




■ Orijinal Makale

İnterlökin-6 düzeyinin epileptik nöbet ile ilişkisi

The relationship between interleukin-6 and epileptic seizure

Reyyan Ezer ^{1*} , Hülya Ertaşoğlu Toydemir ² , Fatma Münevver Gökyiğit ³ 

¹ Nöroloji Kliniği, Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aksaray, Türkiye

² Nöroloji Kliniği, İstanbul Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

³ Nöroloji Kliniği, İstanbul Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

* Sorumlu Yazar: Reyyan Ezer E-posta: dr.reyyan@gmail.com ORCID: 0000-0002-2752-2023

Gönderim: 29 Kasım 2019 Kabul: 29 Mart 2020

ÖZ

Amaç: Epileptik nöbet geçiren hastalarda interlökin-6 (IL-6) düzeyinin nöbet türü, etiyojisi ile infeksiyon parametreleri olan ateş, lökosit ve c-reaktif protein (CRP) ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 24 kişiden oluşan hasta grubu ve 24 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 48 kişi dahil edildi. Hastaların IL-6, ateş, lökosit ve CRP değerleri ölçülerek kaydedildi. Hastalar nöbet türüne ve etiyojisine göre sınıflandırıldı. IL-6 düzeylerindeki yüksekliğin, infeksiyon parametreleri, nöbet türü ve etiyojisiyle olan ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: IL-6 düzeyi nöbet hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Epilepsi hastalarında IL-6 düzeylerindeki yükselmenin ateş, lökosit ve CRP düzeylerindeki yükselme ile arasında korelasyon bulunmadı. Hastalar nöbet türüne göre değerlendirildi. Hasta grubu ve kontrol grubunun IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile parsiyel nöbet geçiren hastalarla arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,270$), primer jeneralize, sekonder jeneralize ve jeneralize status ile arasında anlamlı fark belirlendi (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,011$, $p=0,040$). Nöbet etiyojisi ile IL-6 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Epileptik nöbet geçiren hastalarda IL-6 düzeyi diğer infeksiyöz parametrelerden ve etiyojiden bağımsız olarak yüksek saptanabilmektedir. IL-6 düzeyi, primer jeneralize, sekonder jeneralize nöbetlerde ve jeneralize statusta, parsiyel nöbetlere göre anlamlı olarak yüksek bulunabilir.

Anahtar kelimeler: epilepsi, interlökin-6, epileptogenez, infeksiyon

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the relationship between interleukin-6 (IL-6) levels and the type of the seizure, etiology of the seizure and the infection parameters which were fever, leukocyte count and c-reactive protein (CRP) in epileptic patients.

Material and Methods: A total of 48 people were included in the study, containing a patient group of 24 and a control group of 24. IL-6, fever, leukocyte and CRP levels were measured and recorded. The patients were categorized according to the type and etiology of the seizures. The relationship between IL-6 levels and infection parameters, type and etiology of seizures were evaluated.

Results: IL-6 levels were significantly higher in epileptic patients than that of the control group. There were no correlations between IL-6 levels and fever, leukocyte and CRP. The patients were evaluated according to the seizure type. There was no significant relationship between IL-6 levels of control group and IL-6 levels of patients with partial epileptic seizures ($p=0.270$). However, there was significant relationship between IL-6 levels of the control group and that of patients with primary generalized, secondary generalized seizures and generalized status epilepticus ($p=0.012$, $p=0.011$ and $p=0.040$, respectively). Epilepsy etiology was not associated with levels of IL-6.

Conclusion: High levels of IL-6 after epileptic seizures might be detected independent from infection parameters and epilepsy etiology. IL-6 levels might be higher in patients with primary generalized, secondary generalized seizures and generalized status epilepticus than that of patients with partial seizures.

Keywords: epilepsy, interleukin-6, epileptogenesis, infection

GİRİŞ

Epilepsi, serebral nöronların bir kısmının veya tamamının senkronize bir şekilde anormal elektriksel deşarjı sonucu oluşan ve patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamış bir hastalıktır. Son yıllarda epilepsi ile immün sistem arasında kompleks bir ilişki olduğuna dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Sitokin ekspresyonu ve immün hücrelerdeki anormallikler epilepsili hastalarda ve hayvan modellerinde gösterilmiştir. Nöronal eksitabilitede ve epileptogenezde immün sistemin önemli rolü olabileceği üzerine kanıtlar birikmektedir. Epilepsi hayvan modellerinin çoğunda nöbetlerin glial aktivasyona ve pro-inflamatuar sitokinlerden interlökin-1 beta (IL-1 β), tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a) ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerinde artışa neden olduğu bulunmuştur. Çalışmalar, IL-1- β ve IL reseptör antagonisti (IL-RA) sistemlerinin epileptik aktiviteyi etkileyebileceğini ve nöronal eksitabiliteye katkıda bulunabileceğini göstermiştir [1-3]. Antiepileptik ilaçların da sitokin seviyelerini etkileyebileceği belirtilmektedir [4].

Çalışmalar, özellikle IL-6 üzerine yoğunlaşmaktadır. IL-6, B lenfositlerin çoğalması ve farklılaşması, immunglobulin yapımı, ateş ve akut faz proteinlerinin yapımında rol alan proinflamatuar özellikte bir sitokindir. Nöbet sonrasında ölçülen yüksek IL-6 düzeylerinin nöronal eksitasyon nedenli olabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber, IL-6

düzeyinin normale dönmesinin iki haftayı bulması nöbetle birlikte subakut inflamatuvar bir sürecin de devreye giriyor olabileceğini gösterebilir. IL-6 düzeyindeki yüksekliğin nöbetin türü ile ilgili olabileceğini gösteren çalışmalar varsa da bununla ilişkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [3,5-7].

Bu çalışmada epileptik nöbet geçiren hastalarda IL-6 düzeyinin nöbet türü, etiolojisi ve infeksiyon göstergeleri olan ateş, lökosit ve c-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkezli ve prospektif olarak planlanan bu çalışma için Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'na başvurularak 05.02.2012 tarih ve 127 sayı ile etik kurul onayı alındı. Mayıs 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında acil servise epileptik nöbet ile başvuran veya serviste yatarken epileptik nöbet geçiren tüm hastalar çalışmaya alınma kriterleri çerçevesinde değerlendirildi. Bu kriterler 18 yaşın üstünde olmak, 24 saat içinde epileptik nöbet geçirmek ve nöbet sonrası bilincin açık olması olarak belirlenmişti. Dışlama kriterleri ise epileptik nöbet tanısından şüphelenmeye neden olan öykü, travmatik bir nedene bağlı olarak nöbet geçirmek, aktif bir infeksiyon geçirmek, malignite ve hastanın genel durumunu bozan ve başvurusunda nöbetten daha öncelikli olarak tedavi

Tablo 1. Kontrol ve hasta grubunun demografik özellikleri, hasta grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri

	N	%	Ortalama yaş±SS(min.-max.)
Kontrol grubu	24		47,8±12,67(30-76)
Kadın	10	41,6	
Erkek	14	58,4	
Hasta grubu	24		48,17±21,7(17-84)
Kadın	10	41,67	
Erkek	14	58,33	
Nöbet türü			
Primer jeneralize nöbet	17	70,8	
Sekonder jeneralize nöbet	3	12,6	
Parsiyel nöbet	2	8,3	
Jeneralize status	2	8,3	
Nöbet etiyolojisi			
İdiyopatik	16	66,7	
Semptomatik	8	33,3	
Lezyon lokalizasyonu			
Sağ	2	25	
Sol	6	75	
Ateş			
Normal	18	75	
Yüksek	6	25	
CRP			
Normal	14	58,33	
Yüksek	10	41,67	
Lökosit			
Normal	11	45,83	
Yüksek	13	54,17	
Antiepileptik ilaç kullanımı			
Var	7	29,17	
Yok	17	70,83	

n: sayı SS: standart sapma min.: minimum max.:maksimum

edilmesi gereken her türlü tıbbi durum idi. En az 6 ay önce serebrovasküler olay geçirmiş ve sonrasında epileptik nöbet geçiren hastalar da çalışmaya dahil edildi. Böylece 10'u kadın, 14'ü erkek toplam 24 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu da hasta grubunun yaş ve cinsiyet durumu göz önünde bulundurularak herhangi bir hastalığı olmayan 10 kadın ve 14 erkek olmak üzere toplam 24 kişiden oluşturuldu.

Tüm hastaların IL-6, CRP, lökosit, ateş, akciğer grafisi ve tam idrar sonuçları kaydedildi. Epileptik nöbetin türü ve etiyolojisi değerlendirilerek kaydedildi. Nöbet türü, Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği (ILAE) sınıflamasına (1981) göre primer jeneralize nöbet, sekonder jeneralize nöbet, parsiyel (basit ve kompleks)nöbet ve jeneralize status olarak 4 gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grubundan üç adet

heparinli tüpe alınan kanlar 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen plazmalar merkez biyokimya laboratuvarında -80° C'de dipfrizde saklandı ve yeterli hasta ve kontrol sayısına ulaşıldıktan sonra IL-6 düzeyleri ölçüldü. Ateş düzeyi için normalin üst sınırı 37 °C alınarak değerlendirildi. CRP düzeyi için normalin üst sınırı 5 mg/l olarak belirlendi. Lökosit düzeyi için normalin üst sınırı 10000 K/mL olarak belirlendi. Ölçülebilir en düşük IL-6 değeri 2 pg/mL idi. "Intraassay coefficient variation" %4,5±4,7 idi. Laboratuvar analiz yöntemleri olarak CRP düzeyi için Roche firmasının C502 cihazı ile turbidimetrik yöntem kullanılarak, lökosit için Beckman firmasının LH780 cihazı ile hematoloji analizüri yöntemi kullanılarak, tam idrar tahlili için Dirui firmasının FV200 ve H800 cihazları kullanılarak, IL-6 düzeyi için Siemens firmasının Immulite 2000 cihazı ile sandviç yöntemi kullanılarak ölçüldü.

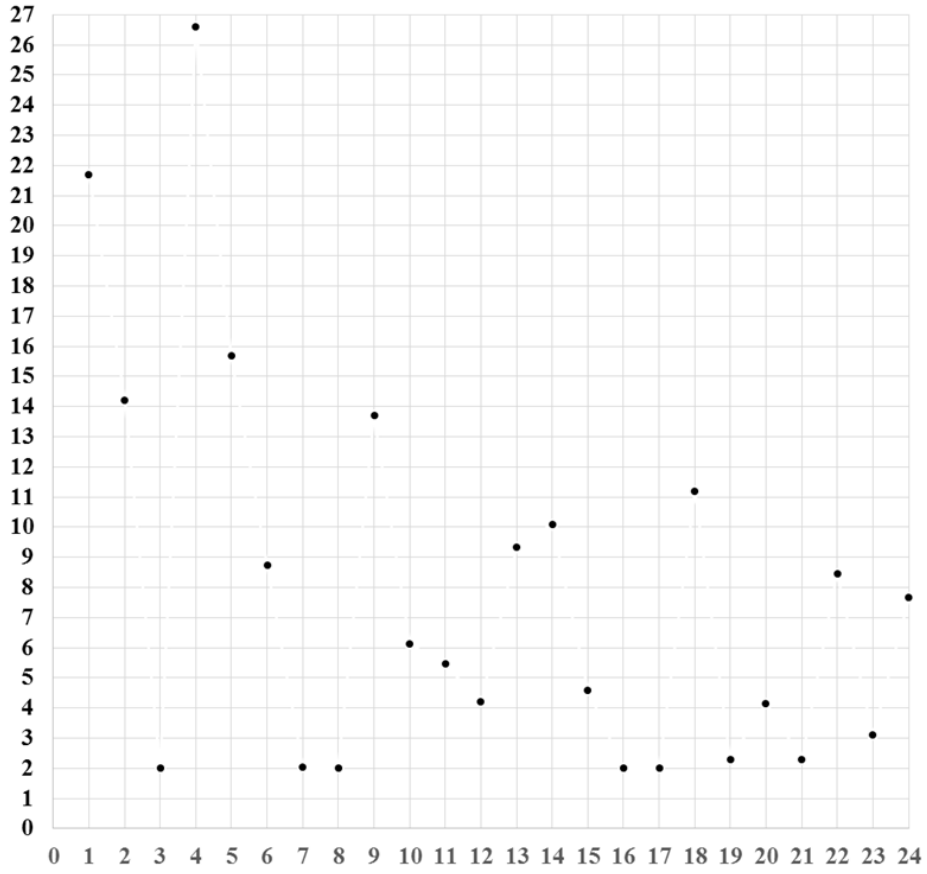
İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi "SPSS for Windows 20.0" paket programıyla yapıldı. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama±standart sapma değerleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Normal dağılımı olmayan veriler için Mann-Whitney U test ve Kruskal-Wallis test kullanıldı. P<0,05 düzeyi istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasında yapılan post hoc analizler için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

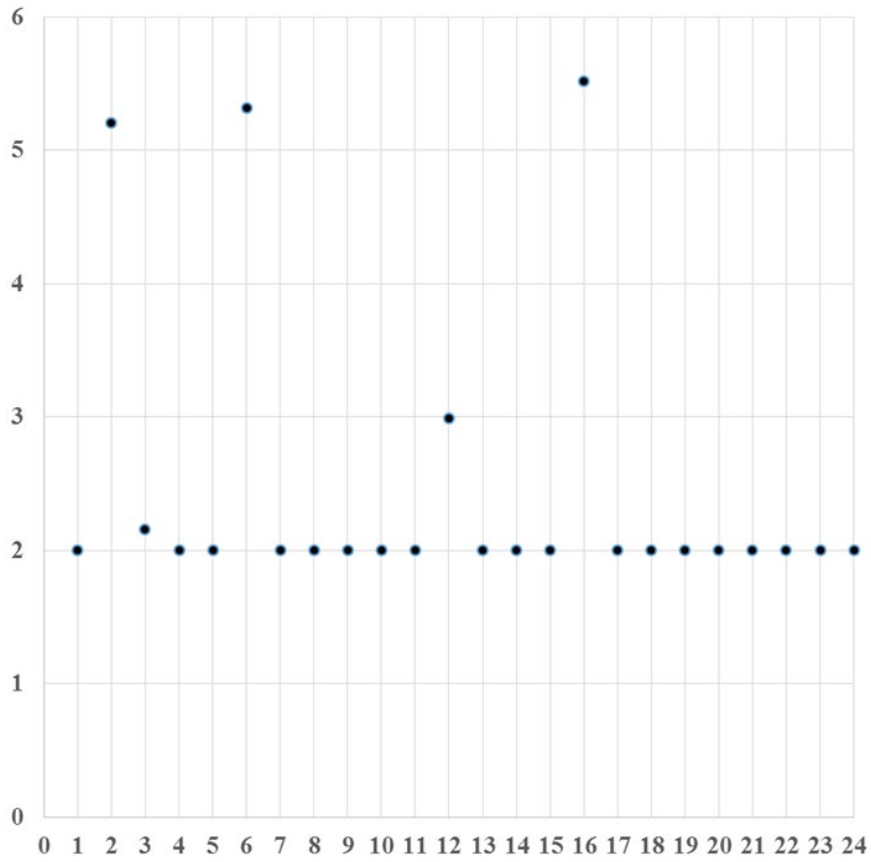
BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Hastaların yaşı 17-84 arasında olup ortalama yaş 48,17±21,7 idi. Kontrol grubunun yaşı ise 30-76 yıl arası olarak belirlendi (ortalama 47,8±12,67). Hastaların 17'sinde primer jeneralize nöbet, 3'ünde sekonder jeneralize nöbet, 2'sinde parsiyel nöbet, 2'sinde jeneralize status saptandı. Yirmi dört hastanın 16'sında idiyopatik nedenli nöbet saptanırken 8'inde vasküler lezyon mevcuttu. Vasküler lezyonlu hastaların 2'sinde lezyon sağ hemisferde iken 6'sında sol hemisferdeydi. On sekiz hastada ateş, 11 hastada lökosit, 14 hastada CRP değerleri normal olarak saptandı. İki hasta karbamazepin, 2 hasta levetirasetam kullanırken 2 hastada ikili, 1 hastada üçlü antiepileptik ilaç kullanımı mevcuttu. On yedi hasta tedavi altında değildi.

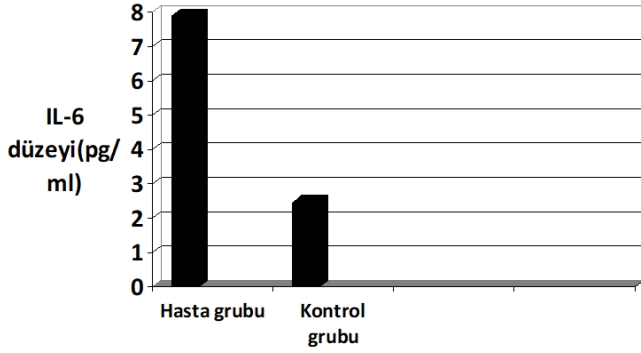
Hasta ve kontrol grubunun IL-6 düzeyleri klinik ve laboratuvar özelliklerine göre değerlendirildi (**Tablo 2** ve **Tablo 3**). Yirmi dört hastanın IL-6 değeri 2-26,6 pg/mL arasındaydı (ortalama 7,9±6,59) (**Grafik 1**). Yirmi dört sağlıklı gönüllünün IL-6 değeri ise 2,0-5,52 pg/mL arasındaydı (ortalama 2,47±1,13) (**Grafik 2**). Hasta grubunun IL-6 düzeyi ile kontrol



Grafik 1. Hasta grubunda IL-6 düzeylerinin dağılımı



Grafik 2. Kontrol grubunda IL-6 düzeylerinin dağılımı

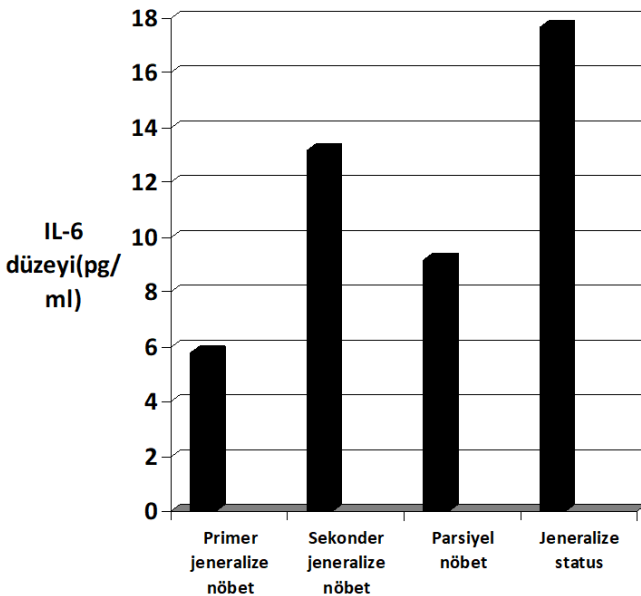


Resim 1. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama IL-6 düzeyleri

Tablo 2. Hasta grubunun nöbet türüne ve etiyojisine göre kontrol grubu ile karşılaştırılması

	IL6 (Ortalama±SS)	IL-6 (min.- max.)	p
Kontrol gurubu	2,47±1,13	2-5,52	
Hasta grubu	7,9±6,59	2-26,6	0,000
Nöbet türü			0,000
Primer jeneralize nöbet	5,79±4,34	2-15,7	0,012*
Sekonder jeneralize nöbet	13,16±7,5	7,67-21,7	0,011*
Parsiyel nöbet	9,17±7,1	4,15-14,2	0,270*
Jeneralize status	17,67±12,62	8,75-26,6	0,040*
Nöbet etiyojisi			0,000
İdiyopatik	6,92±6,86	2-26,6	0,002*
Semptomatik	9,86±5,94	2-21,7	0,000*

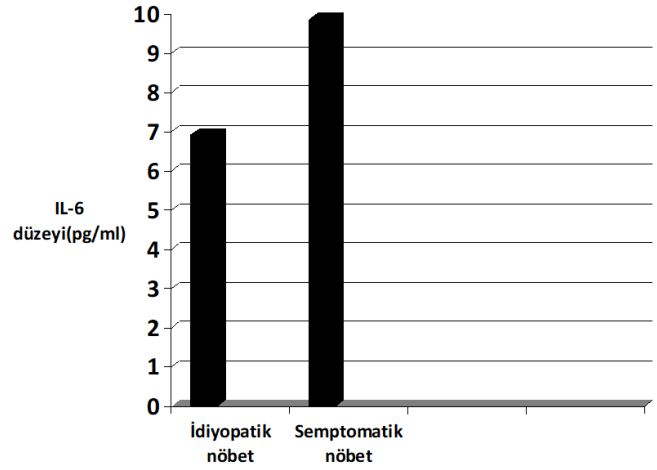
Min: minimum max:maksimum *:Bonferroni düzeltmesi uygulandı.



Resim 2. Hasta grubunda nöbet türlerine göre IL-6 düzeyleri

grubunun IL-6 düzeyi arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (**Resim 1**).

Primer jeneralize nöbet geçiren 17 hastanın IL-6 düzeyi 2,0-15,7 pg/mL (ortalama 5,79±4,34), sekonder jeneralize nöbet geçiren 3 hastanın IL-6 düzeyi 7,67-21,7 pg/mL (ortalama



Resim 3. Hasta grubunda etiyojiye göre IL-6 düzeyleri

13,16±7,5), parsiyel nöbet geçiren 2 hastanın IL-6 düzeyi 4,15 pg/mL ve 14,2 pg/mL (ortalama 9,17±7,1), jeneralize status geçiren 2 hastanın IL-6 düzeyi 8,75 pg/mL ve 26,6 pg/mL (ortalama 17,67±12,62) olarak ölçüldü (**Tablo 2**, **Resim 2**). Nöbet türlerine göre sınıflandırılmış olan hasta gruplarının IL-6 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlılık belirlendi ($p<0,001$). Nöbet türlerine göre ayrılmış hasta grupları ile kontrol grubunun IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında ise kontrol grubunun parsiyel nöbet geçiren hastalarla arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,270$), primer jeneralize nöbet, sekonder jeneralize nöbet ve jeneralize status ile aralarında anlamlı fark saptandı (primer jeneralize nöbet için $p=0,012$, sekonder jeneralize nöbet için $p=0,011$, jeneralize status için $p=0,040$).

Hastalar nöbet etiyojisine göre ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İdiyopatik nöbet geçiren hasta grubunda IL-6 düzeyi 6,92±6,86 pg/ml iken semptomatik nöbet geçiren hasta grubunda IL-6 düzeyi 9,86±5,94 pg/ml olarak bulundu (**Tablo 2**, **Resim 3**). IL-6 düzeyi gerek idiyopatik gerek semptomatik nöbetli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (idiyopatik nöbet için $p=0,002$, semptomatik nöbet için $p<0,001$). İdiyopatik ve semptomatik nöbetli hasta grupları birbiri ile karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunmadı ($p=0,754$).

Hastaların IL-6 düzeyleri ile ateş, lökosit ve CRP düzeylerindeki yükselmenin birbiriyle ilişkisi değerlendirildiğinde IL-6'nın ateş, lökosit ve CRP ile korelasyonu anlamlı bulunmadı (ateş için $p=0,698$, lökosit için $p=0,099$, CRP için $p=0,691$). Hastaların cinsiyetleri, yaş ve antiepileptik ilaç kullanımı ile IL-6 düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu (cinsiyet için $p=0,769$, yaş için $p=0,101$, antiepileptik ilaç kullanımı için $p=0,373$). Lezyon lokalizasyonu ile IL-6 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,739$). Bulgular **Tablo 3**'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Hasta grubunun IL-6 düzeyinin klinik özelliklere göre karşılaştırılması

	IL-6 (Ortalama±SS)	IL-6 (min.- max.)	p
Lezyon lokalizasyonu			0,739
Sağ	10,93±4,61	7,64-14-2	
Sol	9,51±6,67	2-21,7	
İlaç kullanımı			0,373
Var	11,04±9,57	2-26,6	
Yok	6,61±4,70	2-15,7	
Ateş			0,698
Normal	7,49±5,48	2-21,7	
Yüksek	9,1±9,78	2-26,6	
CRP			0,691
Normal	6,91±5,16	2-15,7	
Yüksek	9,29±8,3	2-26,6	
Lökosit			0,099
Normal	5,46±4,37	2-14,2	
Yüksek	9,97±7,57	2-26,6	
Cinsiyet			0,769
Kadın	7,78±6,08	2,03-21,7	
Erkek	8,7±7,04	2-26,6	
Yaş	48 ±21,7	2-26,6	0,101

Min: minimum max:maksimum SS:Standart sapma

Hastaların tam idrar tahlili ve akciğer grafilerinde patoloji saptanmadı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kontrol grubunda IL-6 değerleri 2,0-5,52 pg/ml olarak (ortalama 2,47±1,13) belirlenirken, hasta grubunda ise IL-6 değerleri 2-26,6 pg/mL pg/mL arasıydı (ortalama 7,9±6,59). Gerek kontrol grubunda gerek hasta grubunda IL-6 değerlerinin daha önce yapılan çalışmalarla benzer aralıkta olduğu görüldü [3,5].

Hasta grubu ile kontrol grubunun IL-6 değerlerinin ortalaması arasında anlamlı fark saptandı. Literatürdeki çalışmalar gözden geçirildiğinde epilepsi ile sitokinler arasındaki ilişkiyi inceleyen, yakın yıllarda yapılan iki çalışmada da serum IL-6 düzeylerinin yüksek bulunduğu görülmektedir [1,2]. Epileptik nöbet geçiren hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serum IL-6 düzeylerinin incelenmesi ile BOS'ta bulunan değerlerin daha yüksek olduğu saptanmıştır [8]. Febril nöbet geçiren çocuklarda yapılan bir çalışmada ise IL-1 ve IL-6 düzeyleri değerlendirilmiş ve bu iki sitokinde de artış belirlenmiştir [9].

Hastaların lökosit, CRP ve ateş düzeylerindeki yükselmenin IL-6 düzeyindeki yükselmeyle ilişkisi incelendiğinde her üç parametrenin de IL-6 düzeyi ile anlamlı korelasyon

göstermediği saptandı. Bu durumda epileptik nöbette IL-6'nın bu infeksiyon parametrelerinden bağımsız olarak yükselebildiği sonucuna varıldı. Bu konuda literatürde yer alan çalışma sayısı kısıtlı olmakla beraber Peltola ve ark.nın çalışmasında plazma IL-6 düzeylerindeki yükselmenin diğer infeksiyon parametreleriyle arasındaki ilişki incelendiğinde CRP düzeylerindeki yükselme ile arasında anlamlı korelasyon belirlenmiş ancak haptoglobinle korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgular ışığında epileptik nöbetlerin IL-6 gibi sitokinlerin üretimini provoke ettiği ve bunun akut faz reaksiyonunu tetiklediği, bu nedenle akut nöbet geçiren hastalardaki infeksiyon belirteçlerinin artışının infeksiyon lehine yorumlanmaması gerektiği ifade edilmiştir [10].

Çalışmamızdaki hastaların IL-6 değerleri nöbet türü göz önünde bulundurularak değerlendirildi. Kontrol grubu ile hasta grubu karşılaştırıldığında IL-6 düzeyleri parsiyel nöbet geçiren hasta grubu hariç tüm nöbet türlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olacak şekilde yüksekti. Bu fark en yüksek oranda sekonder jeneralize nöbette iken ikinci olarak primer jeneralize ve son olarak jeneralize status türündeydi. Epileptik nöbet sonrası meydana gelen IL-6 yüksekliğinin nöbet türüyle olan ilişkisi yoğun olarak incelenen konulardan biridir. Bir çalışmada nöbet sonrası 3. ve 6. saatlerde bakılan IL-6 düzeyinin tonik-klonik nöbet geçiren hastalarda parsiyel nöbet geçiren hastalara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir [11]. Bir başka çalışmada sekonder jeneralize nöbet geçiren hastalarda kompleks parsiyel nöbet geçiren hastalara oranla IL-6 seviyesindeki artışın daha fazla olması nedeniyle IL-6 yüksekliğinin nöbet aktivitesinin yaygınlığıyla ilişkisinin olabileceği ifade edilmiştir [3]. Parsiyel nöbet geçiren hastaların temporal ve ekstratemporal kaynaklı nöbetli hastalar olarak ayrılıp değerlendirildiği bir çalışmada IL-6 yüksekliği sadece temporal lob epilepsili hastalarda gözlenerek bu sonucun temporal lobun eksitör aktiviteye daha duyarlı olması şeklinde yorumlanmıştır [4]. Uludağ ve ark. ise jeneralize, sekonder jeneralize ve kompleks parsiyel nöbet geçiren hasta gruplarında IL-6 düzeylerini yüksek bulmuş ancak gruplar arasında anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir [5]. Hasta sayısının 1218 olduğu bir çalışmada interiktal dönemdeki hastalar temporal lob kaynaklı epilepsi, ekstratemporal lob kaynaklı epilepsi ve idiyopatik jeneralize epilepsi olarak üç gruba ayrılarak BOS'ta sitokin düzeylerine bakılmış ve IL-6 düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış, bununla beraber IL-6 düzeyinin nöbet şiddetiyle korelasyonu bulunmuştur [12]. Epilepside inflamatuvar mediatörlerin rolünün değerlendirildiği bir meta analizde ise tek nöbet türünde veya sadece beyin hasarı durumunda yükselen sitokinlerin aksine IL-6'nın farklı

nöbet etiyolojisi ve türlerinde yüksek saptanan sitokinlerden biri olduğu sonucuna varılmıştır [13].

Çalışmamızda idiyopatik ve semptomatik nöbet geçiren her iki hasta grubunda da IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulundu. İki hasta grubu arasında ise istatistiksel fark saptanmadı. Bu durum epileptik nöbetlerdeki IL-6 düzeyinde artışın nöbet etiyolojisinden bağımsız olabileceğini düşündürmektedir. Sitokinlerin epilepsideki rolünü gösteren çalışmaların çoğu idiyopatik epilepsili hastalarda yapılmış olmakla beraber az sayıda semptomatik epilepsi hastası ile de yapılmış çalışma mevcuttur. Çoklu antiepileptik ilaç kullanan mental retardasyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada da IL-6 yüksekliği saptanmıştır [14]. Epilepsisi olan hastalarda akut nöbetten bağımsız olarak IL-6 düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada ise tuberoz skleroz ve kortikal displazisi olan hastaların IL-6 düzeyinin kontrol hastalarına oranla anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenerek immunohistokimyasal analizlerde IL-6 ve IL-6 reseptörlerinin kaynağının korteksteki hasarlı hücreler olduğu tespit edilmiş ve tuberoz skleroz ve kortikal displazili hastalarda IL-6'nın önemli rolü olabileceği öne sürülmüştür [15].

Hasta grubumuzdaki IL-6 artışının antiepileptik ilaç kullanımıyla ve semptomatik epilepsili hastalardaki lezyon lokalizasyonu ile anlamlı ilişkisi saptanmadı. Bu sonuç yakın yıllarda yapılmış geniş hasta gruplu çalışmalarda elde edilmiş sonuçlarla uyumlu olmakla birlikte bu etkenlerin IL-6 düzeyini etkilemediğini düşünmek için erken olduğu da ifade edilmiştir [2,4].

Bütün bu çalışmalardan epilepsi ile IL-6 artışı arasında bir ilişki bulunduğu ancak bu ilişkinin mekanizmasını anlamaya yönelik çalışmaların devam etmekte olduğu anlaşılmaktadır. Bu zamana kadar yapılmış araştırmalarda IL-6 artışı gerek idiyopatik gerekse semptomatik epilepsili hastalarda ve her nöbet türünde gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda sistemik veya santral enfeksiyonu olan hasta olmadığından epileptik nöbetle meydana gelen IL-6 yüksekliğinin enfeksiyonla ilişkisi incelenemedi. Enfeksiyon parametreleri olan ateş, lökosit ve CRP düzeylerinin IL-6 ile korelasyonu saptanmadı.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışma ile ilgili en önemli kısıtlılık hasta sayısının az olması, lökosit, CRP ve ateş dışındaki enfeksiyon parametrelerine bakılamamış olması, yeterli sayıda hastaya ulaşılamadığından kontrol IL-6 düzeylerinin ölçülemediği olması ve patogenezin değerlendirilememiş olması olarak düşünülebilir. Ayrıca çalışma 2017 yılından önce planlandığı

için nöbet türleri 2017 yılında ILAE tarafından yayınlanan güncel sınıflandırmaya göre belirlenmemiştir [16].

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda hasta grubumuzda IL-6'nın epileptik nöbet etiyolojisinden, ateş, lökosit ve CRP düzeylerinden, antiepileptik ilaç kullanımından ve lezyon lokalizasyonundan bağımsız olarak yükseldiği, bu yüksekliğin nöbet türü ile ilişkili olabileceği saptandı. Bu sonuçlar epileptik nöbetin incelenen tüm diğer etkenlerden bağımsız olarak IL-6 artışına neden olabileceğini, IL-6 değerindeki yüksekliğin epileptik nöbetin bir sonucu ve/veya epileptogenez sürecinin bir parçası olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmanın nöbet türü, nedeni, hasta sayısı açısından daha geniş bir grupla yapılması ile bulunacak sonuçların epileptogenez mekanizmasını anlamaya ve gelecekte yapılacak epileptogenez önleme amaçlı tedavi yöntemlerindeki gelişmelere katkıda bulunabileceğine inanıyoruz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Siemens firmasından finansal destek alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Li G, Bauer S, Nowak M, ve ark. Cytokines and Epilepsy. *Seizure* 2011; 20: 249-56.
2. Sinha S, Patil S A, Jayalekshmy V, Satishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? *J Epilepsy Res* 2008; 82: 171-6.
3. Lehtimäki K A, Karänen T, Palmio J, ve ark. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 226-30.
4. Liimatainen S, Fallah M, Kharazmi E, Peltola M, Peltola J. Interleukin-6 levels are increased in temporal lobe epilepsy but not in extra-temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 2009; 256: 796-802.
5. Uludag IF, Bilgin S, Zorlu Y, Tuna G, Kirkali G. Interleukin-6, interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist levels in epileptic seizures. *Seizure* 2013; 22: 457-61.
6. Nowak M, Bauer S, Haag A, et al. Interictal alterations of cytokines and leukocytes in patients with active epilepsy. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 423-8.

7. Alapirtti T, Rinta S, Hulkkonen J, Mäkinen R, Keränen T, Peltola J. Interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1beta production in patients with focal epilepsy: A video-EEG study. *J Neurological Sci* 2009; 280: 94-7.
8. Peltola J, Hurme M, Miettinen A, Keränen T. Elevated levels of interleukin-6 may occur in cerebrospinal fluid from patients with recent epileptic seizures. *Epilepsy Res* 1998; 31: 129-33.
9. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia* 2002; 43: 920-3.
10. Peltola J, Laaksonen J, Haapala AM, Hurme M, Rainesalo S, Keränen T. Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels. *Seizure* 2002; 11: 44-6.
11. Alapirtti T, Lehtimäki K, Nieminen R, Mäkinen R, Raitanen J, Moilanen E, Mäkinen J, Peltola J. The production of IL-6 in acute epileptic seizure: A video-EEG study. *J Neuroimmunol*. 2018 Mar 15; 316: 50-5.
12. Wang Y, Wang D, Guo D. Interictal cytokine levels were correlated to seizure severity of epileptic patients: a retrospective study on 1218 epileptic patients. *J Transl Med*. 2015 Dec 1; 13: 378.
13. de Vries EE, van den Munckhof B, Braun KP, van Royen-Kerkhof A, de Jager W, Jansen FE. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Apr; 63: 177-90.
14. Carmeli E, Beiker R, Morad M. Nitric oxide and interleukin-6 levels in intellectual disability adults with epilepsy. *Res Dev Disabil* 2009; 30: 567-71.
15. Shu HF, Zhang CQ, Yin Q, An N, Liu SY, Yang H. Expression of the interleukin 6 system in cortical lesions from patients with tuberous sclerosis complex and focal cortical dysplasia type IIb. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010; 69: 838-49.
16. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-21.

