

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RÖLANDİK EPİLEPSİ TANISI ALAN HASTALARDA SERUM
NİTRİK OKSİT VE OREKSİN-A DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Muhammed Turgut ÖLÇÜCÜ

DANIŞMAN
Prof.Dr. Mustafa ÇALIK

ŞANLIURFA

2022

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

**RÖLANDİK EPİLEPSİ TANISI ALAN HASTALARDA SERUM
NİTRİK OKSİT VE OREKSİN-A DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Muhammed Turgut ÖLÇÜCÜ

DANIŞMAN
Prof.Dr. Mustafa ÇALIK

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 22.10.2021 tarih ve 21226 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2022

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Prof. Dr. Mustafa ÇALIK’a teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Doç. Dr. Hüseyin GÜMÜŞ, Doç. Dr. Doğan KÖSE, Doç. Dr. Ahmet GÜZELÇİÇEK, Yrd. Doç. Dr. Mahmut DEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Nurgül Ataş, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah SOLMAZ, Uzman Dr. Meryem KARACA ve Dr. Öğr. Üyesi Abit DEMİR’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’ndaki değerli hocam Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Tıbbi Biyokimya A.B.D. çalışanlarına gönülden teşekkür ederim. Biyoistatistik konusundaki yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Hamza Erdoğan hocama teşekkür ederim. Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarım ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen babam Metin Baki’ye annem Munise’ye, kardeşlerime ve sevgili eşim Berin Ölçücü’ye teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Muhammed Turgut ÖLÇÜCÜ

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
RESİMLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsi Ve Nöbet Tanımı	3
2.1.1. Epilepsi Tanımı	3
2.1.2. Epilepsinin Tarihçesi	3
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. İnsidans	5
2.1.5. Patofizyoloji	6
2.1.6. Etiyoloji	6
2.1.6.1. Etiyoloji Sınıflandırması	7
2.1.6.1.1. Yapısal	7
2.1.6.1.2. Genetik	7
2.1.6.1.3. Bulaşıcı (Enfeksiyöz)	8
2.1.6.1.4.. Metabolik	8
2.1.6.1.5. İmmunojik	8
2.1.6.1.6. Sebebi Bilinmeyen	8
2.2. Epilepsi Sınıflandırması	9
2.2.1. Epilepsinin Temel Sınıflandırması	10
2.2.2. Genişletilmiş Sınıflandırma	10
2.3. Ayırıcı Tanı	12
2.4. Nöbet Çeşitleri	12
2.4.1. Tonik –Klonik	12
2.4.2. Jeneralize Klonik	13

2.4.3. Jeneralize Tonik	13
2.4.4. Miyoklonik-Atonik	13
2.4.5. Atonik Nöbet	13
2.5. Elektroensefalografi	13
2.6. Epilepside Tedavi	14
2.7. Çocukluk Dönemi Benign Fokal Epilepsileri	16
2.7.1. Sentrotemporal Dikenli Epilepsi (Rölandik Epilepsi)	16
2.7.1.1. Epidemiyoloji	17
2.7.1.2. Etiyoloji	18
2.7.1.3. Rölandik Epilepside Nöbetler	18
2.7.1.4. Prognoz	18
2.7.1.5. Etiyopatogenez	18
2.7.1.6. Tedavi	19
2.8. Oreksin (Hipokretin)	19
2.8.1. Oreksinlerin Fizyolojik Etkileri	21
2.8.2. Oreksinler Ve Uyku Arasındaki İlişki	22
2.8.3. Oreksinler Ve İştah Arasındaki İlişki	23
2.8.4. Oreksinlerin Epilepsideki Rolü	23
2.9. Nitrik Oksit	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hastaların Toplanması Ve Veri Kayıtları	25
3.2. Kullanılan Araç Ve Gereçler	25
3.3. Çalışma Yöntemi	26
3.4. Verilerin Analizi	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER	50
Ek-1: Etik Kurul Kararı	50
Ek-2: Turnittin Raporu	51

Tablo-1: Epilepsi Etiyolojisinin Sınıflandırılması	9
Tablo-2: Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği İlae 2017 Temel Sınıflama Tablosu	10
Tablo-3: Genişletilmiş Epilepsi Sınıflandırılması İlae 2017	11
Tablo-4: Etkin Ve İyi Antiepileptik İlaç Özellikleri	15
Tablo-5: Nitrik oksit sentaz bileşenleri	24
Tablo-6: Oreksin-A'nın Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası Ve Kontrol Grubundaki Değerleri	32
Tablo-7: Nitrik Oksitin Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası Ve Kontrol Grubundaki Değerleri	33
Tablo-8: Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası Gruplarının, Nitrik Oksit Ve Oreksin-A Sonuçlarının Değerlendirilmesi	33
Tablo-9: Tedavi Öncesi Ve Kontrol Grubunun Nitrik Oksit Ve Oreksin-A Sonuçlarının Değerlendirilmesi	34
Tablo-10: Tedavi Sonrası Ve Kontrol Grubunun Nitrik Oksit Ve Oreksin-A Sonuçlarının Değerlendirilmesi	34

Şekil-1: 2017 Yılında Yayınlanan Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneğine Göre Epilepsi Sınıflaması	11
Şekil-2: Oreksinlerin Aminoasit Dizilimi	20
Şekil-3: Oreksin Reseptörlerinin Aminoasit Dizilimi	20
Şekil-4: Oreksin Reseptörlerinin Beyindeki Dağılımı	21
Şekil-5: Oreksinlerin Fizyolojik Etkileri	22



Grafik-1: Rölandik Epilepsi Tanılı Hastaların Cinsiyet Yüzdesi Dağılımı	30
Grafik-2: Sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet yüzdesi dağılımı.	30
Grafik-3: Gruplara Göre Yaş Ve Cinsiyet Dağılım Grafiği	31
Grafik-4: Oreksin-A'nın Gruplara Göre Dağılımı	31
Grafik-5: Nitrik Oksitin Gruplara Göre Dağılımı	32



Resim-1: Trefinasyon İşlemi Yapılmış Bir Kafatası

4



KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik İlaç
EEG	: Elektroansefalografi
ESES	: Electrical Status Epilepticus During Slow-Sleep
ILAE	: International League Against Epilepsy
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PS	: Panayiotopoulos Sendromu
RE	: Rölandik Epilepsi
REM	: Rapid Eye Movement
Ox1R	: Oreksin 1 reseptörü
Ox2R	: Oreksin 2 reseptörü
LC	: Locus coeruleus
LDT	: Laterodorsal tegmental çekirdek
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
OKZ	: Okskarbazepin
LVT	: Levetiresetam
VLP	: Valproik
KBZ	: Karbamazepin
TPX	: Topiramat
NO	: Nitrik oksit
HB	: Hemoglobin
Mb	: Miyoglobin
SSS	: Santral Sinir Sistemi
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
M.Ö	: Milattan Önce
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
Lth	: Prolaktin
GH	: Growth Hormon
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
GABA	: Gama-aminobütirik asit

ÖZET

Rölandik Epilepsi Tanısı Alan Hastalarda Serum Nitrik Oksit Ve Oreksin-A Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Dr. Muhammed Turgut ÖLÇÜCÜ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Rölandik epilepsi tanısı konulan hastalarda serum Oreksin-a ve Nitrik Oksit düzeylerinin değerlendirilmesi, oreksin ve nitrik oksitin rölandik epilepsi ile ilişkisinin araştırılması, tanı ve tedavisine yönelik bundan sonraki yapılacak çalışmalara katkı verilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniklerinde Rölandik Epilepsi tanısıyla takip ve tedavi edilen olgular alındı. Çalışmaya katılan tüm olgulardan 2 ml venöz kan örnekleri alındı, toplanan venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra şekilli elemanlar tüp ile birlikte atıldı, üstteki plazma örnekleri ise -80 °C'de analizler için saklandı. Saklanan numunelerden Elisa yöntemi ile Oreksin-a ve Nitrik Oksit çalışıldı. Elde edilen verileri SPSS 22.0 (SPSS® for Windows Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 25 erkek (% 60), 17 kız (% 40) olmak üzere 42 rölandik epilepsi tanılı hasta katılmıştır. Kontrol grubunu ise 24'ü (% 53) erkek, 21'i (% 47) kız toplamda 45 sağlıklı birey oluşturmuştur. Hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu olarak 3 gruba ayrıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası grup arasındaki Oreksin-a ve Nitrik oksit seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Tedavi öncesi ve kontrol grup arasındaki Oreksin-a ve Nitrik oksit seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Tedavi sonrası ve kontrol grup arasındaki Oreksin-a ve Nitrik oksit seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Oreksin-a ve Nitrik Oksitin, Rölandik Epilepsi tanılı hastalarda tanı anında yüksek olması ve tedavi verildikten sonra kan seviyelerinde düşme olması ayrıca sağlıklı bireylerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruba göre çok düşük olması bu iki molekülün prokonvülzan özellikte olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, daha önceki çalışmalarda elde edilen sonuçları desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Rölandik Epilepsi, Oreksin –a, Nitrik Oksit

ABSTRACT

Evaluation of Serum Nitric Oxide and Orexin-A Levels in Patients Diagnosed with Rolandic Epilepsy

Dr.Muhammed Turgut ÖLÇÜCÜ

Specialty Thesis Department of Child Health and Diseases

Aim: It is aimed to evaluate serum Orexin-a and Nitric Oxide levels in patients diagnosed with rolandic epilepsy, to investigate the relationship between orexin-a and nitric oxide and to contribute to future studies on its diagnosis and treatment.

Materials and Methods: This prospective study was carried out at Harran University Faculty of Medicine. The cases that were followed up and treated with the diagnosis of Rolandic Epilepsy in neurology outpatient clinics were included. 2 ml venous blood samples were taken from all subjects participating in the study, the collected venous blood samples were centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes, and the shaped elements were discarded together with the tube, while the upper plasma samples were stored for analysis at -80 °C. Orexin-a and Nitric oxide were studied with the Elisa method from the stored samples. Statistical analysis of the obtained data was performed using SPSS 22.0 (SPSS® for Windows Chicago, IL, USA) package program.

Results: A total of 42 patients with rolandic epilepsy, 25 male (60%) and 17 female (40%), participated in the study. The control group consisted of 45 healthy individuals, 24 (53%) male and 21 (47%) female. The patients were divided into 3 groups as pre-treatment, post-treatment and control groups. A statistically significant difference was found between Orexin-a and Nitric oxide levels between the pre-treatment and post-treatment groups ($p<0.05$). Statistically significant difference was found between Orexin-a and Nitric oxide levels between pre-treatment and control groups ($p<0.05$). A statistically significant difference was found between Orexin-a and Nitric oxide levels between the post-treatment and control groups ($p<0.05$).

Conclusion: The fact that Orexin-a and Nitric Oxide are high at the time of diagnosis in patients with a diagnosis of Rolandic Epilepsy and their blood levels decrease after treatment, and that they are very low in healthy individuals compared to the pre-treatment and post-treatment groups indicate that these two molecules have proconvulsant properties. These results support the results obtained in previous studies.

Keywords: Rolandic Epilepsy, Orexin –a, Nitric Oxide

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, en sık karşılaşılan nörolojik problemlerden biridir. Toplumlara göre sınıflandırma, tanı ve vaka araştırmasındaki metotların farklı olmasından dolayı insidansı ve prevalansı değişiklik göstermektedir. Dünyadaki sıklığı %0,5-1 arasındadır. Çocuk ve adolesanlarda görülme sıklığı ülkeler bazında değişiklik göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde %0,061-0,124 oranında olup gelişmiş ülkelerde ise bu oran %0,041-0,05 'tir (1). Sosyokültürel yapısı geri kalmış düşük ve orta gelirli ülkelerdeki endemik enfeksiyöz nedenler (sıtma, nörosistiserkosis vs.) tıbbi altyapıdaki yetersizlikler daha sık olması sebebiyle rakamlar yüksektir (2). Epileptik nöbet, beyinde anormal aşırı veya senkronize nöronal aktiviteye bağlı olarak geçici belirti ve/veya semptomların ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır (3).

Nöbet olayının meydana gelmesine, eksitator ve inhibitör mekanizmalar arasındaki normal dengenin bozulması sebep olur (4). Bu dengesizlik beynin birçok alanında, genlerden ya da subseleler sinyal yollarından kaynaklanabilmektedir. Bu dengesizliği yaratan sebepler genetik ya da edinsel olarak kazanılmış olabilir. Epilepsiye neden olan genetik patolojiler; kortikal displazi bölgesindeki anormal sinaps bağlantıları gibi sinaptik devreler seviyesinde, GABA reseptör alt ünitesindeki gibi reseptör seviyesinde veya potasyum kanal mutasyonları olan benign neonatal familial epilepsideki gibi anormal iyon kanal fonksiyonları seviyesinde olarak görülebilir (5).

Sentrotemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi veya diğer adıyla benign rölandik epilepsi çocukluk çağında en sık görülen iyi huylu fokal epilepsi çeşididir (6).

Sentrotemporal dikenli epilepsi; Uluslararası Epilepsiler ve Epileptik Sendromlar Sınıflandırması tarafından sıklıkla orofaringeal kasları içeren hemifasiyal motor nöbetlerle karakterize edilen ve öncesinde somatosensoriyel semptomlarla seyredebilen ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere dönüşme eğiliminde olan bir sendrom olarak tanımlanmıştır (6).

Epilepsi patogeneğinde günümüzde henüz tam olarak aydınlatılamamış mekanizmalar olduğu bilinmektedir. Bu konuda yardımcı olabilecek proteinlerden biri de oreksinlerdir ve oreksinlerin epilepsi ile ilişkisi henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Hayvanlarda intrakortikal oreksin enjeksiyonu ile yapılan bir çalışmada oreksinin epileptik aktiviteye neden olduğu sonucuna varılmıştır (7).

Nitrik oksit (NO), hücre zarından diffüze olabilen gaz yapısında bir moleküldür. NO'nın vazodilatasyon etkisi vardır ve bundan dolayı hipotansif etkiye sahiptir. Aynı zamanda, sinaptik plastisite ve hafıza süreçleri gibi önemli işlevleri olan nörotransmitter görevi görmektedir (8). Vücuttaki hücrelerin büyük bir kısmında mevcut olan bir enzim ailesi tarafından sentezlenmektedir. NO'nın aktivitesi sitokinler ve sinyal faktörleri aracılığı ile düzenlenmektedir. NO; hemoglobulin (Hb), myoglobulin (Mb), oksijen ve süperoksitle etkileşime girebilen kararsız bir yapıya sahiptir (9). İnsan vücudundaki birçok farklı bileşik ile etkileşime girebilen NO ayrıca hücresel zarara sebep olan oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlara girebilir ve bu reaksiyonlar sonucunda hücresel toksik ürünler olan reaktif oksijen moleküllerini oluşturabilir (10,11).

Nitrik oksitin santral sinir sistemi (SSS) ve periferik sinir sisteminde (PSS) nörotransmitter olarak görev yaptığı bilinmektedir (12). SSS'de NO üretiminin bilişsel fonksiyonlar ile birlikte ayrıca; uyku kontrolünün sağlanması, nöronal transmisyonunu sağlanması, sinaptik plastisitenin başlatılması ve devamının sağlanması, sirkadyen ritmin düzenlenmesi, iştah düzenlenmesi, vücut ısısı düzenlenmesinde rol aldığı bilinmektedir. Bunların yanında; noradrenalin salınımı, dopamin salınımı ve deşarjı, GABA ve glutaminerjik nörotransmitterlerin salınımının düzenlenmesinde önemli rolü vardır (11,13,14).

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne rölandik epilepsi tanısı ile başvuran hastalarda serum Oreksin-a ve NO düzeylerinin değerlendirilmesi, sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılması, rölandik epilepsinin tanı ve tedavisine yönelik bundan sonraki yapılacak çalışmalara katkı verilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi Ve Nöbet Tanımı

Epilepsi kelimesinin anlamı yunancaya dayanmakta olup tutulmak, yakalanmak anlamlarını ifade eden ‘epilembanein’ kelimesinden köken almaktadır (15).

2.1.1. Epilepsi Tanımı

Epilepsi, aşağıdaki koşullardan herhangi biri ile tanımlanan bir beyin hastalığıdır.

1. >24 saat arayla meydana gelen en az iki provoke edilmemiş (veya refleks) nöbet geçirilmesi
2. Bir provoke edilmemiş (veya refleks) nöbet ve gelecek 10 yıl içinde meydana gelen iki provoke edilmemiş nöbetten sonra genel tekrarlama riskine benzer (en az %60) başka nöbet olasılığı olması
3. Epilepsi sendromu tanısının konulması (16).

Epileptik nöbet, beyinde anormal aşırı veya senkronize nöronal aktiviteye bağlı olarak geçici belirti ve/veya semptomların ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır (3). Epilepsi denilebilmesi için nöbetlerin ve klinik bulguların tekrarlayıcı özellikte olması gerekmektedir (17). Bir gün içerisinde birden fazla epileptik deşarj veya status epileptikus olması halinde bu durum tek nöbet olarak kabul edilir.

2.1.2. Epilepsinin Tarihçesi

Epilepsiye tanıma ve tedavi etme çabaları insanlık tarihinin ilk zamanlarına kadar uzanmaktadır. Tarihin farklı dönemlerinde epilepsinin sebebi hakkındaki düşüncelere bağlı olarak birbirinden çok farklı tedaviler uygulanmıştır. Günümüz dünyasında birçok farklı kültürde dini ayinler ve bilim dışı yöntemlerle epilepsi tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Epilepsi ile ilgili tarihi ilk bilgiye M.Ö. 2080 yılında yayınlandığı bildirilen Hammurabi kanunlarında görülmektedir ve kanunlarda ateş ile konvülsiyon arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Bu konudaki ilk yazılı kaynaklardan biri Şanlıurfa civarlarında 1951-1952 yıllarında yapılan kazılardan elde edilen ve günümüzden 3000 yıl öncesine dayanan, Asur-Babil dönemine ait kil tabletler bulunmuştur. Bu tabletlerde “düşüren hastalık” anlamına gelen Sümerce “antasubba” terimi, Babilce ele geçirilme

anlamına gelen “şabatu” , Akkadca ’da “mitgu” gibi kelimelerin bu hastalık için kullanıldığı görülmüştür (18).

Hipokratın M.Ö. 460 yılındaki ‘On the sacred disease’ (Kutsal hastalık hakkında) kitabında hastalığın beyin yerleşimli olduğunu ifade etmiş ve epilepsiye ‘mal caduque’ adını vermiştir. Epilepsinin diyet ve ilaçların yardımı ile tedavi edilebileceğini öne sürmüştür (19).

Hipokrat On the Sacred Disease adlı kitabında ise, tanrıların epileptik nöbetlere neden olabileceği fikrine karşı çıkmış ve hastalara din adamlarına değil anatomistlere danışmalarını tavsiye etmiştir. Ancak Hipokrat bu düşüncesi ile çok az ilgi görmüştür. Orta Çağ ve Rönesans boyunca, nöbetlerin tanrının veya şeytanın kendilerinin veya atalarının günahları için cezalandırmasından kaynaklandığı düşünüldüğünden epilepsili kişilerin tedavisinde dini yöntemler kullanılmıştır. Epilepsi hastasının vücudunda şeytanın ikamet ettiği düşüncesi tarih boyunca inatçı bir efsane olmuştur (20). Arataeus ikinci yüzyılda, epilepsiyi tedavi etmek için trefinasyon (kafatasında delik açılması) ameliyatını öne sürmüştür (19).



Resim-1: Trefinasyon İşlemi Yapılmış Bir Kafatası(19)

John Huglins Jackson, 19. Yüzyılın sonlarında çalışmaları ile yeni bir dönem açarak epilepsinin ilk bilimsel tanımını yapmış ve epilepsiyi; beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları olarak tariflenmiştir. Gowers epilepsinin ilk kez sınıflamasını yapmış, Hans Berger ise ilk defa insanlarda elektroensefalografiyi (EEG) uygulamıştır (21).

2.1.3. Epidemiyoloji

Epilepsi, en sık karşılaşılan nörolojik problemlerden biridir. Toplumlara göre sınıflandırma, tanı ve vaka araştırmasındaki metotların farklı olmasından dolayı insidansı ve prevalansı değişiklik göstermektedir. Dünyadaki sıklığı %0,5-1 arasındadır (2). Çocuk ve adolesanlarda görülme sıklığı ülkeler bazında değişiklik göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde %0,061-0,124 oranında olup, gelişmiş ülkelerde ise bu oran %0,041-0,05 'tir (1).

Sosyokültürel yapısı geri kalmış düşük ve orta gelirli ülkelerdeki endemik enfeksiyöz nedenler (sıtma, nörosistiserkosis vs) tıbbi altyapıdaki yetersizlikler daha sık olması sebebiyle rakamlar yüksektir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 0-16 yaş arasındaki çocuklarda epilepsi prevalansı %0,8 olarak bulunmuştur ve bu çalışmada hastaların %55,2'si jeneralize, %39'u parsiyel ve geri kalan %5,8 ise sınıflandırılmayan epilepsi olarak görülmüştür (22).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; dünya çapında 50 milyondan fazla insan epilepsi tanısına sahiptir ve bu da onu dünyadaki en yaygın nörolojik hastalıklardan birisi haline getirmektedir. Dünya genelinde, her yıl tahminen 2,4 milyon kişiye epilepsi tanısı almaktadır (16).

2.1.4. İnsidans

Epilepside insidansı yaş ile birlikte önemli oranda değişir bu oranlar erken çocukluk döneminde en yüksektir, yetişkinlikte en düşük seviyeye ulaşır ve yaşlılıkta tekrar yükselir, prevalans oranları da insidansa benzer orandadır. Birçok çalışmada erkeklerde epilepsi sıklığının daha fazla olduğu göstermektedir (17).

Dünya genelinde epilepsinin sıklığı yaklaşık olarak %5-10 arasındadır ve yaklaşık olarak 65 milyon kişiyi etkileyen nörolojik bir hastalıktır (2). Çocukluk çağı döneminde epilepsi prevalansı yaklaşık %1,5-8 arasında olduğu belirtilmektedir (23). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise prevalans %10 olarak tespit edilmiştir (24).

Sentrotemporal dikenli epilepsi (rölandik epilepsi) ise çocukluk çağı epilepsileri arasında en sık görülen epileptik sendromdur ve yaklaşık %15-25 arasında görülmektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda sentrotemporal dikenli epilepside nörokognitif etkilenmenin olabileceği öne

sürülmüştür ve bundan ötürü iyi huylu bir seyrinin olmayabileceği düşüncesini doğurmuştur. Bu nedenle 2017 yılındaki ILAE sınıflandırılmasında tüm epilepsi türlerinden “benign” ifadesi kaldırılmış olup ve yerine “kendini sınırlayan” ifadesi eklenmiştir (3).

2.1.5. Patofizyoloji

Nöbet olayının meydana gelmesinde, eksitator ve inhibitör mekanizmalar arasındaki normal dengenin bozulması sebep olur (4). Bu dengesizlik beynin birçok alanında, genlerden ya da subselüler sinyal yollarından kaynaklanabilmektedir. Bu dengesizliği yaratan sebepler genetik ya da edinsel olarak kazanılmış olabilir. Epilepsiye neden olan genetik patolojiler; kortikal displazi bölgesindeki anormal sinaps bağlantıları gibi sinaptik devreler seviyesinde, GABA reseptör alt ünitesindeki gibi reseptör seviyesinde veya potasyum kanal mutasyonları olan benign neonatal familial epilepsideki gibi anormal iyon kanal fonksiyonları seviyesinde olarak görülebilir (5).

Epilepsinin patofizyolojisinde en çok savunulan 2 hipotez şöyledir;

- Nöronların uyarılabilirliğinin artması veya azalması
- GABAerjik inhibisyonun paradoksik olarak epileptik aktiviteyi artırması (25).

Son yıllardaki çalışmalarda epilepsi sendromlarının genetik temeli ile ilgili yeni bilgilerde hızlı bir artış söz konusudur. Monogenik ve poligenik mutasyonların epilepsi nedeni olduğu belirtilmiştir. Genellikle tek gen mutasyonları, nöronal iyon kanallarını kodlayan genlerle ilişkili olduğu görülmüştür. Örneğin; Dravet Sendromunda sodyum kanallarını kodlayan SCN1A genindeki de novo işlev kaybı mutasyonları görülmektedir (26, 27).

2.1.6. Etiyoloji

Epileptik nöbetlerin etiyolojisini saptamak hem takip hem de tedavisi açısından önemlidir. Etiyoloji bir veya birden çok sebeplerden kaynaklı olabilmektedir. İlk olarak yapılan etiyolojik araştırma yapısal problemleri kapsar. Yapısal problemler açısından şartlar uygun ise MR beyin görüntülemeyi içerir. Yapısal etiyolojik nedenlere ilave olarak beş ana etiyolojik grupta sınıflandırılmaktadırlar. Bunlar; metabolik nedenler kaynaklı olanlar, genetik nedenli olanlar, immünolojik nedenli olanlar, enfeksiyöz ve nedeni bilinmeyen epilepsilerdir. Bir hastanın epilepsisi birden fazla etiyolojik kategoride sınıflandırılabilir. Örneğin tüberosklerozlu bir hastanın hem yapısal hem de genetik bir etiyolojisi vardır; yapısal etiyoloji epilepsi cerrahisi için kritik

öneme sahipken genetik etiyoloji, genetik danışmanlık ve mTOR inhibitörleri gibi yeni tedavilerin değerlendirilmesi için önem teşkil etmektedir (28).

2.1.6.1. Etiyoloji Sınıflandırması

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE=International League Against Epilepsy) 2017 sınıflamasına

1. Genetik
2. Yapısal
3. Metabolik
4. İmmün
5. Enfektif
6. Bilinmeyen nedenlerden kaynaklanabilir (29).

2.1.6.1.1. Yapısal

Yapısal etiyoloji düşünülen epileptik hastalarda spesifik epilepsi protokollerinin kullanıldığı uygun MRI görüntülemelerini gerektirir. Bu yapısal etiyolojilerde stroke, travma ve enfeksiyon gibi etiyolojiler veya kortikal gelişimin birçok malformasyonu gibi genetik sebeplerin ekartasyonu açısından önemlidir. Elektroensefalografi (EEG), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) gibi fonksiyonel nöro görüntüleme çalışmaları epilepsi etyolojisinin aydınlatılmasında önemlidir. İki yaşın altındaki insanlardaki görüntülemelerde ince anormaliler görülemeyebilir bundan dolayı nöronal miyelinizasyon tamamlandıktan sonra tekrar görüntüleme ihtiyacı vardır (28).

2.1.6.1.2. Genetik

Genetik kusurlar nedeniyle nöbetin görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Genetik kusurlar bazen kromozomal bazen de moleküler düzeyde görülebilmektedir. Genetik bir kusur nedeniyle epilepsisi olan her hastada kalıtsal epilepsi aktarımından bahsedilemez. Genetik etiyolojiye bilinen örnek, hastaların %80'inden fazlasının patojenik bir *SCN1A* varyantına sahip olduğu Dravet sendromudur (28).

2.1.6.1.3. Bulaşıcı (Enfeksiyöz)

Dünya çapındaki en yaygın etiyolojidir. Santral sinir sistemi enfeksiyonları hem nöbete hemde epilepsiye neden olabilmektedir. Dünyanın belirli bölgelerinde yaygın örnekler arasında nörosistiserkoz, tüberküloz, HIV, serebral sıtma, subakut sklerozan panensefalit, serebral toksoplazmoz ve zika virüsü ve sitomegalovirüs gibi konjenital enfeksiyonlar sayılabilir.

2.1.6.1.4. Metabolik

Metabolik hastalıklar epilepsi ile yakından ilişkilidir. Metabolik sebepler sıklıkla genetik kökenli olup bazen sonradan kazanılmışta olabilir. Serebral folat eksikliği sonradan kazanılmış bir nedendir. Metabolik nedenler arasında peroksizomal bozukluklar mitokondriyal bozukluklar, biotidinaz eksikliği porfiri, üremi, amino-asidopatiler veya piridoksine bağlı nöbetler olarak örneklendirilebilir (28).

2.1.6.1.5. İmmünojik

Son zamanlarda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda yapılan çalışmalarda bir dizi immün epilepsi tanımlanmıştır (30). Özellikle santral sinir sisteminin otomimmün hadiselerinden kaynaklanan epilepsiler bu gruba dahil olmaktadır. Rasmussen sendromu buna örnektir (28).

2.1.6.1.6. Sebebi Bilinmeyen

Epilepsinin nedeninin belirlenemediği durumlardır. Nedeninin bilinmediği birçok epilepsi henüz araştırılmayı beklenmektedir (28).

Tablo-1: Epilepsi Etiyolojisinin Sınıflandırılması

Yapısal Nedenler	Tümörler Hipokampal sklerozis Kortikal gelişim anomalileri Vasküler malformasyonlar Travma Hipoksik – iskemik hadiseler
Genetik Nedenler	Kromozomal anomaliler Down sendromu Angelman sendromu Klinifelter sendromu Pallister killian sendromu Gen anomalileri Fraxil X sendromu Dravet sendromu (SCN1 A,B) Pitt Hopkin Sendromu
Metabolik Nedenler	Mitokondriyal bozukluklar Peroksizomal bozukluklar Biotidinaz eksikliğinin olması Serebral folat eksikliğinin olması GLUT 1 eksikliğinin olması
Enfeksiyöz Nedenler	Tüberküloz enfeksiyonu HIV enfeksiyonu Santral Sinir Sistem Enfeksiyonları CMV Toxoplazma Ensefalitler
İmmünolojik Nedenler	GAD 65 antikoru Potasyum kanal antikoru Rasmussen Sendromu
Sebebi bilinmeyenler	

2.2. Epilepsi Sınıflandırması

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği ILAE 2017(International League Against Epilepsy) nöbet sınıflandırması, istenen ayrıntı derecesine bağlı olarak temel sınıflandırma ve genişletilmiş

sınıflandırma olmak üzere iki alternatif sunar. Temel sınıflandırma, genişletilmiş sınıflandırma ile aynıdır, ancak alt kategoriler daraltılmıştır (29).

2.2.1. Epilepsinin Temel Sınıflandırması

Temel sınıflandırmada epileptik nöbetler ilk olarak başlangıç türüne göre sınıflandırılır. Fokal Odak başlangıçlı nöbetler, “ beyinde bir yarım küreyle sınırlı ağlardan kaynaklanan” olarak tanımlanmaktadır. Fokal nöbetler subkortikal yapılardan kaynaklanabilir. Generalize nöbetler, "iki taraflı olarak nöronal bağlantılar içinde bir noktadan başlayan ve hızla etkileşime giren" tür olarak tanımlanır (29).

Tablo-2: Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği İlae 2017 Temel Sınıflama Tablosu (29)

Fokal Odak	Farkındalığın Korunduğu	Motor odaklı	Fokal bilateral tonik-klonik
	Farkındalığın Bozulduğu	Non Motor odaklı	
Jeneralize Odak	Motor Tonik Klonik Diğer Motor epilepsiler	Non motor Absans	
Bilinmeyen Odak	Motor Tonik – Klonik Diğer Motor epilepsiler Non motor (absans)	Sınıflandırılmamış Nöbetler	

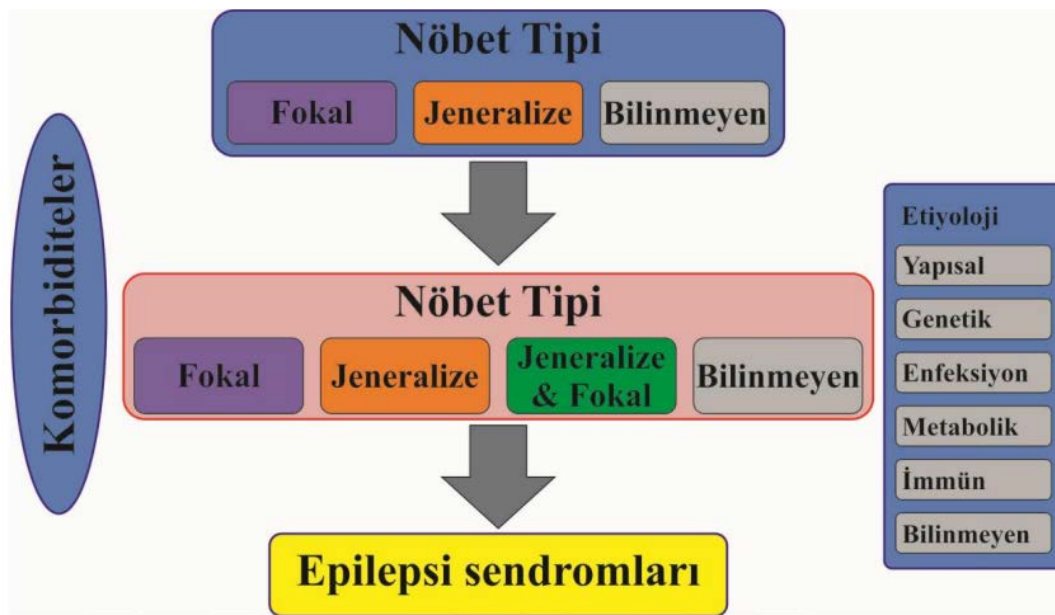
Daha fazla sınıflandırma isteğe bağlıdır. Fokal nöbet sınıflandırmasının bir sonraki seviyesi, farkındalık düzeyine göre dir. Farkındalık tanım olarak benlik ve çevre bilgisi olarak tanımlanır. Nöbetin herhangi bir bölümünde olayın farkındalığı bozulursa, nöbet farkındalığı bozulmuş fokal nöbet olarak sınıflandırılır (29).

2.2.2. Genişletilmiş Sınıflandırma

Genişletilmiş sınıflandırma temel sınıflandırma çerçevesi üzerine inşa edilmiştir.

Tablo-3: Genişletilmiş Epilepsi Sınıflandırılması İlae 2017

1.Generalize Başlangıçlı Nöbetler	
A.Motor Tonik-Klonik Tonik Klonik Miyoklonik Atonik Epileptik Spazmlar Myoklonik - Atonik	B. Non -motor (absans) Tipik Atipik Myoklonik Göz Kapağı Miyoklonisi
2.Fokal Başlangıçlı Nöbetler (Farkındalık veya Bilinç Kaybı Olan Nöbetler)	
A.Motor Otomatizmalar Atonik Klonik Epileptik spazmlar Hiperkinetik Tonik	B.Non-Motor (absans) Otonomik Kognitif Emosyonel Duyusal Donma
3.Bilinmeyen başlangıçlı Nöbetler	
A.Motor Tonik-Klonik Epileptik Spazmlar	B.Non-Motor Davranış Arresti (donma)
4.Sınıflandırılmamış Nöbetler	



Şekil-1: 2017 Yılında Yayınlanan Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneğine Göre Epilepsi Sınıflaması

2.3. Ayırıcı Tanı

Hastanın değerlendirilmesinde klinik tablonun epileptik nöbet olduğuna karar verilmesi ayırıcı tanıları açısından önemli bir basamaktır. Yanlış epilepsi tanısının konulması nedeniyle antiepileptik ilaç (AEİ) kullanım oranı yaklaşık %25 olarak bildirilmiştir (31). Hastadan ve epileptik atağı gören bireylerden detaylı anamnez alınmalı (atağın öncesi, başlangıcı, atağın seyri ve sonrası, mümkünse video kaydının olup olmadığı), hastanın özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri detaylı olarak anamnezde sorgulanmalıdır (32). Hastanın fizik muayenesi ve ayrıntılı nörolojik muayenesi ayırıcı tanı açısından bir diğer önemli basamaktır (33).

Epilepsinin ayırıcı tanısında, senkop (kardiyak ve nörolojik senkop), psikojenik kökenli deşarjlar (konversiyon, nonepileptik olaylar) , trans iskemik atak, geçici iskemiye bağlı atak, uyku bozuklukları, panik atak, migren atağı, akut konfüzyonel klinik durumlar, metabolik bozukluklar mutlaka düşünülmelidir (32). Epilepsi tanısı klinik olarak konulur ve yapılan tetkiklerle bu tanı desteklenir. İlk nöbet ile başvuran hastada EEG en önemli tetkiktir. EEG’de zemin aktivitesinde belirgin asimetri veya yavaşlama olması, epileptiform deşarjlar (diken, keskin ve diken-dalga deşarjları) elektroklinik sendromlar hakkında bilgi sunar. EEG’nin normal olması epilepsiyi dışmaz. Ayrıca her anormal EEG bulgusunda epilepsi tanısı koydurmaz (32). Tedaviye dirençli epilepsi tanılı hastaların yaklaşık %20 kadarında psikojen kökenli nöbet olduğu belirtilmektedir (34). Türk Nöroloji Derneği’nin 2015 yılındaki Çocuk ve Ergenlerde Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehberine göre pediatrik hastalarda yanlış tanı oranı daha yüksektir. İlk atak ile başvuran hastaların %25 yanlış epilepsi tanısı almış ve epilepsisi mevcut olan pediatrik hastaların ise 1/3’ünde tanı atlanmıştır.

2.4. Nöbet Çeşitleri

2.4.1. Tonik –Klonik

Tonik-klonik, "grand mal" nöbet tipinin yerini alan terimdir. Tonik kelime anlamı sertleşme ve klonik kelime anlamı olarak sürekli ritmik kasılmayı ifade eder. Bir tonik-klonik nöbetin klonik fazı tipik olarak nöbet boyunca devam eden ritmik kasılmayı ifade eder. Tonik-klonik nöbet sırasında, nöbet hareketlerinden önce veya eşzamanlı olarak farkındalık kaybolur (29).

2.4.2. Jeneralize Klonik

Genelleştirilmiş klonik nöbetler, vücudun her iki tarafında ve sıklıkla baş, boyun, yüz ve gövdede uzuvların sürekli ritmik sarsılmasıyla başlar, ilerler ve sona erer. Jeneralize klonik nöbetler tonik-klonik nöbetlerden çok daha az yaygındır, genellikle bebeklerde görülür ve titreme veya titreme nöbetlerinden ayırt edilmelidir (29).

2.4.3. Jeneralize Tonik

Genellikle boyun sertleşmesi ile birlikte, iki taraflı uzuv sertliği ile kendini gösterir. Tonik aktivite, bazen ekstremitelerin titremesinin eşlik ettiği, ekstansiyon veya fleksiyonda sürekli bir anormal duruş olabilir. Tonik aktiviteyi distonik aktiviteden ayırt etmek zordur. Agonist ve antagonist kas gruplarının eş zamanlı kasılması sonucu oluşur (29).

Miyoklonik nöbetler, tek başına veya tonik veya atonik aktivite ile birlikte ortaya çıkabilir. Miyoklonus, klonustan daha kısa olması ve düzenli olarak tekrarlamaması ile ayrılır.

2.4.4. Miyoklonik-Atonik

Ekstremitelerin veya gövdenin kısa süreli sarsılmasını ve ardından gevşek bir düşüşü içerir. Önceden miyoklonik-astatik nöbetler olarak adlandırılan bu nöbetler en sık Doose sendromunda görülür ancak Lennox-Gastaut ve diğer sendromlarda da karşılaşılabılır.

2.4.5. Atonik Nöbet

Atonik kas tonusunun olmaması anlamına gelmektedir. Jeneralize atonik nöbet sırasında bacak tonusu kaybolduğunda, hasta kalçanın üzerine veya bazen öne doğru diz ve yüzün üzerine düşer. Bu atonik nöbet genellikle saniyeler içinde gerçekleşir ve sonlanır (29).

2.5. Elektroensefalografi

Elektroensefalografi (EEG), kafa derisine elektrotların yerleştirilmesi yoluyla beyin elektriksel aktivitesinin doğrudan bir ölçümünü sağlayan noninvaziv görüntüleme yöntemidir. EEG, elektriksel aktiviteyi yüksek hassasiyetle anında ölçmektedir. Olayla ilgili beyin potansiyellerinin

ve frekansların analizi yoluyla EEG, araştırmacıların algı ve davranışın altında yatan psikolojik mekanizmaları araştırmasına kolaylık sağlar (35).

EEG epilepsi tanısında paha biçilemez bir görüntüleme yöntemidir. Atakların epileptik kökenli olup olmadığını belirlemeye yardımcı olur, ilk nöbetten sonra tekrarlama riskinin tahmin edilmesini sağlar, epilepsi sendromunun teşhisine yardımcı olur ve epilepsinin cerrahi öncesi değerlendirmesinde altın standarttır (36).

EEG sadece epilepsi tanısını doğrulamakla kalmaz aynı zamanda epilepsinin türü hakkında da bilgi verir. Süreye, videonun varlığına ve yatarak veya ayakta tedavi ortamına bağlı olarak her birinin artıları ve eksileri olan birçok farklı EEG kaydı türü kullanılmaktadır. İnteriktal epileptiform anormallikler epilepsiye çok özgüdür. EEG'nin epilepsi tanısının yanı sıra nöbetsiz hastalarda tedaviyi bırakma kararında ve kritik durumdaki hastaların olası status epileptikus ve ensefalopatiler açısından değerlendirilmesinde de önemli katkısı vardır (37).

2.6. Epilepside Tedavi

Günümüzde epilepsi tedavisinde antiepileptik ilaçlar (AEİ) etkin olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar başlanırken epileptik nöbetin türü, epilepsinin klinik seyri, yeterli klinik yanıtın alınıp alınmaması değerlendirilerek ilaçların pozolojisi ve ilaçlarının türü hastadan hastaya göre ayarlanmaktadır. AEİ ilaçlar ile nöbetlerin ortadan kaldırılması veya sıklığının azaltılması ile birlikte uzun süreli yan etkilerinden kaçınılması (psikososyal hayat, iş hayatı gibi yan etkiler vs.) hedeflenmektedir. AEİ tedavisine başlanmasında genel yaklaşım hastanın ikinci nöbetinden sonrası başlanması şeklindedir. Ayrıca yeni tanı almış nöbetli bir hastanın profilaktik AEİ tedavisine başlamadan önce nöbetlerin epileptik olduğundan emin olunması şarttır (32, 38). Hastanın ilk nöbetinden sonra yani postiktal nörolojik defisit olmuşsa buna ilave olarak hastanın EEG'sinde anormal patolojik bulgular tespit edilmişse ve hasta ile beraber hastanın ailesi ikinci nöbet riskini göze almak istemez ise AEİ başlanılabilir (39).

Epilepside, AEİ tedavisiyle nöbetlerin kontrolü %65-75 oranında sağlanmaktadır. AEİ tedavisine yanıt alınmayan veya cevapsız olduğu belirtilen hastalar için epilepsi cerrahisi uygulanan merkezler mevcuttur. Bu merkezlere yönlendirilen hastaların incelemeleri sonunda, yaklaşık %15 kadarında “yalancı nöbet” tanısı aldığı görülmüştür. Bu örnek epilepside ayırıcı tanı ve doğru tanının önemini vurgulamaktadır (40).

İyi ve etkin bir AEİ'den beklenen özellikler aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (32, 40).

Tablo-4: Etkin Ve İyi Antiepileptik İlaç Özellikleri

Etkin ve İyi Antiepileptik İlaçların Beklenen Özellikleri
✓ Yan etkisinin olmaması
✓ Oral biyoyararlanımının iyi olması
✓ Basit lineer kinetiğe sahip olması
✓ İlaç etkileşimlerinin olmaması
✓ Proteinlere az bağlanması veya hiç bağlanmaması
✓ İlacı metabolize eden sistemleri etkilememesi
✓ Günde 1 veya en fazla 2 kerede kullanılabilmesi ve maliyetinin minimum düzeyde olmasıdır

Epilepsi tanısı kesin olan hastalarda AEİ tedaviye başlanmalı, altta yatan etiyolojik neden biliniyorsa ve tedavi edilebiliyorsa tedavisi planlanmalıdır. Tedaviye yanıt alınmadığı veya tam tedavi yanıtının alınamadığı durumlarda ise başlanılan tek AEİ dozu kademeli olarak artırılabilir. İlacın pozolojisi ve yan etkileri, klinik ve laboratuvar verileri ile yakından takip edilmelidir. Klinik yanıt alınıncaya kadar kontrollü olarak belirli dozlara kadar yükseltilebilir. Verilen AEİ'nin etkilerinin görülmesi 10-15 gün sürebileceği aileye bildirilmelidir. İlk AEİ ile kontrol altına alınamadığı durumda ise başka bir AEİ ile değiştirilmelidir başka bir deyişle başka bir monoterapi denenmelidir. Başlanılan ilk ilaç kademeli olarak azaltılmalıdır. En az iki monoterapiye rağmen fayda görülmemesi durumunda politerapiye geçilmelidir (32).

Tedaviye en düşük etkin dozla başlanmalı ve ilacın miktarı vücut ağırlığına göre hesaplanan idame dozuna ve etkin plazma seviyesine ulaşana kadar kademeli olarak artırılmalıdır. Genellikle nöbet kontrolü kolaylıkla sağlanan hastalarda 2-4 yıl nöbetsizlik durumunda AEİ tedavisinin kesilmesi önerilmektedir. Böyle bir yaklaşımla %70-80 oranında başarı sağlandığı görülmüştür (41, 42). AEİ sonlandırılması 3-12 ay arasında ve doz kademeli azaltılarak yapılması uygundur. Birden çok ilaç kullanılıyorsa, ilaçlar sıra ile tek tek azaltılarak tedavi sonlandırılmalıdır.

Uluslararası epilepsi ile savaş derneğinin 2009 yılındaki yayınlanan ilaca dirençli epilepsi tanımını şöyledir; tedavi protokollerine uygun olarak seçilen, tolere edilebilen maksimum dozda, tek başına veya kombine şekilde kullanılan iki farklı AEİ'ye rağmen, nöbetsizliğin elde edilememesi veya tedavi başarısızlığı dirençlilik olarak kabul edilir.

Son yıllarda daha fazla sayıda antiepileptik ilaç mevcut olmasına rağmen, epilepsi hastalarının yaklaşık üçte birinde ilaca direnç mevcuttur. Bu duruma alternatif olarak geçen yüzyılın başında önerilen ketojenik diyet düşüncesi doğmuştur. Ketojenik diyet karmaşıktır ve antikonvülzan etkileri vardır, ancak henüz tam olarak bu etkisinin mekanizması anlaşılmamış olup araştırmalar devam etmektedir. Son yıllarda, klasik KD ve modifiye Atkins diyeti olmak üzere farklı ketojenik diyetler geliştirilmiştir. Ketojenik diyet ilaca dirençli epilepsili çocuklar için etkili bir alternatif sunmaktadır (43).

Epilepside iyileşme halinin tanımı ise; daha öncesinde epilepsi tanısı almış hastanın minimum 10 yıldır nöbet geçirmemiş olması ve son 5 yıl içinde epileptik hastalık nedeniyle ilaç kullanmamış ise iyileşmeden söz edilebilir (3, 44).

2.7. Çocukluk Dönemi Benign Fokal Epilepsileri

Çocukluk çağında görülen benign fokal epilepsiler nörolojik olarak sağlıklı çocuklarda da görülmektedir. Erişkinlik döneminden önce remisyona giren bu fokal epilepsilerin iyi huylu bir seyri mevcuttur. Bening fokal epilepsiler, serebral hasar veya diğer yapısal serebral problemlerinden kaynaklanan semptomatik fokal epilepsilerden farklıdır. Kraniyal MRI görüntülemelerinde konvülziyona neden olabilecek fokal bir lezyon veya benzeri bir patoloji bulunmamaktadır (3, 45, 46). Çocukluk çağı benign fokal epilepsilerde tanımlanan üç çeşit sendrom vardır. Bunlar çocukluk çağı sentrotemporal dikenli epilepsisi (Rölandik epilepsi), çocukluk çağının geç başlangıçlı (Gastaut tipi) ve erken başlangıçlı PS (Panayiotopoulos sendromu) oksipital lob epilepsileridir.

2.7.1. Sentrotemporal Dikenli Epilepsi (Rölandik Epilepsi)

Sentrotemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi veya diğer adıyla benign rölandik epilepsi çocukluk çağında en sık görülen iyi huylu İlk kez Gastaut tarafından 1952 yılında tanımlanmıştır (47). Sentrotemporal dikenli epilepsi; Uluslararası Epilepsiler ve Epileptik Sendromlar Sınıflandırması tarafından sıklıkla orofaringeal kasları içeren hemifasiyal

motor nöbetlerle karakterize edilen ve öncesinde somatosensoriyel semptomlarla seyredabilen ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere dönüşme eğiliminde olan bir sendrom olarak tanımlanmıştır (6).

Nöbetler genellikle kısadır, ancak status epileptikus da bildirilmiştir. Genellikle uyku sırasında veya sabahın erken saatlerinde meydana gelir. Nöbet sıklığı yaşam boyu tek bir nöbetten günde birden fazla nöbete kadar değişir. Tipik başlangıç yaşı, 3 ila 13 yaş arasında olup, 7 ile 8 yaş arasında pik yapar (6). Nöbetler genellikle 16 yaşından önce geriler. Elektroensefalografide (EEG) özellikle uyku ile tetiklenen sentrotemporal dikenlerin varlığı ile karakterizedir (48).

Başka bir kaynaktan alınan verilere göre rölandik epilepside nöbetler 3-13 yaş arasında görülmekle birlikte 9-10 yaş aralığında görülme sıklığı pik yapmaktadır. Bu epilepside klinik bulgular ve semptomlar 15-16 yaşlarda belirgin olarak gerilemektedir (49).

Semptomlar sıklıkla tek taraflıdır ve yüz seğirmesi ve sertliği, yüz ve boğazda (dil, dudaklar, diş etleri, yanağın iç tarafı, diş) uyuşma/karınçalanma gibi bulgularla konuşma güçlüğüne yol açar, konuşma durması, salya akması ve hipersalivasyon gibi klinik belirtiler ile prezente olurlar (50). Nöbetler genellikle 2 ile 3 dakika arasında sürer. Yüz seğirmesi ipsilateral kola ve bacağı yayılabilmektedir. Bu epileptik deşarjlar bazen her iki tarafı da tutabilir yani jeneralize forma dönüşebilir. Nöbetlerin çoğu fokal olduğundan ve geceleri meydana gelmesinden dolayı çoğu kez jeneralize nöbet meydana gelene kadar aileler tarafından fark edilemezler (51). Rölandik epilepsi tanısı, öyküye ve tipik EEG bulgularıyla konulur. Yapısal bir anomali düşünülmendiğinde kraniyal MR görüntüleme gereksizdir (51).

2.7.1.1. Epidemiyoloji

Rölandik epilepsi, çocukluk çağındaki idiyopatik fokal nöbetlerin %62-67'sini oluşturur. İnsidansı 100.000'de 21 olarak tahmin edilmektedir. Uykuda geçirilen nöbetler tanı aşamasında gözden kaçabileceği için bu oranın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan birkaç çalışmada 16 yaşından önce ki epilepsilerin %8-23'ünü oluşturduğu tespit edilmiştir (47, 52). Rölandik epilepsi tanısı konulan hastaların ailelerinde epilepsi sıklığı normal ailelere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (52).

2.7.1.2. Etiyoloji

Rölandik epilepside patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber tipik iktal klinik davranışlar ve EEG deşarjları silviyan ve rolandik alanlarda bozukluk olduğunu göstermektedir (52). Rölandik epilepside genetik kalıtım açısından birçok çalışma yapılmış olup yaşa bağlı penetrasyon gösteren kalıtsal niteliği otozomal dominant gen tarafından kalıtıldığı tanımlanmıştır. Spesifik bir geni tespit edilememiş olup 11q13 ve 15q14 kromozom ile ilişkili olduğu hipotezi mevcuttur (53). Başka bir kaynakta ise rölandik epilepsi ile 15q14 kromozomu arasında bağlantı tanımlanmış ama genetik geçiş şekli tam olarak aydınlatılamamıştır (52, 54).

2.7.1.3. Rölandik Epilepside Nöbetler

Rölandik epilepside nöbetler uykuda tonik-klonik tarzda gündüz ise basit parsiyel nöbetler şeklinde görülmektedir. Nöbetlerin yaklaşık olarak %65-70'i gece uykuda dalarken veya uyanma aşamasında olmaktadır. Genellikle nöbetler kısadır ve süre ortalama 1–2 dakika kadardır (47). Rölandik epilepside ki nöbetlerde bilinç sıklıkla korunmuştur (55). Rölandik epilepside nöbetlerin 3 yaşından daha erken başlamış olması ilerleyen dönemlerde nöbet sıklığının artması açısından belirleyici tek etkidir (56).

2.7.1.4. Prognoz

Genellikle adölesan döneminde kendiliğinden remisyona girmektedir. Tanı konulduktan ve tedavi başladıktan yaklaşık 2-4 yıl içinde remisyona giren bir epilepsidir. Erişkin yaşamda hastaları nöbet geçirme riskinin %2'den daha düşük olduğu bildirilmiştir (57). Rölandik epilepsinin bilişsel bozukluklar ile ilişkisi belirtilse de aradaki ilişki net olarak açıklanamamıştır (58).

2.7.1.5. Etiyopatogenez

Etiyopatogenezde beyin gelişiminde genetik ile kalıtılmış bir gecikmenin yer aldığı kabul edilmektedir. Beyin gelişimindeki bu gecikme nöromotor gelişimde gecikmeyi içermemektedir. Nöbetlerin adölesan yaşlarda spontan olarak gerilemesinden yola çıkılarak da beyin gelişimindeki gecikme hipotezi öne sürülmektedir. Bu durum rölandik epilepsinin de içinde bulunduğu “selim çocukluk çağı nöbetlere yatkınlık sendromu” olarak tanımlanmaktadır (59). Bu sendromda beyin gelişiminin tamamlanması ile hastalığın remisyona girmesi beklenmektedir (60). Bazı hastalarda

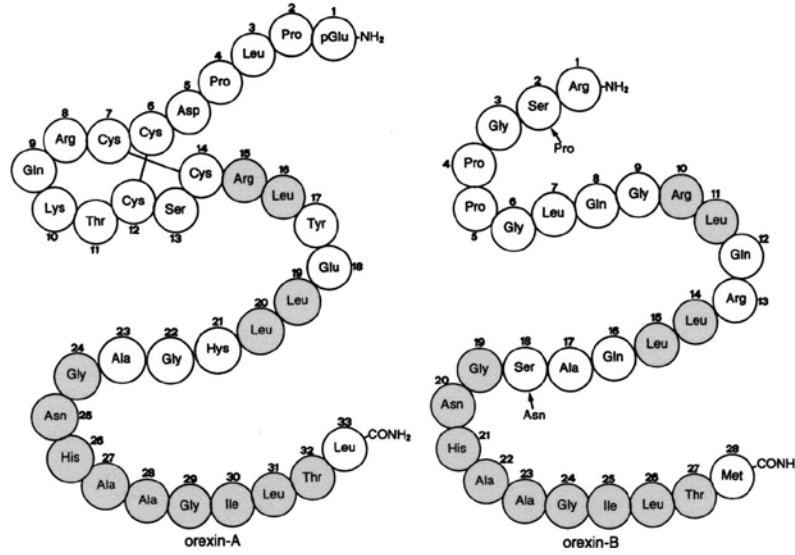
klirik olarak remisyona girmiş olsa bile EEG bulguları yaşa bağılı olarak devam etmekte olduğı izlenmektedir.

2.7.1.6. Tedavi

Bu epilepsi türünün iyi seyirli yapısından dolayı ilk bir veya iki nöbette tedavi başlanmadan takip edilebilmektedir. Tedavi kararı verilen hastalarda tek antiepileptik ilaç ile kontrol altına alındığı bildirilmekte olup en çok kullanılan ilaçlar olarak karbamezapin ve valproik asittir (47, 52).

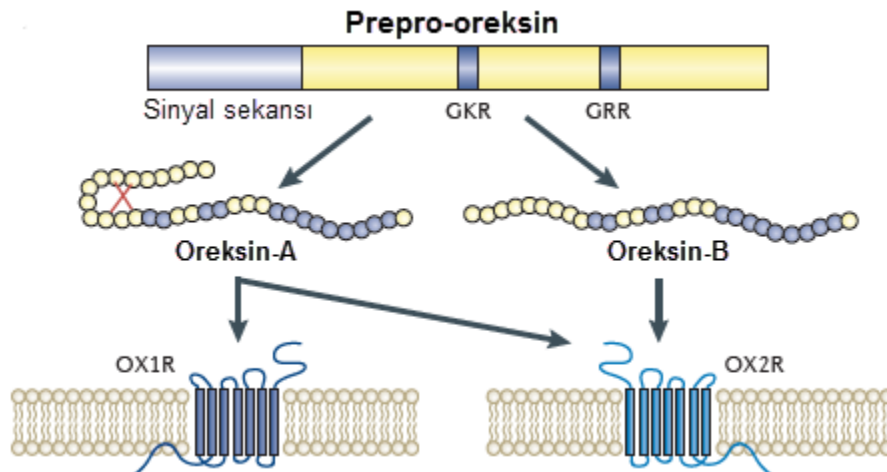
2.8. Oreksin (Hipokretin)

Sakurai ve ark. tarafından 1998 yılında lateral ve dorsal hipotalamusta bulunun iki hipotalamik nöropeptit tanımlamıştır. Yapılan çalışmada bu nöropeptitlerin ratlarda yiyecek alımını uyardığı aç bırakılan ratlarda prepro oreksin mRNA düzeyinin yükselmesiyle doğru orantılı olarak besin tüketiminin arttığı izlenmiştir. Ratlar ile yapılan bu çalışmalar çerçevesinde yeni keşfedilen bu peptitlere Yunanca'da iştah demek olan “orexis (appetite)” kelimesinden türetilen oreksin adı verilmiştir. Terminolojide, oreksin ile sekretinin hipotalamik yerleşiminin birbirine yakın ve benzer olması nedeniyle oreksinlere bazen hipokretin denilmektedir (61). Oreksin-a / hypocretin-1 ve oreksin-B / hypocretin-2, lateral hipotalamusta ve perifornik alanda bir nöron kümesi tarafından sentezlenir (62, 63). Bu nöropeptitler daha önceden tanımlanan orphan G proteini eşleşmeli reseptör (GPCRs) ile ilişkili olan OX1R ve OX2R'yi aktive ettiği görülmüştür (64). Oreksinler lateral hipotalamus ve posterior hipotalamustaki nöronlar tarafından üretilmektedir. İnsan beyinde yaklaşık 50.000-80.000 oreksin sekrete nöron mevcuttur (65). Oreksinerjik nöronların, hücre gövdeleri daha çok hipotalamusta yer alır ayrıca bu nöronların farklı beyin bölgelerine yansıyan yaygın aksonal projeksiyonları vardır (66). Oreksin-a ve oreksin-b öncü polipeptit olan ve 130 aminoasit içeren prepro oreksinden meydana gelmektedir. Prepro oreksin hipotalamusta ve daha az olmakla birlikte testis ve adrenal bezde bulunmuştur (64). İnsanlarda pre-pro oreksin geni 17q21 kromozomundadır. Oreksin-a 33 aminoasit oreksin-b ise 28 aminoasitten meydana gelmektedir. Oreksin A'nın aminoasit dizilimi ile oreksin b'nin aminoasit dizilimi % 46 oranında benzerlik göstermektedir (67-69).



Şekil-2: Oreksinlerin Aminoasit Dizilimi

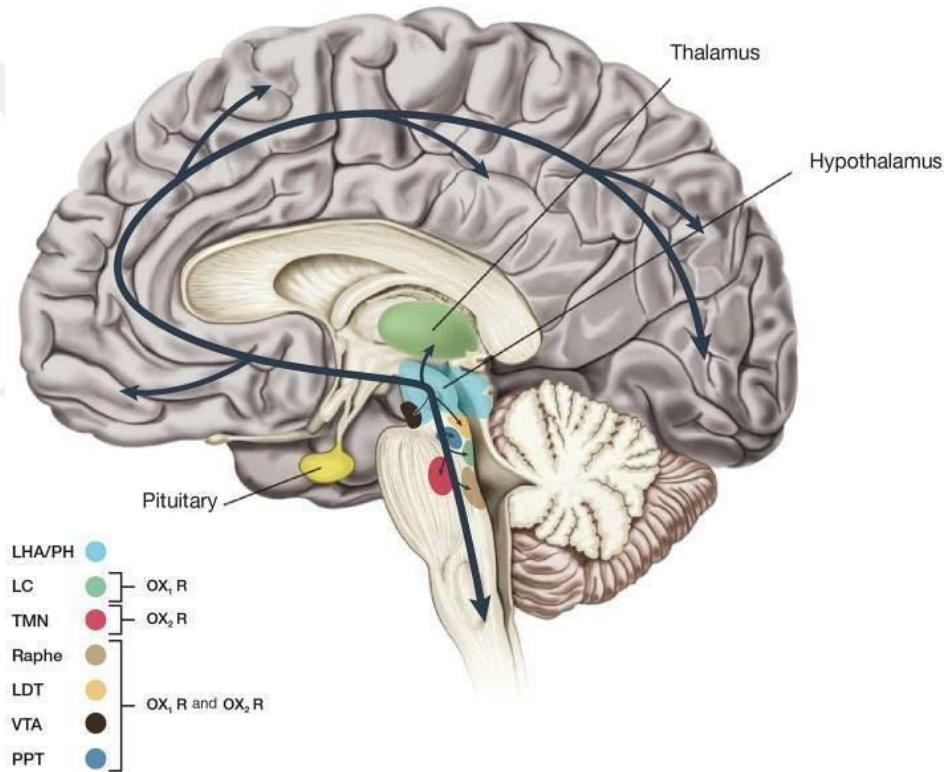
Oreksin-a ve oreksin-b'nin farmakodinamik etkileri benzerdir ama farmakokinetik özellikleri farklıdır. Oreksin-a yüksek lipofilik özelliktedir ve bu avantajıyla beyine hızlı bir şekilde pasif diffüzyonla geçebilmektedir. Oreksin-b ise düşük lipofilik özellikte olup gibi beyine geçememekte ve kanda hızla metabolize olmaktadır (70, 71). Oreksin-a'nın OX1R reseptörü ve OX2R, oreksin-b'nin ise OX2R reseptörü ile bağlandığı görülmüştür (64). OX1R ve OX2R reseptörleri insan beyninde farklı alanlarda dağılmıştır. Oreksin-a ve oreksin-b ise merkezi sinir sistemi dışında ayrıca adrenal bez ve ince bağırsak gibi ekstra hipotalamik bölgelerde de mevcuttur. Oreksin-a reseptörü (OX1) hipotalamus ve locus coeruleus ile diğer beyin bölgeleri ve spinal kord'da, Oreksin-b reseptörü (OX2) ise hipotalamus, korteks, spinal kord da olduğu görülmüştür (64). Vücuttaki birçok farklı bölgede oreksin reseptörleri bilinmektedir bunlar; suprakiasmatik çekirdekte, hipofiz bezinde, periferel dokularda (kalp, karaciğer, böbrek, akciğer) testis ve az da olsa bağırsakta bulunduğu bildirilmiştir (71-73).



Şekil-3: Oreksin Reseptörlerinin Aminoasit Dizilimi (74)

İnsan dokularında oreksin A'nın sistematik dağılımı araştırmak için yapılan bir çalışmada torasik sempatik gövdenin ganglion hücrelerinde, gastrointestinal sistemin myenterik plexuslarında ve endokrin hücrelerinde, pankreas adacık hücrelerinde ve sinsityotrofoblastlarda ve plasentanin desidual hücrelerinde tespit edilmiştir (75).

Yapılan bir çalışmada prepro oreksin için mRNA ekspresyonunun; böbrek, adrenal bez, pankreas, plesanta, mide, ileum, kolon ve kolorektal epitel hücrelerinde olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucu; oreksin-a yapımının santral ve periferal dokularda olduğunu kanıtlamaktadır (75). Oreksin-a kanda ve periferal dokularda oreksin-b'ye göre daha fazla miktarda tespit edilmiştir (64, 76).

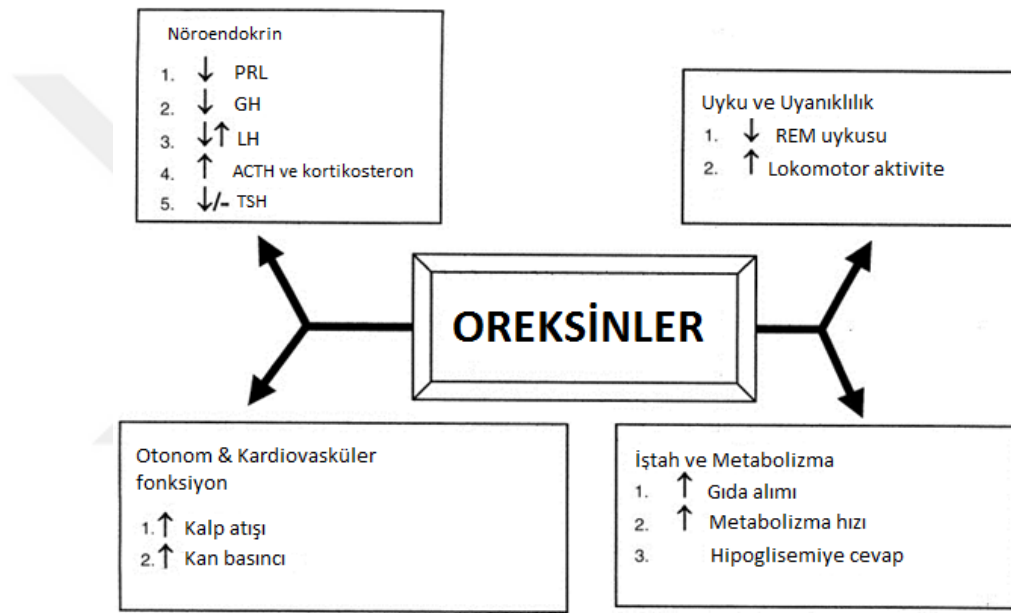


Şekil-4: Oreksin Reseptörlerinin Beyindeki Dağılımı

2.8.1. Oreksinlerin Fizyolojik Etkileri

Oreksinlerin, uyku düzeninin sağlanması, iştahın düzenlenmesi gibi nöroendokrin fonksiyonları ve enerji metabolizması üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Bunun yanında üreme sistemi ve endokrin sistem (insülin, leptin, katekolaminler gibi hormonlar) üzerinde regulatuar özelliği vardır (77-79). Oreksinlerin insan vücudunda birçok nörohumoral mekanizmayı kontrol ettiği bilinmektedir. Uyku uyanıklık döngüsünde, iştahın düzenlenmesinde, enerji metabolizmasının

düzenlenmesinde rol aldığını bildiren birçok çalışma mevcuttur (80). Son zamanlarda hayvanlarda yapılan araştırmalar sonucunda oreksinlerin duygudurum bozuklukları patogenezinde de rol aldığı gösterilmiştir (81). Oreksinlerin santral sinir sistemi başta olmak üzere başka birçok periferik doku üzerinde de modülatör olduğu bildirilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada intraserebroventriküler yol ile enjekte edilen oreksin-a ve oreksin-b'nin arteriyel kan basıncını, kalp tepe atımını ve plazma katekolaminleri arttırdığı gösterilmiştir (82). Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada intraserebroventriküler yol ile enjekte edilen oreksinlerin growth hormon (GH) ve prolaktin hormon (Lth) düzeylerinde azalmaya, kortikostreoid ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeylerinde artışı neden olduğu gösterilmiştir (83, 84).



Şekil-5: Oreksinlerin Fizyolojik Etkileri

2.8.2. Oreksinler Ve Uyku Arasındaki İlişki

Lokus koreuleus, tuberomamiler çekirdek, pontin ve lateral dorsotegmental çekirdek gibi uyku uyanıklık döngüsünde yer alan beyin bölgelerinde oreksin-IR sinir liflerinin tespit edilmesi oreksinlerin uykuda düzeninde etkili olduğunu göstermiştir (68, 85, 86). Narkolepsi tanılı hastalarda plazmadaki oreksin A ve hipotalamustaki oreksin a üretiminin belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (75).

2.8.3. Oreksinler Ve İştah Arasındaki İlişki

Oreksinlerin iştahın düzenlemesinde etkinliğinin olduğu gösterilmiştir. Ratlarda yapılan bazı çalışmalarda açlıkta oreksin düzeylerinin arttığı kanıtlanmıştır bu sonuç oreksinlerin iştah düzenlemesi açısından nöromodülatör olduğunu göstermiştir. İştahın düzenlenmesiyle ilgi olan ventromedial hipotalamus, lateral hipotalamus, perifornikal ve arcuate çekirdeklerde oreksinlerin bulunması iştah ve enerji dengesinde oreksinlerin önemli olduğunu kanıtlamaktadır (64).

2.8.4 Oreksinlerin Epilepsideki Rolü

Epilepsi patogeneğinde günümüzde henüz tam olarak aydınlatılamamış mekanizmalar olduğu bilinmektedir. Bu konuda yardımcı olabilecek proteinlerden biri de oreksinlerdir ve oreksinlerin epilepsi ile ilişkisi henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Hayvanlarda intrakortikal oreksin enjeksiyonu yapılan bir çalışmada oreksinlerin epileptik aktiviteye neden olduğu sonucuna varılmıştır (7). Penisilin G ile tetiklenen nöbeti olan sıçanlarda yapılan bir çalışmada konvülsiyonlar sırasında oreksinlerin spike sayılarını, spike amplitüd boyutlarını ve toplam EEG güç spektrumunu arttırdığını gözlenmiştir ve EEG bulguları oreksinlerin penisilin G ile indüklenen epileptik aktiviteyi arttırdığını göstermiştir (87).

İnsanlarda yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Jeneralize tonik-klonik (GTC) nöbet geçiren 21 hastadan postiktal 48 saat içinde alınan beyin omurilik sıvısındaki oreksin düzeyi kontrol grubuna göre düşük olarak tespit edilmiştir (88). 2020 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde 40 epilepsi tanılı hasta ve 37 sağlıklı grubu kapsayan bir çalışmada nöbet sonrası serum örneği alınmış ve oreksin-a düzeyi araştırılmış. Hasta ve sağlıklı grupların gece uykudan önce ve sabah uyandıktan sonra bazal gece ve bazal sabah oreksin düzeyleri ölçülüp bazal değerler elde edilmiştir. Nöbeti olan hasta grubunda ayrıca nöbetten hemen sonra tekrar kan örneği alınmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda bazal sabah oreksin düzeyleri bazal gece oreksin düzeyinden daha yüksek olarak ölçülmüştür. Hasta grubunda postiktal oreksin-a düzeyi bazal değerlere göre belirgin olarak artış göstermiştir. Aynı çalışmada nöbet süresi ile oreksin arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Özellikle uykuda geçirilen nöbetlerden sonra serum oreksin düzeylerinin bazal değere göre belirgin artış göstermesi oreksinlerinin epilepsi ile güçlü ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir (89).

2.9 Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO), hücre zarından diffüze olabilen gaz yapısında bir moleküldür. NO'nun vazodilatasyon etkisi vardır ve bundan dolayı hipotansif etkiye sahiptir. Aynı zamanda, sinaptik plastisite ve hafıza süreçleri gibi önemli işlevleri olan nörotransmitter görevi görmektedir (8). Vücuttaki hücrelerin büyük bir kısmında mevcut olan bir enzim ailesi tarafından sentezlenmektedir. NO, L-argininden NOS enzim grubunun katalize ettiği bir tepkimeyle meydana gelir (90). NOS ailesinin dört üyesi vardır. Bunlar; aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (91).

Tablo-5: Nitrik oksit sentaz bileşenleri (91).

Nitrik oksit sentaz bileşenleri (91).
Nöronal NOS (nNOS veya NOS1)
İndüklenebilir NOS (iNOS veya NOS2)
Endotelial NOS (eNOS veya NOS3)
Mitokondriyal NOS (mtNOS)

NO'nin sentezi de novo ve kalsiyum/kalmodulin yolunun aktivasyonu ile meydana gelir (92). NO yarılanma ömrü oldukça kısadır. İntersellüller bölgede hızlıca oksijen ve su ile tepkimeye girerek nitrat ve nitrit anyonlarına dönüşmektedir (93). Nitrik oksitin yarılanma süresi 5 saniyeden kısadır ve depolanmaz (94).

NO'nin aktivitesi sitokinler ve sinyal faktörleri aracılığı ile düzenlenmektedir. NO; hemoglobulin (Hb), myoglobulin (Mb), oksijen ve süperoksitle etkileşime girebilen kararsız bir yapıya sahiptir (9). İnsan vücudundaki birçok farklı bileşik ile etkileşime girebilen NO ayrıca hücrel zarara sebep olan oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlara girebilir ve bu reaksiyonlar sonucunda hücrel toksik ürünler olan reaktif oksijen moleküllerini oluşturabilir (10, 11). Nitrik oksitin santral sinir sistemi (SSS) ve periferik sinir sisteminde (PSS) nörotransmitter olarak görev yaptığı bilinmektedir (12). SSS'de NO üretiminin bilişsel fonksiyonlar ile birlikte ayrıca; uyku kontrolünün sağlanması, nöronal transmisyonunu sağlanması, sinaptik plastisitenin başlatılması ve devamının sağlanması, sirkadyen ritmin düzenlenmesi, iştah düzenlenmesi, vücut ısısı düzenlenmesinde rol aldığı bilinmektedir. Bunların yanında; noradrenalin salınımı, dopamin salınımı ve deşarjı, GABA ve glutaminerjik nörotransmitterlerin salınımının düzenlenmesinde önemli rolü vardır (11, 13, 14). Ayrıca NO, hafıza ve öğrenme gibi bilişsel işlevler, nosiseptif duyu nöronları, uyarı iletimi, denge, koku ve yeme gibi fizyolojik düzenlemelerde de rolü mevcuttur (14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Toplanması Ve Veri Kayıtları

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji poliklinikleri bölümlerine başvuran rölandik epilepsi tanısı alan 42 hasta ve 45 sağlıklı kontrol grubu alınarak gerçekleştirildi. Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 22.10.2021 tarih ve 21226 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışma Helsinki bildirisiyle uyumlu olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. <18 yaş
2. Rölandik Epilepsi tanısının olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Farklı tür epilepsi tanısı olması
2. Kronik hastalık öyküsünün olması
3. >18 yaş
4. Ailenin onamının olmaması

3.2. Kullanılan Araç Ve Gereçler

1. Santrifüj (Hettich Universal 30 RF)
2. Spektroflorometre (Thermo Fisher Scientific, Finland)
3. Derin dondurucu -80 oC (Thermo)
4. Vorteks (Nüve, NM 110 model, Türkiye)
5. Otomatik biyokimya analizörü (Aeroset, USA)
6. Mikroplate Washer (BIORAD, Fransa)
7. Mıcsantfirüj (ISOLAB)
8. Etüv (Memmert, Germany)
9. 1000, 100, 10 µl'lik pipet makinesi (Brand marka)
10. 300 ve 50 µl'lik çoklu pipet makinesi (Brand marka)
11. Human nitrik oxide 96 test elisa

12. Human orexin a-elisa 96 test

3.3. Çalışma Yöntemi

Hastalardan ve sağlıklı gruplardan kan alınarak heparinli ve biyokimya tüplerine konuldu. Kan alınan tüp hemen buz dolu kabın içine aktararak laboratuvara ulaştırıldı. Daha sonra steril tüp 5000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Santrifüj aşamasından sonra süpernatant kısım olan plazma ependorf tüp alınarak çalışılmak üzere -80 de saklandı. Çalışma için yeterli hastadan kan serumu toplandıktan sonra Elisa çalışmaları gerçekleştirildi.

1. Human Nitrik Oksit Elisa Kit

2. Human nitric oxide Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) markalı kitle çalışılmıştır (Catalogno: E1510Hu).

3. **Standart aralık:** 2 μ mol/L-600 μ mol/L

4. **Sensitivity:** 1,12 μ mol/L

5. Testin Prensibi

Bu kit, enzime bağlı bir immünosorban testtir (ELİSA). Testte kullanılan plakalar insan nitrik oksit antikoruna ile önceden tamamen kaplanmıştır. Numunede bulunan nitrik oksit eklenir. Ardından kuyucuklara kaplanmış antikorlara bağlanır. Bir sonraki basamak olarak biyotinlenmiş olan insan nitrik oksit antikoruna üzerine eklenir ve numunedeki NO'ya bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenip Biotinylated NO antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra, unboundStreptavidin- HRP, adım sırasında yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat solüsyonu eklenip ve insan nitrik oksit miktarı ile orantılı olarak renk geliştiği görülür. Bu reaksiyon asidik durdurma solüsyonunun ilave edilmesiyle sonlandırılır ve 450 nm'de absorbans ölçülür.

Reaktif Hazırlanması

- Tüm reaktifler materyaller kullanıma hazır olması için oda sıcaklığına getirilir.
- Standart 8ng / ml standart stok solüsyonu oluşturmak için 120 μ l standardı (16ng / ml) 120 μ l standart diluentle sulandırın. Seyreltme yapmadan önce standardın hafifçe karıştırılarak 15 dakika oturmasına izin verin. Standart stok solüsyonunu hazırlamak için (8ng / ml) 1:2 standart seyreltici ile 4ng / ml, 2ng / ml, 1ng / ml ve 0.5ng / ml solüsyonlar üretmek için seri olarak seyrelterek çift standart noktaları hazırlayın.

Standart seyreltici, sıfır standart (0 ng / ml) olarak işlev görür. Arta kalmış çözeltiler -20 ° C'de dondurulmalıdır ve 30 gün içinde kullanılmalıdır.

Yıkama Tamponu 500 ml 1x Yıkama Tamponu elde etmek için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25x de iyonize veya damıtılmış suyla seyreltilmelidir. Konsantrede kristaller oluşmuşsa kristaller tamamen Tüm reaktifleri, standart solüsyonları ve örnekleri talimatlara göre hazırlayın. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirin tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirilir.

Yıkama Tamponu 500 ml 1 x Yıkama Tamponu elde edilmelidir. Bu Yıkama Tamponu için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25 x de iyonize veya damıtılmış olan su ile seyreltilmelidir. Konsantrede kristaller oluşmuşsa kristaller tamamen Tüm reaktifleri, standart solüsyonları ve örnekleri talimatlara göre hazırlayın. Kullanılacak olan tüm reaktifler oda sıcaklığına getirilmelidir ve tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirilir.

Yapılacak test için yeterli şerit belirlenmelidir ve çerçvelere yerleştirilmelidir.

- Fazla kalan şeritler 2-8 derecede saklanmalıdır.
- Standart kuyucuğa 50 µl Standart ekleyin. Standart kuyuya antikor eklenmez buna neden olarak standart çözelti biyotinlenmiş antikor ihtiva etmektedir.
- Numune kuyucuklarına 40 µl numune ekleyin ardından numune kuyucuklarına 10 µl anti-Nitric Oksit antikoru eklenir ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP ekleyin. İyice karıştırılmalıdır. Plaka örtülür ve 37 santigrat derecede 1 saat inkübe edilir.
- Sızdırmazlık maddesini çıkarılmalıdır ve plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkanmalıdır. Kuyucuklara her yıkama için 30-60 saniye arasında 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatılmalıdır. Otomatik yıkama yapmak için tüm kuyuları aspire edilmelidir ve 5 kez yıkama tamponu ile yıkanmalıdır kuyuları yıkama tamponu ile doldurun. Bu işlemden sonra plaka emici bir materyal üzerinde kurutulmalıdır.
- Her kuyucuğa önce 50 µl substrat solüsyonu A eklenir ve sonrasında her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu B ekleyin. Yeni bir kapatici ile kaplanmış olan plağı karanlık bir ortamda 37 derece de 10 dakika inkübe edin.
- Her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklenir ve mavi renk hemen sarıya dönmesi gözlenir.

- Son olarak urdurma solüsyonunu eklenir ve sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroparka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğunu (OD değeri) hemen belirlenir.

Human Orexin A Elisa Kıt

- Human Orexin A Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) markalı kıt ile çalışılmıştır (Cat No: E1296Hu).
- **Standart değeri aralığı:** 5-2000 pg/ml
- **sensitivity:** 2,53 pg/ml

Testin Prensipleri: Bu kıt, enzime bağı bir immünosorban testtir (ELİSA). Plaka insan HCRT1 antikoru ile önceden tamamen kaplanmışır. Örneklerde bulunan HCRT1 eklenir ve kuyucuklara kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş insan HCRT1 antikoru eklenir ve numunedeki HCRT1'e bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş olan HCRT1 antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmayı çözen Treptavidin-HRP, adım sırasında yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat solüsyonu eklenir ve insan HCRT1 miktarıyla orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon, asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırıldıktan sonra 450 nm'de absorbans ölçümü yapılır.

Reaktif Hazırlama

- Tüm reaktifler materyaller kullanıma hazır olması için oda sıcaklığına getirilir.
- Standart 2400 pg / ml standart stok solüsyonu oluşturmak için 120 µl standardı (2400 pg / ml) 120 µl standart diluent ile sulandırın. Seyreltme yapmadan önce standardın hafifçe karıştırılarak 15 dakika oturmasına izin verin. Standart stok solüsyonunu (2400 pg / ml) 1: 2 standart seyreltici ile 1200 pg / ml, 600 pg / ml, 300 pg / ml, 150 pg / ml ve 75 pg / ml solüsyonlar üretmek için seri olarak seyrelterek çift standart noktaları hazırlayın. Standart seyreltici, sıfır standart (0 pg / ml) olarak işlev görür. Kullanılmayan ve kalan çözeltiler -20 ° C'de donduruldu ve 30 gün içinde kullanıldı.
- Yıkama Tamponu 500 ml 1x Yıkama Tamponu elde etmek için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış suyla seyreltin. Konsantrede kristaller oluşmuşsa kristaller tamamen çözülene kadar yavaşça karıştırıldı.

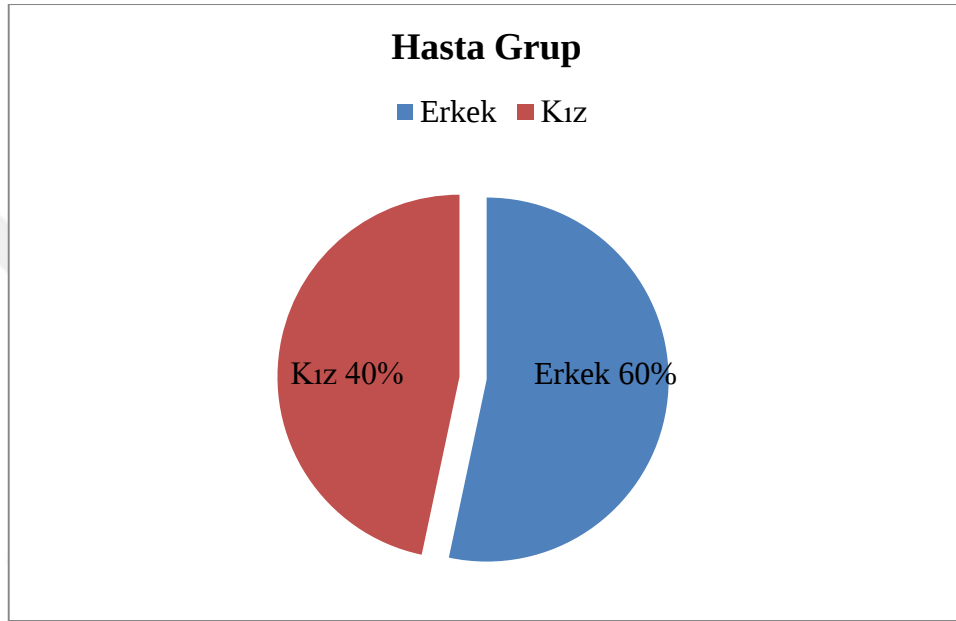
- Tüm reaktifleri, standart solüsyonları ve örnekleri talimatlara göre hazırlayın. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirin, Tahlil, oda sıcaklığında gerçekleştirildi.
- Yapılacak test için yeterli şerit belirlenmelidir ve çerçevelere yerleştirilmelidir. Fazla kalan şeritler 2-8 derecede saklanmalıdır.
- Standart kuyucuğa 50 µl Standart ekleyin. Standart kuyuya antikor eklenmez buna neden olarak standart çözelti biyotinlenmiş antikor ihtiva etmektedir.
- Numune kuyucuklarına 40 µl numune ekleyin ardından numune kuyucuklarına 10 µl anti-Nitric Oksit antikor eklenir ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP ekleyin. İyi karıştırılmalıdır. Plaka örtülür ve 37 santigrat derecede 1 saat inkübe edilir.
- Sızdırmazlık maddesini çıkarılmalıdır ve plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkanmalıdır. Kuyucuklara her yıkama için 30-60 saniye arasında 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatılmalıdır. Otomatik yıkama yapmak için tüm kuyuları aspire edilmelidir ve 5 kez yıkama tamponu ile yıkanmalıdır kuyuları yıkama tamponu ile dolduruldu. Bu işlemden sonra plaka emici bir materyal üzerinde kurutuldu.
- Her kuyucuğa önce 50 µl substrat solüsyonu A eklenir ve sonrasında her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu B ekleyin. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış olan plağı karanlık bir ortamda 37 derece de 10 dakika inkübe edin.
- Her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu ekleyin, mavi renk hemen sarıya dönecekti.
- Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroparka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğunu (OD değeri) hemen belirlendi.

3.4. Verilerin Analizi

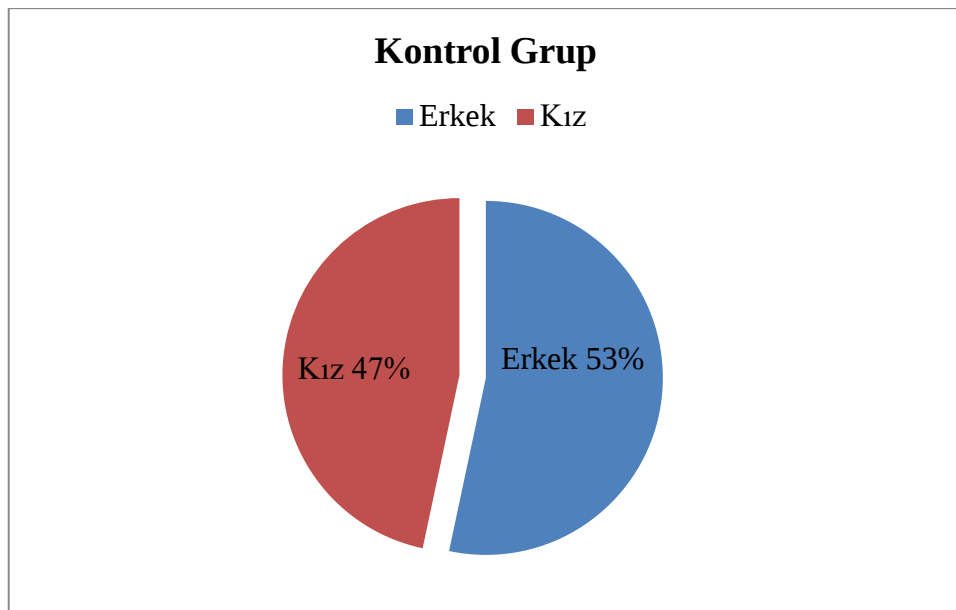
İstatiksel analiz yöntemi olarak SPSS 22.0 (SPSS® for Windows Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sayısal veriler ortalama değer $\pm$ standart deviasyon, sayısal olmayan grup verileri ise median, minumum maximum değer olarak sunuldu. Tüm numerik verilerin dağılımının normal olup olmadığının saptanması amacıyla “Kolmogorov Smirnov” testi kullanıldı. Numerik verilerde dağılımın normal olduğu durumlarda ikili grupların karşılaştırılması amacıyla “Independent Samples t-test”, anormal olduğu durumlarda ise karşılaştırma için Mann–Whitney U test kullanıldı. Ordinal ve nominal verilerin karşılıklı kıyaslanması amacıyla yerine göre Chi-square yada Fisher Exact test kullanıldı. P değeri $<0,05$ olan sonuçlar istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

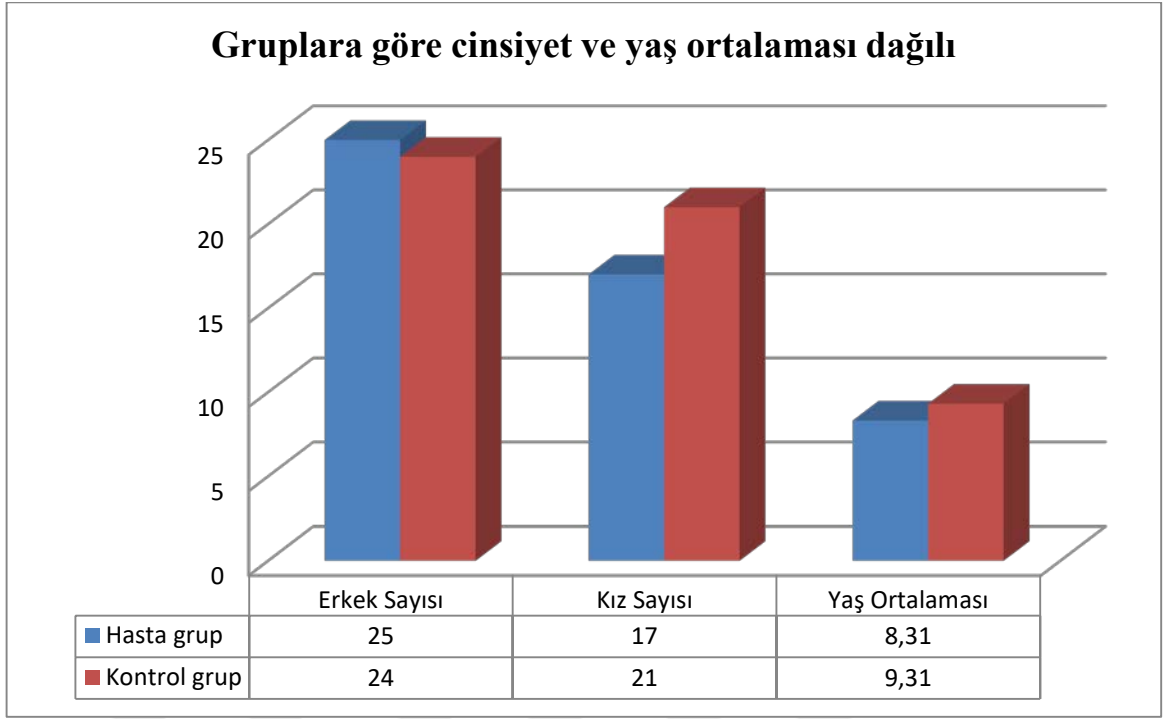
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil ve Çocuk Nöroloji Polikliniğine başvuran rölandik epilepsi tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya toplamda 25 erkek (% 60), 17 kız (% 40) olmak üzere 42 hasta katılmıştır. Kontrol grubunu ise 24'ü (% 53) erkek, 21'i (% 47) kız toplamda 45 sağlıklı birey oluşturmuştur. Hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu olarak 3 gruba ayrıldı.



Grafik-1: Rölandik Epilepsi Tanılı Hastaların Cinsiyet Yüzdesi Dağılımı

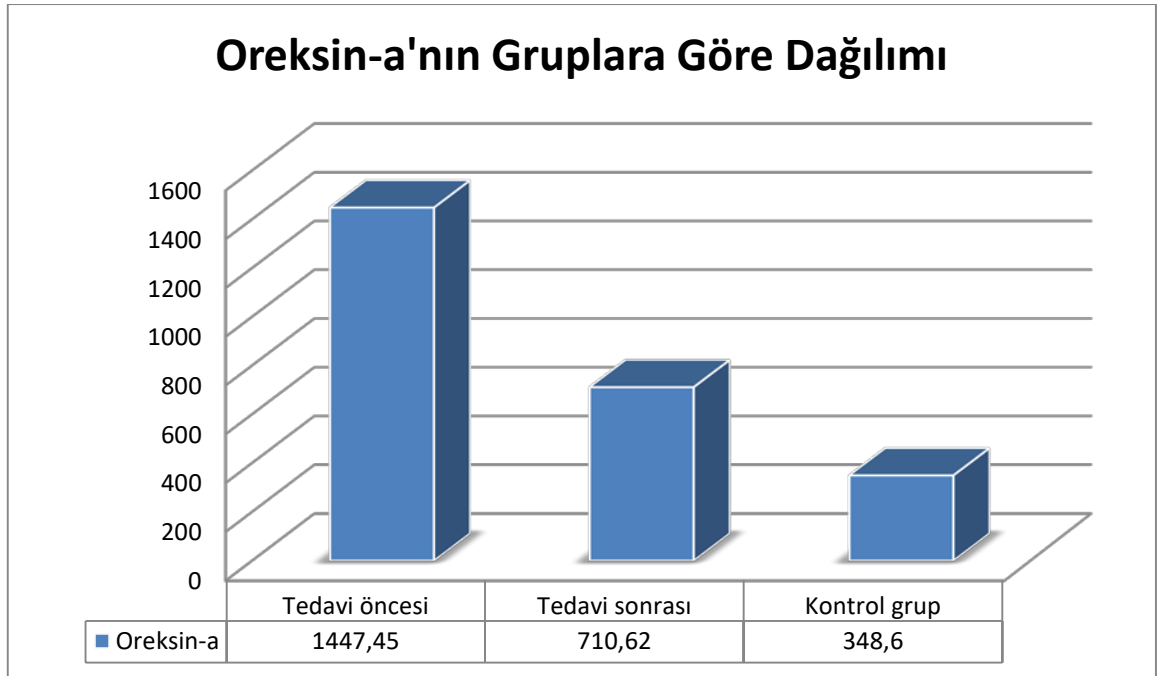


Grafik-2: Sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet yüzdesi dağılımı.



Grafik-3: Gruplara Göre Yaş Ve Cinsiyet Dağılım Grafiği

Çalışmamızda hasta grubun yaş ortalaması 8,31 kontrol grubunun yaş ortalaması 9,31 olarak bulunmuştur.



Grafik-4: Oreksin-A'nın Gruplara Göre Dağılımı

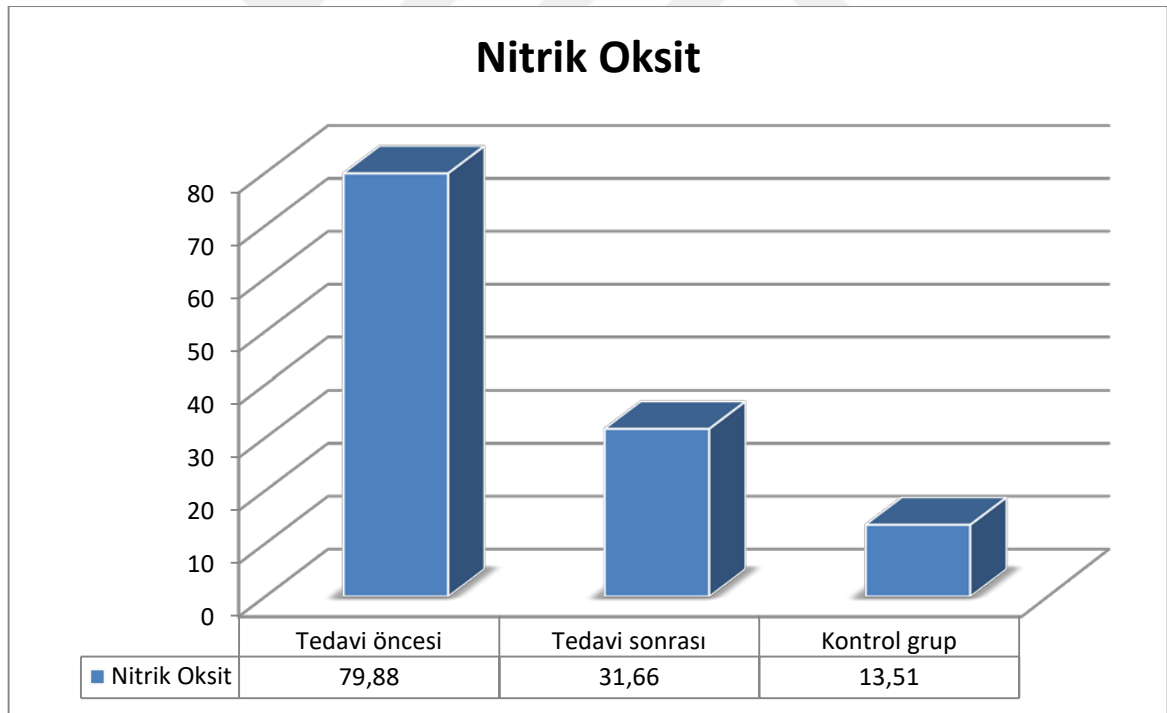
Tablo-6: Oreksin-A'nın Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası Ve Kontrol Grubundaki Değerleri

Oreksin-a $\mu\text{mol/L}$	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Tedavi Öncesi	42	1050	2241	1447,45	288,50
Tedavi Sonrası	39	291	1105	710,62	221,07
Kontrol Grubu	45	162	818	348,60	102,14

Oreksin-a tedavi öncesi grupta minimum 1050 $\mu\text{mol/L}$ maksimum 2241 $\mu\text{mol/L}$ ortalama 1447,45 $\mu\text{mol/L}$ ve standart sapma oranı 288,50 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.

Oreksin-a tedavi sonrası grupta minimum 291 $\mu\text{mol/L}$ maksimum 1105 $\mu\text{mol/L}$ ortalama 710,62 $\mu\text{mol/L}$ ve standart sapma oranı 221,07 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.

Oreksin-a kontrol grubunda minimum 162 $\mu\text{mol/L}$ maksimum 818 $\mu\text{mol/L}$ ortalama 348,60 $\mu\text{mol/L}$ ve standart sapma oranı 102,14 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.



Grafik-5: Nitrik Oksitin Gruplara Göre Dağılımı

Tablo-7: Nitrik Oksitin Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası Ve Kontrol Grubundaki Değerleri

Nitrik Oksit $\mu\text{mol/L}$	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Tedavi Öncesi Grup	42	54,30	100,00	79,88	11,09
Tedavi Sonrası Grup	39	21,88	45,60	31,66	5,58
Kontrol Grubu	45	9,16	19,62	13,51	2,70

Nitrik Oksit tedavi öncesi grupta minimum 54,30 $\mu\text{mol/L}$ maksimum 100,00 $\mu\text{mol/L}$ ortalama 79,88 $\mu\text{mol/L}$ ve standart sapma oranı 11,09 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.

Nitrik Oksit tedavi sonrası grupta minimum 21,88 $\mu\text{mol/L}$ maksimum 45,60 $\mu\text{mol/L}$ ortalama 31,66 $\mu\text{mol/L}$ ve standart sapma oranı 5,58 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.

Nitrik Oksit kontrol grubunda minimum 9,16 $\mu\text{mol/L}$ maksimum 19,62 $\mu\text{mol/L}$ ortalama 13,51 $\mu\text{mol/L}$ ve standart sapma oranı 2,70 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.

Tablo-8: Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası Gruplarının, Nitrik Oksit Ve Oreksin-A Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Parametre	Tedavi öncesi (n:42)	Tedavi sonrası (n:39)	P değeri
Oreksin-a	1447,45	710,62	<0,005
Nitrik oksit	79,88	31,66	<0,005

Tedavi öncesi grupta oreksin-a değeri $1447,45 \pm 288,50 \mu\text{mol/L}$, tedavi sonrası grupta oreksin-a değeri $710,62 \pm 221,07 \mu\text{mol/L}$ olarak ölçüldü. İki grup arasında oreksin-a değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,005$).

Tedavi öncesi grupta nitrik oksit değeri $79,88 \pm 11,09 \mu\text{mol/L}$, tedavi sonrası grupta nitrik oksit değeri $31,66 \pm 5,58 \mu\text{mol/L}$ olarak ölçüldü. İki grup arasında nitrik oksit değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,005$).

Tablo-9: Tedavi Öncesi Ve Kontrol Grubunun Nitrik Oksit Ve Oreksin-A Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Parametre	Tedavi öncesi (n:42)	Kontrol grup (n:45)	P değeri
Oreksin-a	1447,45	348,60	<0,005
Nitrik oksit	79,88	13,51	<0,005

Tedavi öncesi grupta oreksin-a değeri $1447,45 \pm 288,50$ $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda ise $348,60 \pm 102,14$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçüldü. İki grup arasında oreksin-a değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,005$).

Tedavi öncesi grupta nitrik oksit değeri $79,88 \pm 11,09$ $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda ise $13,51 \pm 2,70$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçüldü. İki grup arasında nitrik oksit değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,005$).

Tablo-10: Tedavi Sonrası Ve Kontrol Grubunun Nitrik Oksit Ve Oreksin-A Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Parametre	Tedavi sonrası (n:39)	Kontrol grup (n:45)	P değeri
Oreksin-a	710,62	348,60	<0,005
Nitrik oksit	31,66	13,51	<0,005

Tedavi sonrası grupta oreksin-a değeri $710,62 \pm 221,07$ $\mu\text{mol/L}$ kontrol grubunda ise $348,60 \pm 102,14$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçüldü. İki grup arasında oreksin-a değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,005$).

Tedavi sonrası grupta nitrik oksit değeri $31,66 \pm 5,58$ $\mu\text{mol/L}$ kontrol grubunda ise $13,51 \pm 2,70$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçüldü. İki grup arasında nitrik oksit değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,005$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada rölandik epilepsi tanısı alan hastaların tanı anında ve tedavi başladıktan sonraki serum oreksin-a ve nitrik oksit düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması ve epilepsi ile ilişkilerinin sorgulanması hedeflenmiştir.

Epilepsi, hayatın her döneminde ortaya çıkabilme potansiyeline sahip bir hastalıktır. Çocukluk ve ergenlik döneminde oldukça sık görülmektedir (95). Benign hemifasyal epilepsi vakaları ilk kez 1597 yılında Martinius Rulandus tarafından tariflenmiştir ve bu epilepsi türünün spesifik klinik ile EEG bulguları son 40 yıl içinde daha detaylı olarak tanımlandırılmış olup rölandik epilepsi tanımı ile özdeşleştirilmiştir. Rölandik epilepsinin bu kadar geç tanımlanmasının iki ana nedeni vardır. Birinci neden somatosensoriyal stimülasyon ve orofaringeal kas grubunun kasılmalarının oluşturduğu temel semptomların hızlıca tüm vücuda yayılıp jeneralize tarzda bir konvülziyona geçiş sağlamasıdır. İkinci neden olarak ise nöroloji uzmanları tarafından yıllar boyunca kortikal lezyonlarla parsiyel nöbetlerin tanımlanmış olmasıdır (96).

Rölandik epilepsi çocukluk çağı epilepsileri arasında en sık karşılaşılan parsiyel epilepsi türüdür ve yaklaşık %15-25 oranında görülmektedir (97). Avrupa ve Amerika'da yapılan klinik araştırmalarda rölandik epilepsi görülme sıklığı %5-15 arasında olduğu belirtilmiştir (98). 2006 yılında yapılan bir çalışmada afebril nöbet ile başvuran ve 15 yaşından küçük olan hastaların yaklaşık %15'inin rölandik epilepsi tanısı aldığı gösterilmiştir (99).

1964 yılında yayınlanan bir makalede ailede konvülziyon veya epilepsi tanısının olması rölandik epilepsi açısından risk faktörü olarak kabul edilmiştir (100, 101). Yakın tarihli yapılan bir çalışmada ise rölandik epilepsi tanısı olan aile bireylerinde rölandik epilepsi riskinin artmadığı ancak febril konvülziyon ve tonik-klonik nöbetler gibi farklı nöbet çeşitlerinin görülme riskinin arttığı bildirilmiştir (102). 53 rölandik epilepsi tanılı hastanın ailelerini de kapsayan bir araştırmada 2085 aile yakını taranmış olup, bu akrabaların 57'sinde febril konvülziyon ve epilepsi öyküsünün olduğu görülmüştür. Bu aile yakınları arasında epilepsi görülme sıklığı; birinci derece olan yakınlarında %9,8, ikinci derece olan yakınlarında %3, üçüncü derece olan hasta yakınlarında ise %1,5 oranında olduğu görülmüştür. Rölandik epilepsi tanılı hastaların akrabalarındaki epilepsi görülme sıklığı ve birlikte görülen bu heterojen sendromların varlığı rölandik epilepsinin karmaşık bir kalıtıma sahip olduğunu düşündürmektedir (103). Rölandik epilepside patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber tipik iktal klinik davranışlar ve EEG deşarjları silviyan ve rolandik alanlarda bozukluk olduğunu göstermektedir (52). Rölandik epilepside genetik kalıtım açısından birçok

çalışma yapılmış olup yaşa bağlı penetrasyon gösteren kalıtsal niteliği otozomal dominant gen tarafından kalıtıldığı tanımlanmıştır. Spesifik bir geni tespit edilememiş olup 11q13 ve 15q14 kromozom ile ilişkili olduğu hipotezi mevcuttur (53). Başka bir kaynakta ise rölandik epilepsi ile 15q14 kromozomu arasında bağlantı tanımlanmış ama genetik geçiş şekli tam olarak aydınlatılamamıştır (52, 54).

Rölandik epilepside başlama yaşı bazı kaynaklardaki verilere göre 4-13 yaş arasında olduğu ve özellikle 7-8 yaş aralığında pik yaptığı bildirilmiştir (6). Bazı araştırmalarda ise bu yaş aralığının 1-15 yaş arasında olduğu belirtilmiştir (104). Kore’de yapılan retrospektif bir çalışmada rölandik epilepsi başlangıç yaşı 7.2 ± 2.3 yıl olarak bulunmuştur (105). Avustralya’da yapılan başka bir çalışmada ise 53 rölandik epilepsi tanılı hastanın ortalama yaşı 7,8 olarak bulunmuş ve 34 erkek (%64), 19 kız (%36) olarak saptanmıştır (103). Bizim çalışmamızdaki rölandik epilepsi tanılı hasta grubu 25 erkek (%60) 17 kız (% 40)’tan oluşmakta olup minimum yaş 3 maksimum yaş 16 ve ortalama yaş $8,31 \pm 3,46$ olarak bulunmuştur.

Oreksinlerin insan vücudunda birçok nörohumoral mekanizmayı kontrol ettiği bilinmektedir. Uyku uyanıklık döngüsünde, iştahın düzenlenmesinde, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol aldığını bildiren birçok çalışma mevcuttur (80). Son zamanlarda hayvanlarda yapılan araştırmalar sonucunda oreksinlerin duygudurum bozuklukları patogenezinde de rol aldığı gösterilmiştir (81). Oreksinlerin santral sinir sistemi başta olmak üzere başka birçok periferik doku üzerinde de modülatör olduğu bildirilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada intraserebroventriküler yol ile enjekte edilen oreksin-a ve oreksin-b’nin arteriyel kan basıncını, kalp tepe atımını ve plazma katekolaminleri arttırdığı gösterilmiştir (82). Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada intraserebroventriküler yol ile enjekte edilen oreksinlerin growth hormon (GH) ve prolaktin hormon (Lth) düzeylerinde azalmaya, kortikostreoid ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeylerinde artışı neden olduğu gösterilmiştir (83, 84). Yapılan hayvan modelindeki çalışmalarda oreksinler öğrenme ve hafıza gibi kognitif süreçleri etkileyen hipokampal nörogenezi arttırabileceği hipotezi öneri sürülmüştür (106). Son zamanlarda yapılan başka klinik araştırmalarda oreksinler ile obezite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Özellikle oreksin-a’nın doyumluk hissini geciktirmesiyle besin alımını arttırdığını gösteren önemli çalışmalar mevcuttur (73). Oreksinlerin epilepsi ile ilişkisi henüz tam olarak netlik kazanmamış olup bu konuda araştırmalar devam etmektedir. Uyku uyanıklık döngüsünde esas olarak uyanıklığı sağladığı düşünülen oreksin-a’nın, epileptik deşarjların daha sık görüldüğü NREM uyku döneminde yüksek olduğu raporlanmıştır (107, 108). Benzer şekilde epileptik nöbetlere karşı koruyucu olduğu düşünülen REM uyku döneminde ise oreksinlerin etkilerinin tamamen yok olduğu rapor edilmiştir (107, 108). Bu bilgileri

destekleyici yeterli kanıtlar bulunmamaktadır. Farelerde kortikal oreksin uygulanması ile epileptik nöbetlerin arttığı görülmüştür (87, 109). Başka bir hayvan modelinde intrahipokampal oreksin antagonistleri ile nöbet süresinin ve şiddetinin azaldığı gösterilmiştir (110, 111).

İnsanlarda bu konuda yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Yapılan bir postmortem çalışmada Alzheimer hastalarında BOS'ta oreksin-a düzeylerinin ve oreksinerjik nöronların azaldığı gösterilmiştir (112). Bu durum oreksinlerin kognitif fonksiyonlar ile ilişkisini göstermektedir. Epilepsi ve oreksin ilişkisinin araştırılmak istendiği bir çalışmada 21 epilepsi hastasının postiktal ilk 48 saat içinde alından BOS oreksin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ve en düşük oreksin seviyesi tekrarlayan nöbet geçiren hastalarda saptanmıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde oreksinlerin eksikliği tekrarlayıcı jeneralize tonik klonik nöbetlerde ve status epilepticusun grift patofizyolojisi ile ilişkili olabileceği düşündürmüştür (88). 2020 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde 40 epilepsi tanılı hasta ve 37 sağlıklı grubu kapsayan bir çalışmada nöbet sonrası serum örneği alınmış ve oreksin-a düzeyi araştırılmış. Hasta ve sağlıklı grupların gece uykudan önce ve sabah uyandıktan sonra bazal gece ve bazal sabah oreksin düzeyleri ölçülüp bazal değerler elde edilmiştir. Nöbeti olan hasta grubunda ayrıca nöbetten hemen sonra tekrar kan örneği alınmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda bazal sabah oreksin düzeyleri bazal gece oreksin düzeyinden daha yüksek olarak ölçülmüştür. Hasta grubunda postiktal oreksin düzeyi bazal değerlere göre belirgin olarak artış göstermiştir. Aynı çalışmada nöbet süresi ile oreksin arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Özellikle uykuda geçirilen nöbetlerden sonra serum oreksin düzeylerinin bazal değere göre belirgin artış göstermesi oreksinlerinin epilepsi ile güçlü ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir (89). Araştırmamızda bu çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiştir. Az sayıda hasta ile yapılan başka bir klinik çalışmada epilepsi hastalarında serum oreksin-a düzeylerinin epileptik ataklarda yüksek olduğu, nöbet geçirmeyenlerde ise oreksin-a değerinin azaldığı bildirilmiştir (113).

Oreksin-a'nın, rölandik epilepsi ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda bunu destekleyecek şekilde veriler elde edilmiştir. Rölandik epilepsi hastalarında tanı anında oreksin-a değerinin yüksek olduğu tedavi verildikten sonra oreksin-a değerinin düştüğü görülmüştür ($p<0,005$). Sağlıklı kontrol grubunda ise oreksin-a değerinin hasta grubuna oranla daha düşük olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,005$). Bu bulgu oreksin-a düzeyinin epilepsi ile ilişkili olabileceğini ve oreksin-a değerinin yüksek olmasının epileptik deşarjı arttırabileceği öngörülmüştür.

Çalışmamızdaki bir diğer parametre ise nitrik oksit olup, nitrik oksitin rölandik epilepsideki rolünün araştırılması hedeflenmiştir. Nitrik oksitin santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yaptığı bilinmektedir (12). Santral sinir sisteminde NO üretiminin bilişsel fonksiyonlarla; uyku kontrolüyle, nöronal transmisyonla, sinaptik plastisitenin başlaması ve devamıyla, sirkadyen ritim, iştah, vücut ısı gibi süreçlerle; noradrenalin, dopamin, glutamat ve GABA gibi nörotransmitterlerin salınımının düzenlenmesinde önemli rolü vardır (11, 13, 14). Nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin aktivasyonu ile L-arginin'den sentezlenen kısa ömürlü bir radikaldir. Epilepside NO ve NOS ile ilgili mevcut veriler tartışmalıdır ve yapılan klinik çalışmalar belirsiz sonuçlar vermektedir (114, 115). Epilepside nitrik oksitin rolünü açıklamak için yapılan birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiş ve nitrik oksitin bazı çalışmalarda anti-konvülzan bazı çalışmalarda pro-konvülzan olarak etki ettiği görülmüştür (116-119). Nitrik oksitte bu konuda kesin bir sonuca varılamamasının nedenlerinden biri kanda değişen NO seviyelerine bağlı olarak artıp ya da azalan serebral kan akımıdır (120, 121). İkincisi olarak ise NO ve glutamat arasındaki fonksiyonel etkileşimlerdir (122-124).

Yapılan bir çalışmada NO'nun beyindeki gama-aminobütirik asit (GABA) aktivitesini artırarak antikonvülsan etkisine aracılık ettiği görülmektedir. Bu bağlamda, NOS inhibitörleri tarafından NO sentezinin azalmasının, beyindeki GABA aktivitesini güçlendirerek konvülziyonları engellediği rapor edilmiştir (125). Bu çalışmada NO'nun antikonvülzan etkisi gösterilmiştir. 2009 yılında Richard ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı bir çalışmada NO'nun konvülsif bir rolü olduğunu ileri sürmektedir (126). Çalışmamızda bunu destekleyecek şekilde veriler elde edilmiştir. Çalışmamızdaki gruplarda nitrik oksit düzeyinin tanı anında en yüksek olduğu ve tedavi başladıktan sonra düştüğü görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunda ise nitrik oksit değerinin diğer gruplara göre en düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuca göre nitrik oksitin epilepside pro-konvülzan olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇ

Rölandik epilepsi tanılı hastalardaki serum nitrik oksit ve oreksin-a değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanması bu iki mediatörün epilepsi etiyolojisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmanın sonucunda serum oreksin-a ve serum nitrik oksit düzeylerinin birer epileptik belirteç olabileceği düşünülmekte olup ayrıca bu iki mediatörün epileptik nöbetleri tetiklediği düşünülmektedir.

Oreksin-a ve nitrik oksitin epileptogenez üzerinde karmaşık işlevlerinin olduğu ve bunun aydınlatılabilmesi için daha geniş prospektif çalışmalar ile bulgularımızın doğrulanması gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Guerrini R. Epilepsy in children. *The Lancet*. 2006;367(9509):499-524.
2. Ngugi AK, Kariuki S, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander J, Newton C. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77(10):1005-12.
3. Fisher RS CJ, 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):522-30.
4. Stafstrom C, Rho JM. Neurophysiology of seizures and epilepsy. *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition: Elsevier Inc.*; 2017. p. 506-12.
5. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015;5(6):a022426.
6. Parisi P PM, Raucci U, Ferretti A, Villa MP, Trenite DK-NJE, et al. "Atypical forms" of benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): How to diagnose and guide these children. A practical/scientific approach. 2017;75:165-9.
7. Erken HA, Erken G, Genç O, Kortunay S, Şahiner M, Turgut G, et al. Orexins cause epileptic activity. *Peptides*. 2012;37(1):161-4.
8. Banegas I, Prieto I, Segarra AB, Martínez-Cañamero M, de Gasparo M, Ramírez-Sánchez M. Angiotensin II, dopamine and nitric oxide. An asymmetrical neurovisceral interaction between brain and plasma to regulate blood pressure. *AIMS neuroscience*. 2019;6(3):116-27.
9. Beneš L, Ďuračková Z, Ferenčík M. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life sciences*. 1999;65(18-19):1865-74.
10. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological reviews*. 2007;87(1):315-424.
11. Guix F, Uribealago I, Coma M, Munoz F. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Progress in neurobiology*. 2005;76(2):126-52.
12. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Archives of medical research*. 2007;38(2):247-52.
13. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*. 2006;160(1):1-40.
14. Szabó C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain research bulletin*. 1996;41(3):131-41.
15. Gastaut H. Dictionary of epilepsy. 1973.

16. Chentouf A, Talhi R, Dahdouh A, Benbihi L, Benilha S, Oubaiche ML, et al. Consanguinity and epilepsy in Oran, Algeria: A case–control study. *Epilepsy research*. 2015;111:10-7.
17. Shorvon S. Epidemiology, classification, natural history, and genetics of epilepsy. *The Lancet*. 1990;336(8707):93-6.
18. Wilson JK, Reynolds EH. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Medical history*. 1990;34(2):185-98.
19. Wolf P. History of epilepsy: nosological concepts and classification. *Epileptic Disorders*. 2014;16(3):261-9.
20. Nakken KO, Brodtkorb E. Epilepsi og religion. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2011.
21. Demir M. Epilepsili hastalarımızın, demografik, etiyolojik, klinik ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2015.
22. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *Journal of child neurology*. 2004;19(4):271-4.
23. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Wiley Online Library; 2010.
24. Taskiran E, Matur Z, Gül G, Bebek N, Baykan B, Gökyigit A, et al. The impact of affective state on quality of life in focal epilepsy in Turkey. *Journal of neurosciences in rural practice*. 2019;10(02):267-72.
25. Stafstrom CE. Pathophysiological mechanisms of seizures and epilepsy: a primer. *Epilepsy: mechanisms, models, and translational perspectives*. 2010:3-19.
26. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics—past, present, and future. *Current opinion in genetics & development*. 2011;21(3):325-32.
27. Abad RS-C, Vilaplana FXS, Fernandez JMS. Genetic causes of epilepsy. *The neurologist*. 2007;13(6):S47-S51.
28. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
29. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42.
30. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux P-M, Blümcke I, Sander JW, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta neuropathologica*. 2016;131(2):211-34.
31. Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology*. 1996;46(6):1499-507.
32. AKDAĞ G, ALGIN D, ERDİNÇ O. Epilepsi/epilepsy. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2016;38(1).

33. Akdemir V. Dirençli epilepsi olgularında yaşam kalitesini etkileyen faktörler. 2014.
34. Chadwick D. Epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1994;57(3):264-77.
35. Read GL, Innis IJ. Electroencephalography (Eeg). *The international encyclopedia of communication research methods*. 2017;1-18.
36. Rosenow F, Klein KM, Hamer HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. *Expert review of neurotherapeutics*. 2015;15(4):425-44.
37. Benbadis SR, Beniczky S, Bertram E, MacIver S, Moshé SL. The role of EEG in patients with suspected epilepsy. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*. 2020;22(2):143-55.
38. Erdiñç O. Epilepside Tedavi Prensipleri. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2013.
39. Aktekin B, Agan K, Arman F, Aslan K, Aykutlu E, Baklan B, et al. Epilepsi rehberi: Turk noroloji dernegi epilepsi calisma grubu. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society*. 2012;18(1):26-39.
40. Öge EB, Nöroloji B. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul; 2011.
41. Geerts AT, Niermeijer JM, Peters AB, Arts WFM, Brouwer OF, Stroink H, et al. Four-year outcome after early withdrawal of antiepileptic drugs in childhood epilepsy. *Neurology*. 2005;64(12):2136-8.
42. Greenwood RS, Tennison MB. When to start and stop anticonvulsant therapy in children. *Archives of neurology*. 1999;56(9):1073-7.
43. Elia M, Klepper J, Leiendecker B, Hartmann H. Ketogenic Diets in the Treatment of Epilepsy. *Current pharmaceutical design*. 2017;23(37):5691-701.
44. Fisher RS. An overview of the 2017 ILAE operational classification of seizure types. *Epilepsy & Behavior*. 2017;70:271-3.
45. O'Regan M. Benign Childhood Partial Seizures and Related Epileptic Syndromes. By CP Panayiotopoulos. London: John Libbey & Company Ltd.(Current Problems in Epilepsy series) 1998-99, pp 416,£ 60; US \$105. ISBN 0 86196 577 9. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2000;42(8):573-4.
46. Loiseau P. Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2001.
47. Serdaroğlu G, Çocukluk TH. ergenlik dönemi idiyopatik epilepsileri. Aysun S, Anlar B, Altunbaşak Ş, Deda G, Serdaroğlu A, editörler Çocuk Nörolojisi Ankara: Alp Ofset Matbaacılık. 2006:351-7.
48. BAYRAM E, TOPCU Y, KARAKAYA P, YİŞ U, HIZ S. Rolandik Epilepsi Her Zaman Selim Bir Hastalık mıdır? *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2013;27(2):91-4.

49. Stephani U. Typical semiology of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). *Epileptic Disorders*. 2001;2(4):3-4.
50. Amrutkar C, Riel-Romero RM. Rolandic Epilepsy Seizure. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
51. Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
52. Loiseau P, Beaussart M. The seizures of benign childhood epilepsy with Rolandic paroxysmal discharges. *Epilepsia*. 1973;14(4):381-9.
53. Engel J, Pedley TA, Aicardi J. *Epilepsy: a comprehensive textbook*: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
54. Xiong W, Zhou D. Progress in unraveling the genetic etiology of rolandic epilepsy. *Seizure*. 2017;47:99-104.
55. Neubauer B, Fiedler B, Himmelein B, Kämpfer F, Lässker U, Schwabe G, et al. Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology*. 1998;51(6):1608-12.
56. Weglage J, Demsky A, Pietsch M, Kurlmann G. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1997;39(10):646-51.
57. Martin A, Volkmar FR, Lewis M. *Lewis's child and adolescent psychiatry: a comprehensive textbook*: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
58. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies. *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. 2005:296-303.
59. Smith AB, Bajomo O, Pal DK. A meta-analysis of literacy and language in children with rolandic epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2015;57(11):1019-26.
60. Panayiotopoulos C. Benign childhood partial epilepsies: benign childhood seizure susceptibility syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1993;56(1):2.
61. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 2008;131(9):2264-86.
62. Nishino S. The hypocretin/orexin system in health and disease. *Biological psychiatry*. 2003;54(2):87-95.
63. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(4):573-85.

64. De Lecea L, Kilduff T, Peyron C, Gao X-B, Foye P, Danielson P, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(1):322-7.
65. Karadağ MG, Aksoy M. Yeni keşif nöropeptitlerden: Oreksin. *Gözde Tıp Dergisi*. 2009(24):79-87.
66. Takeshi S, Mieda M, Tsujino N. The orexin system: roles in sleep/wake regulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1200(1):149-61.
67. Peyron C, Tighe DK, Van Den Pol AN, De Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *Journal of Neuroscience*. 1998;18(23):9996-10015.
68. Mieda M, Yanagisawa M. Sleep, feeding, and neuropeptides: roles of orexins and orexin receptors. *Current opinion in neurobiology*. 2002;12(3):339-45.
69. Tural Ü. Oreksinler ve Yeme Davranışının Kontrolü. *Bull Clin Psychopharmacol*. 2000;10:160-5.
70. Lees G, Coyne L. The orexins: a novel family of sleep regulating neuropeptides. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2004;15(1):75-7.
71. Mondal MS, Nakazato M, Matsukura S. Orexins (hypocretins): novel hypothalamic peptides with divergent functions. *Biochemistry and Cell Biology*. 2000;78(3):299-305.
72. Ripley B, Fujiki N, Okura M, Mignot E, Nishino S. Hypocretin levels in sporadic and familial cases of canine narcolepsy. *Neurobiology of disease*. 2001;8(3):525-34.
73. Mitsuma T, Hirooka Y, Kayama M, Mori Y, Yokoi Y, Rhue N, et al. Radioimmunoassay for orexin A. *Life sciences*. 2000;66(10):897-904.
74. Rodgers RJ IY, Halford JC, Blundell JEJN. Orexins and appetite regulation. 2002;36(5):303-25.
75. Sakurai TJNRN. The role of orexin in motivated behaviours. 2014;15(11):719-31.
76. Nakabayashi M, Suzuki T, Takahashi K, Totsune K, Muramatsu Y, Kaneko C, et al. Orexin-A expression in human peripheral tissues. *Molecular and cellular endocrinology*. 2003;205(1-2):43-50.
77. Spinazzi R, Andreis PG, Rossi GP, Nussdorfer GG. Orexins in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Pharmacological reviews*. 2006;58(1):46-57.
78. Hungs M, Mignot E. Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. *Bioessays*. 2001;23(5):397-408.
79. Steininger TL, Kilduff TS, Behan M, Benca RM, Landry CF. Comparison of hypocretin/orexin and melanin-concentrating hormone neurons and axonal projections in the embryonic and postnatal rat brain. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2004;27(3):165-81.
80. Baumann CR, Bassetti CL. Hypocretins (orexins): clinical impact of the discovery of a neurotransmitter. *Sleep medicine reviews*. 2005;9(4):253-68.

81. Smart D, Haynes AC, Williams G, Arch JRJEjop. Orexins and the treatment of obesity. 2002;440(2-3):199-212.
82. Allard JS, Tizabi Y, Shaffery JP, Manaye KJN. Effects of rapid eye movement sleep deprivation on hypocretin neurons in the hypothalamus of a rat model of depression. 2007;41(5):329-37.
83. Shirasaka T, Nakazato M, Matsukura S, Takasaki M, Kannan HJAJoP-R, Integrative, Physiology C. Sympathetic and cardiovascular actions of orexins in conscious rats. 1999;277(6):R1780-R5.
84. Van Den Pol AN, Gao X-B, Obrietan K, Kilduff TS, Belousov ABJJoN. Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine neurons by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin. 1998;18(19):7962-71.
85. Jones DN, Gartlon J, Parker F, Taylor SG, Routledge C, Hemmati P, et al. Effects of centrally administered orexin-B and orexin-A: a role for orexin-1 receptors in orexin-B-induced hyperactivity. 2001;153(2):210-8.
86. Eggermann E, Serafin M, Bayer L, Machard D, Saint-Mleux B, Jones B, et al. Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurones. Neuroscience. 2001;108(2):177-81.
87. Smart D. Orexins: a new family of neuropeptides. British journal of anaesthesia. 1999;83(5):695-7.
88. Kortunay S, Erken HA, Erken G, Genç O, Şahiner M, Turgut S, et al. Orexins increase penicillin-induced epileptic activity. 2012;34(2):419-22.
89. Rejdak K, Papuč E, Grieb P, Stelmasiak ZJE. Decreased cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin A) in patients after repetitive generalized tonic-clonic seizures. 2009;50(6):1641-4.
90. Ayhan Arslan G. Epilepsi Hastalarında, Serum ve Beyin Omurilik Sıvısındaki Oreksin Seviyesinin Uyku Evreleri ve Nöbetlerle İlişkisi. 2020.
91. Stuehr DJ. Enzymes of the L-arginine to nitric oxide pathway. The Journal of nutrition. 2004;134(10):2748S-51S.
92. Elfering SL, Sarkela TM, Giulivi C. Biochemistry of mitochondrial nitric-oxide synthase. Journal of Biological Chemistry. 2002;277(41):38079-86.
93. Estévez AG, Jordán J. Nitric oxide and superoxide, a deadly cocktail. Annals of the New York Academy of Sciences. 2002;962(1):207-11.
94. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. American Journal of Physiology-cell physiology. 1996;271(5):C1424-C37.
95. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. New England journal of medicine. 1993;329(27):2002-12.

96. Fernández IS, Chapman KE, Peters JM, Kothare SV, Nordli Jr DR, Jensen FE, et al. The tower of Babel: survey on concepts and terminology in electrical status epilepticus in sleep and continuous spikes and waves during sleep in North America. 2013;54(4):741-50.
97. Ma C, Chan KJB, Development. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a study of 50 Chinese children. 2003;25(6):390-5.
98. Kramer U, Zelnik N, Lerman-Sagie T, Shahar EJJocn. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: clinical characteristics and identification of patients at risk for multiple seizures. 2002;17(1):17-9.
99. Perkins Jr FF, Breier J, McManis MH, Castillo E, Wheless J, McGregor AL, et al. Benign rolandic epilepsy—perhaps not so benign: use of magnetic source imaging as a predictor of outcome. 2008;23(4):389-93.
100. Larsson K, Eeg-Olofsson OJEJoPN. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. 2006;10(3):107-13.
101. Bray PF, Wiser W, Wood MC, Pusey SBJNEJoM. Evidence for a genetic etiology of temporal-central abnormalities in focal epilepsy. 1964;271(18):926-33.
102. Bray PF, Wiser WJNR. Evidence for a genetic etiology of temporal-central abnormalities in focal epilepsy. 1965;14(2):187-8.
103. Dooze H, Brigger-Heuer B, Neubauer BJE. Children with focal sharp waves: clinical and genetic aspects. 1997;38(7):788-96.
104. Vears DF, Tsai MH, Sadleir LG, Grinton BE, Lillywhite LM, Carney PW, et al. Clinical genetic studies in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. 2012;53(2):319-24.
105. Miano S, Datta ANJEJoP. The role of sleep-related cognitive functions in the spectrum of benign epilepsy with centro-temporal spikes. 2019;178(8):1129-37.
106. You SJ, Kim D-S, Ko T-SJEd. Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS): early onset of seizures is associated with poorer response to initial treatment. 2006;8(4):285-8.
107. Wayner M, Armstrong D, Phelix C, Oomura YJP. Orexin-A (Hypocretin-1) and leptin enhance LTP in the dentate gyrus of rats in vivo. 2004;25(6):991-6.
108. Schwartz MD, Kilduff TSJPC. The neurobiology of sleep and wakefulness. 2015;38(4):615-44.
109. Tsujino N, Sakurai TJPr. Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. 2009;61(2):162-76.
110. Erken HA, Erken G, Genç O, Kortunay S, Şahiner M, Turgut G, et al. Orexins cause epileptic activity. 2012;37(1):161-4.

- 111.Roundtree HM, Simeone TA, Johnson C, Matthews SA, Samson KK, Simeone KAJ. Orexin receptor antagonism improves sleep and reduces seizures in Kcna1-null mice. 2016;39(2):357-68.
- 112.Goudarzi E, Salmani ME, Lashkarbolouki T, Goudarzi IJPB, Behavior. Hippocampal orexin receptors inactivation reduces PTZ induced seizures of male rats. 2015;130:77-83.
- 113.Liguori C, Romigi A, Nuccetelli M, Zannino S, Sancesario G, Martorana A, et al. Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease. 2014;71(12):1498-505.
- 114.Kaciński M, Budziszewska B, Lasoń W, Zajac A, Skowronek-Bala B, Leśkiewicz M, et al. Level of S100B protein, neuron specific enolase, orexin A, adiponectin and insulin-like growth factor in serum of pediatric patients suffering from sleep disorders with or without epilepsy. 2012;64(6):1427-33.
- 115.González-Hernández T, García-Marín V, Perez-Delgado MdM, González-González ML, Rancel-Torres N, González-Feria LJE. Nitric oxide synthase expression in the cerebral cortex of patients with epilepsy. 2000;41(10):1259-68.
- 116.Ibragic S, Sofic E, Suljic E, Avdagic N, Bajraktarevic A, Tahirovic IJJont. Serum nitric oxide concentrations in patients with multiple sclerosis and patients with epilepsy. 2012;119(1):7-11.
- 117.Penix LP, Davis W, Subramaniam SJEr. Inhibition of NO synthase increases the severity of kainic acid-induced seizures in rodents. 1994;18(3):177-84.
- 118.Ferraro L, O'Connor WT, Antonelli T, Fuxe K, Tanganelli SJEJoN. Differential Effects of Intrastriatal Neurotensin (1–13) and Neurotensin (8–13) on Striatal Dopamine and Pallidal GABA Release. A Dual-probe Microdialysis Study in the Awake Rat. 1997;9(9):1838-46
- 119.Mülsch A, Busse R, Mordvintcev PI, Vanin AF, Nielsen EO, Scheel-Krüger J, et al. Nitric oxide promotes seizure activity in kainate-treated rats. 1994;5(17):2325-8.
- 120.Yasuda K, Robinson DM, Selvaratnam SR, Walsh CW, McMorland AJ, Funk GDJTJoP. Modulation of hypoglossal motoneuron excitability by NK1 receptor activation in neonatal mice in vitro. 2001;534(2):447-64.
- 121.Rigaud-Monnet A-S, Pinard E, Borredon J, Seylaz JJJoCBF, Metabolism. Blockade of nitric oxide synthesis inhibits hippocampal hyperemia in kainic acid-induced seizures. 1994;14(4):581-90.
- 122.Pereira de Vasconcelos A, Baldwin RA, Wasterlain CGJPotNAoS. Nitric oxide mediates the increase in local cerebral blood flow during focal seizures. 1995;92(8):3175-9.
- 123.Stringer JL, Lothman EWJJon. Maximal dentate gyrus activation: characteristics and alterations after repeated seizures. 1989;62(1):136-43.

- 124.**Quesada O, Hirsch J, Ben-Ari Y, Bernard CJNl. Redox sites of NMDA receptors can modulate epileptiform activity in hippocampal slices from kainic acid-treated rats. 1996;212(3):171-4.
- 125.**Grima G, Benz B, Do KQJEJoN. Glial-derived arginine, the nitric oxide precursor, protects neurons from NMDA-induced excitotoxicity. 2001;14(11):1762-70.
- 126.**Paul V, Ekambaram PJIjop, pharmacology. Effect of 7-Nitroindazole Slone and in Combination with Phenobarbitone and Diazepam on Picrotoxin-Induced Convulsions in Rats. 2003;47:400-6.
- 127.**Kovács R, Rabanus A, Otáhal J, Patzak A, Kardos J, Albus K, et al. Endogenous nitric oxide is a key promoting factor for initiation of seizure-like events in hippocampal and entorhinal cortex slices. 2009;29(26):8565-77.



RÖLANDİK EPİLEPSİ TANISI ALAN HASTALARDA SERUM NİTRİK OKSİT VE OREKSİN-A DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%14	%10	%2	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%8
2	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%4
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%2

Alıntıları çıkart üzerinde Eşleşmeleri çıkar < %2
Bibliyografyayı Çıkart üzerinde