

Derleme

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2019;12(3):525-533

doi:10.26559/mersinsbd.557883

Epilepside inflamasyonun rolü

Metin Yıldırım¹, Ulaş Değirmenci¹, Serap Yalın¹

¹Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Epilepsi, dünya çapında ve ülkemizde oldukça yaygın görülen hastalıklardan biridir. İnflamatuvar mediatörler ve immün hücrelerin üretilmesi ile epileptik nöbetlerin tekrarı arasındaki ilişki hakkında gün geçtikçe deneysel ve klinik çalışmaların ışığında birbirini destekleyen veriler ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı epilepsi ve inflamasyon ilişkisi ilgi çekmektedir. Bu derlemede epilepsi ile inflamasyon ilişkisi incelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: İnflamasyon, epilepsi, sitokin, kemokin

The role of inflammation in epilepsy

Abstract

Epilepsy is one of the most common diseases worldwide and in our country. Data on the relationship between inflammatory mediators and the production of immune cells and the recurrence of epileptic seizures are becoming more evident in the light of experimental and clinical studies. Therefore, the relationship between epilepsy and inflammation is of interest. In this review, the relationship between epilepsy and inflammation is investigated.

Keywords: Inflammation, epilepsy, cytokine, chemokine

Yazının geliş tarihi:25.04.2019

Yazının kabul tarihi:08.07.2019

Sorumlu Yazar: Metin Yıldırım, Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yenişehir Kampüsü 33160 Yenişehir/ Mersin, Türkiye, E-posta: metinyildirim4@gmail.com

Giriş

Epilepsi, spontan tekrarlayan nöbetlerle karakterize, bunun sonucunda bilişsel ve psikolojik sonuçlara neden olan nörolojik bir hastalıktır.¹ Dünya çapında yaklaşık 60 milyon insan epilepsi hastalığından etkilenmektedir. Epilepsinin özgün klinik belirtisi olan epileptik nöbet serebral korteksteki nöron topluluklarının

artmış, hızlı ve yerel elektriksel boşalmalarının sonucunda görülmektedir. Nöbet sırasında bilinç, davranış, duyu, hareket veya algılama fonksiyonlarında ani başlayan, kısa süreli ve geçici davranış anormallikleri görülür.² Travmatik beyin yaralanmaları, hipoksi ya da ateşli nöbetler spontan nükseden nöbetlere neden olabilen nöron ölümlerine ve disfonksiyonel sinaptik modifikasyonlara yol açabilirler.³ Epilepsili

hastaların yaklaşık üçte biri medikal tedaviye yanıt vermediğinden ilerleyen bilişsel bozuklukları vardır ve nöbetlerin nüksetmesini engellemek için cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyabilirler.⁴ Bu yüzden efektif yeni tedavilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Epilepside inflamasyonun potansiyel rolüne ilişkin yaklaşımlar bazı ilaç rezistansı olan epilepsi hastalarında steroidlerin ve diğer antiinflamatuvar tedavilerin antikonvülsan etki gösterdiğinin kanıtlanmasıyla gündeme gelmiştir. Ek olarak ateşe bağlı olan nöbetlerde proinflamatuvar sitokin düzeylerinde bir artış olduğu kanıtlanmıştır. Sitokinler ve sitokinlere bağlı sinyal molekülleri epileptojenik beyin dokusunda belirgin olarak ifade edilen inflamasyon mediyatörü olarak tanımlanmaktadır. Beyin hasarı sitokin, kemokin ve lipit mediyatörlerin salınması ile aktifleşen biyolojik kaskadı tetikler. İnflamatuvar mediyatörler beynin farklı hücrelerinde moleküler sinyal yollarını uyarmak ve beyin onarımını başlatmak için ilgili reseptörleri aktive eder. Mediyatörler üzerindeki baskılanmanın kalkması ve reseptör ekspresyonları beynin etkilenen bölgesine bağlı olarak klinik açıdan nörolojik hasarı kanıtlayabilir. İnflamatuvar moleküller gliyal hücrelerin yanı sıra nöronlar ve kan beyin bariyerinin endotel hücrelerinde de üretilir ve salınır. Ayrıca lökositler inflamatuvar yanıtı neden olabilirler.

Son on yılda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar beyindeki inflamatuvar işleyişin nöbetler ve epilepsinin patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalarla ortak ve kritik yolları teşkil ettiği hipotezini desteklemektedir.⁵

Merkezi sinir sisteminde inflamasyonun rolü

Epileptogenez, moleküler değişikliklerin yanı sıra hücreler arasındaki mekanizmasının indüklenmesinin sonucunda ortaya çıkan spontan nöbetlerin meydana getirdiği beyin hasarı sürecini ifade etmektedir.⁶

Epileptogenez nöral dokunun mikro çevresinde artmış, güçlü ve inatçı

inflamatuvar durumla birlikte şiddetli nöronal hasar, gliosis ve mikrogliosis ile ilişkilidir.⁷ İnflamatuvar süreçler merkezi sinir sisteminde veya kan-beyin bariyerinde bozulma yoluyla sistemik dolaşımda ortaya çıkabilir.⁸ Hipokampal atrofi ve sklerozdan elde edilen patoloji ve fizyoloji verileri sonucunda nöroinflamasyon ve epilepsi üzerine yapılan çalışmalar hipokampal bölge üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak hipokampal dışı bölgelerdeki nöronal hücre ölümü ve gliosisin nöro inflamasyonla bağlantılı olduğunu kanıtlayan çalışmalar da bulunmaktadır.⁹

Kalıtsal bağışıklığın aktivasyonu ve edinilmiş bağışıklığa geçişte sitokinlerin de içerisinde yer aldığı inflamatuvar mediyatörler hayati rol oynamaktadır. Bu moleküller, interlökinler (IL), interferonlar (IFNs), tümör nekrozis faktörler (TNFs), büyüme faktörleri ve dönüştürücü büyüme faktörlerinden (TGF- β) oluşmaktadır. Sitokinler salınımlarının ardından reseptörleri ile etkileşime girerler. Merkezi sinir sisteminde üzerinde en çok çalışma yapılan sitokinler IL-1 β , TNF ve IL-6 dır. Sitokin aktivitesi, gen transkripsiyonu, sitokin prekürsörlerinin (örneğin, pro-IL-1 β , pro-TNF) spesifik proteolitik enzimler ve hücre salınımını yanı sıra reseptör sinyalleme de dahil olmak üzere çoklu seviyelerde düzenlenebilir. Nöroinflamasyona bağlı kimyasal mediyatörler ve reseptörlerin daha iyi anlaşılması epileptogenezin nörobiyolojik mekanizmasının açıklanmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.¹⁰

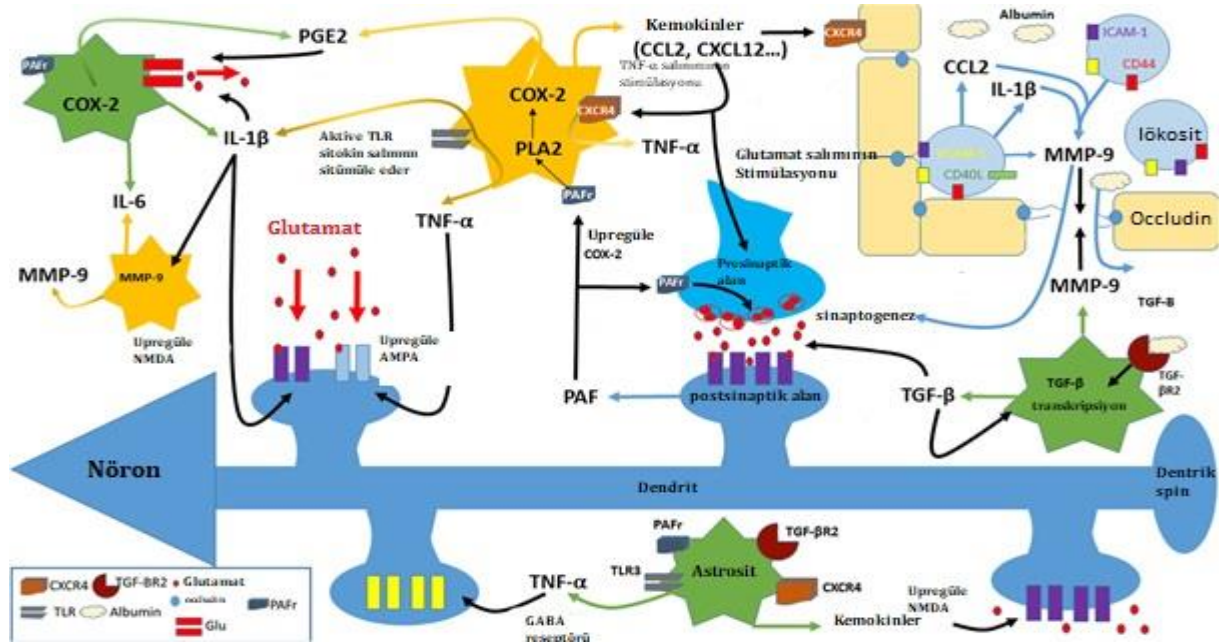
Sitokinlerin epilepsideki rolü

Sitokinler, beyin inflamasyonu sırasında nöron ve glial hücreler tarafından üretilen inflamatuvar süreci ayarlayan proteinlerdir.⁷ Epilepsi nöbetinden sonra beyin dokusunda düşük konsantrasyonda bulunan proinflamatuvar sitokinler IL-1 β , IL-2, IL-6'dır. Klinik bir çalışmada, ateşli nöbette serebrospinal sıvıda sitokinlerden IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.¹¹ Buna ek olarak TGF- β ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile birlikte IL-1 β , IL-6 ve TNF- α sitokinlerinin mRNA ekspresyonlarının nöbetlerin

ardından hipokampüste artan yönde düzenlenme olduğu gösterilmiştir.¹² Sitokinler ve sitokin reseptörleri zararlı sinaptik değişikliklere ve nöral hipereksitabiliteye sebebiyet veren çeşitli inflamatuvar yollarla ilişkilidirler. Beyin hasarı merkezi inflamasyonu indükler ve hipokampusta atipik nöral bağlantıya neden olur. Sistemik inflamatuvar bozukluklar, inflamatuvar mediatörlerin oluşumuna katkıda bulunabilecek periferik inflamasyona neden olur. Periferik ve merkezi inflamasyon, inflamatuvar mediatörlerin regülasyonu nedeniyle kan-beyin bariyerinin bozulmasına sebep olur. Kan-beyin bariyerinin yıkımı, nöronal hipereksitabiliteyi üreten ve inflamatuvar mediatörleri düzenleyen lökosit infiltrasyonuna izin verir. Düzenlenmemiş periferik ve merkezi inflamasyon ve kan-beyin bariyerinin bozulması, hipokampus içinde morfolojik sinaptik değişikliklere ve bunun sonucunda epilepsi gelişimine neden olur (Şekil 1).¹³

Aktif mikroglia ve astrositlerde eksprese edilen pro-inflamatuvar sitokin IL-1 β , astrositlerden glutamat salınımı artırır ve glutamatın yeniden alınımını azaltır, böylece nöronal sinapslarda glutamat mevcudiyetini ve nöronal hipereksitabiliteyi artırır. IL-1 β 'nın, N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörünün GluN2B alt biriminin aktivasyonu ve postsinaptik hücreler üzerindeki NMDA reseptörlerinin artan yönde düzenlenmesi yoluyla nöbetlere yol açtığı öne sürülmüştür. Postnikova ve arkadaşları¹⁴ GluN2B mRNA üretiminin 24 saat sonra görülen nöbetleri arttığını ve NMDA reseptörlerindeki değişikliklerin sinaptik plastisitede bozulmaya yol açtığını göstermişlerdir. Ayrıca indüklenen nöbetlerin uzun süreli potansiyasyonu (LTP) azalttığı, IL-1 β antagonisti anakinranın ise LTP'yi arttırdığı bildirilmiştir. Bu bulgular düzensiz IL-1 β düzeylerinin fizyolojik sinaptik plastisiteye zarar verdiğini ve potansiyel nöronal disfonksiyona neden olabileceğini düşündürmektedir.¹⁵ IL-1 β 'nın epileptogenez ile ilişkisi şekil 2 de gösterilmektedir.¹⁶

IL-1 β



Şekil 1. Epileptogenezde düzensiz ve örtüşmeyen inflamasyon bileşenlerinin kaynakları ve hedefleri.¹³

IL-6

IL-6, inflamatuvar yanıtları ve diğer immün reaksiyonları düzenleyen, çok işlevli

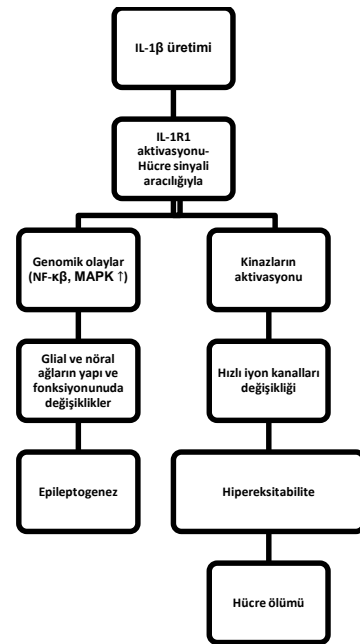
bir sitokindir.¹⁷ Hedef hücrelerde sinyaller IL-6 reseptörü (IL-6R içeren IL-6 reseptör kompleksi) ve iki glikoprotein 130 (gp130)

molekölü aracılığıyla iletilir. Hem IL-6 hem de çözünebilir IL-6R, membrana bağlı IL-6R içermeyen hücreler üzerinde gp130 sinyallemesini tetikleyebilir. Epilepsi nöbetinden sonra IL-6 mRNA düzeyi hipokampus, korteks, dentatgirus, amigdala ve meninjelere hızla artan yönde düzenlenirken, IL-6R RNA düzeyinin artan yönde düzenlenmesi sadece hipokampusta görülmektedir.^{18,19} De Luca G ve arkadaşlarının²⁰ IL-6-eksik farelerde yaptıkları çalışmada, hipokampusta kainik asit ile oluşturulan nöbetlerden sorumlu olabileceği düşünülen aspartat seviyelerinin belirgin oranda arttığı gösterilmiştir. Ek olarak IL-6 eksikliği kainik asitle oluşturulan nöbetlerde nöral hasarı arttırmıştır. Bu bulgular IL-6'nın nöroprotektif ve antikonvulsif özelliklerinin görüşünü desteklememektedir. Bununla birlikte IL-6'yı aşırı eksprese eden transgenik fareler hipokampal hedef nöronların bozulmuş kolinerjik iletimi ile ilişkili olduğu düşünülen spontan tonik-klonik nöbetler sergilemektedir. Astrositlerde IL-6'yı aşırı eksprese eden transgenik fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada, glutamaterjik agonistlerin (kainik asit ve NMDA) neden olduğu nöbetlere karşı artan bir duyarlılık bildirilmiştir. Gama-aminobütrik asit (GABA) aracılı inhibisyonun bu farelerde nöbet gelişmesi eğiliminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. IL-6'nın sinir sisteminin normal gelişimi için gerekli olmasına karşın beyindeki IL-6 düzeyindeki artışın nörotoksik ve prokonvulsif etkiler göstermesi karmaşık yapısını ortaya koymaktadır.²⁰

TNF- α

Pro inflamatuvar sitokin TNF- α aktive mikrogliya ve astrositlerden salınır. Glial hücreler hücre dışı glutamat seviyelerini algılar ve düşük seviyelerdeki glutamatın saptanması üzerine sinapslar artan yönde düzenlenmek ve belli bir nöronal uyarıcı girdiyi muhafaza etmek için TNF- α 'yı serbest bırakır.²¹ TNF- α glutamaterjik iletimi arttıran α -amino-3-hidroksi-5-metiloksazol-4-propiyonik asit (AMPA) reseptörlerini artan yönde düzenler. Artan AMPA reseptörleri aşırı kalsiyum alınımına ve nörotoksositeye neden olur. TNF- α sadece glutamat reseptörlerinin sayısını arttırmakla

kalmaz, aynı zamanda GABA reseptör endositozunu indükler.^{22,23} Merkezi sinir sisteminde TNF- α iki reseptörü aktive edebilir (p55 ve p75) ve hücre sinyal yollarını düzenleyebilir.^{24,25} p55 reseptörü programlı hücre ölümünün aktivasyonunda rol oynar iken, p75 reseptörü nükleer faktör kapa B (NF- κ B) sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir.²⁶ Sıçanlarda amygdala çınlaması ile uyarılan nöbetlerden sonra TNF- α mRNA düzeyinin amigdala ve hipokampusta olduğu kadar paryetal, prefrontal ve piriform kortekste de belirgin bir artan yönde düzenlenme gösterdiği bildirilmiştir.²⁷ Astrositlerinde TNF- α aşırı eksprese edilen transgenik farelerde kısa nöbetler meydana gelirken, TNF- α reseptörü eksik farelerde daha uzun süreli nöbetler meydana gelmektedir.²⁸ Beyindeki nöronlarda aşırı TNF- α ekspresyonu olan transgenik farelerde nöbetler meydana gelmekte ve prematüre ölümler gerçekleşmektedir. Epileptogenezde TNF- α 'nın önemli bir rolü olabilese de, epilepsi için anti TNF- α tedavisi, enfeksiyon ve kanser gelişiminin şüpheli riskleri nedeniyle tartışılmaktadır.²⁹



Şekil 2. İnterlökin-1 β ve Epileptogenez.¹⁵

IL-2

IL-2 immün cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynamakla birlikte özellikle T hücrelerini aktive eder. Bununla beraber akut evre sırasında ensefalopatisi olan veya olmayan uzun süreli

ateşli nöbetleri olan hastalarda plazma ve beyin omurilik sıvısında (BOS) IL-2 düzeylerinin değişmediği bildirilmiştir.³⁰

Kemokinlerin epilepsideki rolü

Beyinde mikroglia, astrosit ve endotel hücrelerden eksprese edilen kemokinler inflamatuvar mediyatörleri yönlendirir ve lökositleri aktive eder.³¹ Kemokinlerin birçok varyantı, voltaj bağımlı kanalların modülasyonu, G-protein-bağılı potasyum akımı kanallarının aktivasyonu ve belirli nörotransmitterlerin artan salınımı yoluyla nöronal fizyolojiyi değiştirebilir. G-protein-bağılı reseptörü CC-kemokin reseptör tip 2'ye (CCR2) bağlanan C-C motif ligand 2 (CCL2) ilaca dirençli epilepsi hastalarında da oldukça yüksektir ve nöronlar, astrositler, mikroglia, nöralprogenitör hücreler dahil çeşitli beyin hücresi tiplerinde bulunur. Bu da CCL2 ve reseptör CCR2'nin nöbet kontrolünde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.³² Li ve arkadaşlarının³³ yapmış olduğu çalışmada deneysel epilepsi modellerinde C-X-C motif kemokin ligand 13 (CXCL13) ve C-X-C kemokin reseptör tip 5 (CXCR5) kemokinlerinin artan yönde düzenlendiği gösterilmiştir.

Epilepside prostaglandin üretimi

İnflamatuvar sitokinlere ek olarak, prostaglandinler (PG) de inflamasyon sürecindeki en önemli faktörlerdendir. PG'lerin nöbetler sonrasında belirgin bir şekilde arttığı bilinmektedir ve epileptogeneze ve nöbet eşiğinin azalmasına katkıda bulunabilirler. Fosfolipaz A₂, araşidonik asitin membran fosfolipidlerinden serbest kalmasını sağlar. Sikloksijenaz(COX) araşidonik asiti prostaglandin H₂(PGH₂)'ye çevirir ve PG sentaz PGH₂'yi tromboksan A₂, PGF_{2a}, PGE₂, PGI₂ yada PGD₂ gibi çeşitli prostaglandinlere dönüştürür. Epileptojenezde COX-2'nin birden fazla olan rolü PG'lerin çeşitliliği ile açıklanabilir.^{34,35} Örneğin PGD₂ ve PGF_{2a} antikonvulsif etki gösterebilir. PGE₂ epileptogeneze destekçi olarak görev almaktadır.³⁶ Pentilenetetrazol (PTZ) ile oluşturulan deneysel hayvan modelinde meydana gelen nöbette PGE₂ reseptörü antagonisti uygulanmasının nöbet

şiddetini ve nöral hasarı azalttığı gösterilmiştir. Membrana bağılı prostaglandin E sentaz-1 (mPGES-1), membrana bağılı prostaglandin E sentaz-2 (mPGES-2) ve sitozolik PGES olmak üzere üç adet PGE₂sentaz (PGES) geni tanımlanmıştır. Takemia ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kainik asit (KA) enjeksiyonundan sonra beyin venöz endotelinden mPGES-1 indüklendiği ve ateş, ağrı ve inflamasyon gibi durumlarda artan yönde düzenlendiği gösterilmiştir.³⁷ Epileptogeneze inflamatuvar mekanizmalar şekil 3'de açıklanmıştır.³⁸

Nöbetler ile inflamasyon ilişkisi

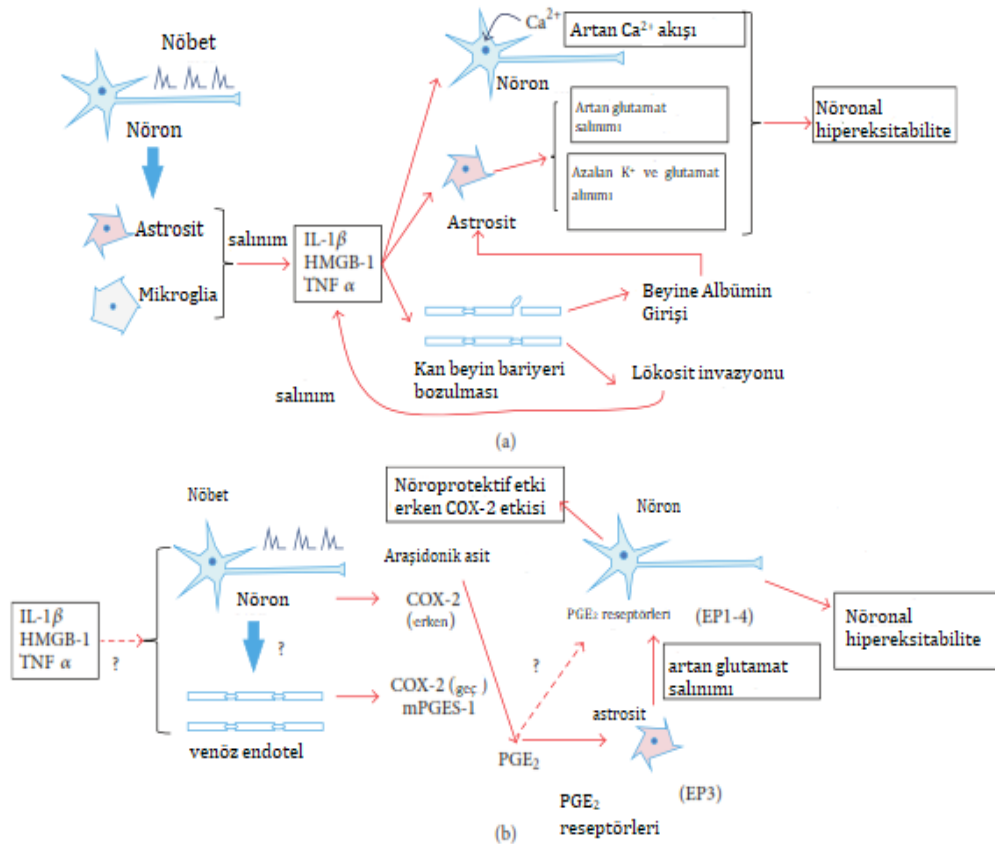
Nöroinflamasyon, beyinde mikroglia, astrosit, endotel hücrelerin aktivasyonu ve immün hücrelerin ve plazma proteinlerinin ve bağışıklık hücrelerinin birikmesi ile karakterizedir. Başta granülositler, ardından lökositler ardından pro ve antiinflamatuvar mediyatörler artan yönde düzenlenmektedir. Çok iyi bilinen bu inflamasyon molekülleri proinflamatuvar enzimler (COX, NOX, iNOS), sitokinler (IL1 β , IL-6 ve TNF- α) ve büyüme faktörleri TGF- β ve beyinde türetilmiş sinir hücresi büyüme faktörü (BDNF) olarak sınıflandırılabilir. Beyindeki bu hücrel ve biyokimyasal değişiklikler, epilepsi hastalarından alınan beyin örneklerinde ve deneysel epilepsi modeli oluşturulmuş hayvanların beyin dokularında yaygın olarak görülür.³⁹

Çeşitli deneysel hayvan çalışmaları sonucunda beyinde oluşan inflamasyonun nöronal hipereksitabilite ve nöbetleri arttırdığı gösterilmektedir. Birçok enflamatuvar mediyatörün işlevleri henüz çözülmemiş olsa da, nöbet oluşumunda IL-1 β , TNF, IL-6 gibi sitokinler prostaglandin E₂ ve kompleman kaskadında aktif rol oynamaktadır. Nöbet eşiğinde beyin sitokinlerinden IL-1 β veya TNF düzeyleri değişir ve COX-2 aktivasyonu meydana gelir.

Lipopolisakkarit, endojen olarak salınan "tehlike sinyali" nin etkilerini taklit eder. Stresli veya hasarlı nöronlar tarafından, yüksek hareketlilik grup kutusu 1 (HMGB1) olarak adlandırılan protein üretilir. Nöronlardan salgılanan bu protein,

nöbetlerin oluşumunu kolaylaştırmak için "tool" benzeri reseptör 4 (TLR4) ile etkileşime girer. Diğer çalışmalardan elde edilen bulgulara bakıldığında proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , TNF ve IL-6) ilk olarak aktif mikroglia ve astrositlerde eksprese edildiğini ve sitokin reseptörü ekspresyonunun mikroglia, astrositler ve nöronlarda artan yönde düzenlendiği görülmektedir. Bu değişiklikleri COX-2 ve dolayısıyla prostaglandinlerin uyarılması ve mikroglia, astrositler ve nöronlarda kompleman sisteminin bileşenlerinin artan yönde

düzenlenmesi takip eder. Yukarıda sözü edilen moleküllere ek olarak kemokinler ve bunların reseptörleri, ağırlıklı olarak nöronlarda ve aktif astrositlerde status epileptikustan sonra günler ile haftalar arasında üretilir. Beyin endotel hücrelerinde nöbetin sebep olduğu inflamasyonda adhezyon molekülleri IL-1 β ve IL-1R1 reseptörü artan yönde düzenlenir. Genel olarak uzun süreli nöbetler akut immün cevabı ve inflamatuvar cevabı tetikleyebilirken spontan tekrarlayan nöbetler kronik nöroinflamasyona sebebiyet vermektedir.⁴⁰



Şekil 3. Epileptogenezde gerçekleştiği düşünülen inflamatuvar mekanizmalar.

(a) Epileptik nöbetler sitokinlerin glial hücrelerden salınmasına neden olarak nöronal kalsiyum akışını ve nöron dışı glutamat konsantrasyonunu artırır. Glia ile K⁺ ve glutamat alınımı azalır. Kan beyin bariyeri zayıflar. Kan beyin bariyeri yıkımı beyne albumin girişi ve lökosit istilasına yol açar, bu da inflamatuvar sitokinlerin daha fazla salınmasına neden olur. Bu inflamatuvar yanıt nöronal hiperstabiliteye neden olabilirken, nöronal PG'ler nöronları nöbetlere karşı koruyabilmektedir.³⁸

(b) Epileptik nöbetler nöronlarda siklooksijenaz 2 (COX-2)'yi (erken faz) ve vasküler endotel hücrelerini (geç faz) ve endotel hücrelerinde mPGES-1 salınmasını indükler. Endotel PGE₂ glial EP3 reseptörü yoluyla astrositlerden glutamat salınımını artırarak nöronal hiperstabiliteye neden olabilirken, nöronal PG'ler nöronları nöbetlere karşı koruyabilmektedir.

Sonuç

Epilepsi gelişimi, hem sinir sistemi hem de sistemik dokularda bulunan karmaşık, düzensiz inflamatuvar moleküller ve yolakları ile karakterizedir. Beyindeki inflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesi ve inflamatuvar mediatörlerin hedeflenmesi, sinir sistemindeki epileptogenezi önlemek veya sınırlamak için etkili terapötik stratejiler olabilir. Bu nedenle, inflamasyon kontrolü epilepsi gelişim riskini azaltabilir. İnflamasyonun epilepsinin patogeneziindeki rolünün aydınlatılması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Devinsky O. Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function. *Epilepsy Currents*. 2004;4(2):43-46.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-482.
3. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE commission for classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530.
4. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw MA. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N. Engl. J. Med*. 2001;345(5):311-318.
5. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat. Rev. Neurol*. 2011;7(1):31-40.
6. Bambal G, Cakıl D, Ekici F. Epilepsi Oluşum Mekanizmaları *Konuralp Tıp Dergisi*. 2011;3(3) :42-45.
7. Alyu F, Dikmen M. Inflammatory aspects of epileptogenesis: Contribution of molecular inflammatory mechanisms. *Acta Neuropsychiatr*. 2017;29(1):1-16.
8. Choi J, Koh S. Role of brain inflammation in epileptogenesis. *Yonsei Med. J*. 2008;49(1):1 -18.
9. Jung KH, Chu K, Lee ST, Kim JH, Kang KM, Song EC, Et al. Region-specific plasticity in the epileptic rat brain: A hippocampal and extrahippocampal analysis. *Epilepsia*. 2009;50(3):537-549.
10. Li G, Bauer S, Nowak M, Norwood B, Tackenberg B, Rosenow F, et al. Cytokines and epilepsy. *Seizure* 2011;20(3):249-256.
11. Scorza CA, Marques MJG, Gomes da Silva S, Naffah-Mazzacoratti MDG, Scorza FA, Cavalheiro EA. Status epilepticus does not induce acute brain inflammatory response in the Amazon rodent *Proechimys*, an animal model resistant to epileptogenesis. *Neurosci. Lett*. 2018;668:169-173.
12. Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, Hayashi T, Furukawa S. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1, and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology*. 1998;50(2):407-411.
13. Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *Journal of neuroinflammation*. 2018;15:144.
14. Postnikova T, Zubareva O, Kovalenko A, Kim K, Magazanik L, Zaitsev A. Status epilepticus impairs synaptic plasticity in rat hippocampus and is followed by changes in expression of NMDA receptors. *Biochem Mosc*. 2017;82(3):282-90
15. Han T, Qin Y, Mou C, Wang M, Jiang M, Liu B. Seizure induced synaptic plasticity alteration in hippocampus is mediated by IL-1 β receptor through PI3K/Akt pathway. *Am J. Transl. Res*. 2016;8(10):4499-4509.
16. Vezzani A, Baram TZ. New roles for interleukin-1 beta in the mechanisms of epilepsy. *Epilepsy currents*. 2007;7(2):45-50.
17. Hirano T, Taga T, Yamasaki K, Matsuda T, Tang B, Muraguchi A, et al. A multifunctional cytokine (IL-6/BSF-2)

- and its receptor. *Int. Arch Allergy Appl. Immunol.* 1989;88(1-2):29-33.
18. Yasukawa K, Futatsugi K, Saito T, Yawata H, Narazaki M, Suzuki H, Taga T, Kishimoto T. Association of recombinant soluble IL-6-signal transducer, gp130, with a complex of IL 6 and soluble IL-6 receptor, and establishment of an ELISA for soluble gp130. *Immunol. Lett.* 1992;31(2):123-130.
 19. Müller-Newen G, Küster A, Hemmann U, Keul R, Horsten U, Martens A, Graeve L, Wijdenes J, Heinrich PC. Soluble IL-6 receptor potentiates the antagonistic activity of soluble gp130 on IL-6 responses. *J. Immunol.* 1998;161(11):6347-6355.
 20. De Luca G, Di Giorgio RM, Macaione S, Calpona PR, Costantino S, Di Paola ED, De Sarro A, Ciliberto G, De Sarro G. Susceptibility to audiogenic seizure and neurotransmitter amino acid levels in different brain areas of IL-6-deficient mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2004;78(1):75-81.
 21. Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature.* 2006;440(7087):1054-1059.
 22. Galic MA, Riazi K, Pittman QJ. Cytokines and brain excitability. *Front. Neuroendocrinol.* 2012;33(1):116-25.
 23. Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor- α . *J. Neurosci.* 2005;25(12):3219-3228.
 24. Loetscher H, Steinmetz M, Lesslauer W. Tumor necrosis factor: Receptors and inhibitors. *Cancer Cells.* 1991;3(6):221-6.
 25. Mukai Y, Shibata H, Nakamura T, Yoshioka Y, Abe Y, Nomura T, et al. Structure–function relationship of tumor necrosis factor (TNF) and its receptor interaction based on 3D structural analysis of a fully active TNFR1-selective TNF mutant. *J. Mol. Biol.* 2009;385(4):1221-1229.
 26. Natoli G, Costanzo A, Moretti F, Fulco M, Balsano C, Levrero M. Tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 signaling downstream of TNF receptor-associated factor 2. Nuclear factor kappaB (NFkappaB)-inducing kinase requirement for activation of activating protein 1 and NFkappaB but not of c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.* 1997;272(42):26079-26082.
 27. Godlevsky LS, Shandra AA, Oleinik AA, Vastyanov RS, Kostyushov VV, Timchishin OL. TNF- α in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum. *Pol. J. Pharmacol* 2002;54(6):655-660.
 28. Balosso S, Ravizza T, Perego C, Peschon J, Campbell IL, De Simoni MG, Vezzani A. Tumor necrosis factor- α inhibits seizures in mice via p75 receptors. *Ann. Neurol.* 2005;57(6):804-812.
 29. Probert L, Akassoglou K, Pasparakis M, Kontogeorgos G, Kollias G. Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transgenic mice showing central nervous system-specific expression of tumor necrosis factor α . *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995;92(24):11294-11298.
 30. Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, Kubota M, Mori M, Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain. Dev.* 2008;30(1):47-52.
 31. Bozzi Y, Caleo M. Epilepsy, Seizures, and Inflammation: Role of the C-C Motif Ligand 2 Chemokine. *DNA Cell Biol.* 2016;35(6):257-260.
 32. Fabene PF, Bramanti P, Constantin G. The emerging role for chemokines in epilepsy. *J. Neuroimmunol.* 2010;224(1-2):22-27.
 33. Li R, Ma L, Huang H, Ou S, Yuan J, Xu T, et al. Altered expression of CXCL13 and CXCR5 in intractable temporal lobe epilepsy patients and pilocarpine-

- induced epileptic rats. *Neurochem. Res.* 2017;42(2):526-540.
34. Viviani B, Gardoni F, Marinovich M. Cytokines and Neuronal Ion Channels in Health and Disease. *Int. Rev. Neurobiol.* 2007;82:247-63.
35. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. Systematic review of the role of prostaglandins and their synthetase inhibitors with respect to febrile seizures. *Epilepsy. Res.* 2001;46(3):251-257.
36. Kaushik MK, Aritake K, Kamauchi S, Hayaishi O, Huang ZL, Lazarus M, Urade Y. Prostaglandin D(2) is crucial for seizure suppression and postictal sleep. *Exp. Neurol.* 2014;253:82-90.
37. Takemiya T, Matsumura K, Sugiura H, Maehara M, Yasuda S, Uematsu S, Akira S, Yamagata K. Endothelial microsomal prostaglandin E synthase-1 exacerbates neuronal loss induced by kainate. *J. Neurosci Res.* 2010;88(2):381-390.
38. Shimada T, Takemiya T, Sugiura H, Yamagata K. Role of inflammatory mediators in the pathogenesis of epilepsy. *Mediators. Inflamm.* 2014;2014:901-902.
39. Marchi N, Granata T, Janigro D. Inflammatory pathways of seizure disorders. *Trends. Neurosci.* 2014;37(2):55-65.
40. Dey A, Kang X, Qiu J, Du Y, Jiang J. Anti-inflammatory small molecules to treat seizures and epilepsy: From bench to bedside. *trends Pharmacol. Sci.* 2016;37(6):463-484