

TC
MARDİN ARTUKLU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Yüksek Lisans Tezi

EPİLEPSİ TANILI HASTALARDA SERUM
ADİPOSİTOKİN VE İL-18 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Derya KILINÇ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet DÖNDER

Mardin-2021

TC
MARDİN ARTUKLU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Yüksek Lisans Tezi

EPİLEPSİ TANILI HASTALARDA SERUM
ADİPOSİTOKİN VE İL-18 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Derya KILINÇ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet DÖNDER

Mardin-2021

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Epilepsi Tanılı Hastalarda Serum Adipositokin ve İL-18 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Derya KILINÇ

Mardin Artuklu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

2021: 45 Sayfa

Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize olan nörolojik bir hastalıktır. Epilepside altta yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada amacımız antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum vaspin, visfatin, chemerin ve interlökin-18 (İL-18) düzeylerinin epilepsi hastalığının fizyopatolojisindeki etkilerini değerlendirmektir. Çalışmamız üç grup olarak belirlendi. Grup I: Antiepileptik tedavi alan epilepsi hastaları (n=30), Grup II: Tedavi almayan epilepsi hastalar (n=30), Grup III: Kontrol grubu (n=30). Serum vaspin, visfatin, chemerin ve İL-18 düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) metodu ile ölçüldü. Antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum chemerin, vaspin, visfatin ve İL-18 ($p<0.001$) düzeylerinin yükseldiği ayrıca serum glukoz, total protein, kolesterol ve albumin konsantrasyonunun antiepileptik tedavi alan hastalarında kontrol grubuna göre azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Body mass index oranı (BMI) antiepileptik tedavi alan epilepsi hastalarında kontrol grubu ve tedavi almayan gruba göre azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0.01$). Tedavi almayan epilepsi hastalarında BMI indeks ile serum vaspin arasında negatif korelasyon gözlemlendi. Epileptik nöbet tiplerine göre yaptığımız sınıflandırmada parsiyel ve jeneralize nöbet tiplerinde serum vaspin, visfatin, chemerin ve İL-18 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi. Sonuç olarak çalışmamızda antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum vaspin, visfatin, chemerin ve İL-18 düzeylerinin yükseldiği, serum glukoz, kolesterol, total protein ve albumin konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular inflamasyonun epilepsi patofizyolojisinde rol alabileceğini işaret etmektedir. Gerek antiepileptik tedavi alan gerek tedavi almayan epilepsi hastalarda inflamatuvar sitokinlerin yüksek olması ve aralarında farklılık olmaması çalışmamızı değerli kılmaktadır. Bununla beraber epilepsi hastalığını patofizyolojisinde serum vaspin, visfatin, chemerin ve İL-18 biyomarkırların rolünü ortaya koyabilmek için daha geniş çaplı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Chemerin; epilepsy; İL-18; topiramet; vaspin; visfatin.

ABSTRACT

Master Thesis

Evaluation of Serum Adipocytokine and IL-18 Levels in Patients with Epilepsy

Derya KILINÇ

Mardin Artuklu University

Institute of Graduate Education

Department of Biology

2021: 45 Pages

Epilepsy is a neurological disease characterized by recurrent seizures. The pathophysiological mechanisms underlying epilepsy disease are not fully known. Our aim in this study is to evaluate the effects of serum vaspin, visfatin, chemerin, and interleukin-18 (IL-18) levels on the physiopathology of epilepsy in epilepsy patients receiving or not receiving antiepileptic therapy. Our study was determined into three groups. Group I: Epilepsy patients receiving antiepileptic therapy (n=30), Group II: Patients with epilepsy who do not receive treatment (n=30), Group III: Control group (n=30). Serum vaspin, visfatin, chemerin and IL-18 levels were measured by the enzyme-linked immunosorbent assay method (ELISA). It was determined that serum chemerin, vaspin, visfatin and IL-18 ($p<0.001$), levels were increased in epilepsy patients who received and did not receive antiepileptic therapy, and that serum glucose, cholesterol total protein and albumin concentration decreased receive antiepileptic therapy compared to the control group and was statistically significant. It was found that the Body mass index (BMI) ratio decreased in epilepsy patients receiving antiepileptic treatment compared to the control group and the group that did not receive treatment, and it was statistically significant ($p<0.01$). A negative correlation was observed between BMI index and serum vaspin in epilepsy patients who did not receive treatment. In our classification according to epileptic seizure types, no statistically significant difference was observed in serum vaspin, visfatin, chemerin, and IL-18 levels in partial and generalized seizure types. In conclusion, in our study, it was shown that serum vaspin, visfatin, chemerin, and IL-18 levels increased and serum glucose, cholesterol, total protein, and albumin concentrations decreased in epilepsy patients who received and did not receive antiepileptic therapy. The findings of our study indicate that inflammation may play a role in the pathophysiology of epilepsy. The fact that inflammatory cytokines are high in epilepsy patients, both on and off antiepileptic treatment, and the lack of difference between them makes our study valuable. However, larger studies are needed to reveal the role of serum vaspin, visfatin, chemerin, and IL-18 biomarkers in the pathophysiology of epilepsy.

Keywords: Chemerin; epilepsy; IL-18; topiramate; vaspin; visfatin.

TEŞEKKÜR

Mardin Artuklu Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalında aldığım Yüksek Lisans eğitimim süresince bana bilgi ve tecrübelerini aktaran ve aynı zamanda her konuda destek ve yardımcı olan saygıdeğer hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Ahmet DÖNDER'e teşekkür borçluyum.

Jüri üyeliğini kabul edip, güler yüzlerini eksik etmeyen ve desteklerini her an hissettiğim, çok keyifli ve verimli bir savunma yapmamı sağlayan, sayın Prof. Dr. Abdurrahman DÜNDAR'a ve sayın Prof. Dr. Abdullah ACAR'a teşekkürü bir borç bilirim.

Aynı zamanda yüksek lisans eğitimim boyunca bilgileriyle bana yol gösteren sayın Doç. Dr. Cumali KESKİN'e, Doç. Dr. Semra KAÇAR'a, Dr. Öğr. Üyesi Veysi KIZMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Necmettin AKTEPE'ye Dr. Öğr. Üyesi Songül ÇETİK YILDIZ'a teşekkürü borç bilirim.

Biyokimyasal analizlerde yardımlarını esirgemeyen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Nuriye METE, sayın Doç. Dr. İbrahim KAPLAN'a, İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Uzmanı sayın Uz. Dr. Vugar CAFER'e ayrıca laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkezi Laboratuvar personeline teşekkürü borç bilirim.

Çalıştığım süre zarfında yüksek lisansımı bitirmede bana her konuda yardımcı ve destek olan Mardin Doğa Koruma ve Milli Parklar Şube Müdürü sayın Mehmet Beşir UNAT'a çok teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini eksik etmeyen babam Ahmet Gülümser ve annem Fatma Gülümser'e minnet borçluyum. Ayrıca yardımlarından dolayı Baran KIZILKAYA'ya da teşekkür ederim.

Ve bu çalışmanın bitmesinde en büyük katkısı ve destekçisi olan canım eşim Bahadır Kılınç ve minik sabrı için canım oğlum Eren Arjen Kılınç'a da sonsuz teşekkürler.

Derya KILINÇ

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi	1
1.2. Tarihçe	2
1.3. Genel Bakış.....	2
1.4. Epidemiyoloji.....	3
1.5. Etiyoloji.....	3
1.6. Patofizyolojisi	4
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	6
2.1. Epilepsi Sınıflandırılması.....	6
2.1.1. Fokal nöbetler	7
2.1.2. Jeneralize nöbetler	8
2.1.3. Epilepsi tanısı.....	9
2.2. Tanımlar	9
2.2.1. Vaspin	9
2.2.2. Visfatin.....	10
2.2.3. Chemerin	10
2.2.4. Albumin	11
2.2.5. Kolesterol.....	12
2.2.6. HDL	13
2.2.7. İnterlökin -18	13

2.2.8. Globulin	15
2.2.9. Triglisericid.....	15
2.2.10. Total protein.....	15
3. MATERYAL ve METOT	17
3.1. Vaspın, Visfatin, Chemerin ve İL-18 Ölçüm Yöntemi	17
3.2. Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler.....	18
3.3. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Reaktifler.....	18
3.4. Yöntem.....	18
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	20
4.1. İstatistiksel Analiz.....	20
4.2. Bulgular.....	20
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	31
KAYNAKÇA	37
ÖZGEÇMİŞ.....	46

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: ILAE' ye göre epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması (2010-2017).....	6
Tablo 2.2: Epileptik nöbetlerin uluslararası (ILAE) sınıflaması 2017.....	8
Tablo 4.1: Kontrol ve hasta gruplarının karakteristik özellikleri.....	23
Tablo 4.2: Antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırılması.....	23
Tablo 4.3: Serum visfatin, IL-18, chemerin ve vaspin düzeylerinin nöbet tipleri ile ilişkisi.....	24
Tablo 4.4: Kontrol grubunda parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.....	26
Tablo 4.5: Antiepileptik tedavi alan grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.....	28
Tablo 4.6: Antiepileptik ilaç almayan grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.....	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1: İL-18'in yapısı	14
Şekil 4.1: Vaspin, visfatin, İL-18 ve chemerin biyomarkerlerinin ROC eğrisi analizi	24



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu tez çalışmasında kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda belirtilmiştir.

Simgeler

A β

BMI

EEG

ELISA

GABA

GM-CSF

HDL

IFN- γ

ILAE

IL-1 β

İL-18

İL-6

KBB

LDL

LGS

Açıklamalar

Amiloid Beta Peptidi

Body Mass Index

Elektroensefalografi

Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

γ -Aminobütirik Asit

Granülosit / Makrofaj-Koloni Uyarıcı Faktör

Yüksek Dansiteli Lipoprotein

İnterferon Gama

Epilepsi ile Savaş Derneği

İnterlökin 1 Beta

İnterlökin 18

İnterlökin 6

Kan Beyin Bariyeri

Düşük Dansiteli Lipoprotein

Lennox-Gestaut sendromu

Kısaltmalar

MERRF

mRNA

MS

MSS

NAD

Natural Killer

Açıklamalar

Myoklonik Epilepsi

Mesajcı RNA

Multipl Skleroz

Merkezi Sinir Sistemi

Nikotinamid Adenin Dinükleotit

Doğal Katil Hücreler

NMN	Nikotinamid Mononükleotid
PBEF-1	Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor-1
SE	Status Epileptikus
TG	Trigliserid
TNF-α	Tümör Nekrosiz Faktör- α



1. GİRİŞ

1.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi

Epilepsi tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen tekrarlayan nöbetlerle karakterize olan nörolojik bir sendromdur. Epilepside altta yatan patofizyolojik mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir (Hamed, 2009; Sachdev ve Marmura, 2012). Vaspin adipokin ailesinden olup hem visceral hem de subkutanöz beyaz adipoz dokudan izole edilmiş bir biyomarkerdir. Bazı çalışmalar insan adipoz dokuda vaspinin mRNA ekspresyonunun aktif olmasının obezite ve insülin rezistansı ile ilgili telafi edici bir mekanizma olabileceğini belirtmişlerdir. (Klötting, 2006; Wada, 2008). Vaspin tümör nekrosiz faktör- α (tnf- α); leptin ve resistin tarafından baskılandığı ifade edilmiştir (Rabe ve ark., 2008). Visfatin nikotinamid fosforibozil transferaz ve pre-B-cell colony-enhancing factor-1 (PBEF-1) olarak bilinir. Farklı fonksiyonları olan ve farklı hücrelerden sentezlenen bir adipokindir. Lenfositler, monositler, nötrofiller, hepatositler, adipositler ve pönomositler visfatinin başlıca kaynağıdır. Akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda visfatin seviyesinin yüksek olduğu ifade edilmiştir (Luk ve ark., 2008; Moschen, 2007).

Chemerin koagülasyon ve inflamatuvar bir protein olan serin proteazlar tarafından parçalanarak c-terminaller aracılığıyla aktifleşir ve prochemerin inaktif form olarak sentezlenen proteindir (Zabel ve ark., 2005). Chemerin'in kodonunu taşıyan mRNA insanlarda akciğer, karaciğer ve beyaz adipoz dokuda sentezlenir. Chemerin reseptörünün büyük çoğunluğu immün hücreler ve adipoz dokuda sentezlenir (Bozaoglu ve ark., 2007). Chemerin adipositlerin farklılaşması ve olgunlaşması için parakrin/otokrin sinyallerle ilişkili olduğu bulunmuştur. Chemerin adipositlerde glukoz alımını düzenler ve lipolizi hızlandırır (Leslie ve Meldrum, 2008; Takahasi ve ark., 2008).

Yeni bir biyomarker olan İL-18, İL-1 ailesinden olup proinflamatuvar bir sitokindir. İnaktif öncül molekül olarak sentezlenen prointerlökin-18, intrasellüler sistein proteaz veya kaspaz-1 enzimi aracılığıyla aktif forma dönüşür. Bu enzim İL-

1 β 'nin aktif formuna dönüştürülmesi işlemini de meydana getirir. Başlangıçta interferon gama (ifn- γ) indükleyici faktör olarak adlandırılan İL-18, ifn- γ 'nin güçlü bir uyarıcısı olup, konak savunmasında da önemli bir etkiye sahiptir. İL-18 bu nedenle de pek çok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (Meral ve ark., 2011).

Yaptığımız literatür taramalarında söz konusu olan biyomarkerler ile epilepsi hastalığı ile ilişkili sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Meral ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; valporik asitle tedavi gören pediatrik epilepsi hastalarında vaspin ve visfatin düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. (Meral ve ark., 2011). Bu çalışmamızda vaspin, visfatin, chemerin ve İL-18 biyomarkırlarının kan serumundaki seviyelerinin epilepsi hastalığıyla olan ilişkisini ve epilepsi hastalığının fizyopatolojisindeki etkilerini değerlendirmeye çalışacağız.

1.2. Tarihçe

Epilepsi bilinen en eski hastalıklardan biridir. “Epilepsia” Yunanca” atak” anlamına gelmektedir. Epilepsi gibi basit müdahalelerle ortadan kaldırılamayan hastalıklar insanlık tarihi boyunca doğaüstü etkilere bağlanmış kutsal rahatsızlık olarak görülmüş ya da şeytani bir işaret gözüyle bakılmıştır (Fisher ve ark., 2005). Yirmi beşinci yüzyıl öncesinde Hipokrat bu hastalığın altında yatan nedenin bulunduğunu öne sürmüştür. Lolock 1857 yılında tekrarlayan epileptik nöbetler için potasyum bromür kullanmıştır. Epilepsinin bilimsel olarak en kapsamlı tanı ve tedavisi 20. yy. da yapılabilmektedir (Fisher ve ark., 2005).

1.3. Genel Bakış

İlk olarak 1870 yılında nörolog John Hughlings Jackson tarafından epilepsinin gri cevherin akut ve yerel boşalması olarak tanımlanmış ve epileptik nöbetlerin beyin korteksinde ortaya çıktığını ve elektriksel boşalmaların medulla oblongata da olmadığını ileri sürmüştür. Ancak nörolog Jackson orjinal epilepsi ile epileptikform nöbetler arasında temel bir fark olmadığını dikkat çekmiştir (Nordli ve ark., 1999).

Ateşe bağılı ortaya çıkan nöbetlerde (konvülsiyon); sinir hücrelerinde meydana gelen kontrolsüz ve aşırı elektriksel aktivite sonucu oluşan ve istemsiz olarak otonom, motor, duyu veya psikolojik bulguların ortaya çıktığı tablodur (Vitaliti ve ark., 2019). Epilepsi dünya üzerinde neredeyse 70 milyon kişiyi etkileyen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda hastalığın oluşum mekanizmalarının ve hastalığın seyrini etkileyen faktörlerin anlaşılmasıyla önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu gelişmelerle hastalığın tanı ve tedavisi gözden geçirilmiş ve tedavisi hız kazanmıştır (Nolan ve ark., 2004).

1.4. Epidemiyoloji

Epilepsi tanılı hastaların % 25'i on beş yaş ve altı çocuklardan oluşmaktadır. Her yıl yaklaşık olarak üç buçuk milyon kişiye epilepsi tanısı konur (Fiest ve ark., 2017). Ülkemizde son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar tüm yaş gruplarında epilepsi prevalansının binde 10,2 olduğu, 0-17 yaş aralığında ise epilepsi sıklığının % 0,5-0,7 arasında olduğu gözlenmiştir (Karaağac ve ark., 1999; Serdaroğlu, 1997).

Erişkinlerde ise epileptik nöbetler daha yaygındır. Yaşlı hasta tanımlaması 60 ya da 65 üstü olarak tanımlanmaktadır. Yaşlılık döneminde ortaya çıkan epileptik nöbetler daha çok yaşa bağılı gelişen nöbetlerdir ve çoğunlukla fokal ya da fokal sekonder jeneralize nöbetler şeklindedir. Epileptik nöbetler yaşlılık döneminde serebrovasküler hastalıklar ve demansdan sonra 3. sırada yer almaktadır. Yaşlılıkta ortaya çıkan epileptik nöbetlerin en sık nedeni ise serebrovasküler hastalıklardır. (Epilepsi Rehberi Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu, 2017).

1.5. Etiyoloji

Epilepsilerin etiyojik sınıflandırılması genellikle; idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik şeklindedir. İdiyopatik ya da primer epilepsi; santral sinir sistemi patolojisi bulunmayan ve genellikle kalıtsal yatkınlığı bulunan kişilerde görülen epilepsi çeşididir. Semptomatik ya da sekonder epilepside ise genellikle altta yatan patolojik bir durum mevcuttur (Singh ve ark., 2016). Tüm yaş gruplarına bakıldığı

zaman ise etiyolojik dağılım idiyopatik ve/veya kriptojenik % 65,5, vasküler % 10,9, konjenital % 8, travma % 5,5, neoplastik % 4,1, dejeneratif % 3,5, enfeksiyon % 2,5 şeklindedir (Tharp, 1987).

1.6. Patofizyolojisi

Merkezi sinir sistemi (MSS) içerisinde uyarıcı ve inhibitör nörotransmitterler belirli bir denge ve uyum içerisinde çalışmaktadır. İyon kanallarında meydana gelen bazı değişiklikler durdurucu (inhibitör) ve kolaylaştırıcı (eksitator) nörotransmisyonun etkinliğinde değişikliklere yol açmaktadır. Konvulsiyon durumunda kolaylaştırıcı nörotransmisyonda artışa neden olurken inhibitör nörotransmisyonunda fonksiyon kaybına neden olur. γ -aminobütirik asit (GABA) serebral korteksin birincil inhibitör nörotransmitteridir. GABA-A ve GABA-B reseptörleri aracılığı ile etkinlik göstermektedir (Dibbens ve ark., 2009; Kang ve ark., 2009). GABA-A reseptörleri hücre içerisine doğru olan klor etkinliğini artırarak nöronu hiperpolarize eden ve hızlı bir inhibe edici etkiye sahip ligand kaplı iyon kanallarıdır. GABA-A reseptör kompleksi ise GABA, barbitüratlar, nörosteroidler ve benzodiazepinler için bağlayıcı bölgeler içeren bir pentamerik heterooligomerdır (Tharp, 1987). GABA-B reseptörleri için ise potasyum iletkenliğini arttırarak nöronu hiperpolarize eden G proteinlerine bağlı reseptörlerdir (Wallace, 2002). GABA-B reseptörleri genellikle kalsiyum girişlerini azaltıcı ve yavaş inhibe edici etkilere sahiptirler. GABA-B reseptörler hem uyarıcı hem de inhibe edici akson terminallerinde yer alırlar. Reseptörlerin aktivasyonu ise nörotransmitter salınımindaki düşüşlerle yakından ilişkilidir. Bu nedenle; bazı durumlarda baklofen gibi GABA-B agonisti ilaçlar, antiepileptik etki gösterebilir (Meral ve ark., 2016).

Sekonder epilepsi sendromlarında glutamaterjik sistemin temel taşlarından biridir. Glutamaterjik sinaptik iletimin bozulmasından kökenlenen çok sayıda epilepsi türlerinin var olduğu düşünülmektedir (Alexander ve ark., 2006). Glutamat; MSS'de yer alan en önemli kolaylaştırıcı nörotransmitterlerden biridir (Moldrich ve ark., 2003). Yapılan araştırmalar neticesinde çok sayıda farklı kökenlerden türeyen epileptik sendromların bulunmasıyla birlikte epilepsinin fizyopatolojisinin oldukça

karmaşık olduğu ve epilepsiye neden olabilecek genetik mutasyonların hala tam olarak aydınlatılamadığı kanısına varılmıştır (Weber ve ark., 2008).

Epilepsinin nasıl ortaya çıktığı hangi koşullarda nöbetlerin tetiklendiği ve tetiklenen bu nöbetlerin merkezi sinir sisteminin hangi yapılarını etkilediği ve bu etkilerin ne derece olduğu ve gelişen nöbetlerin engellenmesinde en etkili tedavi ve ilaçların nasıl olması gerektiği gibi sorular hala kesin bir şekilde cevaplanamamaktadır. Dolayısıyla; moleküler genetik, hücresel fizyoloji, görüntüleme teknikleri ve farmakogenetiğinde içinde yer aldığı çalışmalarla yeni hedef moleküller keşfedilebilir ve epilepsi tüm yönleriyle aydınlatılabilir. Tüm bu gelişmeler yardımıyla teşhis ve tedavide yeni yaklaşımların ortaya konması epilepsi hastalarının yaşam kalitesinin arttırılmasında katkıda bulunacaktır (Weber ve ark., 2008).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Epilepsi Sınıflandırılması

Epilepsi etiyolojisi, hastalığın görülmesi ve prognozunda temel belirleyicidir. Epilepsi sınıflandırılmasının doğru ve sistematik bir şekilde yapılması için ilk olarak nöbet tipinin belirlenmesi gerekmektedir (Shorvon, 2011). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy, ILAE) 1981 yılında yaptığı çalışmalarda epilepsi nöbet tiplerini parsiyel ve jeneralize olmak üzere ikiye ayırmıştır. Bu sınıflama öncelikle epileptik spazm gibi fokal bir noktadan kökenlenen fakat jeneralize olarak gözüken nöbet tiplerini sınıflayamamaktaydı. ILAE yeni yapılan çalışmalarda nöbet tiplerini güncelleyerek üç grup altında incelemiştir. Bunlar fokal, jeneralize ve bilinmeyen nöbetler olarak üç grup altında toplanmıştır. Her iki sınıflama kendi aralarında farklılıklar barındırmaktadır.

Tablo 2.1: ILAE' ye göre epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması (2010-2017)

1. Yenidoğan dönemi
a) Kendini sınırlayan (benign) yenidoğan nöbetleri b) Kendini sınırlayan (benign) ailesel yenidoğan epilepsisi c) Erken miyoklonik ensefalopati d) Ohtahara sendromu
2. İnfantil dönem
a) Gezici fokal nöbetler ile seyreden infantil epilepsi b) West sendromu c) İnfantil miyoklonik epilepsi d) Kendini sınırlayan (benign) infantil epilepsi e) Kendini sınırlayan (benign) ailesel infantil epilepsi f) Dravet sendromu g) İlerleyici olmayan hastalıklar ile ilişkili miyoklonik ensefalopati
3. Çocukluk dönemi
a) Febril nöbet artı (FN+) sendromları (infantil dönemde başlayabilir) b) Panayiotopoulos sendromu c) Miyoklonik-atonik nöbetli epilepsi d) Santrotemporal dikenli çocukluk çağı epilepsisi e) Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi f) Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi (Gastaut tipi) g) Miyoklonik absanslı epilepsi h) Lennox-Gastaut sendromu i) Uykuda devamlı diken ve dalga (CSWS) ile seyreden epileptik ensefalopati [†] j) Landau-Kleffner sendromu (LKS) k) Çocukluk çağı absans epilepsisi l) Göz kapağı miyoklonili absans epilepsisi m) Fotosensitif oksipital lob epilepsisi

Tablo 2.1: (Devam) ILAE' ye göre epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması

4. Ergen-erişkin dönem
a) Juvenil absans epilepsisi b) Juvenil miyoklonik epilepsi c) Sadece jeneralize tonik-klonik nöbetler ile giden epilepsi d) Otozomal dominant işitsel özellikli epilepsi e) Diğer ailesel temporal lob epilepsileri
Özel sendromlar
1) Hipokampal skleroz ile birlikte mezyal temporal lob epilepsisi 2) Rasmussen sendromu 3) Hipotalamik hamartom ile ilişkili jelastik nöbetler 4) Hemikonvülsiyon-hemipleji sendromu 5) Yapısal ve metabolik bir durumun varlığında veya yokluğunda herhangi bir kategoride sınıflanmayan epilepsiler
Yapısal-metabolik nedenler ile ilişkili epilepsiler
1) Kortikal gelişimsel malformasyonlar 2) Nörokütane sendromlar 3) Tümör 4) Enfeksiyon 5) Travma 6) Anjioma 7) Perinatal olaylar 8) İnme
Nedeni bilinmeyen epilepsi
Epileptik nöbet ile seyreden durumlar
1) Benign neonatal nöbetler 2) Febril nöbetler

Kaynak: Fisher ve ark., 2017.

2.1.1. Fokal nöbetler

Genellikle subkortikal yapılardan ve beyindeki korteksten kökenlenen ancak hemisferle sınırlandırılmış nöbetleri tanımlamak için kullanılmaktadır (Camfield ve ark., 2012). Basit fokal nöbetler bilinç kaybının gerçekleşmediği, karmaşık fokal nöbetler ise genellikle bilinç kaybının olduğu nöbetlerdir. Basit fokal nöbetler bazı durumlarda diğer nöbet cinsi içerisine dâhil edilmektedir ve ancak her iki nöbet türü de sekonder jeneralize nöbet olarak yayılım gösterebilmektedir. Her iki nöbet tipinde kökenlendiği yer, (temporal, oksipital, parietal ve frantonal lob) klinik ve EEG bulguları olarak birbirinden farklılık gösterebilir (Berg ve ark., 2010).

Tablo 2.2: Epileptik nöbetlerin uluslararası (ILAE) sınıflaması 2017

I. Parsiyel (Fokal) Nöbetler
<ul style="list-style-type: none">• Farkındalık korunmuş• Farkındalık bozulmuş I. Motor semptomlar <ul style="list-style-type: none">• Otomatizmalar• Atonik• Klonik• Epileptik spazmlar• Hiperkinetik• Miyoklonik• Tonik II. Nonmotor semptomlar <ul style="list-style-type: none">• Otonom• Duraklama• Kognitif• Emosyonel• Duysal
II. Jeneralize Nöbetler (Konvülsif veya Nonkonvülsif)
I. Motor semptomlar <ul style="list-style-type: none">• Tonik-klonik• Klonik• Tonik• Miyoklonik• Miyoklonik-tonik-klonik• Miyoklonik-atanik• Epileptik spazmlar II. Nonmotor semptomlar (Absans) <ul style="list-style-type: none">• Tipik• Atipik• Miyoklonik• Göz kapağı miyoklonisi
III. Belirlenemeyen nöbetler
I. Motor semptom <ul style="list-style-type: none">• Tonik-klonik• Epileptik spazmlar II. Nonmotor semptomlar (Absans) <ul style="list-style-type: none">• Duraklama
IV. Sınıflandırılmayan nöbetler

2.1.2. Jeneralize nöbetler

Epileptik nöbetlerin bu tipinde elektriksel aktivite başlangıcından itibaren eş zamanlı olarak hemisferin neredeyse tüm bölgeleri etkilenir ya da parsiyel nöbetlerde olduğu gibi sınırlı alanlarda başlayarak tüm hemisfere yayılım gösterebilir (Berg ve ark., 2010).

2.1.3. Epilepsi tanısı

Epilepsi tanısı koymak için yirmi dört saatten uzun sürede iki veya daha fazla sayıda tetiklenmemiş nöbet geçirme sonrası konulabilmektedir (Johnston ve ark., 2019). Eş zamanlı hastalıklar, ateş veya akut MSS hasarı ile ilişkili olmayan nöbetler literatürde tetiklenmiş olmayan nöbetler olarak kabul edilir. MSS'nin hasar görmesi veya toksik maddelerden hasar görmesinden hemen sonra gelişen ve tekrarlayan nöbetler ise epilepsi olarak değerlendirilmez. İlk tetiklenmemiş nöbet sonrası konvulsiyonun tekrarlama riski neredeyse % 50 iken ikinci nöbet sonrası bu oran neredeyse % 80'lere çıkar (Camfield ve ark., 2012). Epilepsi; MSS'nin konvulsiyon oluşturmaya olan yatkınlığının bilişsel, sosyal ve psikolojik sonuçları ile birlikte değerlendirilen klinik bir tablodur (Fisher ve ark., 2005).

Epilepsi tanısı koymak için öncelikli olarak doğru ve detaylı bir hasta öyküsü ile başlar. Nöbet öyküsü olan hastaların değerlendirilmesinde ilk olarak olayın senkop, tik, migren, uyku apnesi veya davranışsal (psikolojik) olaylar gibi nöbetleri taklit eden olaylardan ayırt edilmesi ve gerçek bir nöbet olup olmadığının doğrulanması gerekmektedir. Ailenin nöbetleri kayıt altına alması ve Elektroensefalografi (EEG) yöntemi, nöbet tanımlamasında ve epileptik olmayan nöbetleri ayırt etmeye katkı sağlayabilir (Tolaymat ve ark., 2015).

2.2. Tanımlar

2.2.1. Vaspin

Vaspin (Visseral adipoz tissue-derived serpin) lipid ve glukoz metabolizmalarında düzenleyici rol oynayan önemli bir adipositokindir (Li ve ark. 2008) Vaspin yakın zamanda tanımlanmış olan ve serin proteaz ailesinin üyesidir. Yapılan çalışmalarda da vaspinin obezite ve insülin direnci gibi bazı metabolik hastalıklarda önemli rollerinin olduğu kanıtlanmıştır (Hida ve ark., 2005). Vaspin esas olarak yağ hücresini etkilemektedir. Yağ dokusu kaynaklı faktörlerden vaspinin visseral yağlanma ile ateroskleroz arasındaki ilişki de önemli faktörlerden olacağı düşünülmektedir (Hida ve ark., 2005).

2.2.2. Visfatin

Visfatin 2004 yılında Fukuhara ve arkadaşları (Fukuhara ve ark., 2005) tarafından keşfedilmiş olup adiponektin ailesine yeni katılmıştır. 52 kilodalton ağırlığında ve 491 aminoasit tarafından kodlanmaktadır. Visseral dokulardan salgılanmaktadır. Visfatin ayrıca adipoz dokular dışında kemik iliği, karaciğer ve iskelet kaslarından da sentezlenebilmektedir. Visfatin ilk olarak Pre-B koloni arttırıcı faktör olarak bilinmiştir. Visfatin predipositlerin olgun adipositlere dönüşümü sırasında belirgin bir artış gösterir. Adipositler trigliserid birikimini ve glikozdan trigliserid yapımını arttırıcı etki gösterir (Curat ve ark., 2006; Fukuhara ve ark., 2005). Serum visfatin düzeyleri vücut yağ bileşimi ve dağılımına paralel olarak değişkenlik göstermektedir (Fukuhara ve ark., 2005).

Visfatinin önemli bir diğer özelliği ise inflamatuvar belirteç olarak da dikkat çekmektedir. Akut ya da kronik inflamasyonda serum seviyelerinde artışlar izlenmiştir. İnflamasyon sürecinde üretimini arttırarak, İL-1, TNF- α , İL-6 ve İL-10 gibi sitokinlerin salınımını arttırmaktadır (Moschen ve ark., 2007).

Visfatin vücutta insülin benzeri etkisi olan bir proteindir. Visfatin insülin direncini azaltıcı bir etkinlik gösterir. İnsülin reseptörüne insülinin bağlandığı yerden başka bir bölgeye bağlanarak işlev gösterir (Fukuhara ve ark., 2005; Guzik ve ark., 2006). Vücutta visfatin salınımı glukoz homostazisini etkileyen hormon ve sitokinler tarafından düzenlenmektedir (Kralisch ve ark., 2005).

2.2.3. Chemerin

Chemerin; yapılan yeni çalışmalarla keşfedilmiş olup kemokin reseptörü-1 (CMK-LR1, ChemR23 veya GPCR-DEZ) olarak da bilinen chemerin reseptörünün (ChemerinR) ligandıdır. İnsan ve kemirgenlerin adipositlerinde yüksek oranda eksprese edildiği keşfedilmiş bir adipokindir. Yağ dokusunun chemerin sinyali için bir kaynak ve hedef olduğu düşünülmektedir (Booth ve ark., 2015; Roh ve ark., 2007).

Chemerin, 163 aminoasit uzunluğunda olan ve ilkin prochemerin adı verilen inaktif öncü bir madde olarak salgılanmaktadır ve daha sonra pre-prochemerin şeklinde sentezlenen bir kemotraktandır. Prochemerin, C terminalinin bölünmesi ile aktive olmakla birlikte terminal aminoasitten yoksun farklı izoformlarını oluşturmaktadır (Dupont ve ark., 2015; Rourke ve ark., 2007). C-terminalinin işlenmesi yoluyla chemerin aktivitesini modüle eden tüm proteazlar, proteinin bu bölümünün chemerin biyoaktivitesi için büyük önem arz etmektedir. Chemerin molekülünün biyoaktivitesini ve biyolojik faaliyetlerini tam olarak anlamak için chemerin izoform oluşturması gerekmektedir (Rourke ve ark., 2007). Elastaz, katepsin G, triptaz gibi bazı proteazlar prochemerini birden fazla bölünme ile chemerin uzunluğa ve biyolojik aktiviteye göre farklı biyoaktif izoformlarına dönüştürmektedirler (De Henau ve ark., 2016; Rourke ve ark., 2007).

Hücrede gerekli etkinliği gösterebilmesi için chemerin, transmembran G proteinine bağlı reseptörlere bağlanması gerekmektedir. Chemerin; karaciğer, plasenta ve beyaz yağ dokuda yüksek seviyelerde; akciğer, kahverengi yağ dokusu, kalp, yumurtalık, böbrek, iskelet kası ve pankreas gibi pek çok farklı dokularda ise daha düşük seviyelerde sentez edilmektedir (De Henau ve ark., 2016).

Adipoz dokudan üretilen chemerinin hem otokrin hem de parakrin etkileri bilinmektedir. Chemerinin otokrin cevabı; genellikle lipoliz, glukoz alımı ve lipostatik sinyalizasyonu düzenleyen metabolik yollarla ilişkilidir. Parakrin cevabı ise; obezite gibi kronik düşük dereceli inflamasyon boyunca aktif olmasıdır (Booth ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda chemerin ve reseptörlerinin cilt ve yağ dokusunda adipogenez, osteoklastogenesis, anjiogenezis ve inflamasyon süreçlerinde rol oynadığını göstermiştir (Mattern ve ark., 2014). Chemerin ve ChemerinR'nin adipogenez ve adiposit gelişimini etkilediği moleküler mekanizma ve sinyal yolları tam olarak bilinmemektedir (Roh ve ark., 2007).

2.2.4. Albumin

Albumin karaciğerde sentezlenen 585 aminoasitten oluşan ve birçok farklı işlevi bulunan bir proteindir. Kanda en bol bulunan protein olup yarı ömrü yaklaşık

20 gündür (Chawla ve ark., 2006). Kanda ilaçlar başta olmak üzere bilirubin, hormon, yağ asitleri, katyonlar ve diğer ligantları kovalent olarak bağlayan bir moleküldür (Gaze, 2009). Aynı zamanda dolaşımında iç ve dış kaynaklı toksik maddeler için taşıyıcı ajandır. Albumin sahip olduğu nitelikleri sayesinde en önemli damar içi proteindir. Yüksek konsantrasyonda bulunması ve küçük boyutlarda olması normal plazma onkotik basıncın neredeyse % 75'ini oluşturmaktadır. Bu fonksiyonu dışında taşıyıcı, tamponlayıcı ve serbest radikal temizleyicisi gibi pek çok önemli özelliklere sahiptir (Lee ve ark., 2014).

Sitokinlerin neden olduğu akut faz yanıtta plazmanın albumin haricindeki proteinlerinde artış olurken albümin değeri ya aynı kalır ya da azalır. Aynı zamanda albümin damar içi serbest oksijen bağlayıcılardan en önde gelen proteindir. Serbest bakır iyonunu bağlayarak reaktif oksijen radikallerinin artmasının önüne geçer (Margarson ve ark., 1997).

2.2.5. Kolesterol

Hayvansal kaynaklı besinlerde bulunan ve bu besinlerin tüketilmesi ile vücuda alınan kolesterol, aynı zamanda vücutta da karaciğer başta olmak üzere ince bağırsak, böbrek üstü bezleri, üreme organları gibi pek çok dokuda sentezlenir. Beyin ise kolesterol bakımından en zengin organdır. Beyinde çok sayıda lipoprotein reseptörü ve apolipoprotein eksprese edilir. Kolesterol, ana beyin hücreleri arasında sıkıca düzenlenir ve normal beyin gelişimi için gereklidir (Orth ve ark., 2012). Tüm vücut hücrelerinde bulunan ve hücre zarının temel bileşenleri arasında yer alan kolesterolün vücutta pek çok işlevi vardır. Kolesterol, birçok omurgalı hücrelerinin zarlarında önemli bir yapısal bileşendir. Kolesterolün biyofiziksel özellikleri ve kolesterol metabolizmasının enzimolojisi, hücrelerin kolesterolü nasıl ele aldıklarını ve birbirleriyle kolesterolü nasıl değiştirdiklerini temel alır. Sıkıca kontrol edilen ancak sadece kısmen karakterize edilen hücresel sinyalleşme ve lipid transfer sistemleri ağı, bu lipidin, organel membranların içinde ve arasında fonksiyonel bölümlenmesini düzenler. Bu büyük ölçüde tüm vücut seviyesindeki dokular arasındaki kolesterol değişimini belirler (Ikonen, 2008). Ayrıca beyindeki kolesterol

metabolizmasındaki bozukluklar; Smith-Lemli- Opitz sendromu, Niemann-Pick tip C hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi yapısal ve fonksiyonel merkezi sinir sistemi hastalıklarına yol açmaktadır (Orth ve ark., 2012).

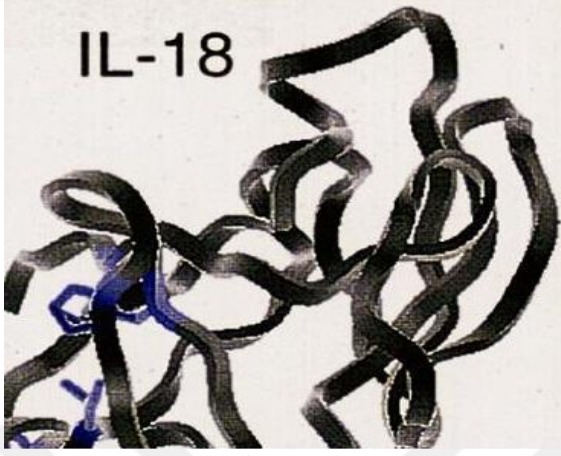
2.2.6. HDL

HDL, apolipoproteinler ve lipidlerden oluşan endojen, nano boyutlu bir partiküldür. Doğal olarak bu partiküller, lipid bileşimlerine, protein yüklerine ve olgunlaşma derecelerine bağlı olarak şekil, boyut, yoğunluk ve yük bakımından farklılık gösterir. HDL'nin ana protein bileşeni olan apolipoprotein AI (ApoA-I), başlangıçta karaciğerde sentezlenir ve daha sonra dolaşıma salgılanır (Kontush ve ark., 2015).

2.2.7. İnterlökin -18

İnterlökin-18 Th1 hücre farklılaşmasında ve inflamasyon için güçlü bir sitokin olup (Akira ve ark., 2000) 15 aminoasit kalıntısı içeren ve 192 aminoasitten oluşan pro-İL-18 olarak üretilmektedir (Wojdasiewicz ve ark., 2014). Aktifleşmiş makrofaj ve monositlerden salgılanmakta olan İL-18 otoimmün, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynayan doğal ve edinilmiş immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rolü olan pleiotropik sitokinidir (Kretowski ve ark., 2002). İL-18 başlangıçta ifn- γ sentezlenmesini uyarabilme yeteneğinde olup ifn- γ indükleyici faktör olarak adlandırılmıştır (Okamura ve ark., 1995). İL-18 geni farelerde 9. Kromozomda, insan kromozomunda ise 11.kromozomda yer almaktadır (Nolan ve ark., 1998). 11. kromozomun 11q22.2-2-q22.3 üzerinde konumlanmış olup 6 ekson ve 5 intron bölgesinden oluşmuştur (Mallat, 2001).

Şekil 2.1: İL-18'in yapısı



Kaynak: Soo-Hyun Kim ve ark., 2010.

İL-18, T yardımcı hücreleri tarafından İL-12 yardımıyla inf- γ üretiminde yardımcı uyarıcı faktör olarak iş görür ve çoğu periferik CD4+T (T yardımcı hücreleri, monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir glikoproteindir) hücre reseptör İL-18R α 'yı ifade etmektedir (Lippitz ve ark., 2013). İL-18 inf- γ üretiminde uyarıcı faktör olması, doğal öldürücü (Natural Killer) hücreler sitotoksitesinin artırılması ve Th1 hücre farklılaşması gibi İL-12 ile aynı biyolojik özellikleri paylaşmaktadır (Lippitz ve ark., 2013). İnsanlarda İL-18'in dört izoform bağlanma şekli bulunmaktadır (Nakamura ve ark., 2016). İL-18, İL-1 β gibi, tipik bir sinyal peptidinden yoksun olduğundan öncü bir formda sentezlenir ve pro-İL-18, hücre içi sistein proteinaz İL-1 β dönüştürücü enzim (ICE) tarafından olgun ve biyoaktif İL-18'e işlenir (Gu ve ark., 1997). İL-18, osteoblastlar tarafından sentezlenmektedir ve T hücreleri üzerine doğrudan etki eder ve GM-CSF (granülosit / makrofaj-koloni uyarıcı faktör) osteoklast öncüllerine etki eder ve osteoklast benzeri çok çekirdekli hücre oluşumunu engeller (Horwood ve ark., 1198). İL-18 sinyaline özellikli primer ve yardımcı reseptörleri sırasıyla İL-18R α ve İL-18R β 'ye sahiptir (Krumm ve ark., 2014).

İL-18 düzeyleri birçok farklı hastalıklarda artmıştır, bazı vakalarda hastalığın patolojik nedenlerinden biri olarak görülmüştür (Bossu ve ark., 2003). İL-18, İL-18 reseptör protein ve İL-18BP (İL-18 bağlayıcı protein), çok benzer yapıdadırlar fakat

her ikisinin de dizisi birbirinden oldukça farklıdır ve nihayetinde farklı bir gen tarafından kodlanmıştır (Subramaniam ve ark., 2004). İL-1818, İL-1F ailesinin yeni temsilcisidir (Dinarelo, 2013). İL-18'in etkisi, İL-1R'ye yapısal ve fonksiyonel benzerlik gösteren İL-18R α reseptörü ile gerçekleşir. İL-18'in etkin sinyal iletiminde sadece İL-18R α değil aynı zamanda İL-18R β fonksiyon görür (Born ve ark., 1998). Biyoaktif İL-18, hücre proliferasyonunu ve Fas ligandı ekspresyonunu arttırmak gibi sistemin savunucu etkilere sahiptir (Furuya ve ark., 2002).

İL-18'in pleotropik etkileri, özellikle ifn- γ 'nın indüklenmesi, istilacı patojenlere karşı bağışıklık için gereklidir aynı zamanda İL-18'in uygunsuz üretilmesi potansiyel olarak inflamasyona yol açabilir (Sedimbi ve ark., 2013).

2.2.8. Globulin

Kan plazmasında α -1 ve α -2 olarak sınıflandırılan iki adet α -globulin bulunmaktadır. En önemli globulinler ise HDL'dir. En önemli globülinlerden olan haptoglobulin, seruloplazmin, protrombin ve glikoproteinlerdir (Pamuk, 2000).

2.2.9. Trigliserid

Trigliseritler (TG) 1 gliserol ve esterleşmiş 3 adet yağ asidinden oluşurlar. TG'ler genellikle adipoz doku ve karaciğer hücrelerindeki endoplazmik retikulumun sitoplazmik yüzeyinden sentezlenmektedirler ve yağ asitlerinin depolanmasında aktif rol oynarlar. TG'ler adipoz dokularda lipit damlaları şeklinde depolanmaktadır. Vücutta sıvı ortamlar dışında da bulunabilmeleri ve yüksek karbon bulundurmaları bakımından TG'ler enerji depolanmasının en avantajlı formudur. Ayrıca TG'ler adipoz dokularda enerji kaynağı olarak depolanmalarının yanı sıra kas ve diğer dokularda da enerji olarak kullanılırlar. (Çetinkalp, 2016).

2.2.10. Total protein

Proteinler; kan plazmasındaki çözülmüş katı maddelerin büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Total plazma proteininin 3,5-5,3 gr/dl kadarını serum albumin, 2,5-3,2 gr/dl kadarını da globülinlerden meydana gelmektedir. Kan plazmasında çeşitli

yöntemler kullanılarak 300 farklı proteinin varlığı gösterilmiştir. Bu proteinlerden bazıları sadece fizyolojik veya patolojik durumlarda plazmada bulunurlar. İntrasellüler sıvılarda normalde bulunan bazı çözünen proteinler, hücre hasarı meydana geldiğinde hücre dışı ve damar içi sıvılara geçebilirler.

Plazma proteinlerinin birçok fonksiyonu bilinmektedir:

- Kanın ozmotik ve onkotik basıncını sağlamaya katkı,
- Plazmada bulunan birçok maddeyi ilgili yerlere taşıma,
- Plazma suyunu damar yatağı içinde tutma,
- Kan viskozitesine etki,
- Asit-baz dengesini sürdürmeye katkı,
- Kanın süspansiyon stabilitesinin sürdürülmesi,
- Dokuların protein ihtiyacını karşılama,
- Organizmayı enfeksiyon ve zararlı maddelere karşı koruma (Altınışık, 2008).

3. MATERYAL ve METOT

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında yapıldı. Çalışmamız Dicle Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onay alınarak yapıldı. Çalışma iki uzman nörolog tarafından değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların nöbet tiplendirilmesi uluslararası Epilepsi ile savaş deneğinin 2017 (Fisher ve ark., 2017) yılındaki kriterlerine göre sınıflandırıldı. Hastaların manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve elektroensefalografi (EEG) çekildi. Psikojenik nöbet geçiren hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Status epileptikus olan hastalardan kan alınmadı. Çalışmaya alınan denekler üç gruba ayrıldı. Bunlar; Grup I: Epilepsi tanısı alan ve henüz tedaviye başlamayan hastalar (n=30). Bu gruptaki hastalardan en son epileptik nöbetten 72 saat sonra kan alındı. Grup II: Bu gruptaki hastalar monoterapi olarak en az bir yıl topiramate kullanan 30 epilepsi hastası çalışmaya dâhil edildi. Grup III: Kontrol grubu (n=30) ;herhangi bir ilaç kullanmayan sağlıklı kişilerden seçildi. Hastaları epileptik nöbet tiplerine göre jeneralize ve partial olmak üzere ikiye ayırdık. Her üç gruptaki bireylerin de hipertansiyon, akut ve kronik enfeksiyon, morbid obez, diabetes mellitus, otoimmün hastalık, ateş, travmatik beyin hasarı, psikiyatrik hastalıklar, body mass indeks (BMI) > 25 gibi durumlar çalışmamızın dışlama kriterleri olarak belirlendi. Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubundaki gönüllülere bilgilendirme formu imzalatıldı.

3.1. Vaspin, Visfatin, Chemerin ve İL-18 Ölçüm Yöntemi

Hasta ve kontrol grubundan alınan venöz kan örnekleri biyokimya tüpüne alındı. Venöz kan 5000 rpmde 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Bu serum örnekleri eppendorf tüplere aktararak çalışma gününe kadar -80 derecede muhafaza edildi. Elde edilen serumda vaspin, visfatin, chemerin ve İL-18 düzeyleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Eliza yöntemiyle tayin edildi. Serum glukoz, total protein, albumin, globulin, kolesterol ve trigliserid düzeyleri kolorimetrik yöntem ile çalışıldı (Roche Modular Autoanalyzer; Roche, Tokyo, Japan). Vaspin, visfatin, chemerin ve İL-18 (YLbiont, Kit LTD, China) seviyeleri, ELİSA kiti ile sandviç modeli çift antikor yöntemi ile çalışıldı.

3.2. Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler

1. Mikroelisa cihazı (Biotek, EL×800 Absorbans, Mikroplaka Okuyucu, USA),
2. Otoanalizör (Roche, Modüler PP Autoanalysar, Tokyo, Japan),
3. Otomatik pipet (Gilson, France),
4. Santrifüj (Nüve): N1000R 25,
5. Derin dondurucu (Sanyo, Japan),
6. Etüv (Wiseven, Korea),
7. Su banyosu (Thermo, Shandon England).

3.3. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Reaktifler

1. Human vaspin elisa kiti (YLBiont, Kit LTD, China),
2. Human visfatin elisa kiti (YLBiont, Kit LTD, China),
3. Human chemerin elisa kiti (YLBiont, Kit LTD, China),
4. Human IL-18 elisa kiti (YLBiont, Kit LTD, China),
5. Glukoz kiti (Roche, Germany),
6. Kolesterol kiti (Roche, Germany),
7. Total protein kiti (Roche, Germany),
8. Albumin kiti (Roche, Germany),
9. HDL kolesterol kiti (Roche, Germany),
10. Trigliserid kiti (Roche, Germany).

3.4. Yöntem

Serum vaspin, visfatin, chemerin ve İL-18 analizleri ELISA yöntemiyle çalışan YLBiont, marka ticari kitler kullanılarak Biotek marka mikroelisa cihazında gerçekleştirildi. ELISA yönteminin prensibi antijen antikor tepkimesine dayanmaktadır. Bu teknik; çift antikorlu sandviç tekniğine dayalı bir yöntemdir. Biotin ile işaretli monoklonal antikorlar enzimle işaretlenen Streptavidin-hrp antikorları ile immün kompleks oluşturur. Oluşan enzimatik tepkime ürünü spektrofotometrik veya spektrofluorometrik olarak ölçülmektedir.

Serum vaspin, visfatin, chemerin ve İL-18 analizleri ELISA çalışma prosedürü

- 1) Çalışmaya başlamadan önce çalışılacak olan kite ait standartlar üretici firmanın protokolüne göre hazırlandı.
- 2) Mikroelisa stripplate bulunan kuyucuklara 50 µl standart (standart kuyucuklarına antikor ve numune eklenmedi) konuldu. Test kuyucuklarının her birine numuneden 40 µl ve antikordan 10 µl pipetlendi. Daha sonra bütün kuyucuklara 50 µl Str-hrp conjugate reagent solüsyonu konuldu. Stripplate hafifçe çalkalanıp membranla kapatılarak 37 °C etüvde 60 dakika inkube edildi.
- 3) İnkubasyon işlemi bittikten sonra yıkama işlemi için daha önceden dilüe edilen wash solüsyonundan herbir kuyucuğa 350 µl pipetlendi. Stripplate hafifçe çalkalanıp ve hızlıca ters çevrilip boşaltılarak bu işlem 5 kez tekrar edildi.
- 4) Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra kuyucuklara Chromogen A ve B solüsyonlarından 50 µl sırayla pipetlendi. Pipetleme işlemi bittikten sonra stripplate membranla kapatılarak 37 °C etüvde 10 dakika inkube edildi.
- 5) 10 dakikalık inkubasyon işleminden sonra membran kaldırılarak reaksiyonu sonlandırmak için 50 µl stop solüsyonu her kuyucuğa eklendi (Stop solüsyonu eklendikten sonra mavi renk sarı renge dönüştü). Stop solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içerisinde 450 nm'de okuma işlemi gerçekleştirildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile bakıldı. Normal dağılıma uyan parametrelerde ikili gruplar Student-T testi. 3'lü gruplar One Way ANOVA ile normal dağılmayan parametrelerde ikili grupların karşılaştırılması için Mann Whitney-U ikiden fazla grubun karşılaştırılması için Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. One Way ANOVA ile bakılan parametrelerden anlamlı farklılık olanlarda post-hoc test olarak Tukey HSD ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Kruskal-Wallis Testi ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için bonferroni düzeltmesi yapılarak Mann-Whitney-U testi ile 2'li karşılaştırmalar yapıldı. Veriler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Bütün istatistik hesaplamalarda, anlamlılık düzeyi % 5 olarak alındı ve hesaplamalar SPSS (Statistical package for the social sciences) istatistik paket programında yürütüldü.

4.2. Bulgular

Kontrol grubun yaş ortalaması 21.00 (18.00-60.00) antiepileptik tedavi almayan grubun yaş ortalaması 20.50 (18.00-60.00) antiepileptik tedavi alan grubun yaş ortalaması 21.00 (18.00-60.00) olarak bulundu ve istatistiksel olarak üç grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. Cinsiyet açısından kontrol grubunda 16 (% 53.3) kadın 14 (% 46.7) erkek, antiepileptik tedavi almayan grupta 16 (% 53.3) kadın 14 (% 46.7) erkek antiepileptik tedavi alan grupta ise 15 (% 50) kadın 15 (% 50) erkekten oluştu. Her üç grupta cinsiyetler arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ($p < 0.05$) Tablo 4.1.

Çalışmamızda antiepileptik tedavi alan grupta serum visfatin düzeyleri 15.10 ng/ml (9.97-47.47) antiepileptik tedavi almayan grupta 19.35 ng/ml (12.88-68.95) ve kontrol grubunda 10.54 ng/ml (4.75-14.64) olarak bulundu. Antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum visfatin düzeylerinin kontrol grubuna göre yükseldiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0.001$) Tablo 4.2.

Antiepileptik tedavi alan grupta serum İL-18 değerleri incelendiğinde, 15.61 ng/L (11.11-44.58) antiepileptik tedavi almayan epilepsi hastalarında 16.08 ng/L (12.22-91.91) ve kontrol grubunda ise 12.23 ng/L (6.48-24.84) olarak bulundu. Anti epileptik ilaç alan ve almayan epilepsi hastalarında serum İL-18 düzeylerinin kontrol grubuna göre yükseldiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi (p=0.007) Tablo 4.2.

Serum chemerin seviyeleri açısından incelendiğinde antiepileptik tedavi alan grupta 122.93 ng/ml (70.71-771,81) antiepileptik tedavi almayan epilepsi hastalarında 133.79 ng/ml (95.46-958,67) kontrol grubunda ise 104.90 ng/ml (73.86-165,40) olarak gözlendi. Antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum chemerin düzeylerinin kontrol grubuna göre yükseldiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0.001) Tablo 4.2.

Serum vaspin değerleri açısından incelendiğinde antiepileptik ilaç tedavisi alan hastalarda 0.55 pg/ml (0.23-1.32) ilaç almayan epilepsi hastalarında 1.67 pg/ml (1.01-6.79) ve kontrol grubunda ise 0.51 pg/ml (0.16-0.96) olarak bulundu. Antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum vaspin düzeylerinin kontrol grubuna göre yükseldiği ve bu yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi (p<0.001) Tablo 4.2.

Serum glukoz değerleri açısından incelendiğinde tedavi almayan epilepsi hastalarında 75.00 mg/dL (55.00-95.00) antiepileptik tedavi alan hastalarda 78.3 mg/dL (7.17-8.67) ve kontrol grubunda ise 93.00 mg/dL (59.00-104,00) olarak bulundu. Antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum glukoz konsantrasyonunun kontrol grubuna göre azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi. (p<0.001) Tablo 4.2.

Serum kolesterol düzeyleri incelendiğinde antiepileptik tedavi alan epilepsi hastalarında 144.00 mg/dL (102.00-212.00) tedavi almayan epilepsi hastalarında 162.00 mg/dL (128.00-229.00) ve kontrol grubunda ise 149.00 mg/dL (112.00-235.00) olarak bulundu. Antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum kolesterol konsantrasyonunun kontrol grubuna göre yükseldiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. (p=0.018) Tablo 4.2.

Serum HDL kolesterol değerleri açısından incelendiğinde ilaç almayan epilepsi hastalarında 49.10 mg/dL (31.90-67.20) antiepileptik tedavi alan epilepsi hastalarında 47.80 mg/dL (24.00-64.90) ve kontrol grubunda ise 45.55 mg/dL (22.30-89.20) mg/dL olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. (p=0.0992) Tablo 4.2.

Serum trigliserid değerleri açısından değerlendirildiğinde antiepileptik tedavi alan grupta 119.00 (70.00-291,00) anti epileptik ilaç almayan grupta 117.00 (66.00-210,00) ve kontrol grubunda 95.00 (51.00-446,00) mg/dL bulundu. İlaç alan ve almayan epilepsi hastalarında serum trigliserid düzeylerinin kontrol grubuna göre değişmediği ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. (p=0.394) Tablo 4.2.

Albumin değerleri incelendiğinde antiepileptik tedavi alan hastalarda 4.84 (4.42-5.22) tedavi almayan epilepsi hastalarında 5.03 (4.62-5.29) ve kontrol grubunda ise 5.18 (4.30-5.73) mg/dL olarak bulundu. Tedavi alan epilepsi hastalarında serum albumin düzeylerinin kontrol grubu ve antiepileptik tedavi alan hastalara göre azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. (p<0.001) Tablo 4.2.

Antiepileptik tedavi alan hastalarda serum globulin değerleri incelendiğinde 2.95 mg/dL (2.754.06) tedavi almayan epilepsi hastalarında 3.14 mg/dL (2.64-3.43) ve kontrol grubunda ise 3.22 mg/dL (2.77-3.76) olarak bulundu. Tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum globülin düzeylerinin kontrol grubuna göre değişmediği ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlendi. (p=0.139) Tablo 4.2.

Antiepileptik tedavi alan hastalarda total protein değerleri incelendiğinde 7.83 mg/dL (7.17-8.67) antiepileptik tedavi almayan epilepsi hastalarında 8.02 mg/dL (7.62-8.61) ve kontrol grubunda ise 8.34 mg/dL (7.20-9.24) olarak bulundu. Antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum total protein düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. (p=0.001) Tablo 4.2.

Epileptik nöbet tiplerine göre yapılan sınıflandırmada parsiyel ve jeneralize nöbet tiplerinde serum vaspin, visfatin, chemerin ve İL-18 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05) Tablo 4.3.

Tablo 4.1: Kontrol ve hasta gruplarının karakteristik özellikleri

		Kontrol grubu (n=30)	Antiepileptik tedavi almayan epilepsi grubu (n=30)	Antiepileptik tedavi alan epilepsi grubu (n=30)	<i>p</i> değeri
Cinsiyet	Kadın	16 (% 53.3)	16 (% 53.3)	15 (% 50)	
	Erkek	14 (% 46.7)	14 (% 46.7)	15 (% 50)	
		Median (Min-Max) Mean±SD			
Yaş		21.00 (18.00-60.00) 23.46±6.94	20.50 (18.00-60.00) 27.83±13.20	21.00 (18.00-60.00) 31.23±10.71	0.093
BMI		22.00 (14-36)	22.50 (19-26)	20.50 (18-24)*	0.020
		23.20±4.77	22.23±2.06	20.90±1.51	

Veriler Ortalama±Standart sapma ve median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. $p < 0.001^*$
Hasta ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlıdır.

Tablo 4.2: Antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırılması

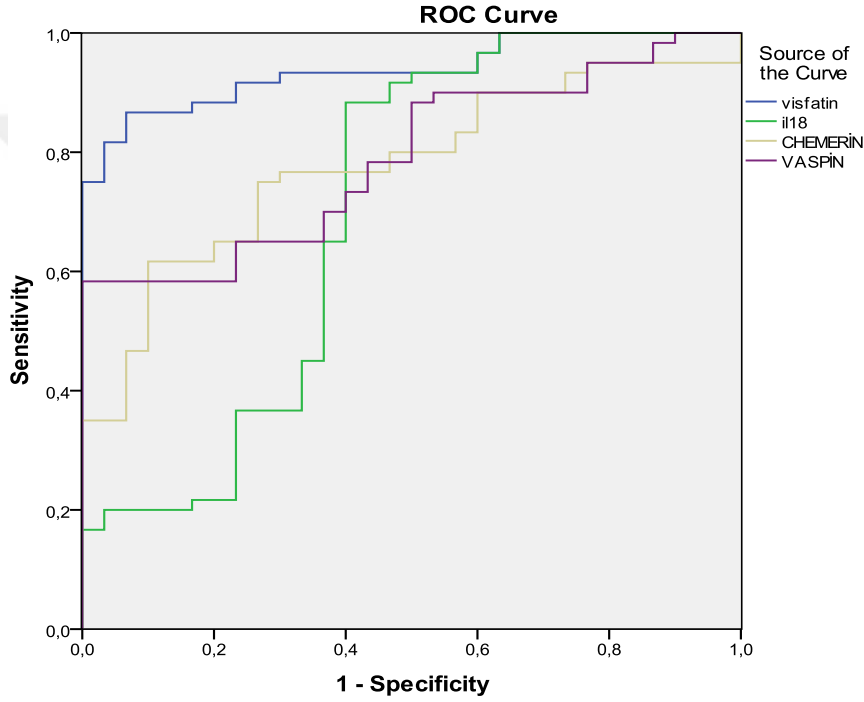
Parametreler	Kontrol grubu (n=30)	Antiepileptik tedavi almayan epilepsi grubu (n=30)	Antiepileptik tedavi alan epilepsi grubu (n=30)	<i>p</i> değeri
	Median (Min-Min) Mean±SD			
Visfatin (ng/ml)	10.54 (4.75-14.64) 10.44±2.40	19.35 (12.88-68.95)* 22.69±11.58	15.10 (9.97-47.47)* 18.07±8.292	<0.001
İL-18 (ng/L)	12.23 (6.48-24.84) 14.78±5.67	16.08 (12.22-91.91)* 21.65±16.31	15.61 (11.11-44.58)* 19.37±8.64	0.007
Chemerin(ng/ml)	104.90 (73.86-165.40) 107.23±20.00	133.79 (95.46-958.67)* 205.22±204.23	122.93 (70.71-771.81)* 248.38±233.95	<0.001
Vaspin (pg/ml)	0.5114 (0.16-0.96) 1.5449±0.23294	1.6703 (1.01-6.79)* 2.2479±1.14922	0.55 (0.23-1.32)* 0.63±0.31	<0.001
Glukoz (mg/dL)	93.00 (59.00-104.00) 88.46±12.86	75.00 (55.00-95.00)* 74.06±12.35	74.00 (51.00-108.00)* 74.43±16.16	<0.001
Kolesterol (mg/dL)	149.00 (112.00- 235.00)	162.00 (128.00-229.00) 173.26±30.91	144.00 (102.00- 212.00)*	0.018
	159.30±31.95		150.20±30.11	
HDL (mg/dL)	45.55 (22.30-89.20) 48.06±16.22	49.10 (31.90-67.20) 48.01±10.68	47.80 (24.00-64.90) 47.65±12.86	0.992
Trigliserid (mg/dL)	95.00 (51.00-446.00) 114.83±75.42	117.00 (66.00-210.00) 123.36±43.97	119.00 (70.00-291.00) 136.20±58.61	0.394
Albumin (mg/dL)	5.18 (4.30-5.73) 5.12±0.31	5.0300 (4.62-5.29) 5.00±0.18	4.84 (4.42-5.22)* 4.84±0.23	<0.001
	3,2250(2.77-3.76)	3.14(2.64-3.43)	2.95(2.754.06)	
Globulin(mg/dL)	3.23±0.26	3.10±0.23	3.10±0.34	0.139
Total protein (mg/dL)	8.34 (7.20-9.24) 8.36±0.43	8.02 (7.62-8.61) 8.11±0.35	7.8350 (7.17-8.67)* 7.9483±0.40	0.001

Veriler Ortalama±Standart sapma ve median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. $p < 0.001^*$ Hasta ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlıdır.

Tablo 4.3: Serum visfatin, IL-18, chemerin ve vaspin düzeylerinin nöbet tipleri ile ilişkisi

	Generalize n=29(48.3)	Partial n=31(51.7)	p değeri
Visfatin (ng/ml)	16.94 (9.97-68.95)	18.76 (9.97-55.67)	0.105
IL-18 (ng/L)	15.56 (11.11-91.91)	16.43 (11.11-36.21)	0.554
Chemerin(ng/ml)	129.37 (70.71-958.67)	130.40 (70.71-882.06)	0.762
Vaspin (pg/ml)	1.10 (0.24-6.79)	1.32 (0.23-3.79)	0.877

Veriler median (Minimum-Maksimum) olarak verilmiştir.



Şekil 4.1: Vaspin, visfatin, İL-18 ve chemerin biyomarkerlerinin ROC eğrisi analizi

Epilepsi hastaları ile kontrol grubu arasında yapılan ROC eğrisi analizinde visfatin molekülünün cut-off değeri 14.24 duyarlılık % 81.7 ve özgüllük % 96.7 olarak saptandı (ROC eğri altındaki alanı [AUC] 0.94 güven aralığı % 95 0.891-0.985).

İL-18 molekülünün cut-off değeri 24.21'lik duyarlılık, % 20 ve özgüllük % 96.7 olarak belirlendi. (ROC Eğri altındaki alanı [AUC] 0.70 % 95 güven Aralığı 0.572-0.832). Chemerin molekülünün cut-off değeri 163.68'lik duyarlılık % 35 ve özgüllük % 96.7 olarak belirlendi (ROC Eğri altındaki alanı [AUC] 0.77 % 95 güven aralığı, 0.682-0.873). Vaspin molekülünün cut-off değeri 0.96 duyarlılık % 58

ve özgüllük % 96.7 olarak tespit edildi (Eğri altındaki ROC alanı [AUC], 0.79 % 95 güven Aralığı, 0.699-0.881). Şekil 4.1.

Kontrol grubunda parametreler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde; kolesterol düzeyleri ile visfatin ve İL-18 arasında ileri derecede negatif korelasyon saptandı. Serum albumin ile HDL arasında ileri derecede pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.01$). Total protein ve albumin arasında ileri derecede pozitif ($p<0.01$) kolesterol arasında orta derecede negatif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$).

Serum trigliserid ile glukoz düzeyi ile ileri derecede pozitif korelasyon gösterirken serum HDL düzeyleri ile ileri derecede negatif korelasyon gözlemlendi ($p<0.01$) Tablo 4.4.

Tablo 4.4: Kontrol grubunda parametreler arasındaki korelasyon katsayıları

	BMI	Visfatin	İL-18	Chemerin	Vaspin	Albumin	Kolesterol	Glukoz	HDL	Totalprotein	Trigliserid	Globulin
BMI	1.000											
Visfatin	.044	1.000										
İL-18	.113	.531**	1.000									
Chemerin	.198	.082	-.041	1.000								
Vaspin	.171	.029	.172	.015	1.000							
Albumin	-.083	-.089	-.034	-.137	-.117	1.000						
Kolesterol	-.104	-.545**	-.569**	.019	-.165	-.200	1.000					
Glukoz	.313	.008	-.086	.306	.042	-.289	.322	1.000				
HDL	.108	.033	.038	.007	-.177	.470**	-.008	-.371*	1.000			
Totalprotein	-.081	.174	.187	-.105	-.090	.754**	-.399*	-.321	.418*	1.000		
Trigliserid	-.034	-.292	-.072	.167	-.016	-.232	.286	.506**	-.554**	-.198	1.000	
Globulin	-.049	.444*	.273	-.005	-.199	.108	-.327	-.096	.152	.670**	.025	1.000

**p<0.01, *p<0.05

Antiepileptik tedavi alan epilepsi grubu arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde; Serum İL-18 düzeyleri ile visfatin, chemerin ($p<0.01$) arasında ileri derecede ve globülin düzeyleri arasında orta derecede pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$).

Serum chemerin düzeyleri ile visfatin arasında ileri derecede ve globulin düzeyleri arasında orta derecede pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). Serum vaspin ve visfatin düzeyleri arasında orta derecede pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$).

Serum HDL düzeyi ile albumin arasında orta derecede ($p<0.05$) trigliserid düzeyi ile ileri derecede negatif korelasyon incelendi ($p<0.01$). Serum total protein düzeyi ile albumin ve globülin arasında ileri derecede pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.01$).

Serum trigliserid düzeyi ile BMI, kolesterol ve visfatin arasında orta ve ileri derecede pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.01$) ancak serum albumin düzeyi arasında orta derecede negatif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$) Tablo 4.5.

Tablo 4.5: Antiepileptik tedavi alan grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları

	BMI	Visfatin	İL-18	Chemerin	Vaspin	Albumin	Kolesterol	Glukoz	HDL	Total Protein	Trigliserid	Globulin
BMI	1.000											
Visfatin	.323	1.000										
İL-18	-.085	.518**	1.000									
Chemerin	.189	.606**	.728**	1.000								
Vaspin	.311	.444*	.203	.285	1.000							
Albumin	.190	.147	-.069	-.073	.031	1.000						
Kolesterol	.303	.050	.281	.318	-.268	-.144	1.000					
Glukoz	-.165	-.032	.057	.082	-.057	-.017	-.011	1.000				
HDL	.011	-.162	.162	-.018	.200	-.367*	-.146	-.011	1.000			
Totalprotein	.318	.349	.171	.287	.047	.562**	.340	-.177	-.345	1.000		
Trigliserid	.413*	.451*	.223	.218	.043	.363*	.520**	.071	-.548**	.323	1.000	
Globulin	.024	.292	.444*	.408*	-.101	.121	.493**	-.279	-.191	.729**	.232	1.000

**p<0.01, *p<0.05

Antiepileptik tedavi almayan epilepsi grubunun parametreleri korelasyon katsayıları açısından incelendiğinde; serum İL-18 ile visfatin ve chemerin ($p<0.01$) düzeyleri arasında ileri derecede HDL kolesterol arasında orta derecede ($p<0.05$) pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$).

Serum chemerin ile visfatin ve HDL arasında ileri derecede ($p<0.01$) vaspın düzeyleri arasında orta derecede pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). Serum glukoz ile albumin ve kolesterol düzeyleri arasında orta derecede negatif korelasyon bulundu ($p<0.05$).

Serum vaspın düzeyleri ile BMI arasında orta derecede negatif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). Serum HDL değerleri ile İL-18 orta derecede ($p<0.05$) chemerin ile ileri derecede pozitif korelasyon ($p<0.01$) gösterirken serum albumin değerleri ile orta derecede negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.05$).

Serum total protein değerleri ile visfatin ($p<0.05$) ile orta albumin seviyesi ile ileri derecede korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.01$). Serum trigliserid değerleri ile albumin ile orta kolesterol ($p<0.05$) ve total protein düzeyleri ile ileri derecede serum glukoz değerleri ile ileri derecede negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.01$).

Serum globulin değerleri ile albumin ve total protein değerleri arasında ileri derecede ($p<0.01$) korelasyon gözlenirken serum HDL ile orta derecede ($p<0.05$) negatif korelasyon tespit edildi Tablo 4.6.

Tablo 4.6: Antiepileptik ilaç almayan grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları

	BMI	Visfatin	İL-18	Chemerin	Vaspin	Albumin	Kolesterol	Glukoz	HDL	Total protein	Trigliserid	Globulin
BMI	1.000											
Visfatin	-.062	1.000										
İL-18	.091	.625**	1.000									
Chemerin	-.078	.458*	.667**	1.000								
Vaspin	-.424*	.081	.044	.366*	1.000							
Albumin	-.223	.282	-.030	-.125	.026	1.000						
Kolesterol	-.268	.004	.059	-.010	-.180	.166	1.000					
Glukoz	.202	.078	.179	.214	.059	-.404*	-.398*	1.000				
HDL	.150	-.055	.452*	.498**	.081	-.453*	-.068	.155	1.000			
Totalprotein	-.205	.454*	.074	-.024	.079	.828**	.065	-.280	-.378*	1.000		
Trigliserid	-.274	.162	-.135	-.280	-.106	.401*	.688**	-.530**	-.603**	.468**	1.000	
Globulin	-.049	.285	-.016	-.126	.187	.469**	-.259	-.069	-.410*	.804**	.346	1.000

**p<0.01, *p<0.05

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Epilepsi, dünyada % 1 prevalansa sahip olduğu öngörülen, yaygın ve ciddi nörolojik bir bozukluktur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2009 verileri dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsili hasta olduğunu bildirmektedir. Epilepsi insidansı çocukluk çağında ve yaşlılıkta en yüksek düzeydeyken, erken erişkinlikte daha düşüktür (Zupec-Kania ve ark., 2009). Epileptik bir nöbet, beyindeki anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteden dolayı oluşan geçici semptomlara verilen addır. Epilepsi nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçları ile epileptik nöbet oluşturmaya kalıcı bir yatkınlık ile karakterize olan beyin hastalığıdır (Fisher ve ark., 2005). Epileptogenezis, spontan nöbetlerin oluşmasına neden olan moleküler ve hücrel değişiklikler kaskadının tetiklenmesi ile sonuçlanan beyin hasarı sürecini ifade etmektedir (Pitkanen ve ark., 2009).

İnflamasyonun hem epilepsinin nedeni, hemde sonucu olabileceği ifade edilmiştir. Enfeksiyon tarafından başlatılan inflamasyon pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur ve bu durumdan kaynaklı olarak epilepsi nöbetlerinin görülme sıklığı artar. Uzamış nöbetler kan beyin bariyerinin geçirgenliğini bozarak inflamatuvar moleküllerin salınımını artırır ve nöroinflamasyona neden olur (Lee ve ark., 2019).

Bu çalışmamızda antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum chemerin, vaspin, visfatin, İL-18 ve kolesterol konsantrasyonlarının yükseldiği serum glukoz, total protein, ve albumin konsantrasyonunun epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Topiramet tedavisi alan epilepsi hastalarında BMI oranının kontrol grubu ve antiepileptik tedavi almayan gruba göre azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Çalışmamızda nöbet tiplerine göre yaptığımız parsiyel ve jeneralize tip sınıflandırmada serum chemerin, vaspin, visfatin ve İL-18 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Ayrıca çalışmamızda topiramet tedavisi alan epilepsi hastalarında serum vaspin, visfatin, chemerin ve İL-18 düzeylerinin tedavi olmayanlara göre azaldığı gösterilmiştir.

İL-18, İL-1 ailesine ait olup pyrin domain-containing protein-3 (NLRP3) inflamazomlarından salınan klasik inflamatuvar bir sitokindir. İL-18 MSS'de reseptörü bulunan nöronlardan sentez edilir. Multiple sklerozis (MS) hastalarının beyin serebrospinal sıvılarında İL-18 düzeylerinin yükseldiği yapılan bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir (Alboni ve ark., 2010; Dinarello, 1999; Okamura ve ark., 1995;). Alzheimer hastalığında bilişsel fonksiyon bozukluğunun azalması yüksek serum İL-18 konsantrasyonu ile pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Ojala ve ark., 2009).

Epilepsi patofizyolojisinde İL-18'in moleküler mekanizması açıklanmamıştır. Bu anlamda Mochol ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada, epilepsi hastalarında serum İL-18 ve İL-18BP reseptör düzeylerinde yükselme olduğu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca çalışmalarında carbamezine tedavisi alan hastalarda serum İL-18 düzeyinin yüksek olduğu leviteriasteam ile tedavi alan epileptik hastalarda tedaviden sonra İL-18 düzeyinin azaldığını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum İL-18 düzeylerinin kontrol grubuna göre yükseldiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu ayrıca antiepileptik tedavi alan hastalarda serum İL-18 düzeyleri antiepileptik tedavi almayan gruba göre düşük bulundu. Çalışmamızda serum İL-18 düzeyleri ile serum chemerin ve serum visfatin arasında pozitif korelasyonda gözlenmiştir. Çalışmamızda epileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum İL-18 konsantrasyonunu yükselmesi muhtemelen epilepsi hastalığının patofizyolojisinde nuclear factor kappa B (NF-κB)'nin aktif edildiği ve nöroglial hücrelerde makrofaj infiltrasyonunun neden olduğu sitokin salınımını artırarak nöronlarda inflamasyonun artabileceği ayrıca adipositokin olan visfatin ve chemerin düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermesi inflamasyon kaskadını indüklenmesiyle hem adipoz dokuyu hemde proinflamatuvar sitokinleri arttırarak kan beyin bariyeri bütünlüğünün bozulabileceği varsayımını güçlendirmektedir. Antiepileptik tedavi alan hastalarda serum İL-18 düzeyinin antiepileptik tedavi almayanlara göre azalması topiramatin antiinflamatuvar özelliğini olabileceğini göstermektedir.

Chemerin molekülü inflamatuvar yanıtta kemotaksiyi indükleyen immün modülatör bir moleküldür. Chemerin seviyesinin doğal katil hücrelerin,

makrofajların ve dendritik hücrelerin iltihaplanma bölgesine göçünü indüklemek için pro-inflamatuvar araçlara yanıt olarak chemerin seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir (Weigert ve ark., 2010). Dolaşımda chemerin seviyesinin glukoz, lipid ve sitokin homestazında korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. MSS ayrıca diğer dokularda chemerin seviyesinin yükselmesi kronik inflamasyona bir biyomarker olarak hizmet edebileceği ifade edilmiştir (Rourke ve ark., 2013). MS, otoimmün ensefalitte, strokta serum chemerin seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir (Graham ve ark., 2009; Tomalka-Kochanowska ve ark., 2014; Zhao ve ark., 2015).

Çalışmamızda antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum chemerin seviyesinin kontrol grubuna göre yükseldiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Literatür taramalarında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Elhady ve arkadaşları tedavi alan idiopatik pediatrik epilepsi hastalarda serum chemerin seviyesinin özellikle kontrolsüz nöbetleri olanlarda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit etmişlerdir (Elhady ve ark., 2018). Çalışmamızda antiepileptik tedavi alan ve almayan grupta serum chemerin düzeyi ile İL-18, visfatin ve vaspin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda serum chemerin düzeyinin yüksek olması muhtemelen endotelial hücrelerde angienezisin indüklendiği ve proinflamatuvar sitokinleri aktive ederek inflamasyonu indükleyebileceğini işaret etmektedir.

Adipoz doku genellikle dolaşıma çeşitli faktörleri salan bir endokrin organ olarak kabul edilir. Visfatin molekülü ise bir adipositokin olarak adlandırılır. Adipositokinler ile glukoz ve yağ metabolizması arasında ilişkisinin olabileceği bildirilmiştir (Tilg ve Moschen, 2006). Visfatin, adipoz doku, karaciğer, böbrek, beyin ve kasta yüksek oranda eksprese edilen bir tür pre-B hücre klonal lenfosit sekresyonu faktörüdür. Visfatin molekülü ile yapılan araştırmalar genellikle metabolik ve immün hastalıklar üzerine odaklanmış olup inflamatuvar mediyatör rolü bazı araştırmalarda tanımlanmıştır. Visfatin İL-1, İL-6 ve tnf- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükleyebilir. NF- κ B ayrıca visfatin tarafından arttırılabilir (Adya ve ark., 2008; Lee ve ark., 2009; Matsui ve ark., 2008). Migren hastalarında visfatin seviyesi yapılan çalışmada yüksek bulunmuştur (Li ve ark., 2017).

Çalışmamızda antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum visfatin düzeylerinin yükseldiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalarda epilepsi hastalarında valporik asid ile tedavi alan çocuklarda serum visfatin düzeyinin anlamlı derecede yükseldiği bildirilmiştir (Meral ve ark., 2011). Çalışmamızda serum visfatin düzeylerinin yüksek olması adhezyon molekülleri ve proinflamatuvar sitokinleri arttırarak lökosit infiltrasyonuna neden olabileceği ve endokrin organ olarak işlev gören adipoz dokuda sitokinlerin salınımını arttırarak mikroglial hücrelerde inflamasyonu indükleyebileceği ve nöroinflamasyonu oluşturabileceğini düşündürmektedir. Yapılan korelasyon analizlerinde de epileptogenezis prosesinde serum visfatin ile vaspin, chemerin, İL-18 düzeyleri arasında pozitif korelasyonu göstermesi nöronal inflamasyonun epilepside nöbetlerin sıklığının artması sürecine katkıda bulunabileceğine işaret etmektedir. Sönmez ve ark. (2013) topiramet tedavisi alan pediatrik hastalarda 6. ve 12. aylarda adiponektin düzeylerinin yükseldiği leptin seviyesinin azaldığı ve visfatin düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlılık olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Vaspin son zamanlarda diğer proinflamatuvar adipokinlerin yanısıra güvenli bir biyomarker olarak önerilen serin proteaz ailesinin bir üyesidir (Eichelmann ve ark., 2017). Vaspin çoğunluğu karaciğer olmak üzere, düz kas, pankreas, deri ve adipoz dokuda üretilir (Goktas ve ark., 2013; Körner ve ark., 2011). Vaspin vasküler endotelial fonksiyon ve inflamasyonda önemli rol oynamaktadır (Yin ve ark., 2019). Vaspin, mezenterik ve subdermal beyaz yağ dokularında leptin, resistin ve TNF-a dâhil proinflamatuvar adipositokinlerin ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Hida ve ark., 2005). Çalışmamızda antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum vaspin düzeylerinin kontrol grubuna göre yükseldiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Meral ve ark., (2011) antiepileptik ilaç olan valporik asid tedavisi alan pediatrik hastalarda serum vaspin konsantrasyonunun kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ileri sürmüşlerdir Serum vaspin konsantrasyonunun yüksek olması muhtemelen vasküler adhezyon molekülleri olan VCAM-1 ve ICAM-1 moleküllerini arttırarak serbest reaktif oksijen radikallerini arttırabileceği ve bu nedenle vasküler inflamatuvar yanıtta serum vaspin konsantrasyonunun bu amaçla

metabolik yolağa hizmet edebilecek moleküler bir mekanizmanın fizyopatolojide kullanılacağını düşündürmektedir. Literatür taramalarında epilepsi hastaları ile serum vaspin, visfatin ve chemerin düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle pediatrik hastalarda yapılmıştır. Ancak bu çalışmalarda sınırlı sayıdadır. Bu çalışmamız klinik anlamda yetişkin epilepsi hastalarında yapılan ilk çalışmadır.

Topiramate vücut ağırlığını olumsuz yönde etkileyen yeni nesil antiepileptik bir ilaçtır (Richard ve ark., 2000). Çalışmamızda antiepileptik tedavi alan grupta BMI oranının kontrol grubuna ve tedavi almayan gruba göre azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca topiramate tedavisi alan grupta serum trigliserid konsantrasyonu ile BMI oranı arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Bazı çalışmalarda topiramatin vücut ağırlığını azalttığı ifade edilmiştir. Topiramate kahverengi adipoz dokuda lipoprotein lipazın aktivitesinin etkilediği beyaz yağ dokusu depolarını inhibe ettiği bildirilmiştir. Ayrıca topiramatin iskelet kaslarında lipoprotein lipazın aktivasyonunu stimüle ettiği ve bu yüzde substrat oksidasyonunu desteklediği bildirilmiştir (Lalonde ve ark., 2004). Topiramatin adipoz dokudaki moleküler mekanizması bilinmemektedir. Çalışmamızda topiramate monoterapisi alan hastalarda serum vaspin, visfatin ve chemerin düzeylerinin tedavi almayan epilepsi hastalarına göre azalması topiramatin adipoz dokuda inflamasyon kaskadını etkileyerek çalıştığı bu şekilde antiinflamatuvar görev alabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda serum glukoz konsantrasyonu tedavi alan ve almayan grupta kontrol grubuna göre azalmış olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Ayrıca serum kolesterol, total protein ve albumin konsantrasyonunda antiepileptik tedavi alan grupta azalmış olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Antiepileptik tedavi alanlarda serum glukoz, kolesterol, total protein ve albumin konsantrasyonunun topiramatin etkisiyle iştah merkezini baskılamış olabileceği ve bundan dolayı serum seviyelerinin azalmış olduğunu düşündürmektedir. Ben-Menachem ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada topiramate tedavisinin 3. ayında kilo kaybının meydana geldiği ve kalori alımını azaldığının ileri sürmüşlerdir. Kilo kaybı

arttıkça leptin seviyelerinin azaldığı aynı çalışmada glukoz, kolesterol ve insülin seviyelerinde düzelme olduğu gösterilmiştir (Ben-Menachem ve ark., 2003). Ben-Menachem ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonuçları çalışmamızı destekler niteliktedir.

ROC analizlerinde serum visfatin, chemerin, vaspin ve İL-18 değerlerinin yüksek özgüllük ve olasılık oranları, bu biyomarkerlerin epilepsi hastalığının değerlendirilmesinde güvenilir bir biyomarker olabileceğini düşündürmektedir. Yapılacak geniş çaplı çalışmalar ile epilepsi hastalığının tanısında biyomarker olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak bu çalışmamızda antiepileptik tedavi alan ve almayan epilepsi hastalarında serum vaspin, visfatin, chemerin ve İL-18 düzeylerinin yükseldiği antiepileptik tedavi alan hastalarda serum glukoz, kolesterol, total protein ve albumin konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular epilepsi patofizyolojisinde inflamasyonun rol alabileceğini göstermektedir. Topiramatin etkisiyle antiepileptik tedavi alan epilepsi hastalarında pro-inflamatuvar sitokin seviyesinin azalması çalışmamızı değerli kılmaktadır. Bununla beraber epilepsi hastalığının patofizyolojisinde vaspin, visfatin, chemerin ve İL-18 biyomarkerların rolünü ortaya koyabilmek için daha geniş çaplı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Adya, R., Tanb, K., Chen, J. (2008). "Nuclear Factor Kappa B Induction by Visfatin in Human Vascular Endothelial Cells: Its Role in MMP-2/9 Production and Activation". *Diabetes Care*. Cilt. 31. Sayı. 4, 758–60.
- Akira, S. (2000). "The Role of IL-18 in Innate Immunity". *Current Opinion in Immunology*. Cilt. 12. Sayı. 1, 59-63.
- Alboni, S., Cervia, D., Sugama, S., Conti, B. (2010). "Interleukin 18 in the CNS". *J Neuroinflammation*. Sayı. 29, 7-9.
- Alexander, G. M., Godwin, D. W. (2006). "Metabotropic Glutamate Receptors as a Strategic Target For the Treatment of Epilepsy". *Epilepsy Res*. Sayı. 71, 1-22.
- Altınışik, M. (2008). Plazma Proteinlerinin Klinik Tanıda Önemi I. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/67-shmyo-203-13.ppt>, Erişim Tarihi: 15.10.2012.
- Ben-Menachem, E., Axelsen, M., Axelsen, M., Johanson, E. H., Stage, A., Smith, U. (2003). "Predictors of Weight Loss in Adults With Topiramate-Treated Epilepsy". *Obesity Research*. Sayı. 11, 556–62.
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W. (2010). "Revised Terminology and Concepts For Organization of Seizures and Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009". *Epilepsia*. Sayı. 51, 676-85.
- Booth, A., Magnuson, A., Fouts, J. (2015). "Adi-pose Tissue, Obesity and Adipokines: Role in Cancer Promotion". *Horm Mol Biol Clin Investig*. Cilt. 21. Sayı. 1, 57-74.
- Born, T. L., Thomassen, E., Bird, T. A., Sims, J. E. (1998). "Cloning of a Novel Receptor Subunit, AcPL, Required For Interleukin-18 Signaling". *Journal of Biological Chemistry*. Cilt. 273. Sayı. 45, 29445-29450.
- Bossu, P., Neumann, D., Del Giudice, E., Ciaramella, A., Gloaguen, I., Fantuzzi, G., Caselli, G. (2003). "IL-18 cDNA Vaccination Protects Mice From Spontaneous Lupus-Like Autoimmune Disease". *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Cilt. 100. Sayı. 24, 14181-14186.
- Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, P., Jowett, J., Collier, G., Walder, K., Segal, D. (2007). "Chemerin is a Novel Adipokine Associated With Obesity and Metabolic Syndrome". *Endocrinology*. Sayı. 148, 4687–94.
- Camfield, P. R. ve Camfield, C. S. (2012). Pediatric Epilepsy: An Overview. K. F. Swainman, S. Ashwal, D. M. Ferriero, ve N. F. Schor (Ed.), *Pediatric Neurology Principles and Practice* içinde (5th ed). Saunders: Elsevier.

- Chawla, R., Goyal, N., Calton, R., Goyal, S. (2006). "Ischemia Modified Albumin: A Novel Marker For Acute Coronary Syndrome". *Indian J Clin Biochem*. Sayı. 21, 77-82.
- Curat, C. A., Wegner, V., Sengenès, C., Miranville, A., Tonus, C., Busse, R. ve Bouloumie, A. (2006). "Macrophages in Human Visceral Adipose Tissue: Increased Accumulation in Obesity and a Source of Resistin and Visfatin". *Diabetologia*. Sayı. 49, 744-747.
- Çetinkalp, Ş. (2011). *Dislipidemiler: Endokrinoloji*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi.
- De Henau, O., Degroot, G. N., Imbault, V. (2016). "Signaling Properties of Chemerin Receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2". *PLoS One*. Cilt. 11. Sayı. 10, 1-20.
- Dibbens, L. M., Harkin, L. A., Richards, M., Hodgson, B. L., Clarke, A. L., Petrou, S. ve Mulley, J. C. (2009). "The Role of Neuronal GABAA Receptor Subunit Mutations in Idiopathic Generalized Epilepsies". *Neuroscience Letters*. Sayı. 453, 162-5.
- Dinarello, C. A. (1999). "IL-18: A TH1-Inducing, Proinflammatory Cytokine and New Member of the IL-1 Family". *J Allergy Clin Immunol*. Cilt. 103. Sayı. 1, 11-24.
- Dinarello, C. A. (2013). "Overview of the Interleukin-1 Family of Ligands and Receptors". *In Seminars in Immunology*. Cilt. 25. Sayı. 6, 389-393.
- Dupont, J., Pollet-Villard, X., Reverchon, M., Mel-louk, N., Levy, R. (2015). "Adipokines in Human Reproduction". *Horm Mol Biol Clin Investig*. Cilt. 24. Sayı. 1, 11-24.
- Dönder, A. (2013). *Sigara Dumanı ile Gelişen Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Sigaranın Sonlanması ile Düzelmeye mi?.* Yayınlanmamış Doktora Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Eichelmann, F., Rudovich, N., Pfeiffer, A. F., Schulze, M. B., Giuseppe, R. D., Boeing, H., Aleksandrova, K. (2017). "Novel Adipokines: Methodological Utility in Human Obesity Research". *Int J Obes (Lond)*. Cilt. 41. Sayı. 6, 976-981.
- Elhady, M., Youness, E. R., Gafar, H. S., Abdel Aziz, A., Mostafa, R. S. I. (2018). "Circulating Irisin and Chemerin Levels as Predictors of Seizure Control in Children With Idiopathic Epilepsy". *Neurol Sci*. Cilt. 39. Sayı. 8, 1453-1458.
- Aktekin, B., Agan, K., Arman, F., Aslan, K., Aykutlu, E., Baklan, B. (2012). "Epilepsi Rehberi: Turk Noroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu". *Journal of the Turkish Epilepsy Society*. Cilt. 18. Sayı. 1, 26-39.

- Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C. S., Dykeman, J. ve Jetté, N. (2017). "Prevalence and Incidence of Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of International Studies". *Neurology*. Sayı. 88, 296-303.
- Fisher, R. S., Boas, W. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. ve Engel Jr, J. (2005). "Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)". *Epilepsia*. Sayı. 46, 470-2.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagea, L., Moshe, S. L., Peltola, J., Perez, E. R. ve Zuberi, M. S. (2017). "Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission For Classification and Terminology". *Epilepsia*. Sayı. 58, 522-530.
- Forsgren, L. (2004). Incidence and Prevalence. S. J. Wallace ve K. Farrel. (Ed.), *Epilepsy in Children* (2nd ed.) içinde (ss. 21–25). London: Arnold.
- Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M., Segawa, K., Tanaka, M., Kishimoto, K., et al. (2005). "Visfatin: a Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin". *Science*. Sayı. 307, 426–430.
- Furuya, D., Yagihashi, A., Komatsu, M., Masashi, N., Tsuji, N., Kobayashi, D., Watanabe, N. (2002). "Serum Interleukin-18 Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Disease". *Journal of Immunotherapy*. Sayı. 25, 65-67.
- Gaze, D. C. (2009). "Ischemia Modified Albumin: A Novel Biomarker For the Detection of Cardiac Ischemia". *Drug Metab Pharmacokinet*. Sayı. 24, 333-41.
- Goktas, Z., Owens, S., Boylan, M., Syn, D., Shen, C. L., Reed, D. B., San Francisco, S., Wang, S. (2013). "Associations between Tissue Visfatin/Nicotinamide, Phosphoribosyltransferase (Nampt), Retinol Binding Protein-4, and Vaspin Concentrations and Insulin Resistance in Morbidly Obese Subjects". *Mediators of Inflammation*. Cilt.2013.9.
- Graham, K. L., Zabel, B. A., Loghavi, S., Zuniga, L. A., Ho, P. P., Sobel, R. A., Butcher, E. C. (2009). "Chemokine-Like Receptor-1 Expression by Central Nervous System-Infiltrating Leukocytes and Involvement in a Model of Autoimmune Demyelinating Disease". *J Immunol*. Cilt. 183. Sayı. 10, 6717–6723.
- Gu, Y., Kuida, K., Tsutsui, H., Ku, G., Hsiao, K., Fleming, M. A., Kurimoto, M. (1997). "Activation of Interferon- γ Inducing Factor Mediated by Interleukin-1 β Converting Enzyme". *Science*. Cilt. 275. Sayı. 5297, 206-209.
- Hamed, S. A. (2009). "The Vascular Risk Associations With Migraine: Relation to Migraine Susceptibility and Progression". *Atherosclerosis*. Cilt. 205. Sayı. 1, 15–22.

- Hida, K., Wada, J., Eguchi, J., Zhang, H., Baba, M., Seida, A., et al. (2005). "Visceral Adipose Tissue-Derived Serine Protease Inhibitor: A Unique Insulin-Sensitizing Adipocytokine in Obesity". *Proc Natl Acad Sci*. Sayı. 102, 10610-10615.
- Horwood, N. J., Udagawa, N., Elliott, J., Grail, D., Okamura, H., Kurimoto, M., Gillespie, M. T. (1998). "Interleukin 18 Inhibits Osteoclast Formation Via T Cellproduction of Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor". *The Journal of Clinical Investigation*. Cilt. 101. Sayı. 3, 595-603.
- Ikonen, E. (2008). "Cellular Cholesterol Trafficking and Compartmentalization". *Molecular Cell Biology*. Sayı. 9, 125- 38.
- Işıl, N., Oğuz D. (Ed.). (2009). "Adipokinler". *Güncel Gastroenteroloji*. Ankara: Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği.
- Johnston, M. V. (2019). Seizures in Childhood. R. M. Kleigmann, R. E. Behrman, H. B. Jenson ve B. F. Stanton (Ed.), *Nelson Textbook of Pediatrics* (21th ed.). Philadelphia: Elsevier, Saunders.
- Kang, J. Q., Macdonald, R. L. (2009). "Making Sense of Nonsense GABAA Receptor Mutations Associated With Genetic Epilepsies". *Trends in Molecular Medicine*. Cilt. 15. Sayı. 9, 430-438.
- Karaagac, N., Yeni, S. N., Senocak, M., Bozluolcay, M., Savrun, F. K., Ozdemir, H., et al. (1999). "Prevalence of Epilepsy in Silivri, a Rural Area of Turkey". *Epilepsia*. Sayı. 40, 637-42.
- Kim, S. H., Eisenstein, M., Reznikov, L., Fantuzzi, G., Novick, D., Rubinstein, M., Dinarello, C. A. (2000). "Structural Requirements of Six Naturally Occurring Isoforms of the IL-18 Binding Protein to Inhibit IL-18". *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Cilt. 97. Sayı. 3, 1190-1195.
- Kopan, D. T. (2019). *Epilepsi Hastalığı Olan Çocuklarda Oksidatif ve Nitrosatif Stres ile Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep.
- Kontush, A., Lindahl, M., Lhomme, M., Calabresi, L., Chapman, M. J., Davidson, W. S. (2015). "HDL'nin Yapısı: Parçacık Alt Sınıfları ve Moleküler Bileşenler". Von Eckardstein, A., Kardassis, D. (Ed.), *Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler* içinde (ss. 3-51). New York: Dordrecht; Londra: Springer Uluslararası Yayıncılık.
- Körner, A., Neef, M., Friebe, D., Erbs, S., Kratzsch, J., Dittrich, K., Blüher, S., Kapellen, T. M., Kovacs, P., Stumvoll, M., Blüher, M., Kiess, W. (2011). "Vaspin is Related to Gender, Puberty and Deteriorating Insulin Sensitivity in Children". *Int J Obes (Lond)*. Cilt. 35. Sayı. 4, 578-86.

- Kralisch, S., Klein, J., Lossner, U., Bluher, M., Paschke, R., Stumvoll, M., et al. (2005). "Interleukin-6 is a Negative Regulator of Visfatin Gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes". *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Sayı. 289, 586–590.
- Kretowski, A., Mironczuk, K., Karpinska, A., Bojaryn, U., Kinalski, M., Puchalski, Z., Kinalska, I. (2002). "Interleukin-18 Promotor Polymorphisms in Type 1 Diabetes". *Diabetes. Cilt.* 51. Sayı. 11, 3347-3349.
- Krumm, B., Xiang, Y., Deng, J. (2014). "Structural Biology of the IL Superfamily: Cytokines in the Regulation of Immune and Inflammatory Responses". *Protein Science. Cilt.* 23. Sayı. 5, 526-538.
- Lalonde, J., Samson, P., Poulin, S., Deshaies, Y., Richard, D. (2004). "Additive Effects of Leptin and Topiramate in Reducing Fat Deposition in Lean and Obese Ob/Ob Mice". *Physiology and Behavior.* Sayı. 80, 415–20.
- Lee, E., Eom, J. E., Jeon, K. H., Kim, T. H., Kim, E., Jhon, G. J., et al. (2014). "Evaluation of Albumin Structural Modifications Through Cobalt-Albumin Binding (CAB) Assay". *J Pharm Biomed Anal. Cilt.* 91, 17-23.
- Lee, V. L. L., Shaikh, M. F. (2019). *Inflammation: Cause or Consequence of Epilepsy?*. London: IntechOpen.
- Lee, W. J., Wu, C. S., Lin, H., et al. (2009). "Visfatin-Induced Expression of Inflammatory Mediators in Human Endothelial Cells Through the NF-Kappa B Pathway". *Int J Obes (Lond).* Cilt. 33. Sayı. 4, 465–72.
- Leslie, J. A., Meldrum, K. K. (2008). "The Role of Interleukin-18 in Renal Injury". *J Surg Res.* Sayı. 145, 170-5.
- Li, C., Zhu, Q., He, Q., Wang, J., Wang, F., Zhang, H. (2017). "Plasma Levels of Cyclooxygenase-2 (COX-2) and Visfatin During Different Stages and Different Subtypes of Migraine Headaches". *Med Sci Mnit. Cilt.* 3. Sayı. 23, 24-28.
- Li, Q., Chen, R., Moriya, J., Yamakawa, J., Sumino, H., Kanda, T., et al. (2008). "A Novel Adipocytokine, Visceral Adipose Tissue-Derived Serine Protease Inhibitor (Vaspin) , and Obesity". *J Int Med Res.* Sayı. 36, 625-629.
- Lippitz, B. E. (2013). "Cytokine Patterns in Patients With Cancer: A Systematic Review". *The Lancet Oncology.* Cilt. 14. Sayı. 6, 218-228.
- Luk, T., Malam, Z., Marshall, J. C. (2008). "Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor (PBEF)/Visfatin: Visfatin Novel Mediator of Innate Immunity". *J. Leukoc. Biol.* Sayı. 83, 804–16.
- Mallat, Z., et al. (2001). "Interleukin-18/Interleukin-18BP Signaling Modulates Atherosclerotic-Lesion Development and Stability". *Circ. Res.* Sayı. 89, e41–e45.

- Margaron, M. P. ve Soni, N. (1997). Albümin Physiology in the Septic and Postoperative Patient. JL. In Vincent (Ed.), *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* içinde (ss. 441-443). Berlin: Springer.
- Matsui, H., Tsutsumi, A., Sugihara, M., et al. (2008). “Visfatin (Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor) Gene Expression in Patients With Rheumatoid Arthritis”. *J Ann Rheum Dis. Cilt. 67. Sayı. 4, 571–72.*
- Mattern, A., Zellmann, T., Beck-Sickinger, A. G. (2014). “Processing, Signaling, and Physiological Function of Chemerin”. *IUBMB Life. Cilt. 66. Sayı. 1, 19-26.*
- Meral, C., Cekmez, F., Vurucu, S., Tascilar, E., Pirgon, O., Canpolat, F. E., Ipcioglu, O. M., Aydemir, G., Aydin, S. (2011). “New Adipocytokines (Vaspin, Apelin, Visfatin, Adiponectin) Levels in Children Treated With Valproic Acid”. *Eur Cytokine Netw. Cilt. 22. Sayı. 2, 118-22.*
- Meral, I., Esrefoglu, M., Dar, K. A., Ustunova, S., Aydin, M. S., Demirtas, M., et al. (2016). “Effects of Nigella Sativa on Apoptosis and GABAA Receptor Density in Cerebral Cortical and Hippocampal Neurons in Pentylentetrazol Induced Kindling in Rats”. *Biotechnic & Histochemistry. Sayı. 91, 493-500.*
- Mochol, M., Taubøll, E., Sveberg, L., Tennøe, B., Berg Olsen, K., Heuser, K., Svalheim, S. (2021). “Seizure Control After Late Introduction of Anakinra in a Patient With Adult Onset Rasmussen's Encephalitis”. *Epilepsy Behav Rep. Cilt. 31, Sayı. 16.*
- Moldrich, R. X., Chapman, A. G., De Sarro, G., Meldrum, B. S. (2003). “Glutamate Metabotropic Receptors as Targets For Drug Therapy in Epilepsy”. *European Journal of Pharmacology. Sayı. 476, 3-16.*
- Moschen, A. R., Kaser, A., Enrich, B., Mosheimer, B., Theuri, M., Niederegger, H., et al. (2007). “Visfatin, an Adipocytokine With Proinflammatory and Immunomodulating Properties”. *J Immunol. Sayı. 178, 1748–1758.*
- Nakamura, K., Asano, Y., Taniguchi, T., Minatsuki, S., Inaba, T., Maki, H., Takahashi, T. (2016). “Serum Levels of Interleukin-18-Binding Protein Isoform: A Clinical Association With Inflammation and Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis”. *The Journal of Dermatology. Cilt. 43. Sayı. 8, 912-918.*
- Nolan, K. F., Greaves, D. R., Waldmann, H. (1998). “The Human Interleukin 18 Gene IL18 Maps to 11q22. 2–q22. 3, Closely Linked to the DRD2 Gene Locus and Distinct from Mapped IDDM Loci”. *Genomics. Cilt. 51. Sayı. 1, 161-163.*
- Nolan, S. J., Sudell, M., Tudur Smith, C., Marson, A. G. (2016). “Topiramate Versus Carbamazepine Monotherapy For Epilepsy: An Individual Participant Data Review”. *The Cochrane Database of Systematic Reviews. Sayı. 6.*

- Nordli, D. R. P. T., Moshe, S. L. (1999). Giahouli-Giapouli o.e. Thessaloniki Seizure Disorders in Children. C. P. Panteliadis ve B. T. Darras. (Ed.), *Encyclopaedia of pediatric neurology theory and practice* (2nd ed) içinde (403–39).
- Ocak, N. (2018). *Astım Hastalığında IL 18 Gen Polimorfiziminin Araştırılması*. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Ojala, J., Alafuzoff, I., Herukka, S. K., van Groen, T., Tanila, H., Pirttilä, T. (2009). “Expression of Interleukin-18 is Increased in the Brains of Alzheimer's Disease Patients”. *Neurobiol Aging*. Cilt. 30. Sayı. 2, 198-209.
- Okamura, H., Tsutsi, H., Komatsu, T., Yutsudo, M., Hakura, A., Tanimoto, T., Torigoe, K., Okura, T., Nukada, Y., Hattori, K., et al. (1995). “Cloning of a New Cytokine That Induces IFN-Gamma Production by T Cells”. *Nature*. Cilt. 378. Sayı. 6552, 88-91.
- Orth, M., Bellosta, S. (2012). “Cholesterol: Its Regulation and Role in Central Nervous System Disorders. Hindawi Publishing Corporation”. *Cholesterol*. Cilt. 2012. 1-19.
- Pamuk, F. (2000). *Biyokimya*. Ankara: Gazi Kitabevi.
- Pitkänen, A., Lukasiuk, K. (2009). “Molecular and Cellular Basis of Epileptogenesis in Symptomatic Epilepsy”. *Epilepsy Behav*. Cilt. 14. Sayı. 1, 16-25.
- Rabe, K., Lehrke, M., Parhofer, K. G., Broedl, U. C. (2008). “Adipokines and Insulin Resistance”. *Mol. Med*. Sayı. 14, 741–51.
- Richard, D., Ferland, J., Lalonde, J., Samson, P., Deshaies, Y. (2000). “Influence of Topiramate in the Regulation of Energy Balance”. *Nutrition*. Sayı. 16, 961–6.
- Roh, S. G., Song, S. H., Choi, K. C., et al. (2007). “Chemerin New Adipokine That Modulates Adipogenesis Via its Own Receptor”. *Biochem Biophys Res Commun*. Cilt. 362. Sayı. 4, 1013-8.
- Rourke, J. L., Dranse, H. J., Sinal, C. J. (2013). “Towards an Integrative Approach to Understanding the Role of Chemerin in Human Health and Disease”. *Obes Rev*. Cilt. 14. Sayı. 3, 245–262.
- Sachdev, A., Marmura, M. J. (2012). “Metabolic Syndrome and Migraine”. *Frontiers Neurol*. Sayı. 3, 161.
- Sedimbi, S. K., Hägglöf, T., Karlsson, M. C. (2013). “IL-18 in Inflammatory and Autoimmune Disease”. *Cellular and Molecular Life Sciences*. Cilt. 70. Sayı. 24, 4795-4808.

- Serdaroğlu, A. G. K. (1997). "Türkiye'de Epilepsi Prevelansı". *Hacettepe Üniversitesi XIV Çocuk Nörolojisi Sürekli Eğitim Semineri Epilepsi Genetiği*. Ankara, 20-21 Haziran.
- Shorvon, S. D. (2011). "The Etiologic Classification of Epilepsy". *Epilepsia*. Sayı. 52, 1052-7.
- Singh, A., Trevick, S. (2016). "The Epidemiology of Global Epilepsy". *Neurologic Clinics*. Sayı. 34, 837-47.
- Sonmez, F. M., Zaman, D., Aksoy, A., Deger, O., Aliyazicioglu, R., Karaguzel, G., Fazlioglu, K. (2013). "The Effects of Topiramate and Valproate Therapy on Insulin, C-Peptide, Leptin, Neuropeptide Y, Adiponectin, Visfatin, and Resistin Levels in Children With Epilepsy". *Seizure*. Cilt. 22. Sayı. 10, 856-61.
- Subramaniam, S., Stansberg, C., Cunningham, C. (2004). "The Interleukin 1 Receptor Family". *Developmental & Comparative Immunology*. Cilt. 28. Sayı. 5, 415-428.
- Takahasi, M., Takahashi, Y., Takahashi, K., Zolotaryov, F. N., Hong, K. S., Kitazawa, R., Iida, K., Okimura, Y., Kaji, H., Kitazawa, S., Kasuga, M., Chihara, K. (2008). "Chemerin Enhances Insulin Signaling and Potentiates Insulin-Stimulated Glucose Uptake in 3T3-L1 Adipocytes". *FEBS Lett*. Sayı. 582, 573-8.
- Tharp, B. R. (1987). "An Overview of Pediatric Seizure Disorders and Epileptic Syndromes". *Epilepsia*. Sayı. 28, 36-45.
- Tilg, H., Moschen, A. R. (2006). "Adipocytokines: Mediators Linking Adipose Tissue, Inflammation and Immunity". *Nat Rev Immunol*. Cilt. 6. Sayı. 10, 772-83.
- Tolaymat, A., Nayak, A., Geyer, J. D., Geyer, S. K., Carney, P. R. (2015). "Diagnosis and Management of Childhood Epilepsy". *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. Sayı. 45, 3-17.
- Tomalka-Kochanowska, J., Baranowska, B., Wolinska-Witort, E., Uchman, D., Litwiniuk, A., Martynska, L., Kalisz, M., Bik, W., Kochanowski, J. (2014). "Plasma Chemerin Levels in Patients With Multiple Sclerosis". *Neuroendocrinol Lett*. Cilt. 35. Sayı. 3, 218-223.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği (2016). Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. <https://temd.org.tr/ara?search=lipid+metabolizma>, Erişim Tarihi: 10/04/2021.

- Vitaliti, G., Pavone, P., Marino, S., Saporito, M. A. N., Corsello, G., Falsaperla, R. (2019). "Molecular Mechanism Involved in the Pathogenesis of Early-Onset Epileptic Encephalopathy". *Frontiers in Molecular Neuroscience*. Sayı. 12, 118.
- Wada, J. (2008). "Vaspin: a Novel Serpin With Insulin-Sensitizing Effects". *Expert Opin. Investig. Drugs*. Sayı. 17, 327–33.
- Wallace, R. (2002). "Mutations in GABA-Receptor Genes Cause Human Epilepsy". *The Lancet Neurology*. Sayı. 1, 212.
- Weber, Y. G., Lerche, H. (2008). "Genetic Mechanisms in Idiopathic Epilepsies". *Developmental Medicine and Child Neurology*. Sayı. 50, 648-54.
- Weigert, J., Neumeier, M., Wanninger, J., Filarsky, M., Bauer, S., Wiest, R., Farkas, S., Scherer, M. N., Schäffler, A., Aslanidis, C., Schölmerich, J., Buechler, C. (2010). "Systemic Chemerin is Related To Inflammation Rather Than Obesity in Type 2 Diabetes". *Clin Endocrinol (Oxf)*. Cilt. 72. Sayı. 3, 342–348.
- Wojdasiewicz, P., Poniatowski, L. A., Szukiewicz, D. (2014). "The Role of Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Osteoarthritis". *Mediators of Inflammation*. Cilt. 2014. 1-19.
- Yeni, N. K. N. (2005). "Epilepsiler". *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*. Sayı. 42, 159-175.
- Yin, C., Hu, W., Wang, M., Xiao, Y. (2019). "The Role of the Adipocytokines Vaspin and Visfatin in Vascular Endothelial Function and Insulin Resistance in Obese Children". *BMC Endocr Disord*. Cilt. 19. Sayı. 1, 1-8.
- Zabel, B. A., Allen, S. J., Kulig, P. (2005). "Chemerin Activation By Serine Proteases of the Coagulation Fibrinolytic, and Inflammatory Cascades". *J. Biol. Chem*. Sayı. 280, 34661–6.
- Zhao, D., Bi, G., Feng, J., Huang, R., Chen, X. (2015). "Association of Serum Chemerin Levels With Acute Ischemic Stroke and Carotid Artery Atherosclerosis in A Chinese Population". *Med Sci Monit*. Sayı. 21, 3121–3128.