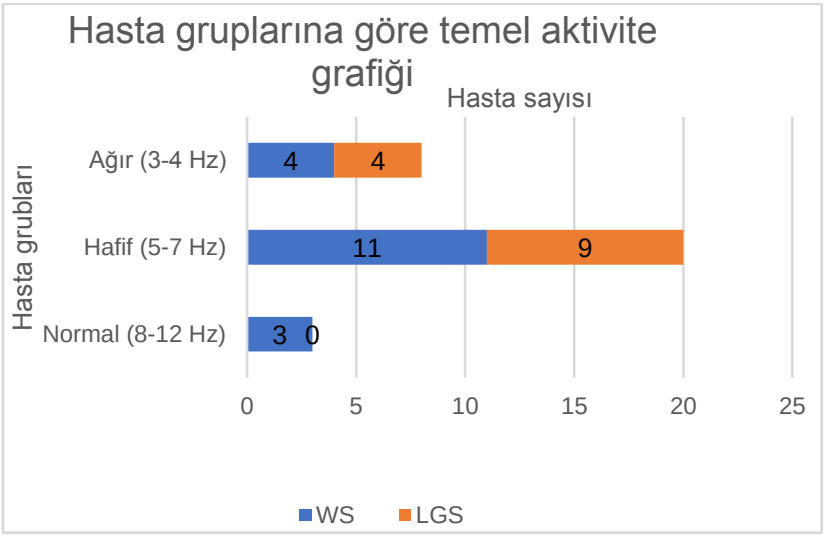
Tablo 14. *Nöbet aktivitesine göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri.*

4.2.2. Temel aktivite

Belirlenen temel aktivite kritelerlerine göre toplam EE hastlarının yüzde %54'nün temel aktivitesi hafif bozuktu ve %27'si ağır bozuk olmuşdur. Temel aktivitesi normal olan hasta sayısı WS grubuna ait 3 kişi olmuştur. LGS grubundan temel aktivitesi normal olan hasta yoktu. **(Şekil 8).** Temel aktivitenin EE gruplarına göre dağılımı **Tablo 15**'te yer almaktadır.

Hasta grubu	Normal (8-12 Hz)	Hafif (5-7 Hz)	Ağır (3-4 Hz)
WS	3/18 (% 17)	11/18 (%61)	4/18 (%22)
LGS	0/13 (%0)	9/13 (% 69)	4/13 (% 31)

Tablo 15*. Temel aktiviteye göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri*



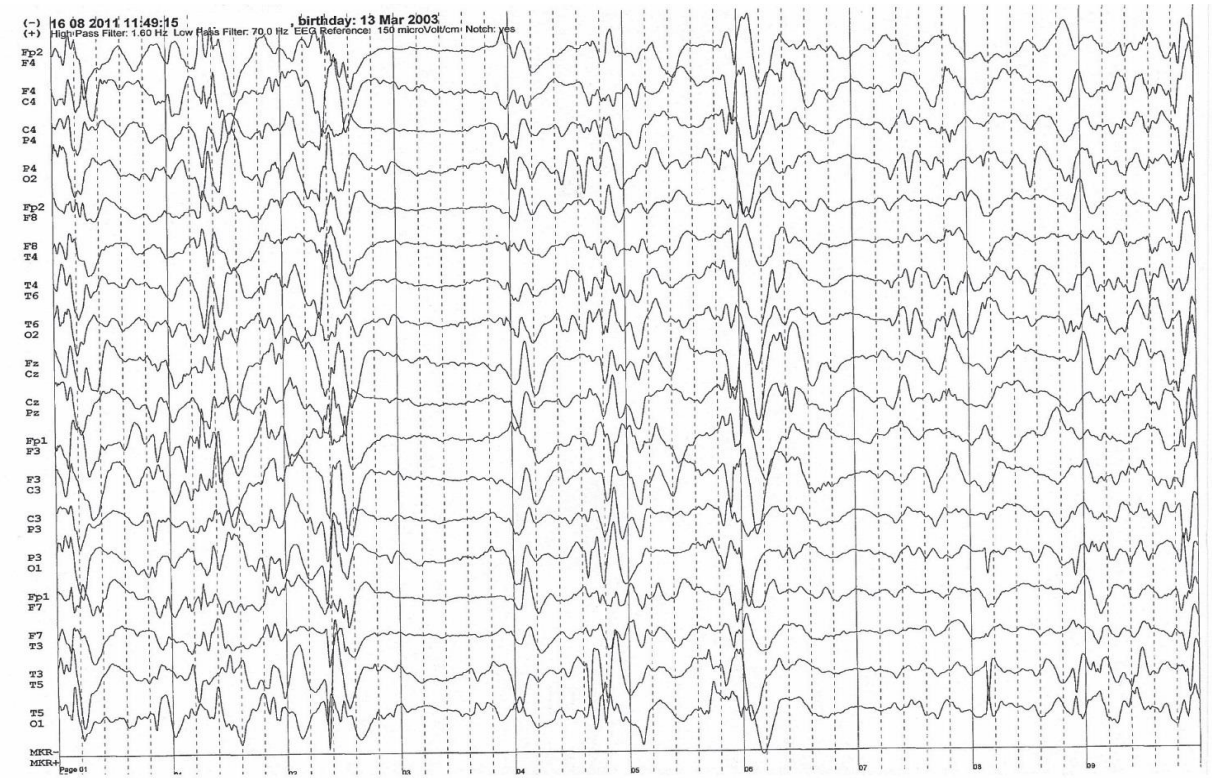
Şekil 8: *WS ve LGS grubunda temel aktiviteye göre hasta sayısı.*

4.2.3. Burst-supersyon paterni

Hasta grupları EEG incelemesi yapılırken ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Toplam hastalardan 21 kişide EEG'de burst supresyon paterni görülmüştür. Bunlarda 13'ü WS grupunda, 8'i LGS grubundaydı **(Tablo 16, Şekil 9).**

Hasta grubu	**Var**	**Yok**
WS	13/18 (% 72)	5/18 (% 28)
LGS	8/13 (% 62)	5/13 (% 38)

Tablo 16. *Burst-supersyon EEG paternine göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri.*



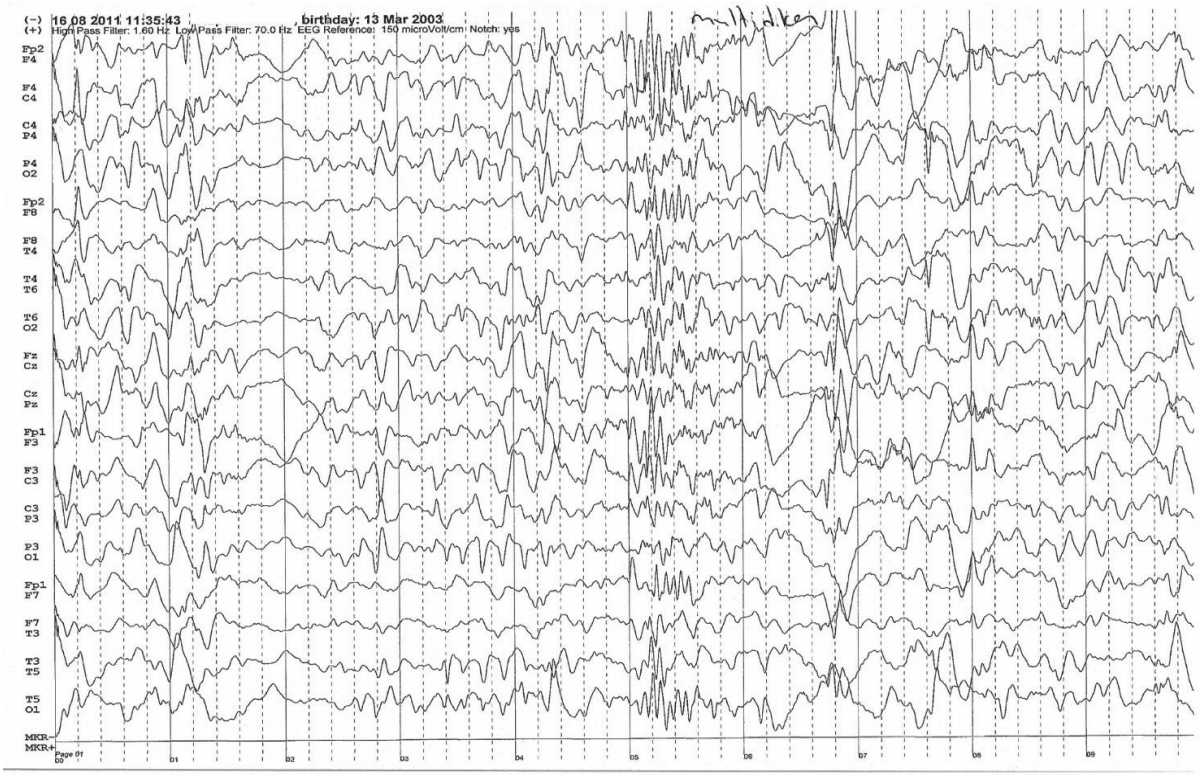
Şekil 9: *West sendromlu bir hastada interiktal EEG'de saptanan burst-supresyon örneği.*

4.2.4. Multidiken dalga varlığı

Hastalarda, miyoklonik nöbetlerin göstergesi olan multidiken dalga aktivitesi tespit edilmiştir. Toplam 31 hastadan total olarak sadece 15 kişide raslanmıştır (**Tablo 17, Şekil 10**).

Hasta grubu	**Var**	**Yok**
WS	8/18 (% 44)	10/18 (% 56)
LGS	7/13 (% 54)	6/13(% 46)

Tablo 17*. EEG'deki multidiken dalga aktivitesine göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri.*



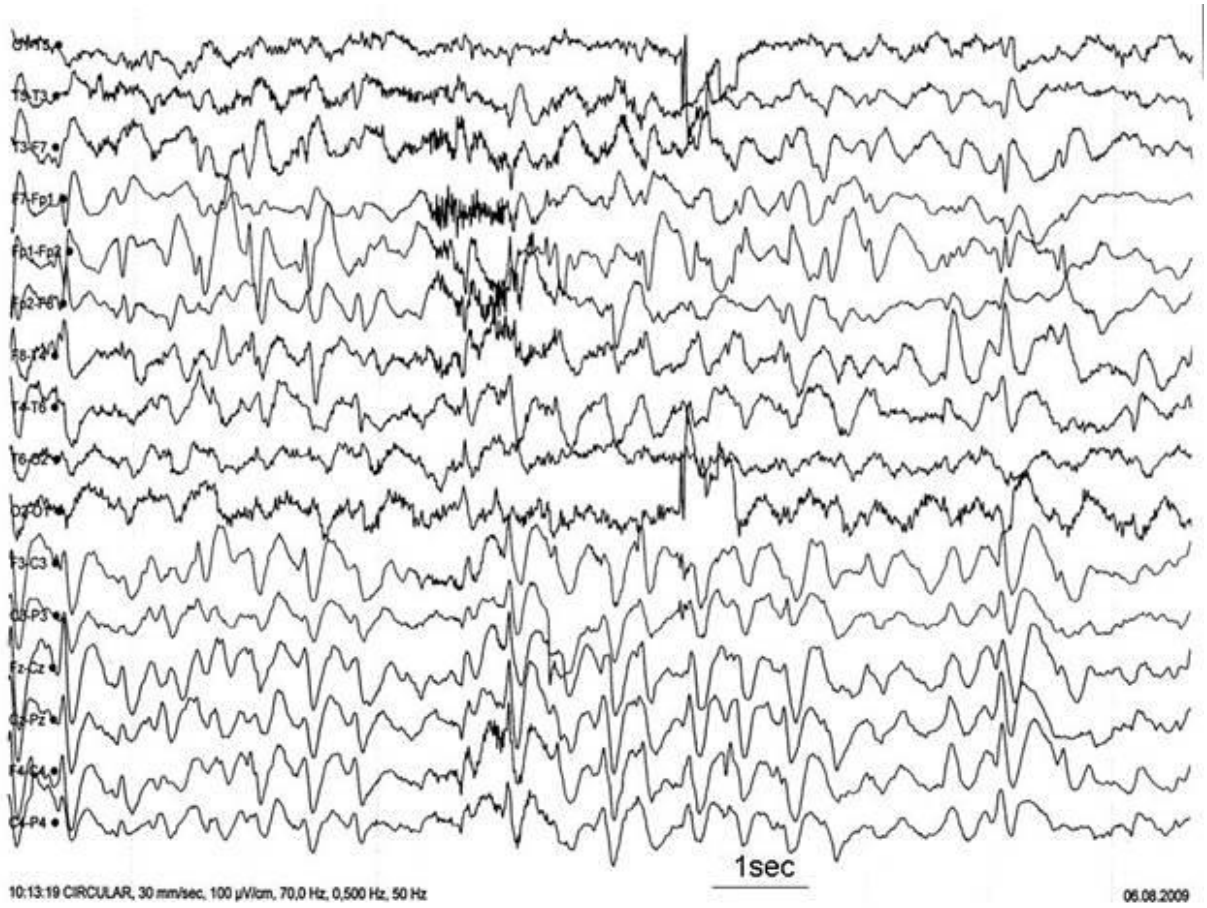
Şekil 10: *LGS grubuna giren bir hastanın interiktal EEG'sinde saptanan jeneralize multidiken dalga aktivitesi.*

4.2.5. Yavaş (<2.5 Hz) diken- dalga aktivitesi

Hastalarda, atipik absans nöbetlerinin göstergesi olan yavaş (<2.5 Hz) diken- dalga deşarjları tespit edilmiştir. Hasta gruplarında yavaş diken-dalga aktivitesine göre oran bu şekilde olmuştur **(Tablo 18, Şekil 11)**. WS grubundaki hastaların % 83'ünde yavaş diken dalgası olmadığı halde, LGS grubunun tam aksine % 85'de 2-2,5 Hz yavaş diken dalga aktivitesi tespit edilmiştir**.**

Hasta grubu	**Yok**	**2-2,5 Hz yavaş diken dalga**
WS	15/18 (% 83)	3/18 (% 17)
LGS	2/13 (% 15)	11/13 (% 85)

Tablo 18. *<2.5 Hz diken- dalga deşarjlarına göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri.*



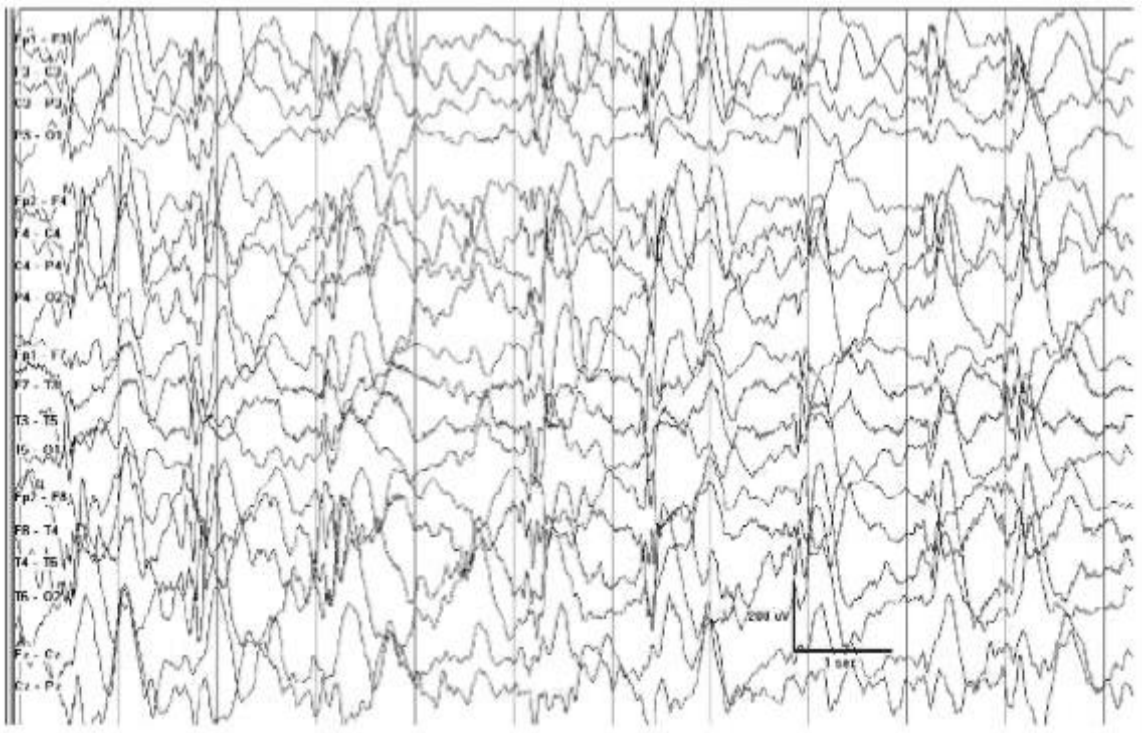
Şekil 11: *Lennox-Gastaut sendromlu bir olguda tipik olan yavaş diken dalga aktivitesi dikkat çekmektedir.*

4.2.6. Hipsaritmi varlığı

Hipsaritmi, tüm WS grubunda %83'ünde EEG takipleri sırasında saptanmış olmakla beraber, LGS grubunda sadece 5 hastada (% 38) vardı **(Tablo 19, Şekil 12)**.

Hasta grubu	Pozitif	Negatif
WS	15/18 (% 83)	3/18 (% 17)
LGS	5/13 (% 38)	8/13 (% 62)

Tablo 19*. Hipsaritmi varlığına göre hasta grupları arasındaki dağılım ve grup içi yüzdeleri.*

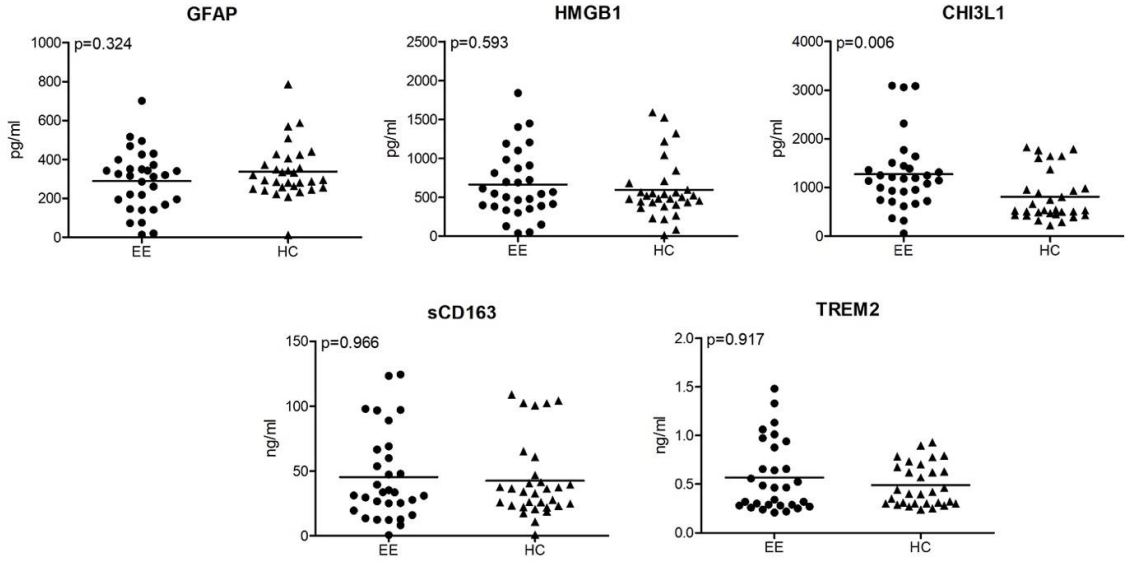


Şekil 12: *West sendromlu bir olguda hipsaritmi örneği. EEG aktivitesinin yüksek amplitüdlü, multifokal ve kaotik özellikte olduğu görülmektedir.*

4.3. EE alt gruplarında glial biyobelirteçlerin düzeyleri

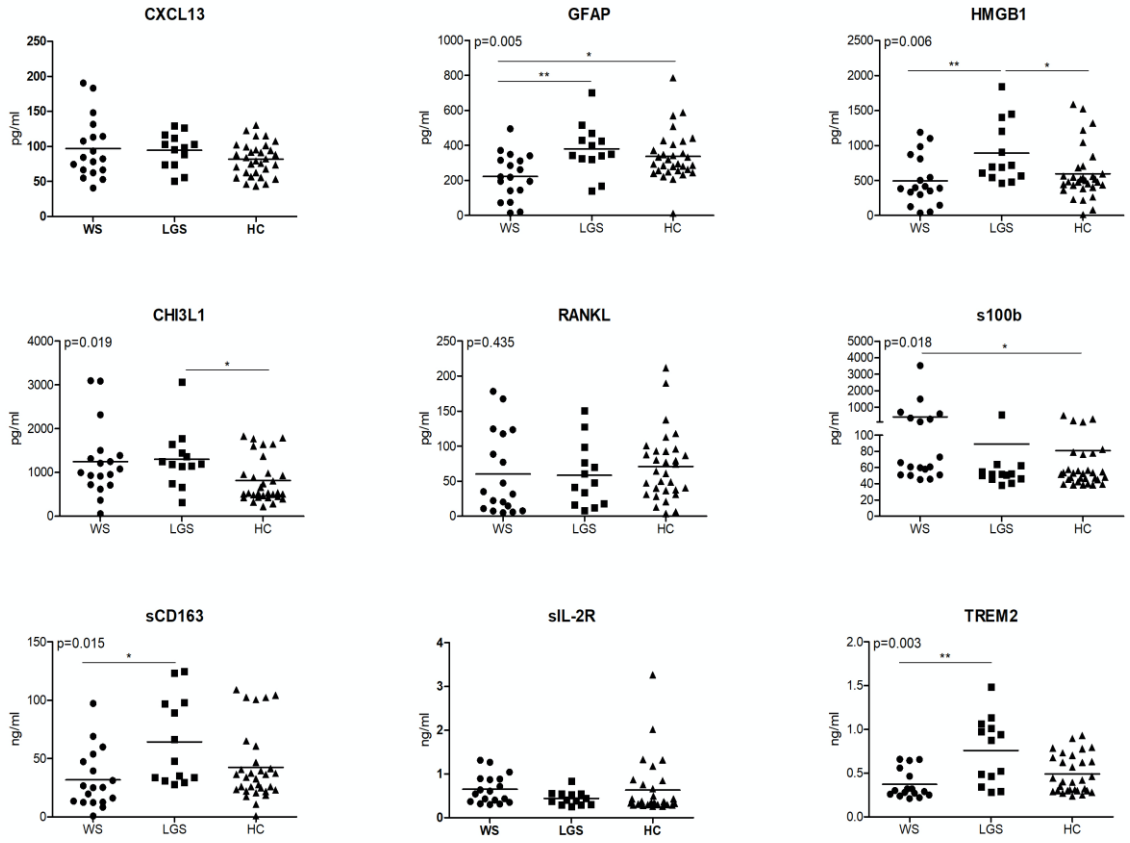
Bu çalışmada, EE patofizyolojisinde glial hücrelerin ve glia kaynaklı nöroinflamasyonun rolüne ilişkin kanıtlar bulmak ve EE'deki glial biyobelirteçlerin prognostik değerini değerlendirmek için nedeni belirlenemeyen WS ve LGS'li hastalarda daha önce bildirilen biyobelirteç değeri olan glia kaynaklı mediatörler panelinin serum seviyelerini taradık.

EE'li hastalar (WS ve LGS hastalarının birleşik kohortu), glial biyobelirteçlerin serum seviyeleri açısından sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, EE hastalarında sadece CHI3L1 düzeylerinin önemli ölçüde arttığı bulunurken, GFAP, HMGB1, sCD163 ve TREM2 düzeyleri çalışma grupları arasında karşılaştırılabilirdi **(Şekil 13).** EE alt grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, WS hastaları hem LGS hem de sağlıklı kontrol gruplarına göre önemli ölçüde daha düşük GFAP seviyeleri gösterdi. Öte yandan, LGS hastaları sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek CHI3L1 seviyeleri, WS hastalarına göre daha yüksek sCD163 ve TREM2 seviyeleri ve WS hastaları ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek HMGB1 seviyeleri sergilediler **(Şekil 14)**



***Şekil 13**: Epileptik ensefalopatili (EE) hastalar ve sağlıklı kontroller (HC) arasında glia kaynaklı biyobelirteçlerin serum düzeylerinin karşılaştırılması. Yatay çizgiler ortalama*

değerleri gösterir. Her panelin sol üst kadranda belirtilen p değerleri Mann-Whitney U testi ile elde edildi.



***Şekil 14**: West Sendromu (WS), Lennox-Gastaut sendromu (LGS) hastaları ve sağlıklı kontrollerde (HC) glia kaynaklı biyobelirteçlerin serum düzeylerinin karşılaştırılması. Yatay çizgiler ortalama değerleri gösterir. Her panelin sol üst kadranda belirtilen p değerleri Kruskal-Wallis testi ile elde edildi. *, p<0.05 ve **, p<0.01, Dunn'ın post-hoc analizine göre.*

Glial biyobelirteçlerin serum seviyeleri ile EE'nin klinik/laboratuvar özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için, belirli EE alt grupları arasında CXCL13, GFAP, HMGB1, CHI3L1, RANkL, S100B, sCD163, sIL-2R ve TREM2 seviyelerini karşılaştırdık. Kan örneği alma sırasında nöbeti olmayan EE hastaları, istatistiksel anlamlılık elde etmeden GFAP, HMGB1 ve TREM2'nin daha düşük serum seviyelerini sergilemeye yönelik eğilimler göstermiştir **(Tablo 20).**

Nöbet aktivitesi	**Yok (n=10)**	**Var (n=21)**	**p değeri**
CXCL13 (pg/mL)	102.7 ± 40.0	92.6 ±34.9	0.251
GFAP (pg/ml)	225.0 ± 143.1	319.3 ± 154.8	0.056
HMGB1 (pg/ml)	530.1 ± 393.7	723.1 ± 446.2	0.118
Chitinase 3-like 1 (ng/ml)	1151.6 ± 750.9	1355.6 ±836.3	0.252
RANkL (pg/ml)	72.7 ± 59.2	53.3 ± 49.6	0.192
S100B (pg/ml)	470.9 ± 1089.6	196.5 ± 340.3	0.227
sCD163 (ng/ml)	43.2 ± 35.0	46.4 ± 34.8	0.407
sIL-2R (ng/ml)	0.7 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.119
TREM2 (ng/ml)	0.5 ± 0.3	0.7 ± 0.5	0.095

Tablo 20*. Nöbet geçiren ve nöbet geçirmeyen EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması.*

Benzer şekilde, immun tedaviye yanıtı olan hastalarda (nöbet sıklığında >%50 azalma) önemli ölçüde daha düşük GFAP ve TREM2 seviyeleri görülmüştür **(Tablo 21)**.

Imm TX'de fayda görme	**Yok + kısmi (n=12)**	**Var (n=14)**	**p değeri**
CXCL13 (pg/mL)	97.6 ± 44.6	95.1 ± 36.2	0.438
GFAP (pg/ml)	344.2 ± 125.7	234.2 ± 124.2	**0.018**
HMGB1 (pg/ml)	825.5 ± 496.6	608.8 ± 395.6	0.119
Chitinase 3-like 1 (ng/ml)	1300.8 ± 892.4	1247.5 ± 673.8	0.434
RANkL (pg/ml)	78.2 ± 61.9	44.1 ± 43.1	0.063
S100B (pg/ml)	549.2 ± 1029.6	141.6 ± 187.3	0.101
sCD163 (ng/ml)	55.3 ± 38.2	41.3 ± 35.4	0.173
sIL-2R (ng/ml)	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.394
TREM2 (ng/ml)	0.8 ± 0.6	0.4 ± 0.2	**0.010**

Anlamlı p değerleri kalın harflerle gösterildi.

Tablo 21*. İmmun tedaviye yanıt veren ve dirençli EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması.*

Kötü prognozlu olan EE hastalarında (Seviye IV-V), nispeten daha iyi prognozu olan hastalara (Seviye I-III) göre HMGB1, CHI3L1 ve sCD163 serum seviyeleri anlamlı derecede daha yüksekti. Ayrıca, Spearman testi, Seviye I ve V ölçeğinde EE'nin klinik şiddetini değerlendiren serum CHI3L1 seviyeleri ile Kaba Motor Fonksiyon, El Becerisi ve İletişim Fonksiyon Sınıflandırma Sistemleri seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon (p=0,006, R=0,481) gösterdi. Diğer biyobelirteçler ile klinik şiddet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı **(Tablo 22)**

Prognoz	**İyi + orta (n=21)**	**Kötü (n=10)**	**p değeri**
CXCL13 (pg/mL)	103.4 ± 38.0	79.9 ± 27.5	**0.031**
GFAP (pg/ml)	306.3 ± 127.9	252.4 ± 204.7	0.229
HMGB1 (pg/ml)	738.9 ± 467.3	496.8 ± 309.8	**0.049**
Chitinase 3-like 1 (ng/ml)	1069.0 ± 449.5	1753.4 ± 1160.9	**0.048**
RANkL (pg/ml)	71.7 ± 49.5	33.9 ± 52.3	**0.036**
S100B (pg/ml)	264.4 ± 759.8	328.2 ± 464.1	0.388
sCD163 (ng/ml)	52.2 ± 38.3	31.0 ± 18.0	**0.023**
sIL-2R (ng/ml)	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.3	0.183
TREM2 (ng/ml)	0.7 ± 0.5	0.5 ± 0.4	0.106

Anlamlı p değerleri kalın harflerle gösterildi.

Tablo 22*. Prognoz degerlendirmesi iyi+orta ve kötü olan EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması.*

Hafif ve orta ağırlıkta mental retardasyonu olan ve ağır MR EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin serum seviyeleri açısından anlamlı bir fark yoktu **(Tablo 23)**.

MR	**Hafif + orta (n=16)**	**Ağır (n=15)**	**p değeri**
CXCL13 (pg/mL)	102.5 ± 34.8	88.8 ± 37.6	0.151
GFAP (pg/ml)	292.8 ± 103.4	284.8 ± 200.5	0.446
HMGB1 (pg/ml)	680.6 ± 425.5	639.7 ± 455.1	0.399
Chitinase 3-like 1 (ng/ml)	1155.1 ± 451.1	1433.5 ± 1058.6	0.179
RANkL (pg/ml)	72.3 ± 46.0	45.8 ± 57.4	0.085
S100B (pg/ml)	99.2 ± 163.2	483.2 ± 924.7	0.067
sCD163 (ng/ml)	46.2 ± 33.9	44.5 ± 35.9	0.448
sIL-2R (ng/ml)	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.3	0.223
TREM2 (ng/ml)	0.6 ± 0.5	0.6 ± 0.4	0.413

Tablo 23. *Hafif+orta ve ağır mental retardasyonu olan EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması.*

EEG bulgularına göre belirlenen EE alt grupları arasında glial biyobelirteç seviyeleri karşılaştırıldığında, burst-supresyon EEG paterni olan EE hastalarının, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek HMGB1 ve sCD163 seviyelerine sahip oldukları bulundu (**Tablo 24**).

Burst-supersyon paterni	**Yok (n=10)**	**Var (n=21)**	**p değeri**
CXCL13 (pg/mL)	98.1 ± 21.3	94.7 ± 42.0	0.383
GFAP (pg/ml)	291.0 ± 227.6	287.9 ± 113.5	0.485
HMGB1 (pg/ml)	448.6 ± 258.0	761.9 ± 467.1	**0.012**
Chitinase 3-like 1 (ng/ml)	1211.9 ± 812.3	1326.9 ± 815.9	0.359
RANkL (pg/ml)	60.9 ± 51.2	58.9 ± 54.6	0.461
S100B (pg/ml)	74.5 ± 72.5	385.2 ± 800.3	**0.046**
sCD163 (ng/ml)	32.9 ± 23.9	51.3 ± 37.9	**0.044**
sIL-2R (ng/ml)	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.3	0.110
TREM2 (ng/ml)	0.6 ± 0.4	0.6 ± 0.5	0.411

Anlamlı p değerleri kalın harflerle gösterildi.

Tablo 24*. Burst-supresyon paterni olan ve olmayan EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması.*

EEG'de multidiken dalga aktivitesi olan hastalarda, olmayanlara kıyasla CHI3L1 seviyelerinde artış vardı. Bu biyobelirteçlerin p değeri p <0.05'in altında kaldığı için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir **(Tablo 25**).

Multidiken	**Yok (n=16)**	**Var (n=15)**	**p değeri**
CXCL13 (pg/mL)	96.3 ± 29.1	95.3 ± 43.6	0.472
GFAP (pg/ml)	266.3 ± 143.5	313.0 ± 168.7	0.208
HMGB1 (pg/ml)	550.9 ± 414.2	778.1 ± 435.5	0.074
Chitinase 3-like 1 (ng/ml)	844.1 ± 383.1	1765.2 ± 869.1	**0.001**
RANkL (pg/ml)	59.5 ± 50.4	59.5 ± 56.8	0.500
S100B (pg/ml)	72.9 ± 58.2	511.2 ± 924.8	**0.044**
sCD163 (ng/ml)	39.7 ± 36.3	51.5 ± 32.2	0.172
sIL-2R (ng/ml)	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.414
TREM2 (ng/ml)	0.6 ± 0.5	0.6 ± 0.4	0.379

Anlamlı p değerleri kalın harflerle gösterildi.

Tablo 25. *EEG'de multidiken dalga aktivitesi olan ve olmayan EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması.*

Benzer şekilde, <2.5 Hz diken- dalga deşarjlarının varlığı, artan HMGB1, CHI3L1, sIL-2R, sCD163 ve TREM2 serum seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. **(Tablo 26).**

2,5 Hz Diken Dalga	**Yok (n=17)**	**Var (n=14)**	**p değeri**
CXCL13 (pg/mL)	98.8 ± 43.6	92.2 ± 25.9	0.302
GFAP (pg/ml)	258.8 ± 121.2	325.4 ± 187.1	0.132
HMGB1 (pg/ml)	542.5 ± 340.0	804.5 ± 500.2	**0.045**
Chitinase 3-like 1 (ng/ml)	988.5 ± 500.0	1655.7 ± 957.7	**0.015**
RANkL (pg/ml)	64.3 ± 56.0	53.8 ± 49.7	0.293
S100B (pg/ml)	431.6 ± 880.9	107.0 ± 148.7	0.077
sCD163 (ng/ml)	34.2 ± 24.9	59.0 ± 39.9	**0.028**
sIL-2R (ng/ml)	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.2	**0.038**
TREM2 (ng/ml)	0.5 ± 0.3	0.8 ± 0.6	**0.030**

Anlamlı p değerleri kalın harflerle gösterildi.

Tablo 26. *EEG'de <2.5 Hz diken dalga deşarjları olan ve olmayan EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması.*

Ayrıca LGS ve WS ile takip edilirken LGS'ye geçen hasta grupları glial biyobelirteçlerin serum seviyeleri açısından karşılaştırıldı, ama gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi **(Tablo 27).**

	WS → LGS (n=7)	**LGS (n=6)**	**p değeri**
CXCL13 (pg/mL)	89.9 ±25.2	99.6 ±26.0	0.255
GFAP (pg/ml)	398.4 ± 164.4	357.3 ± 127.1	0.311
HMGB1 (pg/ml)	986.8 ± 514.2	776.7 ± 348.1	0.201
Chitinase 3-like 1 (ng/ml)	1142.4 ± 500.1	1583.3 ± 1054.1	0.190
RANkL (pg/ml)	57.9 ±35.9	59.2 ± 57.8	0.481
S100B (pg/ml)	52.4 ± 8.3	132.0 ± 204.2	0.192
sCD163 (ng/ml)	67.1 ± 38.2	61.2 ± 39.3	0.394
sIL-2R (ng/ml)	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.396
TREM2 (ng/ml)	0.9 ±0.4	0.6 ± 0.3	0.097

Tablo 27. *LGS ve WS'dan LGS'ye geçen hasta grupları arasında glial biyobelirteçlerin karşılaştırılması.*

Periventriküler lökomalazisi olan ve olmayan EE hastaları arasında glial biyobelirteçlerin serum seviyeleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca, glial biyobelirteç seviyeleri yaş, hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı değişkenleri ile anlamlı şekilde ilişkili değildi (p=0.154-0.733; R=0.064-0.262).

V. TARTIŞMA

Geçtiğimiz on yılda epilepsi ve immunolojik mekanizmaların ilişkisi daha çok gündeme gelmeye başlamıştır. Otoimmun hastalıklar ve epilepsi arasında ilişki hakkında bir kaç araştırma yapılmıştır. Ailede otoimmün hastalık öyküsü, belirli yüzey antijenlerinin ve immün tedaviden fayda gören epilepsi sendromlarının varlığı etiyolojide otoimmünite olasılığını destekleyen esas bulgulardır. Çoklu otoimmün fenomenin ortaya çıkması, yatkın hastalarda yeni otoimmün hastalığın gelişimi için sürekli gözetim ihtiyacına işaret eder. Çoğu durumda, bir otoimmün bozukluğun varlığı, diğer otoimmün koşulların keşfedilmesine yardımcı olur. Bir otoimmün hastalığı olan veya ailesinde otoimmün hastalık öyküsü olan kişiler, ek otoimmün bozukluklar geliştirme eğiliminin farkında olmalıdır (Cojocaru IN, Cojocaru M. 2010).

Ardısıra tanımlanan olgular ve olgu serileri ile epilepsi ve NAA birlikteliği epilepsi patofizyolojisini açıklamada yepyeni kapılar açmış ve ‘otoimmun epilepsi’ ayrı bir başlık olarak tanımlanmıştır (McKnight K, 2006). Nöronal otoantikor ve bunların epilepsi ile ilişkilendirilmesi epilepsi patofizyolojisinin açıklanmasında 'otoimmün epilepsi' tanımını ayrı bir başlık olarak belirlemiştir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada nedeni bilinmeyen EE tanısı almış olan hastaların %14’ünde çeşitli NAA varlığını göstermiştir. Seropozitif hastalar seronegatif gruptan klinik ve EEG özelliklerine göre farklılık göstermemiştir. Kontrol gruplarında pozitivite olmaması, atipik EE seyir özelliklerinin bu grupta çok sık görülmesi ve üç hastada NAA saptandıktan sonra immün tedavi verilerek ikisinin fayda görmesi seropozitif grupta otoantikorların patogeneze katkısı olabileceğini ya da en azından immun patogeneze işaret eden biyomarkerlar olabileceğini düşündürmektedir (Topaloğlu P., ve ark 2019).

Nöbet indüksiyonunda artan glial aktivitenin katkısı giderek daha fazla kabul görse de, epileptik ensefalopatinin (EE) fizyopatolojisinde glia kaynaklı nöroinflamasyonun rolü nadiren araştırılmıştır.

Epilepsili hastaların büyük çoğunluğunda nöbetler medikal tedavi ile kontrol altına alınmaktadır. Çalışmalar epilepsili hastalarının %19’unun immun tedaviye dirençli olduğunu göstermiştir. Ancak bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz her iki gruptan olan hastaların toplam %68’i immun tedaviden tam veya kısmen fayda görmüştür ve tam veya kısmen fayda görenlerin %62’i WS grubuna ait hastalar olmuştur ve bu hastaların sadece %31’i kız çocuğudur. İlginç olarak, LGS grubunda tam veya kısmen fayda görmüş hastaların %62,5’inin kız çocuğu olduğu

görülmüştür. Oysa genel olarak literatürdeki veriler epilepsi hastaları arasında cinsiyet farkı olmadığını göstermektedir (Christensen J, ve ark. 2005). Christensen J ve arkadaşları tarafından epilepsi hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada 1511 hasta değerlendirilmiş ve iki cinsiyet (%50 erkek, %50 kadın) arasında insidans açısından bir fark bulunmamıştır.

Topaloğlu'nun araştırmasında ACTH kürü alan 36 hastadan 27'si tedaviye yanıtlı, yedisi kısmen yanıtlı ve ikisi yanıtsız olmuş, tedaviden fayda gören hastaların üçü diğer EE grubu içinde yer alırken, geri kalanı WS, LGS ve WS+LGS grubunda raslanmıştır. Tedaviden fayda görmeyen hastaların ikisi de diğer EE grubu içindeki hastaları olmuştur (Topaloğlu P., ve ark 2019).

Genel olarak çocukluk çağının epileptik ensefalopatileri nöbet kontrolü, motor-mental gelişim açısından kötü prognoz gösteren sendromlardır. Buna rağmen hastaların yalnızca %29u'nda sonucun kötü veya ölüm ile sonuçlanacağı görülmüştür. Çoğu olgularda seyrin iyi veya orta olabileceği bildirilmiştir. Her iki grup hastanın toplam yüzde %71'de iyi ve orta prognoz görülmüştür. Bu hastalar West ve LGS sendromlu hasta grublarında eşit sayıda (n11) değerlendirilmiştir.

LGS nedeniyle takip edilen hastaların nöbet başlama yaşı ortalama 4,96 ±2,9 yıl idi. Ferlazzo E, Nikanorova M, ve meslektaşları tarafından 2010 yılında yapılan 27 LGS'li hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise hastalığın başlama yaşı 3,6 yaş idi (Ferlazzo E, Nikanorova M, Italiano D 2010). Hastalarımızda nöbet başlama yaşı (ortalama 4,96 yıl) bilinen 3-5 yaş arası pikten daha geç idi.

Son yıllarda nörobiyokimyasal ve immünolojik belirteçler üzerine yapılan araştırmalara ilgi artmıştır. Bu çalışmalarda bazı proteinlerin nöronal hasar ve glial aktivasyon tanısında biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmaların devamı olarak, biz çalışmamızda idyopatik WS ve LGS hastalarında CXCL13, HMGB1, CHI3L1, sCD163 ve TREM2, RANkL, GFAP, S100B, sIL-2R biyokimyasal belirteçlerinin serumdaki düzeylerini ölçtük.

Bu çalışmada, birleşik WS ve LGS grubunda yüksek CHI3L1 serum seviyeleri ve LGS hastalarında WS hastalarına ve/veya sağlıklı kontrollere göre daha yüksek HMGB1, sCD163 ve TREM2 serum seviyeleri bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla, bu bulgular ilk kez özellikle LGS hastalarında artan glial aktivite için kanıt sağlamaktadır.

Glial hücrelerin varsayılan önemi ve katkısı, çoğunlukla EE'nin hayvan modelleri kullanılarak doğrulanmıştır. EE ile ilişkili genlerin mutasyona uğramış varyantlarının (örneğin SIK1, SCN8A ve KCNMA1) deney hayvanlarına dahil edilmesi, sinirsel uyarılabilirliğin, epileptik nöbetlerin ve astrosit ve/veya mikroglia aktivitesinin belirteçlerinin kortikal ekspresyonunun artmasına neden olur (Pang, B., ve ark. 2022; Yao, Y., Qu, D., ve ark 2022). Bu nedenle, hasta kaynaklı bulgularımız EE'deki glial aktivitenin önemini daha da desteklemektedir.

Nörolojik hastalıkların yönetiminde, ayırıcı tanı ve prognostik değerlendirmenin doğruluğunu artırmak için çok sayıda biyobelirteç tanımlanmıştır. Teorik olarak, serum nöronal biyobelirteç seviyeleri epileptik nöbetleri takiben hemen artabilir, ancak psikojenik epileptik olmayan nöbetlerde bu geçerli değildir. Astrositlerde baskın olan bir filament proteini olan GFAP, epileptik nöbetler gibi akut beyin hasarını takiben ekspresyonu artırabilir. Nöbet sonrası serum GFAP seviyesi, epileptik nöbetleri psikojenik epileptik olmayan nöbetlerden ayırt etmede orta düzeyde bir duyarlılığa sahiptir. Serum GFAP seviyesinin diğer fizyolojik biyobelirteçlere göre en büyük üstünlüğü, daha uzun yarılanma ömrü ve standart ELISA teknikleriyle ölçüm kolaylığının bulunmasıdır. Ayrıca, serum GFAP seviyesi diğer tıbbi durumlar tarafından değiştirilmez. Serum GFAP konsantrasyonları, psikojenik epileptik olmayan nöbetlere kıyaslandığında epileptik nöbetleri takiben önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür (Simani, L., Elmi, M., & Asadollahi, M. 2018).

Karakteristik bir astrositik ürün olan GFAP düzeylerinde artış olmaması, astrositlerin EE'deki rolü hakkında çekincelere yol açabilir. Bununla birlikte, bu görüşe karşı çıkarak, hem aktive edilmiş astrositler hem de mikroglia (Pinteac, R., Montalban, X., & Comabella, M. 2020) tarafından üretilen CHIC3L1, LGS hastalarında önemli ölçüde artmıştır ve EE'nin çeşitli klinik özellikleri ile koreledir. GFAP düzeylerinin yaşa göre arttığı bilinmektedir (Vågberg, M., ve ark 2015) ve bu, diğer iki çalışma grubundan daha genç olan WS hastalarında azalmış GFAP düzeylerini açıklayabilir. GFAP düzeyleri ile hastaların yaşı arasında bir ilişki olmamasına rağmen bu durum, katılımcı sayısının azlığı ve çalışmamızın istatistiksel gücünün azalması ile açıklanabilir. Son olarak, serum GFAP seviyeleri, EE hastalarının MSS'sinde meydana gelen patolojik değişiklikleri tam olarak yansıtmayabilir ve bu nedenle, gelecekteki araştırmalar için beyin omurilik sıvısı GFAP seviyelerinin ölçümü daha kesin sonuçlar sağlayabilir.

Bununla birlikte, kan örneklemesi sırasında aktif nöbet geçiren hastalarda ve anti-epileptik ilaçlara direnç gösteren hastalarda GFAP düzeylerinin yükselme eğilimi gösterdiği bulunmuşdur. Bu, hayvanlarda nöbetlerin indüklenmesine paralel olarak artan sayıda GFAP

pozitif astrosit gösteren genetik EE modeli çalışmaları ile uyumludur (Pang, B., ve ark. 2022; Yao, Y., ve ark 2022).

Yine bu görüş lehine, astrosit inhibitörü ONO-2506 ile tedavi edilen deney hayvanlarının, beyinde GFAP ekspresyonunun azalmasına paralel olarak daha düşük nöbet sıklığı ve diken- dalga deşarjları sergilediği gösterilmiştir (Yamamura, S., ve ark. 2013).

Esas olarak mikroglia tarafından ifade edilen TREM2 reseptörü, literatürde kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve mikroglia fonksiyonları ile ilişkili bulunmuştur. Beyin omurilik sıvısında (BOS) miyeloid hücreler 2 (sTREM2) üzerinde eksprese edilen çözünür tetikleyici reseptör, çeşitli nörolojik bozukluklarda arttığı gözlenen mikroglial aktivasyon için bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (Dong, M. H., Zhou, L. Q., Tang, Y., Chen, M., Xiao, J., ve ark 2022). Bizim çalışmamızda da bunu destekler şekilde serum TREM2 seviyesi LGS hastalarında WS hastalarına ve/veya sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır.

HMGB1, CHI3L1 ve sCD163 seviyeleri, nöbetlerin yoğunluğundan ziyade artan klinik şiddet skorları ile ilişkilendirilmiştir. Varsayılan bir açıklama, EE'nin şiddetini değerlendirmek için kullanılan klinik ölçeğin motor-mental gelişimi dikkate almasıdır. Bu nedenle, bu üç glial aracının glia kaynaklı nöronal yıkım ve ilişkili nörolojik bozulma ile ilişkili olması daha olasıdır.

Bu iddiayı desteklemek için, rekombinant HMGB1'in sıçanlara intra-ventriküler uygulaması, kortikal nöronal ölüme, nöronal göç ve organizasyonun bozulmasına, artan serebral glutamat içeriğine ve nöbetlere neden olmuştur (Yang, X., ve ark. 2021).

Paudel, Y. N., ve arkadaşlarının çalışmasında HMGB1/TLR4/RAGE sinyalinin çeşitli beyin yaralanmalarında, nöroinflamasyon aracılı bozukluklarda, epileptogenezde ve bilişsel işlev bozukluklarında katkısı araştırılarak, HMGB1'in yukarıda bahsedilenlerin ortak uygulanabilir bir biyobelirteç olma olasılığını tartışılmıştır. Çalışmanın bulguları, HMGB1'in bu nörolojik hastalıkların erken tahmini ve ilerlemesi için kullanılabilecek travmatik beyin hasarı, nöroinflamasyon, epileptogenez ve bilişsel işlev bozukluklarının ortak bir biyobelirteci olmaya potansiyel bir aday olduğunu göstermektedir. Epilepsi ile beraber nöroinflamasyon, travmatik beyin hasarı ve hafıza bozukluğu gibi çeşitli nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Nöroinflamasyonun aracısı olan HMGB1'in travmatik beyin hasarında, nöroinflamatuar hastalıklar ve epileptogenezde bilinmeyen bir mekanizma ile önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Bu nöroinflamasyon aracılı patolojilerde serum ve BOS'ta yüksek HMGB1 seviyesi gözlenmiştir (Paudel, Y. N., ve ark 2018).

HMGB1, CHI3L1 ve sCD163 ile burst-supresyon paterninin elektrofizyolojik bulguları, yavaş (<2.5 Hz) diken-dalga deşarjları ve multipl diken-dalgalar arasındaki ilişki, EE'de patolojik EEG bulgularının oluşumunda mikroglia ve astrositlerin rolüne ilişkin kanıt sağlar. Özellikle, uyarılmış mikroglia ortamının intraventriküler uygulaması, artan glial IL-1β ve TNF-α üretimi, gelişmiş kortikal glutamat içeriği, nöbetlerin indüklenmesi ve diken dalga deşarjları ile sonuçlanır (Zhao, H., Zhu, C., & Huang, D. 2018). Astrositler gibi diğer kortikal glial hücrelerin epileptik hastalarda yavaş diken-dalga deşarjlarının oluşumundaki rolünü gösteren ek raporlar vardır (Zhang, H., ve ark 2020; Amzica F. 2006).

CHI3L1, birkaç doku tipi tarafından bol miktarda eksprese edilen 40 kD'lik bir glikoproteindir. Tam biyolojik işlevi hala çok iyi bilinmemekle birlikte, inflamasyonun bir biyobelirteç olarak potansiyeli giderek daha fazla tanınmaktadır. Nörolojide, CHI3L1'in özellikle amyotrofik lateral skleroz, felç ve multipl sklerozda büyük bir biyobelirteç değeri taşıdığı bulunmuştur (Pinteac, R., Montalban, X., & Comabella, M. 2020). Zhang, H ve arkadaşları, yeni teşhis edilen epilepsi, ilaca duyarlı epilepsi ve ilaca dirençli epilepsi gruplarında BOS CHI3L1 düzeylerinin önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır. İlaca dirençli gruplarda serum CHI3L1 seviyelerinin de önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar ayrıca epilepsi oluşumunun inflamasyonla yakından ilişkili olabileceğini, CHI3L1'ın ilaca dirençli epilepside önemli bir rol oynayabileceğini ve potansiyel biyobelirteç değeri olduğunu göstermektedir (Zhang, H., Tan, J. Z., Luo, J., & Wang, W. 2019). Bununla birlikte, EE dahil çoğu epileptik bozukluktaki önemi büyük ölçüde bilinmemektedir. Çalışmamızda CHI3L1 hem LGS hem de WS hastalarında artmış ve motor/mental bozukluğun şiddeti ve çeşitli elektrofizyolojik özellikler ile koreledir. Bu nedenle, CHI3L1'in EE'ye dahil olduğu patofizyolojik mekanizmaların daha fazla araştırılması gerekliliği mevcuttur.

Sonuçlarımız EE fizyopatolojisinde glial hücrelerin katılımı için daha fazla destek sağlasa da, HMGB1'in de nöronlar tarafından üretildiği ve çoğunlukla nöron-glia karışmasının bir belirteci olduğu belirtilmelidir (Voong, C. K., Goodrich, J. A., & Kugel, J. F. 2021; Yang, H., ve ark. 2021). Benzer şekilde, sCD163 ve CH3L1 sadece mikroglia tarafından değil, monositler ve miyeloid hücre tipleri tarafından da üretilir (Pinteac, ve ark. 2020; Pranzatelli, M. R., ve ark 2017). Periferik kan monositlerinin EE patogenezine katkısı daha önce varsayılmıştı. Takamatsu, T ve arkadaşlarının araştırmasında IL-1β üreten monositler gibi periferik immün hücreler, WS'nin patogenezinden sorumlu olabileceği sonucuna varılmıştır (Takamatsu, T., ve ark 2022). Bu nedenle, yüksek sCD163 ve CH3L1 seviyeleri, diğer miyeloid hücre tiplerinin aktivasyonu ve EE'nin klinik özelliklerine katkısı ile de ilişkili olabilir.

Çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak, özellikle LGS grubunda, istatistiksel gücü azaltmış ve biyobelirteç seviyeleri ile klinik/demografik özellikler arasındaki bazı önemli ilişkileri gizlemiş olabilecek düşük vaka sayımız vardı. Bu nedenle, çalışmamız bir ön keşif çalışması olarak düşünülmeli ve daha fazla sayıda EE hastası ile yapılacak gelecekteki çalışmalar tarafından takip edilmelidir.

Bildiğimiz kadarıyla bulgularımız, LGS ve WS'nin patogenezinde astrosit ve mikroglia aracılı nöroinflamasyonun rol oynayabileceğine dair ilk hasta temelli kanıtı sağlar. Ayrıca, glial aracılar, idiyopatik EE'li hastalarda prognostik biyobelirteçler olarak hizmet edebilir.

Özetle, sonuçlarımız özellikle LGS hastalarında glial hücrelerin katkısına ilişkin bir "kavram kanıtı" temeli sağlar ve böylece önceki hayvan modeli temelli mekanik çalışmaların ve hasta temelli immünohistokimya raporlarının bulgularını doğrular. Ayrıca, CHI3L1, EE'nin klinik şiddeti, motor/mental retardasyon ve elektrofizyolojik bulguları ile ilişkili bir glial aracı ve potansiyel bir biyobelirteç olarak öne çıkmıştır. Bulgularımız ayrıca, EE'nin gelecekteki terapötik müdahaleleri için potansiyel bir hedef olarak glial hücrelerin seçilmesine daha fazla destek vermektedir.

VI. KAYNAKLAR

1. Aicardi J and et al. (1994). Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy in Children* . New York, Raven Press,, 44–66.
2. Aicardi J. (1992) Early myoclonic encephalopathy (neonatal myoclonic encephalopathy). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd ed. London/Paris: John Libbey, 13-23
3. Aicardi, J., Ohtahara, S., (2002). Severe neonatal epilepsies with suppression-burst pattern. In: Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Genton, P., Tassinari, C., Wolf, P. (Eds.), Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescencce, 3rd ed. John Libbey, Eastleigh, pp. 33–44.
4. Allen A, Gulhar S, Haidari R, Martinez JP, Bekenstein J, DeLorenzo R, et al. (January 2020). "Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy resulting in treatment-

refractory flaccid paralysis". *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. **39**: 101924. doi:10.1016/j.msard.2019.101924. PMID 31927153.

5. Amzica F. (2006). Participation of cortical glial cells to the genesis of spike-wave seizures. Advances in neurology, 97, 173–182.

6. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M et al (2009) Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurol 8:82–93

7. Arzimanoglou, Alexis & French, Jacqueline & Blume, Warren & Cross, Judith & Ernst, Jan-Peter & Feucht, Martha & Genton, Pierre & Guerrini, Renzo & Kluger, Gerhard & Pellock, John & Perucca, Emilio & Wheless, James. (2009). Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet neurology. 8. 82-93. 10.1016/S1474-4422(08)70292-8.

8. Asadi-Pooya A. A. (2018). Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 39(3), 403–414. https://doi.org/10.1007/s10072-017-3188-y

9. Beal, Jules & Cherian, Koshi & Moshe, Solomon. (2012). Early-Onset Epileptic Encephalopathies: Ohtahara Syndrome and Early Myoclonic Encephalopathy. Pediatric neurology. 47. 317-23. 10.1016/j.pediatrneurol.2012.06.002.

10. Beaumanoir A, Blume W. (2005) The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Tassinari C, Wolf P editor(s). Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. 4th Edition. London: John Libby Eurotext, 2005:125-48.

11. Beaumanoir A, Hillion C, Mira L (1992) Clinical differential diagnosis between benign and malignant epileptic syndromes with gener- alized seizures in early childhood. *Epilepsy Res* 1992;6(Suppl): 169–174.

12. Beaumanoir A. The landau kleffner syndrome. In: *Roger J et al. eds*. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey & company, Ltd, 1985:181–91

13. Bektaş, Ömer. (2013). Epilepside etiyolojiye farklı bir bakış açısı olarak otoimmunite ve immun reaksiyonlar. Ankara https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/42403/yokAcikBilim_10000975.pdf?sequence=-1&isAllowed=y

14. Benitez BA, Cooper B, Pastor P, Jin SC, Lorenzo E, Cervantes S, et al. TREM2 is associated with the risk of Alzheimer's disease in Spanish population. Neurobiol Aging 2013, 34: 1711 e1715–1717.

15. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, MoshØ SL, Mordli D, Plouin P, Scheffer IE. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the İLEE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Epilepsia 51:676–685.

16. Bourgeois, B. F., Douglass, L. M., & Sankar, R. (2014). Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia*, *55 Suppl 4*, 4–9. https://doi.org/10.1111/epi.12567

17. Boyce, Brendan & Xing, Lianping. (2007). Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin arthritis research and therapy. Arthritis research & therapy. 9 Suppl 1. S1. 10.1186/ar2165.

18. Camfield PR (2011) Definition and natural history of Lennox- Gastaut syndrome. Epilepsia 52(Suppl 5):3–9

19. Charles L. Howe (2019). Investigating autoinflammatory epileptic encephalopathies in children. mayoclinic.org Retrieved from https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/neurology-neurosurgery/news/investigating-autoinflammatory-epileptic-encephalopathies-in-children/mqc-20459965

20. Chopra S. S. (2020). Infantile Spasms and West Syndrome - A Clinician's Perspective. *Indian journal of pediatrics*, *87*(12), 1040–1046. https://doi.org/10.1007/s12098-020-03279-y

21. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Friis ML, Sidenius P. (2005). Gender differences in epilepsy. Epilepsia. 2005;46(6):956-60.

22. Clarke M, Gill J, Noronha M, McKinlay I. (1987) Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst: Ohtahara syndrome. Dev Med Child Neurol 29:520–528.

23. Cojocaru IN, Cojocaru M. (2010). Reactions of the immune system in epilepsy. Journal of Clinical Medicine 2010; 5: 201-206.

24. Cojocaru, I. M., & Cojocaru, M. (2010). Reactions of the immune system in epilepsy. *Maedica*, *5*(3), 201–206.

25. Connolly, Mary. (2016). Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques. 43. S3-S8. 10.1017/cjn.2016.243.

26. Cross, Judith & Caraballo, Roberto & Nabbout, Rima & Vigevano, Federico & Guerrini, Renzo & Lagae, Lieven. (2019). Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. Epilepsia. 60. S39-S48. 10.1111/epi.16334.

27. D'Alonzo, R., Rigante, D., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2018). West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clinical drug investigation*, *38*(2), 113–124. https://doi.org/10.1007/s40261-017-0595-z

28. Damoiseaux, Jan. (2020). The IL-2 - IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor. Clinical Immunology. 218. 108515. 10.1016/j.clim.2020.108515.

29. Davies MA. The role of the PI3K-AKT pathway in melanoma. Cancer J 2012, 18: 142–147.

30. De Tiège, X., Goldman, S., & Van Bogaert, P. (2009). Insights into the pathophysiology of psychomotor regression in CSWS syndromes from FDG-PET and EEG-fMRI. *Epilepsia*, *50 Suppl 7*, 47–50. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02219.x

31. Değerliyurt, Aydan & Köken, Özlem. (2020). Çocuklarda Epileptik Ensefalopatiler. Turkish Journal of Pediatric Disease. 1-9. 10.12956/tchd.727161.

32. Dibué-Adjei M, Fischer I, Steiger H-J, Kamp MA. (2017). Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with Dravet syndrome: a meta-analysis of 68 patients. *Seizure*.;50:147-152.

33. Dong, M. H., Zhou, L. Q., Tang, Y., Chen, M., Xiao, J., Shang, K., Deng, G., Qin, C., & Tian, D. S. (2022). CSF sTREM2 in neurological diseases: a two-sample Mendelian randomization study. *Journal of neuroinflammation*, *19*(1), 79. https://doi.org/10.1186/s12974-022-02443-9

34. Dong, M. H., Zhou, L. Q., Tang, Y., Chen, M., Xiao, J., Shang, K., Deng, G., Qin, C., & Tian, D. S. (2022). CSF sTREM2 in neurological diseases: a two-sample Mendelian randomization study. *Journal of neuroinflammation*, *19*(1), 79. https://doi.org/10.1186/s12974-022-02443-9

35. Dovlat Khalilov (2018). Çocukluk Çağı Epileptik Ensefalopatili ve Epilepsi Hastalığı Olan Otizmli Olguların Klinik- Elektrofizyolojik ve Genetik Olarak Değerlendirilmesi.İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

36. Dravet C. (2011). The core Dravet syndrome phenotype. Epilepsia. 52 Suppl 2:3-9.

37. Dravet syndrome. Adv Neurol 2005;95:71-102.

38. Dulac, Olivier. (2001). Epileptic Encephalopathy. Epilepsia. 42. 23 - 26. 10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3023.x.

39. Durá TT, Yoldi ME, Gallinas VF. (2007). Incidence of epilepsy in 0-15 year-olds. An Pediatr 2007;67:37-43.

40. Etzerodt A, Maniecki MB, Møller K, Møller HJ, Moestrup SK (December 2010). "Tumor necrosis factor α-converting enzyme (TACE/ADAM17) mediates ectodomain shedding of the scavenger receptor CD163". *Journal of Leukocyte Biology*. **88** (6): 1201–5. doi:10.1189/jlb.0410235. PMID 20807704. S2CID 38771947.

41. Etzerodt A, Moestrup SK. CD163 and inflammation: biological, diagnostic, and therapeutic aspects. Antioxid Redox Signal. 2013 Jun 10;18(17):2352-63. doi: 10.1089/ars.2012.4834. Epub 2012 Oct 19. PMID: 22900885; PMCID: PMC3638564.

42. Etzerodt, A., & Moestrup, S. K. (2013). CD163 and inflammation: biological, diagnostic, and therapeutic aspects. *Antioxidants & redox signaling*, *18*(17), 2352–2363. https://doi.org/10.1089/ars.2012.4834

43. Ferlazzo E, Nikanorova M, Italiano D, et al. (2010). Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. Epilepsy Res 2010;89:271-277.

44. Francescone RA, Scully S, Faibish M, Taylor SL, Oh D, Moral L, Yan W, Bentley B, Shao R (April 2011). "Role of YKL-40 in the angiogenesis, radioresistance, and progression of glioblastoma". *The Journal of Biological Chemistry*. **286** (17): 15332–43. doi:10.1074/jbc.M110.212514. PMC 3083166. PMID 21385870.

45. Frank S, Burbach GJ, Bonin M, Walter M, Streit W, Bechmann I, Deller T (2008) TREM2 is upregulated in amyloid plaque-associated microglia in aged APP23 transgenic mice. *Glia* **56**:1438–1447.

46. Fu Y, Zhu H, Wu W, Xu J, Chen T, Xu B, et al. (2014). Clinical significance of lymphoid enhancer-binding factor 1 expression in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma, 55: 371–377.

47. Gillberg C, Steffenburg S, Wahlstrom J, et al. Autism associated with marker chromosome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1991;30:489-494.

48. Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR. (2000). Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. Epilepsia 2000;41:395-399.

49. Goodwin, G.H.; Sanders, C.; Johns, E.W. (1973) A New Group of Chromatin-Associated Proteins with a High Content of Acidic and Basic Amino Acids. *Eur. J. Biochem.* **1973**, *38*, 14–19. [CrossRef]

50. Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E *et al* (2013) TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **368**:117–127.

51. GulMert G, Herguner MO, Incecik F, Altunbasak S, Sahan D, Unal I (2017) Risk factors affecting prognosis in infantile spasm. Int J Neurosci 127(11):1012–1018

52. Gümüs¸H, Kumandas¸S, Per H. (2007) Levetiracetam monotherapy in newly diagnosed cryptogenic West syndrome. Pediatr Neurol 37:350–353

53. Hagemann TL, Connor JX, Messing A (2006). "Alexander disease-associated glial fibrillary acidic protein mutations in mice induce Rosenthal fiber formation and a white matter stress response". *The Journal of Neuroscience*. **26** (43): 11162–73.

54. Hanada R, et al: (2009). Central control of fever and female body temperature by RANKL/RANK. Nature;462:505–509

55. Hanada R. (2021). The role of the RANKL/RANK/OPG system in the central nervous systems (CNS). *Journal of bone and mineral metabolism*, *39*(1), 64–70. https://doi.org/10.1007/s00774-020-01143-9

56. Hancock EC, Cross JH. (2013) Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev. Feb 28;2013(2):CD003277. doi: 10.1002/14651858.CD003277.pub3.

Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2021 Apr 7;4:CD003277. PMID: 23450537; PMCID: PMC7144815.

57. Hancock, E. C., & Cross, J. H. (2013). Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2013*(2), CD003277. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003277.pub3

58. Hattori J, Ouchida M, Ono J, Miyake S, Maniwa S, Mimaki N, et al. (2008) A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. Epilepsia.;49:626-33.

59. Hjalmarsson, C., Bjerke, M., Andersson, B., Blennow, K., Zetterberg, H., Aberg, N.D., Olsson, B., Eckerstrom, C., Bokemark, L., Wallin, A., (2014). Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke. J. Cent. Nerv. Syst. Dis. 6, 51–58.

60. Hrachovy RA, Frost JD Jr. (2003) Infantile epileptic 24. encephalopathy with hypsarrhythmia (Infantile spasms/West syndrome). J Clin Neurophysiology; 20: 408-425

61. Hussain, Shaun. (2018). Treatment of infantile spasms. Epilepsia Open. 3. 10.1002/epi4.12264.

62. Iorio, R., Damato, V., Evoli, A., Gessi, M., Gaudino, S., Di Lazzaro, V., Spagni, G., Sluijs, J. A., & Hol, E. M. (2018). Clinical and immunological characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: a case series of 22 patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *89*(2), 138–146. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316583

63. Irani DN. Regulated production of CXCL13 within the central nervous system. J Clin Cell Immunol. 2016;7(5):460

64. Irani SR, Bien CG, Lang B. (2011) Autoimmune epilepsies. Curr Opin Neurol; 24: 146-53.

65. Jacque CM, Vinner C, Kujas M, Raoul M, Racadot J, Baumann NA (1978). "Determination of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in human brain tumors". *Journal of the Neurological Sciences*. **35** (1): 147–55. doi:10.1016/0022-510x(78)90107-7. PMID 624958. S2CID 10224197

66. Jin SC, Benitez BA, Karch CM, Cooper B, Skorupa T, Carrell D, et al. (2014) Coding variants in TREM2 increase risk for Alzheimer's disease. Hum Mol Genet, 23: 5838–5846.

67. Johansen, J.S., (2006). Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. Dan. Med. Bull. 53 (2), 172–209.

68. Jones K, Vari F, Keane C, Crooks P, Nourse JP, Seymour LA, Gottlieb D, Ritchie D, Gill D, Gandhi MK (February 2013). "Serum CD163 and TARC as disease response biomarkers in classical Hodgkin lymphoma". *Clinical Cancer Research*. **19** (3): 731–42. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2693. PMID 23224400

69. Kawabori M, Kacimi R, Kauppinen T, Calosing C, Kim JY, Hsieh CL, et al. (2015) Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) deficiency attenuates phagocytic activities of microglia and exacerbates ischemic damage in experimental stroke. J Neu- rosci 2015, 35: 3384–3396.

70. Kazakova MH, Sarafian VS (2009). "YKL-40--a novel biomarker in clinical practice?". *Folia Medica*. **51** (1): 5–14. PMID 19437893

71. Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr, Zion T. (1979) Precise characterization and quantification of infantile spasms. Ann Neurol; 6: 214-218

72. Kim NS, Kim HJ, Koo BK, Kwon MC, Kim YW, Cho Y, Yokota Y, Penninger JM, Kong YY (2006). Receptor activator of NF-kappaB ligand regulates the proliferation of mammary epithelial cells via Id2. *Mol Cell Biol*, 26:1002-1013.

73. Kong YY, et al: (1999) OPGL is a key regulator of os- teoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Nature; 397:315–323.

74. Kossoff EH (2008) The modified Atkins diet. Epilepsia 49:37–41

75. Kossoff EH (2010) Infantile spasms. Neurologist 16:69–75

76. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. (2018). Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open.*;3(2):175-192.

77. Kretz A, Happold CJ, Marticke JK, Isenmann S. Erythropoietin promotes regeneration of adult CNS neurons via Jak2/Stat3 and PI3K/AKT pathway activation. Mol Cell Neurosci 2005, 29: 569–579.

78. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, Moestrup SK. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. Nature. 2001; 409(6817): 198-201.

79. Kural Z, Ozer AF. (2012) Epileptic encephalopathies in adults and childhood. Epilepsy Res Treat;205131.

80. Lado, Fred & Rubboli, Guido & Capovilla, P. & Avanzini, Giuliano & Moshe, Solomon. (2014). Pathophysiology of epileptic encephalopathies (vol 54, pg 6, 2013). Epilepsia. 55. 1474-1474. 10.1111/epi.12769.

81. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice- Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. Lancet Neurol. 2010;9:776–85.

82. Legler DF, Loetscher M, Roos RS, Clark-Lewis I, Baggiolini M, Moser B (1998). "Lenfoid dokularda eksprese edilen bir insan CXC kemokini olan B hücre çeken kemokin 1, BLR1/CXCR5 yoluyla seçici olarak B lenfositlerini çeker" . J. Uzm. Med . 187 (4): 655–60. doi : 10.1084/jem.187.4,655 . PMC 2212150 . PMID 9463416

83. Leypoldt, F., Höftberger, R., Titulaer, M. J., Armangue, T., Gresa-Arribas, N., Jahn, H., Rostásy, K., Schlumberger, W., Meyer, T., Wandinger, K. P., Rosenfeld, M. R., Graus, F., & Dalmau, J. (2015). Investigations on CXCL13 in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a potential biomarker of treatment response. *JAMA neurology*, *72*(2), 180–186. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2956

84. Liedtke W, Edelmann W, Bieri PL, Chiu FC, Cowan NJ, Kucherlapati R, Raine CS (1996). "GFAP is necessary for the integrity of CNS white matter architecture and long-term maintenance of myelination". *Neuron*. **17** (4): 607–15. doi:10.1016/S0896-6273(00)80194-4. PMID 8893019. S2CID 14714870.

85. Lin YT, Yang X, Lv JW, Liu XW, Wang SJ. CXCL13 is a bio- marker of anti-leucine-rich glioma-inactivated protein 1 encepha- litis patients. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:2909–15

86. Lue, Lih-Fen & Schmitz, Christopher & Serrano, Geidy & Sue, Lucia & Beach, Thomas & Walker, Douglas. (2015). TREM2 Protein Expression Changes Correlate with Alzheimer's Disease Neurodegenerative Pathologies in Post-Mortem Temporal Cortices. Brain Pathology. 25. 469-80. 10.1111/bpa.12190.

87. M. Lin, S. Park, A. Hayden, D. Giustini, M. Trinkaus, M. Pudek, A. Mattman, M. Schneider, L.Y.C. Chen. (2017) Clinical utility of soluble interleukin-2 receptor in hemophagocytic syndromes: a systematic scoping review. Ann. Hematol. 1241-1251

88. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, Baram TZ, Duchowny M, Hirtz D, Pellock JM, Shields WD, Shinnar S, Wyllie E, Snead OC 3rd, American Academy of Neurology, Child Neurology Society (2004) Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology 62:1668–1681

89. Mackay MT, Weiss SK, ms-Webber T, ve ark. (2004). Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology;62(10):1668-1681.

90. Malek TR. (2008). The biology of interleukin-2. Annu Rev Immunol;26:453–479.

91. Marchi N, Angelov L, Masaryk T, Fazio V, Granata T, Hernandez N, Hallene K, Diglaw T, Franic L, Najm I, Janigro D (April 2007). "Seizure-promoting effect of blood–brain barrier disruption". *Epilepsia*. **48** (4): 732–42. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.00988.x. PMC 4135474. PMID 17319915.

92. Markand ON. (2003). Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). J Clin Neurophysiol. 2003 Nov-Dec;20(6):426-41. doi: 10.1097/00004691-200311000-00005. PMID: 14734932.

93. Martinez, M.A., Olsson, B., Bau, L., Matas, E., Cobo Calvo, A., Andreasson, U., Blennow, K., Romero-Pinel, L., Martinez-Yelamos, S., Zetterberg, H., (2015). Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid predict progression in multiple sclerosis. Mult. Scler. 21 (5), 550–561.

94. Mazaheri, Fargol & Snaidero, Nicolas & Kleinberger, Gernot & Madore, Charlotte & Daria, Anna & Werner, Georg & Krasemann, Susanne & Capell, Anja & Trümbach, Dietrich & Wurst, Wolfgang & Brunner, Bettina & Bultmann, Sebastian & Tahirovic, Sabina & Kerschensteiner, Martin & Misgeld, Thomas & Butovsky, Oleg & Haass,

Christian. (2017). TREM2 deficiency impairs chemotaxis and microglial responses to neuronal injury. EMBO reports. 18. e201743922. 10.15252/embr.201743922.

95. McKnight K, Jiang Y, Hart Y, ve ark. (2006). Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. Neurology, 2006; 65: 1730-1736.

96. McVicar, K. A., & Shinnar, S. (2004). Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus in slow wave sleep, and language regression in children. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, *10*(2), 144–149. https://doi.org/10.1002/mrdd.20028

97. Michael R. Pranzatelli, Elizabeth D. Tate, Nathan R. McGee, (2017). Microglial/macrophage markers CHI3L1, sCD14, and sCD163 in CSF and serum of pediatric inflammatory and non-inflammatory neurological disorders: A case-control study and reference ranges, Journal of the Neurological Sciences, Volume 381, 2017, Pages 285-290, ISSN 0022-510X, https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.09.006.

98. Mikati, M. A., & Shamseddine, A. N. (2005). Management of Landau-Kleffner syndrome. *Paediatric drugs*, *7*(6), 377–389. https://doi.org/10.2165/00148581-200507060-00006.

99. Møller H. J. (2012). Soluble CD163. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, *72*(1), 1–13. https://doi.org/10.3109/00365513.2011.626868

100. Møller HJ. Nielsen MJ. Maniecki MB. Madsen M. Moestrup SK (2010). Soluble macrophage-derived CD163: a homogenous ectodomain protein with a dissociable haptoglobin-hemoglobin binding. Immunobiology;215:406–412.

101. Moller HJ. Soluble CD163. Scand J Clin Lab Invest. 2012;72:1–13

102. Montelli TC, Soares AM, Peraçoli MT, ve ark. (2003) Immunologic aspects of West syndrome and evidence of plasma inhibitory effects on T cell function.Arq Neuropsiquiatr; 61(3B):731-7.

103. Motwani, N., Afsar, S., Dixit, N. S., & Sharma, N. (2015). Landau-Kleffner syndrome: an uncommon dealt with case in Southeast Asia. *BMJ case reports*, *2015*, bcr2015212333. https://doi.org/10.1136/bcr-2015-212333

104. Muzio, M. R., Cascella, M., & Al Khalili, Y. (2022). Landau Kleffner Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

105. Mytinger J. R. (2021). Definitions and Diagnostic Criteria for Infantile Spasms and West Syndrome - Historical Perspectives and Practical Considerations. *Seminars in pediatric neurology, 38*, 100893. https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100893

106. Nagy, Vanja & Penninger, Josef. (2015). The RANKL-RANK Story. Gerontology. 61. 10.1159/000371845.

107. Nakagawa N, et al: (1998) RANK is the essential sig- naling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. Biochem Bio- phys Res Commun 1998;253:395–400

108. Nelson GR. Management of infantile spasms. Transl Pediatr. 2015;4(4):260–70

109. Ober C, Tan Z, Sun Y, Possick JD, Pan L, Nicolae R, Radford S, Parry RR, Heinzmann A, Deichmann KA, Lester LA, Gern JE, Lemanske RF, Nicolae DL, Elias JA, Chupp GL (2008). "Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function". *The New England Journal of Medicine*. **358** (16): 1682–91. doi:10.1056/NEJMoa0708801. PMC 2629486. PMID 18403759.

110. Ohtahara S (1984). Seizure disorders in infancy and childhood. Brain Dev

111. Ohtahara S, Yamatogi Y. (2003) Epileptic encephalopathies in 1332. early infancy with suppression-burst. J Clin Neurophysiol 2003; 20: 398-407

112. Ohtahara S, Yamatogi Y. (2006) Ohtahara syndrome: With special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. Epilepsy

113. Ohtahara, Shunsuke & Yamatogi, Yasuko. (2006). Ohtahara syndrome: With special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. Epilepsy research. 70 Suppl 1. S58-67. 10.1016/j.eplepsyres.2005.11.021.

114. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, Verity CM, O'Callaghan FJ (2010) The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom infantile spasms study (UKISS) on contemporary causes and their classification. Epilepsia 51:2168–2174

115. Paciorkowski AR, Thio LL, Dobyns WB (2011) Genetic and biologic classification of infantile spasms. Pediatr Neurol 45:355–367

116. Pang, B., Mori, T., Badawi, M., Zhou, M., Guo, Q., Suzuki-Kouyama, E., Yanagawa, T., Shirai, Y., & Tabuchi, K. (2022). An Epilepsy-Associated Mutation of Salt-Inducible Kinase 1 Increases the Susceptibility to Epileptic Seizures and Interferes with Adrenocorticotropic Hormone Therapy for Infantile Spasms in Mice. *International journal of molecular sciences*, *23*(14), 7927. https://doi.org/10.3390/ijms23147927

117. Paquier PF, Van Dongen HR, Loonen CB (1992). The Landau–Kleffner syndrome or 'acquired aphasia with convulsive disorder'. Long-term follow-up of six children and a review of the recent literature. Arch Neurol 49: 354–359.

118. Parihar R, Ganesh S.(2013) The SCN1A gene variants and epileptic encephalopathies. J Hum Genet;58(9):573- 80

119. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Arch Neurol* 1971; 24: 242-52.

120. Paudel, Y. N., Shaikh, M. F., Chakraborti, A., Kumari, Y., Aledo-Serrano, Á., Aleksovska, K., Alvim, M., & Othman, I. (2018). HMGB1: A Common Biomarker and Potential Target for TBI, Neuroinflammation, Epilepsy, and Cognitive Dysfunction. *Frontiers in neuroscience*, *12*, 628. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00628

121. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M (2014) Infantile spasms syndrome, West syndrome and related pheno- types: what we know in 2013. Brain Dev 36:739–751

122. Pavone, P., Polizzi, A., Marino, S. D., Corsello, G., Falsaperla, R., Marino, S., & Ruggieri, M. (2020). West syndrome: a comprehensive review. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *41*(12), 3547–3562. https://doi.org/10.1007/s10072-020-04600-5

123. Pavone, P., Spalice, A., Polizzi, A., Parisi, P., & Ruggieri, M. (2012). Ohtahara syndrome with emphasis on recent genetic discovery. *Brain & development*, *34*(6), 459–468. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.09.004

124. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epi- lepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies Lancet Neurol. 2014;13:276–86

125. Piccio L, Buonsanti C, Mariani M, Cella M, Gilfillan S, Cross AH *et al* (2007) Blockade of TREM-2 exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol* **37**:1290–1301.

126. Pilz, G., Sakic, I., Wipfler, P., Kraus, J., Haschke-Becher, E., Hitzl, W., Trinka, E., & Harrer, A. (2020). Chemokine CXCL13 in serum, CSF and blood-CSF barrier function: evidence of compartment restriction. *Fluids and barriers of the CNS, 17*(1), 7. https://doi.org/10.1186/s12987-020-0170-5

127. Pınar Topaloğlu. (2019). Nedeni belirlenemeyen epileptik ensefalopatilerde otoimmun antikorlarin ve elektroensefalografik özelliklerin araştirilmasi. İstanbul Universitesi.

128. Pinteac, R., Montalban, X., & Comabella, M. (2020). Chitinases and chitinase-like proteins as biomarkers in neurologic disorders. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation, 8(1), e921. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000921

129. Pranzatelli, M. R., Tate, E. D., & McGee, N. R. (2017). Microglial/macrophage markers CHI3L1, sCD14, and sCD163 in CSF and serum of pediatric inflammatory and non-inflammatory neurological disorders: A case-control study and reference ranges. *Journal of the neurological sciences, 381*, 285–290. https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.09.006

130. Reeves, R. (2010). Nuclear Functions of the HMG Proteins. *Biochim. Biophys. Acta BBA-Gene Regul. Mech.* **2010**, *1799*, 3–14.

131. Rehli M, Krause SW, Andreesen R (July 1997). "Molecular characterization of the gene for human cartilege gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation". *Genomics*. **43** (2): 221–5. doi:10.1006/geno.1997.4778. PMID 9244440

132. Reijnders MRF, Janowski R, Alvi M, Self JE, van Essen TJ, Vreeburg M, Rouhl RPW, Stevens SJC, Stegmann APA, Schieving J, Pfundt R, van Dijk K, Smeets E, Stumpel CTRM, Bok LA, Cobben JM, Engelen M, Mansour S, Whiteford M, Chandler KE, Douzgou S, Cooper NS, Tan EC, Foo R, Lai AHM, Rankin J, Green A, Lönnqvist T, Isohanni P, Williams S, Ruhoy I, Carvalho KS, Dowling JJ, Lev DL, Sterbova K, Lassuthova P, Neupauerová J, Waugh JL, Keros S, Clayton-Smith J, Smithson SF, Brunner HG, van Hoeckel C, Anderson M, Clowes VE, Siu VM, DDD study T, Selber

P, Leventer RJ, Nellaker C, Niessing D, Hunt D, Baralle D. (2018). PURA syndrome: clinical delineation and genotype-phenotype study in 32 individuals with review of published literature. J Med Genet.;55:104–113.

133. Roberto Horacio Caraballo, Natalia Cejas, Noelia Chamorro, María C. Kaltenmeier, Sebastian Fortini, Ana María Sopran (2014). Landau–Kleffner syndrome: A study of 29 patients, Seizure, Volume 23, Issue 2, Pages 98-104, ISSN 1059-1311, https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.09.016.

134. Rodan GA, Martin TJ (1981) Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption – a hy- pothesis. Calcif Tissue Int;33:349–351.

135. Roessmann U, Velasco ME, Sindely SD, Gambetti P (1980). "Glial fibrillary acidic protein (GFAP) in ependymal cells during development. An immunocytochemical study". *Brain Research*. **200** (1): 13–21. doi:10.1016/0006-8993(80)91090-2. PMID 6998542. S2CID 38131934.

136. Roger J, Dravet C, Bureau M (1989) The Lennox-Gastaut syndrome. *Cleve Clin J Med* 1989;56(Suppl):S172–S180.

137. Samanta, Debopam. (2020). Changing Landscape of Dravet Syndrome Management: An Overview. Neuropediatrics. 51. 10.1055/s-0040-1701694.

138. Schaer DJ, Schaer CA, Buehler PW, Boykins RA, Schoedon G, Alayash AI, Schaffner A (January 2006). "CD163 is the macrophage scavenger receptor for native and chemically modified hemoglobins in the absence of haptoglobin". *Blood*. **107** (1): 373–80. doi:10.1182/blood-2005-03-1014. PMID 16189277

139. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM (2017) İLEE classification of the epilepsies: position paper of the İLEE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 58:512–52

140. Shan F, Long Y, Qiu W. (2018) Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Review of the Literature. Front Immunol. ;9:2802. doi: 10.3389/fimmu.2018.02802. PMID: 30568655; PMCID: PMC6290896.

141. Simani, L., Elmi, M., & Asadollahi, M. (2018). Serum GFAP level: A novel adjunctive diagnostic test in differentiate epileptic seizures from psychogenic attacks. *Seizure*, *61*, 41–44. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.07.010

142. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ (2017) Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review. Clin Neuropharmacol 40:63–84

143. Spatola M, Dalmau J. (2017). Seizures and risk of epilepsy in autoim- mune and other inflammatory encephalitis. Curr Opin Neurol;30:345–53.

144. Suleiman J, Dale RC.(2015). The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. Dev Med Child Neurol. ;57(5):431-40. doi: 10.1111/dmcn.12647. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25483277.

145. Sun LR, Bosemani T, Smith-Hicks CL. Neuroimaging abnormalities in a child with infantile spasms on high-dose vigabatrin. Pediatr Neurol. 2017;67:109–110.

146. Takahashi K, Rochford CD, Neumann H (2005) Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2. *J Exp Med* **201**:647–657.

147. Takamatsu, T., Yamanaka, G., Ohno, K., Hayashi, K., Watanabe, Y., Takeshita, M., Suzuki, S., Morichi, S., Go, S., Ishida, Y., Oana, S., Kashiwagi, Y., & Kawashima, H. (2022). Involvement of Peripheral Monocytes with IL-1β in the Pathogenesis of West Syndrome. *Journal of clinical medicine*, *11*(2), 447. https://doi.org/10.3390/jcm11020447

148. Takayanagi H, Kim S, Matsuo K, Suzuki H, Suzuki T, Sato K, Yokochi T, Oda H, Nakamura K, Ida N, *et al*.: RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon-beta. *Nature* 2002, 416:744-749.

149. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, Chiba T, Murata S, Sato K, Takaoka A, Yokochi T, Oda H, Tanaka K, *et al*.: T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature* 2000, 408:600-605.

150. Tan, T. H., Perucca, P., O'Brien, T. J., Kwan, P., & Monif, M. (2021). Inflammation, ictogenesis, and epileptogenesis: An exploration through human disease. *Epilepsia*, *62*(2), 303–324. https://doi.org/10.1111/epi.16788

151. Teitelbaum SL (2000). Bone resorption by osteo- clasts. Science;289:1504–1508

152. Thomsen JH, Etzerodt A, Svendsen P, Moestrup SK. The haptoglobin-CD163-heme oxygenase-1 pathway for hemoglobin scavenging. Oxid Med Cell Longev. 2013; 2013: 523-652

153. Uluç YİŞ, Eray DİRİK, Semra KURUL (2006). Çocukluk Çağında Epileptik Ensefalopatiler.

154. Ulusoy C, Tuzun E, Kurtuncu M, Turkoglu R, Akman-Demir G, Eraksoy M. (2012). Comparison of the cytokine profiles of patients with neuronal-antibody-associated central nervous system disorders Int. J Neurosci;122:284–9

155. Vågberg, M., Norgren, N., Dring, A., Lindqvist, T., Birgander, R., Zetterberg, H., & Svenningsson, A. (2015). Levels and Age Dependency of Neurofilament Light and Glial Fibrillary Acidic Protein in Healthy Individuals and Their Relation to the Brain Parenchymal Fraction. *PloS one*, *10*(8), e0135886. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135886

156. Van Vliet EA, Aronica E, Vezzani A, Ravizza T. (2018). Review: neuroin- flammatory pathways as treatment targets and biomarker candi- dates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. Neuropathol Appl Neurobiol; 44:91–111

157. Veggiotti P, Beccaria F, Guerrini R, Capovilla G, Lanzi G. Continuous spike-and-wave activity during slow-wave sleep: syndrome or EEG pattern? *Epilepsia* 1999; 40: 1593-1601.

158. Veggiotti, Pierangelo & Pera, Maria & Teutonico, Federica & Brazzo, Daniela & Balottin, Umberto & Tassinari, Carlo. (2012). Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): An update. Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape. 14. 1-11. 10.1684/epd.2012.0482.

159. Verma N, Karmakar M, Singh KP, Smita S (2013). "Structural and Dynamic Insights into S100B Protein Activity Inhibition by Melittin for the Treatment of Epilepsy". *International Journal of Computer Applications*. NSAAILS (975–8887): 55–60.

160. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. (2019). Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. Nat Rev Neurol;15:459–72

161. Vincent A, Crino PB. (2011). Systemic and neurologic autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy. Epilepsia; 52(Suppl 3):912-7

162. Voong CK, Goodrich JA, Kugel JF. (2021). Interactions of HMGB Proteins with the Genome and the Impact on Disease. Biomolecules.;11(10):1451. doi: 10.3390/biom11101451. PMID: 34680084; PMCID: PMC8533419.

163. Voong, C. K., Goodrich, J. A., & Kugel, J. F. (2021). Interactions of HMGB Proteins with the Genome and the Impact on Disease. Biomolecules, 11(10), 1451. https://doi.org/10.3390/biom11101451

164. Wang DD, Bordey A (2008). "The astrocyte odyssey". *Prog. Neurobiol.* **86** (4): 342–67. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.09.015. PMC 2613184. PMID 18948166.

165. Wirrell EC, Laux L, Donner E, et al. (2017). Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: recommendations from a North American consensus panel. *Pediatr Neurol.*;68:18-34

166. Wirrell, E., Farrell, K., & Whiting, S. (2005). The Epileptic Encephalopathies of Infancy and Childhood. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques, 32*(4), 409-418. doi:10.1017/S0317167100004388

167. Wolff M, Casse-Perrot C, Dravet C. (2006) Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. Epilepsia ;47 Suppl 2:45-48.

168. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, Cayani E, Bartlett FS, Frankel WN, Lee SY, Choi Y (October 1997). "TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells". *J. Biol. Chem.* **272** (40): 25190–4. doi:10.1074/jbc.272.40.25190. PMID 9312132.

169. Wong M (2013) A critical review of mTOR inhibitors and epilep- sy: from basic science to clinical trials. Expert Rev Neurother 13: 657–669

170. Wright S, Vincent A. (2017). Pediatric Autoimmune Epileptic Encephalopathies. J Child Neurol.;32(4):418-428. doi: 10.1177/0883073816685505. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28056633.

171. Wright, S., & Vincent, A. (2017). Pediatric Autoimmune Epileptic Encephalopathies. *Journal of child neurology*, *32*(4), 418–428. https://doi.org/10.1177/0883073816685505

172. Yamamura, S., Hoshikawa, M., Dai, K., Saito, H., Suzuki, N., Niwa, O., & Okada, M. (2013). ONO-2506 inhibits spike-wave discharges in a genetic animal model without affecting traditional convulsive tests via gliotransmission regulation. British journal of pharmacology, 168(5), 1088–1100. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02132.x

173. Yamatogi Y, Ohtahara S. (2002) Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome: Its overview refer- ring to our 16 cases. Brain Dev

174. Yamatogi, Y., & Ohtahara, S. (2002). Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain & development*, *24*(1), 13–23. https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00392-8

175. Yang, H., Andersson, U., & Brines, M. (2021). Neurons Are a Primary Driver of Inflammation via Release of HMGB1. Cells, 10(10), 2791. https://doi.org/10.3390/cells10102791

176. Yang, X., Zhang, X., Ma, Y., Wang, Z., Huang, K., Liu, G., Shen, K., Zhu, G., Wang, T., Lv, S., Zhang, C., Yang, H., & Liu, S. (2021). Abnormal Rat Cortical Development Induced by Ventricular Injection of rHMGB1 Mimics the Pathophysiology of Human Cortical Dysplasia. *Frontiers in cell and developmental biology*, *9*, 634405. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.634405

177. Yao L, Yue W, Xunyi W, Jianhong W, Guoxing Z, Zhen H. Clinical features and long-term outcomes of seizures associated with autoimmune encephalitis: a follow-up study in East China. J Clin Neurosci. 2019;68:73–9

178. Yao, Y., Qu, D., Jing, X., Jia, Y., Zhong, Q., Zhuo, L., Chen, X., Li, G., Tang, L., Zhu, Y., Zhang, X., Ji, Y., Li, Z., & Tao, J. (2022). Molecular Mechanisms of Epileptic Encephalopathy Caused by KCNMA1 Loss-of-Function Mutations. *Frontiers in pharmacology*, *12*, 775328. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.775328

179. Yardan, Turker & Erenler, Ali & Baydin, Ahmet & Aydin, Keramettin & Cokluk, Cengiz. (2011). Usefulness of S100B Protein in Neurological Disorders. JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association. 61. 276-81.

180. Yoshie O, Imai T, Nomiyama (1997) H. Novel lymphocyte-specific CC chemokines and their receptors. J Leukoc Biol.;62(5):634–44.

181. Yuskaitis CJ, Ruzhnikov MRZ, Howell KB, Allen IE, Kapur K, Dlugos DJ, Scheffer IE, Poduri A, Sherr EH (2018) Infantile spasms of unknown cause: predictors of outcome and genotype-phenotype correlation. Pediatr Neurol pii S0887-8994(18):30346–30341

182. Zhang H, Tan JZ, Luo J, Wang W. (2019). Chitinase-3-like protein 1 may be a potential biomarker in patients with drug-resistant epilepsy. Neurochem Int.;124:62-67. doi: 10.1016/j.neuint.2018.12.013. Epub 2018 Dec 22. PMID: 30584894.

183. Zhang, H., Shen, Z., Zhao, Q., Yan, L., Du, L., & Deng, Z. (2020). Dynamic Transitions of Epilepsy Waveforms Induced by Astrocyte Dysfunction and Electrical Stimulation. *Neural plasticity*, *2020*, 8867509. https://doi.org/10.1155/2020/8867509

184. Zhang, H., Shen, Z., Zhao, Q., Yan, L., Du, L., & Deng, Z. (2020). Dynamic Transitions of Epilepsy Waveforms Induced by Astrocyte Dysfunction and Electrical Stimulation. Neural plasticity, 2020, 8867509. https://doi.org/10.1155/2020/8867509

185. Zhang, H., Tan, J. Z., Luo, J., & Wang, W. (2019). Chitinase-3-like protein 1 may be a potential biomarker in patients with drug-resistant epilepsy. *Neurochemistry international*, *124*, 62–67. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.12.013

186. Zhang, H., Tan, J. Z., Luo, J., & Wang, W. (2019). Chitinase-3-like protein 1 may be a potential biomarker in patients with drug-resistant epilepsy. *Neurochemistry international*, *124*, 62–67. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.12.013

187. Zhao, H., Zhu, C., & Huang, D. (2018). Microglial activation: an important process in the onset of epilepsy. *American journal of translational research*, *10*(9), 2877–2889.

188. Zhu M, Li D, Wu Y, Huang X, Wu M. (2014). TREM-2 promotes macrophage-mediated eradication of Pseudomonas aeruginosa via a PI3K/Akt pathway. Scand J Immunol, 79: 187–1

189. Lasoń, W., Chlebicka, M., & Rejdak, K. (2013). Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. Pharmacological reports : PR, 65(4), 787–801. https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71060-0

190. Pfeffer, M. A., Claggett, B., Lewis, E. F., Granger, C. B., Køber, L., Maggioni, A. P., Mann, D. L., McMurray, J., Rouleau, J. L., Solomon, S. D., Steg, P. G., Berwanger, O., Cikes, M., De Pasquale, C. G., East, C., Fernandez, A., Jering, K.,

Landmesser, U., Mehran, R., Merkely, B., … PARADISE-MI Investigators and Committees (2021). Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. The New England journal of medicine, 385(20), 1845–1855. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104508

191. Kawashima, T., Adachi, T., Tokunaga, Y., Furuta, A., Suzuki, S. O., Doh-ura, K., & Iwaki, T. (1999). Immunohistochemical analysis in a case of idiopathic Lennox-Gastaut syndrome. Clinical neuropathology, 18(6), 286–292.

192. Hayashi M. (2001). Neuropathology of the limbic system and brainstem in West syndrome. Brain & development, 23(7), 516–522. https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00310-2

193. Sanz, P., & Garcia-Gimeno, M. A. (2020). Reactive Glia Inflammatory Signaling Pathways and Epilepsy. International journal of molecular sciences, 21(11), 4096. https://doi.org/10.3390/ijms21114096

VII.EKLER

EK -1: ETIK KRUL ONAY FORMU

Tarih ve Sayı: 18/12/2020-257365

BE8A11N7N

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı :29624016-050.99- 1601
Konu :Doç. Dr. Pınar TOPALOĞLU hk.

Sayın Doç. Dr. Pınar TOPALOĞLU
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi :Nöroloji Anabilim Dalının 12/10/2020 gün ve 174009 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Dr. Minara CHARKAZZADE' nin yürüteceği 2020/1522 dosya numaralı "Epileptik ensefalopati: glial aktivite faktörleri biyobelirteç olarak kullanılabilir mi?" başlıklı çalışma, kurulumuzun 30/10/2020 tarih ve 26 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
Kurul Başkanı

Doğrulamak İçin:http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE8A11N7N

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Cihan KILIÇ Dahili : 31346
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL
Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93
e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : http://istanbultip.istanbul.edu.tr

K-Q TSE-ISO-EN 9000

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Tarih ve Sayı: 18/12/2020-217671

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU**
	AÇIK ADRESİ:	**İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ FİZİK TEDAVİ BİNASI KAT:2 FATİH/İSTANBUL**
	TELEFON	**0 (212) 414 21 53**
	FAKS	**0 (212) 414 21 53**
	E-POSTA	**itfetikkurul@istanbul.edu.tr.**

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**"Epileptik ensefalopati: glial aktivite faktörleri biyobelirteç olarak kullanılabilir mi?"**			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	**---**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Doç. Dr. Pınar TOPALOĞLU**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	**Nöroloji**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı**			
	DESTEKLEYİCİ	**İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi**			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
		Yüksek Doz Araştırması	☐		
		Diğer ise belirtiniz :			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ■	ULUSAL ■	ULUSLAR ARASI ☐

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununu Gereğince E-imzaladır.
Doğrulamak için : http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE6P11N7M

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**"Epileptik ensefalopati: glial aktivite faktörleri biyobelirteç olarak kullanılabilir mi?"**

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	07.10.2020		Türkçe ■ İngilizce □ Diğer□
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	■		Türkçe ■ İngilizce □ Diğer□
	OLGU RAPOR FORMU	□		Türkçe □ İngilizce □ Diğer□
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	□		Türkçe □ İngilizce □ Diğer□

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	□	
	SİGORTA	□	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	■	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	□	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	□	
	İLAN	□	
	YILLIK BİLDİRİM	□	
	SONUÇ RAPORU	□	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	□	
	DİĞER:	■	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Olgu Rapor Formu, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:26**	**Tarih: 30/10/2020**
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında görevli **Doç. Dr. Pınar TOPALOĞLU' nun** sorumluluğunda ve **Dr. Minara CHARKAZZADE' nin** yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	**19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik**
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	**Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji**	**İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)**	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	e-imza
Prof. Dr. Berrin UMMAN	**Kardiyoloji**	**İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)**	E □	K ■	E □	H ■	E ■	H □	e-imza
Prof. Dr. Ahmet GÜL	**Romatoloji**	**İstanbul Tıp Fakültesi**	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	e-imza
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	**Nöroloji**	**İstanbul Tıp Fakültesi**	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	e-imza

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.
"Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında çalışmaya katılan gönüllülerin verilerinin korunması ile ilgili tedbirleri almak Araştırmacının sorumluluğundadır"

EK – 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

İ.Ü.İTF KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İZNİ GEREKLİ OLMAYAN ("KLİNİK ARAŞTIRMALAR YÖNETMELİĞİ" NE TÂBİ OLMAYAN) ARAŞTIRMALAR İÇİN

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

"Küme başağrısı" tanısı konmuş olan hastalığınız, yılda 3-150/100.000 kişide görülen, her yaşta rastlanmakla birlikte daha yaygın olarak 20-40 yaşları arasında ortaya çıkan bir hastalıktır. Mevcut bilgilere göre neden oluştuğuna dair net bir sonuca ulaşılamamıştır. Bazı veriler küme başağrısının temelinde inflamasyonun yattığını akla getirmektedir. Bu durumun daha iyi bilinmesi, uygun tedaviyi belirlemede de yardımcı olacaktır. "Küme Başağrısı Patofizyolojisinde İnflamazomun Rolü ve Otonomik Bulguların Değerlendirilmesi" adlı bu çalışmada alınacak kan örneğinizde inflamasyon sistemi ile ilişkili olarak vücuttaki bazı yapılara karşı gelişen ve başağrısına neden olduğu düşünülen maddelerin varlığı ve ilişkileri araştırılacaktır. Damar yoluyla kan örneğinin alınması ile size hiç bir zararı olmayan incelemeler yapılacaktır.

Küme başağrısında kranyal otonomik aktivasyon olduğunun bilinmesi tabloya sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki dengede bozulmanın eşlik ettiğini düşündürmektedir. Başağrısı hastalarında otonom sistem cevabını değerlendirmek amacıyla son yıllarda da çalışmalar yapılmıştır, bulgular küme başağrısının diğer başağrısı tiplerinin arasında ayrı bir yere sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu amaçla atak ve atak dışı dönemlerde, otonom disfonksiyonu göstermek amacıyla kalp hızı değişkenliğini tespit etmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu konu küme başağrılı olguların genelde erkek ve sigara içici olduğu düşünüldüğünde daha da önem kazanmaktadır. Bu amaçla atak ve atak dışı dönemde 24 saat ritim Holter monitorizasyonu yapılması planlanmaktadır ve kalp hızı değişkenliği parametreleri değerlendirilecektir.

Öte yandan sempatik deri yanıtını değerlendirmek amacıyla elektrofizyolojik incelemeler birçok hastalıkta kullanılmaktadır ve küme başağrısı hastalarında otonom disregülasyonun anlaşılmasında önemli yeri olduğu düşünülmektedir. Bu konuda çalışmaların yapılması hastalığın patofizyolojisinin irdelenmesi açısından önemlidir. Sempatik sistemle ilgili değerlendirme elektrofizyolojik olarak sempatik deri yanıtları ile yapılacaktır. Kayıtlar sessiz, klimalı ve 22-

24 derece olan ortamda sırt üstü pozisyonda alınacaktır ve 20-30 dakika süresince herhangi bir zararı olmayan incelemeler yapılacaktır.

Küme başağrısı ile santral duyarlılaşmayı yansıtan allodininin ilişkisi son on yılda yapılan çalışmalarla bildirilmiştir. Çok şiddetli başağrısı ile giden bu tabloda depresyon sıklığında da artış dikkati çekmiştir. Bu verilerin ışığında allodini gibi bazı klinik özelliklerin ve depresyon sıklığının incelenmesi de hastalığın doğası ve etkileri hakkında ek bilgiler sağlamaktadır.

Bu çalışmada hastalığınızın mekanizmasının aydınlatılması ve uygun tedaviyi belirlemeye yönelik sonuçlar alınması hedeflenmiştir. Çalışmaya yaklaşık 40 (20'u kontrol hasta grubu olmak üzere) hasta ve 20 sağlıklı kişinin katılması ve 2 yıl sürmesi planlanmıştır.

Size ait bilgiler bu araştırma sırasında, araştırma sonuçlarının kullanılması sırasında ve sonrasında gizli tutulacaktır. Bu çalışma ile ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz olmayacak, tarafınıza bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahipsiniz. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, hastalığı ile ilgili tedavisinde bir aksama olmayacaktır. Sizden alınacak serum örnekleri yalnızca bu çalışmada kullanılacaktır.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Sayın Dr. Minara CHARKAZZADE tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı, İmzası, Adresi, Tel/Fax:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası:

EK-3: HASTA TAKİP FORMU

HASTA ADI:

DOĞUM TARİHİ:

CİNSİYETİ:

BABA-ANNE ADI:

ADRESİ:

TELEFONU:

EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ: (West, Lennox-Gastaut, diğer):

AİLE ÖYKÜSÜ:

ANNE-BABA AKRABALIĞI:

NÖROLOJİK BULGU:

NÖBET TİPLERİ (ABSANS, ATİPİK ABSANS, MİYOKLONİK, JENERALİZE, FOKAL, FEBRİL, vs):

NÖBET BAŞLAMA YAŞI:

İLK NÖBET TİPİ:

EŞLİK EDEN İMMUNOLOJİK HASTALIK:

ÖRNEK ALINDIĞI SIRADA NÖBET SIKLIĞI:

ÖRNEK ALINDIĞI SIRADA HASTALIK AKTİF DÖNEMDE:

MRG SONUCU:

KULLANDIĞI ANTİ-EPİLEPTİK İLAÇLAR (DOZ/GÜN):

İMMULOJİK İLAÇ KULLANIMI VE SAYISI(Synacten kürü, VS):

KOGNİTİF SORUN (NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUCU):

BAKILAN ANTİKORLARDA POZİTİF ÇIKANLAR:

VARSA GENETİK ANALİZ SONUCU:

İMMUNOLOJİK TEDAVİDEN KLİNİK VE EEG OLARAK YARARLANMA:

EEG SONUÇLARI :

İnteriktal :

Uyku / uyanıklık:

TİPİK / ATİPİK EEG:

UYKU EEG'DE UYKUNUN TEMEL ELEMALARININ (UYKU İĞLERİ, K KOMPLEKS, VERTEKS KESKİNLERİ) VARLIĞI VE SİMETRİSİ:

HIZLI RİTMİK AKTİVİTE:

FOKAL BULGU:

JENERALİZASYON:

HİPSARİTMİ VARLIĞI:

YAVAŞ DALGA-DİKEN YÜZDESİ:

MULTİ- DİKEN -DALGA YÜZDESİ:

TONİK PATERN:

3 HZ VE /VEYA 2,5 HZ DİKEN VE YAVAŞ DALGA VARLIĞI VE SÜRESİ:

BURST SAYISI:

BURST YÜZDESİ:

SUPRESYON SAYISI:

SUPRESYON YÜZDESİ:

SUPRESYON SÜRESİ:

NÖBET AKTİVİTESİ VARLIĞI:

EŞLİK EDEN NÖBET VARSA EEG PATERNİ:

TEMEL AKTİVİTE (NORMAL- BOZUK)

TEMEL AKTİVİTEDE EGEMEN DALGA FORMU (ALFA, DELTA, TETA, vs)

İktal:

PROGNOZ:

EEG RAPORLARI: