

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**EPİLEPSİ HASTALARINDA KARNİTİN**  
**PROFİLİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Halil TÜRKMEN**

**DANIŞMAN**  
**Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU**

**ŞANLIURFA**  
**2019**

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**EPİLEPSİ HASTALARINDA KARNİTİN  
PROFİLİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Halil TÜRKMAN**

**DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU**

Bu tez hiçbir kurum tarafından desteklenmemiştir.

**ŞANLIURFA  
2019**

T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Halil TÜRKMAN'ın hazırladığı "Epilepsi Hastalarında Karnitin Profiline İncelenmesi" başlıklı çalışması 27/06/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN  
Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR  
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

ÜYE

Prof. Dr. Yasin TÜLÜCE  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 18/07/2019 tarih ve 2019/12/13...sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ  
Enstitü Müdürü



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bütün konularda yanımda olan, tezin her aşamasında bilgilerini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimi süresince destekçimiz olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR 'a

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEN'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanmasından itibaren hem akademik alandaki deneyimlerini hem de tecrübelerini paylaşarak bana destek olan Ziraat Yüksek Mühendisi Ömer AKSU'ya Ziraat Yüksek Mühendisi Mehmet YAMAÇ'a, Öğr. Gör. Ebru TEMİZ e, Öğr. Gör. Kadir EĞİ'ye, laboratuvar çalışanı Uzman Özgür YÜKSEKDAĞ'a, Uzman Hasine YEL'e ve Sahra AĞIL'a teşekkürlerimi sunarım.

Harran üniversitesi Hastanesi Çocuk Yoğunbakım Ekibine ve değerli Yüksek Lisans arkadaşlarıma desteklerinden dolayı tek tek teşekkür ediyorum.

Ayrıca her zaman yanımda olan manevi katkılarını esirgemeyen Eşime ve Aileme çok teşekkür ederim.

Halil TÜRKMAN

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	v
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	viii
1.GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Epilepsi Nedir? .....	4
2.2. Epilepsinin Tarihçesi .....	5
2.3. Epilepside İnsidans .....	6
2.4. Epilepside Prevalans .....	7
2.5. Epilepsi Epidemiyolojisi .....	7
2.6. Epilepside Prognoz .....	8
2.7. Epilepside Tanılama .....	9
2.8. Epilepside İlaç Tedavisi .....	10
2.8.1. İlk Kuşak Antiepileptik İlaçlar .....	12
2.8.2. Yeni Antiepileptik İlaçlar .....	15
2.9. Epilepside Cerrahi Tedavi .....	18
2.10. Karnitin .....	19
2.10.1. Karnitin Nedir? .....	19
2.10.2. Karnitin Tarihçesi .....	19
2.10.3. Karnitin Metabolizması .....	20
2.10.4. Hücre İçi Mekanizmada Karnitin Rolü .....	21
2.10.5. Karnitin Fonksiyonları .....	22
2.10.6. Karnitin ve Antioksidan Sistem .....	22
2.10.7. Karnitin Terapötik Kullanımı .....	23
2.10.8. Kalıtsal Karnitin Yetersizliği .....	23
2.10.9. Edinsel Karnitin Yetersizliği .....	24
2.10.10. L-Karnitin Ölçüm Metodları .....	24

2.10.11. Karnitin Kaynakları.....	25
2.10.12. Karnitinin Metabolizması.....	28
2.10.13. Karnitinin Kullanım Alanları .....	32
2.10.14. Karnitin Parametreleri .....	32
2.11. Epilepsi Tedavisinde Karnitin .....	39
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>42</b>
3.1. LC-MS/MS ile Karnitin Analizi.....	42
3.2. İstatistiksel Yöntem.....	43
<b>4. BULGULAR ve SONUÇLAR.....</b>	<b>44</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>52</b>
<b>6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....</b>	<b>56</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>59</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>71</b>
EK-1. Etik Kurul .....	71
EK-2. Orjinallik Beyan Raporu.....	72
EK-3. Turnitin .....	73
EK-4. Tez Veri Giriş Formu.....	74

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Şekil 2.1.</b> Yağ asitlerinin, iç mitokondrial membrandan karnitin bağımlı transportu .....	21
<b>Şekil 2.2.</b> Karnitinin yapısal formülü.....	28
<b>Şekil 2.3.</b> Karnitin biyosentezinin şeması.....	29
<b>Şekil 4.1.</b> Epilepsi grubu karnitin ve serbest aminoasit seviyeleri .....	47
<b>Şekil 4.2.</b> Kontrol grubu karnitin ve serbest aminoasit seviyeleri .....	48
<b>Şekil 4.3.</b> Anormal dağılan parametrelerin gruplar arası değerlendirilmesi.....	51



## TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

<b>Tablo 4.1.</b> Tanıtıcı istatistik sonuçları .....	44
<b>Tablo 4.2.</b> Çalışılan parametrelerin normal dağılıma uygunluk testi .....	45
<b>Tablo 4.3.</b> Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası dağılımı.....	49
<b>Tablo 4.4.</b> Normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametrelerin gruplar arası kıyaslanması .....	50





## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

<b>M.Ö</b>	: Milattan Önce
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>ILAE</b>	: International League Against Epilepsy
<b>MERRF</b>	: Myoklonik epilepsi veragredredfiber
<b>GTK</b>	: Generalize tonik klonik
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>GABA</b>	: Gama Amino Bütirik Asit Analöğü
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>ATP</b>	: Adenosin trifosfat
<b>ASA</b>	: Argininosüksinat
<b>CoA</b>	: Koenzim A
<b>PLC</b>	: Propiyonil L-karnitin
<b>JME</b>	: Juvenil miyoklonik epilepsi.
<b>CBZ</b>	: Karbamazepin
<b>VPA</b>	: Valproik asit

## ÖZET

### EPİLEPSİ HASTALARINDA KARNİTİN PROFİLİNİN İNCELENMESİ

**Halil TÜRKMAN**

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi**

Epilepsi, beynin işlevsel ve yapısal düzensizlikleri nedeniyle ortaya çıkan yaygın ve ciddi bir nörolojik hastalık olup tekrarlayan nöbetlerle tanımlanır. Epilepsi, dünyada 50 milyondan fazla kişide, Türkiye’de ise 600.000 ile 800.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Antiepilektik ilaçların yüksek fiyatlı ve ilaca ulaşımın güç olduğu geri kalmış ülkelerde epilepsi görülme sıklığı gelişmiş ülkelere göre daha fazla olmaktadır. Ayrıca epilepsi tanısında kullanılan ilaçların, hastalar üzerinde %30 oranında etkili olmadığı görülmüştür.

Günümüzde epilepsi hastalığının tanı ve tedavisinin geliştirilmesi yönelik yeni çalışmalar devam etmektedir. Yapılan bu çalışmaların çoğunluğu yeni yaygınlaşan metabolomiks analizleriyle yapılmaktadır. Bu çalışmada epilepsi hastalarının carnitin ve carnitin esterlerinin profili incelenerek hastalığın tanı ve tedavisindeki kullanım potansiyeli incelendi. Çalışmada 50 epilepsi tanılı hasta ve 50 sağlıklı bireyden kan örnekleri alınarak LC-MS/MS yöntemiyle 27 carnitin ve carnitin esterlerinin profili incelendi. Çalışma sonucunda kontrol gurubu ile epilepsi gurubu karşılaştırıldığında C0, C2, C3 C4, C4DC ve C5 seviyesinin kontrol gurubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilirken, diğer carnitin seviyelerinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada carnitin ve carnitin esterlerinin epilepsi tanı ve tedavisinde kullanım potansiyeli olduğu ve bu çalışmanın daha kapsamlı bir şekilde yapılması gerektiği sonucunda varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Epilepsi, Karnitin Profili, L-Karnitin, Nöbet, Sara hastalığı

## **ABSTRACT**

### **INVESTIGATION OF CARNITIS PROFILE IN EPILEPSY PATIENTS**

**Halil TÜRKMEN**

**Medical Biochemistry, Master's Thesis**

Epilepsy, known as "epilepsy" among the public. Epilepsy seizure is short-term brain dysfunction. Each year, about 45 of 100,000 people are diagnosed with epilepsy. There are currently about 60 million Epilepsy patients around the world. The number of epilepsy patients in Turkey is estimated to be between 600,000 and 800, 000. An average of 30,000 people suffer from Epilepsy every year. The drugs used were not effective on 30% of patients.

Today, new studies are continuing to improve the diagnosis and treatment of epilepsy. Most of these studies are carried out with new widespread metabolomic analysis. In this study, the profile of carnitine and carnitine esters of epilepsy patients was investigated and the potential for use in the diagnosis and treatment of the disease was investigated. In this study, blood samples were taken from 50 patients with epilepsy and 50 healthy individuals. The carnitine and carnitine esters were analyzed by LC-MS / MS method. As a result of the study, it was determined that C0, C2, C3 C4, C4DC and C5 levels decreased significantly compared to the control group compared to the control group, while there was no significant change in other carnitine levels. In this study, it was concluded that carnitine and carnitine esters have potential to be used in the diagnosis and treatment of epilepsy and that this study should be performed more comprehensively.

**Keywords:** Epilepsy, Carnitine Profile, L-Carnitine, Seizure, Sara disease

# 1. GİRİŞ

Epilepsi, beynin işlevsel ve yapısal düzensizlikleri nedeniyle ortaya çıkan yaygın ve ciddi bir nörolojik hastalıktır ve tekrarlayan nöbetlerle tanımlanır (1). Epilepsi hastalarında, beyinde bulunan ve yüksek frekanslı uyarıları engelleyen ve dengeleyen GABA (Gama-Aminobütrik asit) adı verilen inhibitör nörotransmitter azdır (2). Epilepsi, dünyada 50 milyondan fazla kişide görülen kronik bir rahatsızlıktır (3).

Epilepsi hastalığı, erkek ve kadınlarda görülme sıklığı eşit oranda olduğu kabul edilmektedir. Epilepsi hastalığı, dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkilemektedir. Her yıl, 100.000 kişinin yaklaşık 45'ine epilepsi tanısı konulmaktadır. Epilepsi nöbetleri doğuştan veya herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Genellikle gençler ve ileri yaştaki (65 yaş üstü) yaşlılar etkilenmektedir. Dünyada şuanda yaklaşık 60 milyon Epilepsi hastası bulunmaktadır (4). Türkiye'de epilepsi hastalarının sayısı 600.000 ile 800. 000 arasında olduğunu tahmin ediliyor. Her yıl ortalama 30.000 kişi Epilepsi hastalığına yakalanmakta. Bu da ülke nüfusunun yaklaşık binde 45 ine denk gelmektedir. Epilepsi hastaların yaş dağılımına olarak en çok çocuklarda ve 65 yaş üstü yaşlılarda olduğu görülmüştür. Epilepsi hastalarının %30 u 18 yaş altı çocuklardır. Hastaların %20'sinde nöbetler 5 yaşından önce başlar. Hastaların %50'sinde nöbetler 25 yaşından önce ortaya çıkar. Epilepsi hastası çocuk ve erişkinlerin büyük bir bölümü ya tedavi edilmemiş durumda ya da yeterli tedavi görmemektedir. Çocuklarda daha çok doğumla ilgili zorluklar, gelişimsel beyin bozuklukları, gebelik veya doğum sırasında ortaya çıkan hasarlar, inme, kafa travması, beyin damar hastalıkları ve genetik bozukluklar gibi durumlar epilepsi nöbetlerine yol açabilmektedir (5).

Epilepsi hastaları sosyal baskı altında hissetmelerine neden olur ki buda hastaların stres altında kalmasına neden olur (6). Antiepileptik ilaçların ulaşımı güç ve yüksek fiyatlı olduklarından geri kalmış ülkelerde tedavi edilmeleri daha zor olduğundan görülme sıklığı gelişmiş ülkelere göre daha fazladır (7,8). Yapılan çalışmalara göre genetik kalıtsal faktörlerinde bu hastalık üzerinde etkisi olduğunu ve insan ömrünü 2 yıl kadar azalttığını göstermektedir (9,10). EEG (Elektroensefalografi) ve MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) işlemleri yapılarak hastalığın doğru teşhisi konulur (11).

Epilepsi hastalığında önemli durumlardan biri hastalığın ilaç ile tedavisidir. Her beş hastadan dördünde uygun ilaçlar seçildiğinde ve yeterli dozda alındığında nöbetler durmaktadır. Doktorlar genellikle tek bir epilepsi ilacı ile tedaviye başlıyorlar. Eğer bu ilaç nöbetleri yeterince kontrol altına alamıyorsa, o zaman ilaç değişimi yapılabilir veya ikinci bir ilaç eklenebilir (4). İlaç tedavisi ile başarı sağlanamayan, ilaç tedavisine dirençli epilepsi hastalarının % 50 sini cerrahi olarak tedavi edilir. Bu tüm epilepsi hastalarının %25'ini kapsamaktadır. Cerrahi tedavi olan hastaların nöbetleri ya tamamen ortadan kalkmakta ya da sıklığı ve şiddetinde çok belirgin azalmalar görülmektedir.

Epilepsi hastalığında kullanılan ilaçların, hastalar üzerinde %30 oranında etkili olmadığı görülmüştür. Antiepileptik ilaçların nöronal uyarı azalttığı söyldüler. Bir hayvan çalışmasında araştırmacılar l-Karnitinin nöbet miktarını ve süresini bariz bir şekilde azalttığını gördüler. Ayrıca, l-Karnitin ile tedavi edilen sıçanların beyinde daha az nöron ölümü olduğunu ve nörolojik koruma sağladığını gördüler. Ayrıca l-Karnitin, yeni bir antikonvulsan ilaç gibi kullanılması görüşü vardır (12).

Karnitin, genellikle epilepsi hastalarında daha düşüktür (13). Karnitinin yaşam için önemli görevleri olan suda çözünen amindir, ancak L-isoformu aktiftir. Diyet ve endojen reaksiyon yoluyla vücutta bulunur ayrıca iskelet kasında depolanır (13). Antiepileptik ilaç alan hastalarda karnitin düzeyi düşük görülmüştür (13). İskelet ve miyokard hücreleri normal metabolik koşullarda yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonundan enerji alırlar (14). Karnitin, koenzim A (CoA) ile birlikte oksidatif metabolizma için yağ asitlerinin sitozolden mitokondriyal matrikse taşınmasında önemli bir rol oynar (15). Propiyonil L-karnitin (PLC), kas enzimi, karnitin asil transferaz için yüksek bir afinite gösterir ve böylece kolayca propiyonil-CoA ve serbest karnitine dönüştürür (16). Karnitin, vitamin riboflavin, B6 vitamini ve C vitamini gerektiren esansiyel amino asitler insanda lisin ve metiyonin tarafından sentezlenir (17). Bir süredir, karnitinin insan eritrositlerinde membran fosfolipid dönüşümü (18), hem belirli hastalık durumlarında hem de kan bankalarında depolanma ve dolaşımdaki kan damarlarındaki eritrositlerin ömrünü uzatır (19). AsetilCoA birçok metabolik yolun bir ürünüdür. Ek olarak, asetil COA, birkaç metabolik yolu koordine eden sinyal yollarının uyarılması veya inhibe edilmesinde proteinlerin allosterik düzeninde işlev görür (20).

Asilkarnitinlerin amino asit ve karbonhidrat metabolizmasındaki rolü, yağ asidi oksidasyonundaki rollerinden daha azdır. İnsülin direnci, karnitin metabolizması ile yakından ilişkilidir (21). Beyinde karnitin ve özellikle asetilkarnitin bulunur ve hastalık sırasında faydalı terapötik ajanlar olarak önerilmiştir (22).

Günümüzde etiopatolojisi net olarak açıklanamayan epilepsi hastalığının tanı ve tedavisi için gün geçtikçe yeni çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde çeşitli hastalıkların tanısında kullanılacak yeni markırların tespiti için metabolomiks teknikleri sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Metabolomik çalışmaları kanser, diyabet ve kardiovasküler hastalıklarında sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu çalışmada epilepsi hastalarında seviyesi düşük olduğu tespit edilen ve günümüzde hastaların tedavisinde kullanılan karnitinin açıl türevlerinin profili LC-MS/MS yöntemiyle incelenmiştir. Bu çalışma ile açıl karnitinlerin epilepsi tanı ve tedavisinde kullanılma potansiyeli tespit edilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epilepsi Nedir?

Halk arasında "sarahastalığı" olarak bilinen epilepsinöbet atakları ile kendini gösteren kısa süreli beyin fonksiyon bozukluğudur. Epilepsi beynin nöbet geçirme potansiyeli kendini gösteren nörobiyolojik,psikolojik ve sosyal sonuçları ile ortaya çıkan, nöbet halinde kendini belirten bir nörolojik hastalıktır. Santral sinir sistemindeki nöral aktivitede senkronize artışın olduğu, motor veya otonomik fonksiyonlarda veya bunların birkaçında birden olan paroksizmal bozukluklardır. Epilepsi hemen her yaşta görülebilen ve uzun süreli tedavi ve izleme gerektiren bir hastalık hemde yaşam konforunu önemli ölçüde etkileyen bir nörolojik bir hastalıktır. Epilepsi Yunan dilinde kelime manası olarak yakalamak anlamına gelen'epilembanein' kelimesinden gelmektedir. Epilepsi beyindeki bir veya birkaç nöron grubunun aşırı deşarjı nedeniyle oluşan ve klinikte değişken motor, duyuşsal, bilişsel ve otonomik belirtilere yol açan tekrarlayıcı nöbet durumudur (23). Epilepsi nöbeti sürekli, ani, artan elektriksel aktivasyonlar sonucu merkezi sinir sisteminin bir bölümü yada tamamının engellenemeyen aşırı aktivasyonudur (24).

Bir bireyin epilepsi hastası olarak kabul edilebilmesi için iki veya daha fazla sayıda epilepsi nöbeti geçirmiş olası gerekir bu tür vakalara düzenli bir şekilde ve uygun dozlarda epilepsi tedavisi önerilmelidir (25-26). Fakat tek sefer nöbet geçirmiş hastalarda eğer tekrar şüphesi var ise ikinci sefer nöbet geçirmesi beklemeksizin ilaç başlanabilir. Bunlar; önceden beyin hasarı ya da nörolojik bozukluğu (serebral palsi, mental gerilik gibi) bulunanlar, ilerleyici nörolojik hastalığı olanlar ve EEG 'de belirgin patoloji saptanan hastalardır. Her hasta bağımsız bir şekilde değerlendirilmeli, tedavi planlanırken olası ikinci nöbeti önlemenin yararı ile verilecek tedavinin yan etkileri kıyaslanarak ilaç başlanmalıdır (27-28).

Epilepsi hastalığında iki sınıf ilaç kullanılmaktadır. Klasik İlaçlar (Fenobarbital, Fenitoin, Primidon, Etosüksimid, Karbamazepin, Benzodiazepin) ve Yeni İlaçlar (Vigabatrin, Lamotrijin, Gabapentin, Topiramet, Okskarbazepin, Felbamat, Tiagabin,

Levetiresatam, Zonisamid 27-28). Son zamanlarda ise karnitin tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Karnitin ( $\beta$  hydroxy- $\gamma$ -N-trimethylaminobutyric acid) den oluşur. Doğada bulunmakla beraber hayvan kaynaklı yağlarda da bulunmaktadır. Bireyler karnitinini %75'ini dışarıdan gıdalarla alınmaktadır. Bir kısım karnitini de endojen kaynaklı olarak vücut tarafından sentezlenmektedir.

Karnitin, vitaminler riboflavin, B6 vitamini ve C vitamini gerektiren esansiyel amino asitler lizin ve metioninden insan metabolizması kendi kendine sentezler (29). L-karnitin biyolojik olarak aktif stereoizomer formudur. Besinlerdeki L-karnitin intestinal hücre zarından aktif ve pasif transport aracılığı ile alınır. Karnitin ayrıca karaciğer, böbrek ve beyinde esansiyel amino asitlerden olan lizin ve metiyoninden sentezlenir. Bu sentez için askorbik asit, demir, piridoksin ve niasin kofaktör olarak gereklidir ve bunlardaki eksiklik doğrudan karnin eksikliğine neden olur (30).

## **2.2. Epilepsinin Tarihçesi**

Epilepsi hastalığı oldukça eski bir hastalıktır. Epilepsi ile ilgili tarihi olarak ilk bilgilere MÖ. Hammurabi Kanunları'nda rastlanmıştır. Bu kanunda ateş ile konvulziyonların ilişkili olduğu bulunmuştur (31). M.Ö. 175 yılında Galen, nöbetlerin beyinden kaynaklanan nedeni bilinmeyen nöbetler ve vücudun herhangi bir bölümünden kaynaklanan semptomatik nöbetler olarak ikiye ayırıyor. Epilepsinin tarihsel süreci içerisinde 19. yüzyılın sonlarına doğru yaş, cinsiyet, nöbet özellikleri ile sınırlıyken, daha sonra EEG ve görüntüleme tekniklerinin bulunup çoğalması, insan genom araştırmaları ve teknolojik gelişmelerin doğrultusunda daha detaylı hale gelmiştir. Epilepsi hastalığının ilk bilimsel yaklaşımını Hipokrat yapmıştır. Hipokrat, epilepsinin beyinden kaynaklanabileceğini saptayarak, mukaddes hastalık anlamına gelen "On the Sacred Disease" tanımını yapmıştır. Ayrıca Hipokrat, epilepsinin tedavi edilebilir bir hastalık olduğundan söz etmiştir. Yüzyıllar sonra Jackson; epilepsinin ilk bilimsel tanımını yapmıştır. Jackson' un tanımlamasında ise "epilepsi" beyindeki gri maddenin bazen ortaya çıkabilen, aşırı, hızlı ve ani bölgesel deşarjlarıdır (32). Epileptik nöbet, bir grup serebral nöronun anormal, aşırı aktivitesi sonucu ortaya çıkan gecici klinik durumdur. Epileptik atak bir hastalık değil, bir semptomdur. Klinik bulgular elektriksel



aktivasyonların ortaya çıktığı ve yaygınlaştığı bölgeye göre çeşitlilik gösterir. Nöbet sırasında bilinç kaybı, anormal duyuşsal veya motor aktivite (tonik veya klonik kasılma), tekrarlayan özelliikte ise “epilepsi” terimi kullanılır. Nöbet bazı çeşitli uyarıcı nedenlere bağılı oluşabilir Ateşin yükselmesi, enfeksiyon durumunun var olması, bayılma, travma, anoksi veya asfiksi, toksinler veya kardiak aritmi gibi nedenlerle olunca oluşabiliyor. Konvülsiyonlar ise, devamlı (tonik) veya aralıklı (klonik) istemsiz kas kasılmaları şeklinde ortaya çıkıyor. Ayırıcı bir mekanizma yoktur. Her konvülsiyon epilepsi nöbeti olarak kabul edilmez. Ayrıca epileptik atakların bir kısmı da konvülsiyon ile sürmeyebilir. Epilepside nöbetler çoğı zaman tekrarlayıcı olarak devam eder. Dünyada her sene epilepsi tanısı alan yaklaşık 3,5 milyon epilepsi hastasının %40’ı onbeş yaş altındadır. Bunların %80’ i ise gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklardır. Gelişmekte olan ülkelerde epilepsi insidansı 61- 121/100 000 iken, gelişmiş ülkelerde bu oran 41- 50/100 000 hasta arasında değışmektedir. On beş yaş altında en az bir kez geçirilen toplam epileptik nöbet prevalansı %1,2- 1,7 arasında değışmekte olup, %0,7’inde tekrarlayan epileptik nöbetler oluşmaktadır. Ülkemizde son yıllarda yapılan geniş çaplı bir çalışmada 0- 16 yaş aralığındaki çocuklarda epilepsi prevalansı %0,8 saptanmıştır. Aynı çalışmada ki epilepsi vakasının %55,2’si generalize epilepsi, %39’u parsiyel epilepsi ve %5,8’i ise sınıflandırılmayan epilepsi olarak bulunmuştur (33). Epilepsi gibi tek bir terim nöbet kavramının klinik seyrini ve diğıer alt gruplarını açıklayamadığı gibi, tüm bu zorluklar epilepsinin bir “ya hep ya hiç”fenomeniolmadığına işaret etmektedir (34).

### **2.3. Epilepside İnsidans**

Epilepsinin insidansi toplumdan topluma değışir fakat çoğunlukla yılda 20- 50/100.000 olarak tahmin edilmektedir. Aktif epilepsi prevalansı ise 4-10/1000 olarak verilmektedir. Yaşam boyu birikmiş insidans ise yaklaşık %3 olarak saptanır ki bu farklılık epilepsinin bazı hastalarda geçici bir doğası olmasından kaynaklanmaktadır. Epilepsi insidansinin en yüksek olduğu iki dönem, yaşamın ilk yılı ve 60 yaş sonrasıdır. En yüksek insidans ilk 1 yaş içinde ve 60 yaş üzerinde bulunur (125-200/100.000 birey/yıl). En düşük insidans 20- 60 yaş arasında olduğu kabul ediliyor (25- 50/100.000 birey/yıl). Epilepsi çocukluk ve ergenlik çağında en sık, erişkinlerde ise beyin damarn

hastalıklarının ardından ikinci, en sık rastlanan nörolojik hastalık olarak belirlemektedir (35).

#### **2.4. Epilepside Prevalans**

Nöbet tipi ya da epileptik sendrom için prevalans bilgilerini belirlemek, aktif epilepsinin farklı tanımlarının bulunması nedeni ile zordur (36). Aktif epilepsi, günlük antiepileptik ilaç kullanımı ya da son 5 yıl içerisinde geçirilmiş nöbet olması durumu olarak tanımlanırsa, çocuklarda epilepsi prevalansı 4,3-9,3 / 1000 olarak bildirilmiştir (37). Finlandiya'dan yapılan toplum bazlı bir prevalans çalışmasında, esas nöbet tipi vakaların % 43'ünde fokal karakterde saptanmış, bunların çoğunluğu isekompleks parsiyel ve sekonder generalize parsiyel olarak görülmüştür. %44'ünde generalize nöbetler bulunurken, bunların çoğunluğu generalize tonik-klonik karakterdedir. Tüm vakaların % 45'inde fokal epilepsi sendromu bulunurken, % 48'inde generalize sendrom mevcuttur (38).

#### **2.5. Epilepsi Epidemiyolojisi**

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) Epidemiyoloji Komisyonu epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak üzere ortak bir terminoloji önerisinde bulunmuştur. Buna göre epilepsi, iki veya daha fazla sayıda tekrarlamış, birden, tanımlanabilen bir olayla meydana gelmiş epilepsi nöbeti ile oluşan bir durumdur (39). Epilepsi sık rastlanan nörolojik bir bozukluk olmakla birlikte birbirinden farklı çalışmalar arasında insidans ve prevalans oranlarını karşılaştırmada zorluklar yaşanmaktadır. Bu zorlukların hasta tanımı, dışlama kriterleri, tanı koyma yöntemleri ve bölgesel popülasyon farklılıklarından oluştuğu düşünülmektedir. Gelişmiş ülkelerde insidans 40-70/100.000 arasında değişirken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran 100-190/100.000 seviyelerine kadar çıkabiliyor (40). Epilepsi prevalansı ise gelişmiş ülkelerde 6/1000 ve gelişmekte olan ülkelerde ortalama 18,5/1000 seviyelerindedir (41). Epilepsinin Türkiye'de görülme oranı 1000'de 10,2 olarak belirlenmişti (42). Dünya genelinde yaklaşık olarak 50 milyona yakın epilepsi hastasının var olduğu tahmin ediliyor (43). Gelişmekte olan ülkelere epilepsi insidans ve prevalansının daha yüksek olmasında doğum travması, kafa travması, sağlık

hizmetlerine ulaşmadaki güçlükler gibi faktörler neden olmaktadır. Hijyen koşulları esikliği, merkezi sinir sistemini etkileyen ve nöbetlere neden olan enfeksiyöz hastalıkların çok görülmesine neden olur(44). Epilepsiye dolaylı olarak katkı sağlayan alkol ve madde bağımlılığı gibi sosyal hastalıkların riski daha yüksektir (45). Epilepsinin yaşa göre insidansı gelişmiş ülkelerde bimodal dağılım gösterir. Oranlar ilk dekatta, özellikle bir yaşından önce yüksektir yaşla birlikte giderek azalır, 20-39 yaşları arasında minimum düzeye düşer. İkinci artış 55 yaşından sonra olur ve ilerleyen yaşla artar (46). Bu bimodal dağılım gelişmekte olan ülkelerde bu kadar belirgin değildir. Çalışmalar arası farklılıklar görülmekle beraber erkeklerde epilepsi görülme oranı kadınlara göre 1-2,4 kat daha fazladır (47). En çok görülen nöbet tipi parsiyel nöbetlerdir. Bundan sonraki sırada da jeneralize tonik klonik nöbetler gelmektedir (48).

## **2.6. Epilepside Prognoz**

Epilepsiler çok iyi, iyi ve kötü prognoz ile prognozu belli olmayan şekilde 4 grupta incelenir (49).

**Çok İyi Prognoz:** Epilepsi nöbeti geçiren vakaların % 20-30'u bu grupta içindedir. Bu vakaların azında nöbet ve kendiliğinden gerilemeler görülebilir. Hastaların genellikle antiepileptik tedavi almasına gerek yoktur. Benign neonatal konvülzyonlar, süt çocukluğunun benign myoklonik epilepsisi, benign rölandik epilepsiler, akut semptomatik nöbetler, ilaçların sebep olduğu nöbetler ve febril nöbetler gibi spesifik aktivasyon yolları ile oluşan nöbetler bu gruptadır (49).

**İyi Prognoz:** Epileptik nöbet geçiren vakaların %30-40'ı bu grupta incelenir. Nöbetler ilaç tedavisi ile rahatlıkla kontrol edilebilir. Remisyon sağlandığında ise antiepileptik ilaçlar kesilir. İdiyopatik generalize epilepsiler, spesifik olmayan generalize tonik klonik nöbetler ve bazı lokalizasyon ilişkili nöbetler bu grupta içinde incelenir (49).

Prognozu Belli Olmayan: Epilepsi vakalarının %10-20'si bu grup içerisinde. Antiepileptik tedavi ile nöbetler kontrol altına alınabilir bazen remisyon da olabilir fakat antiepileptik ilaçlar kesildiğinde tekrarlama olabilir. Juvenil myoklonik epilepsiler ve lokalizasyon ilişkili epilepsilerin büyük çoğunluğu bu grup içindedir (49).

Kötü Prognoz: Bu grup bütün epilepsivakalarının yaklaşık % 20'sini oluşturuyor. Antiepileptik tedavilerin bu gruptaki etkileri oldukça sınırlıdır. İlaç kullanılsa da nöbetler devam ediyor. Tuberoskleroz, Sturge-Weber sendromu, Arteriyovenöz malformasyonlar, serebral palsili hastalar, progresif nörolojik hasarlı hastalar, infantil spazm ve Lennox-Gastaut sendromu gibi dirençli epileptik gruplar, bu sınıf içerisinde (49). Epilepsi sendromuna uygun olarak 2 ya da daha fazla antiepileptik kullanımına rağmen yine nöbetleri devam eden hastalar dirençli epilepsi sınıfındadır (49). Dirençli epilepsili hastalar, hastaların % 13-20'sini oluştururlar. Vagal sinir uyarımı ve ketojenik diyet gibi alternatif tedavi yöntemlerinin yanında, şartları uygun olan hastalara, cerrahi tedavi de deniyor.

## **2.7. Epilepside Tanılama**

Epilepside tanısı klinik olarak konur ve hasta ya da nöbeti gören birinin nöbeti tarif etmesi ile de nöbet şekli hakkında bilgi elde edilir, meselenin nasıl ele alınması gerektiği yönündeki karar aşamalarında, anamnez bilgilerinin yeri, nörolojik muayene verileri ve laboratuvar çalışmalarından daha önemlidir. Doğru tanı konulamayan hastalar, ileri merkezlerde dahi % 30'lara varan oranlarda bildirilmekte, bu durumların çoğunluğunun ise konversiyonlar ve senkoplar oluşturuyor. İyi bir fiziki ve nörolojik muayene tanı koymada çok dikkat edilmesi gereken hususlardır. Laboratuvar incelemeleri hastaların çoğunda gerekmektedir. Menenjit ve ensefalit şüphesi olan hastalarda lomber ponksiyon düşünülmelidir. Öykü, muayene bulguları ve EEG' nin, fokal bir bozukluğa işaret ettiği vakalarda nörolojik görüntüleme yapılmalıdır. EEG ve kranial manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri, teşhis ve tedavide çok önemli yeri vardır. Ama klinik olarak epilepsi hastalığı olan hastaların % 20 sinde EEG normal çıkmaktadır. Yani EEG si normal çıkan her hasta epilepsi hastası değil diyemeyiz. Benzer biçimde kranial MR sonuçları da normal çıkabilir bazı hastalarda. Bununla

beraber daha önce epileptik nöbeti olmayan sağlıklı bireylerin %2-5'inin EEG lerinde epileptik farklılıklar gözlemlenir (50-51).

Epilepside ayırıcı tanı:

- Psikiyatrik kökenli nöbetler
- Hipnogojik miyokloniler
- Benign paroksizmal koreatetoz
- Yalancı nöbetler
- Gastroözefagial reflü
- Çocukluğun benign miyoklonisi
- Senkop
- Siyanotik katılma atakları
- Gece terörü
- Metabolik nedenlere bağlı bilinç kaybı
- Migren
- Kardiyak ritim bozukluğu

## 2.8. Epilepside İlaç Tedavisi

Epilepsi hastalığı tedavisinde hedef, epileptik merkezden deşarjların yayılmasını önleyerek nöbetin oluşmasını engelleyerek hastanın iyi bir yaşam kalitesini (fiziksel, mental ve sosyal yaşam) sürdürmesini sağlamaktır (52-54). İdeal epilepsi tedavisi, hastalardaki bütün nöbet gruplarının tek bir ilaç ile ya hiç yan etkisiz yâda çok az bir yan etki ile tedavi edilmesidir. Hipokrat'tan önceki zamanlarda, kutsal hastalığın tanrılar tarafından gönderildiğine inanılıyordu farklı bağışlar yapılır, kurbanlar kesilir, papazların ve hekimlerin yönetiminde ibadet yerlerinde dini törenler yaparlardı. Hipokrat zamanında hastalıkların tedavisi doğal bir temele dayanıyordu. Bu tarz bir tedavinin kökeninde diyet, idrar ve dışkının düzenli olarak boşaltılması ve tedavi edici jimnastik hareketleri yer alıyordu. Hristiyanlığın orta çağlarında, epilepsinin tıbbi nedenlerden köken aldığı unutulmuş, hastalığın sebepleri daha çok şeytana, kötü ruhlara, cinlere bağlanmış ve tedavi de buna göre düzenlenmiştir. İbadet, kurban kesme, kutsal yerlerin (türbe) ziyareti ve ruh çıkarma gibi yöntemler, hastalık da, birer tedavi

çeşidi idi. Hristiyanlık inancından kaynaklanan tedavi uygulamalarını yanında, batıl inançlara dayandırılan tedavi uygulamaları da vardı. Bu amaçla epilepsiye karşı çeşitli nesnelere denenmiştir (epilepsi zinciri, taşı, şapkası gibi (55)). Orta çağda bitkisel tedavi de epilepsiye karşı uygulanmıştır. Bunlardan en önemlileri “Baldran” kedi otu, “Pfungstrose” ayı gülü, “Beifub” koyun otu, “Stechapfel, tatula” beyaz şeytan otu, “Bilsenkrant” ban otu, “Tollkirsche” güzel avrat otu, “Digitalis” yüksük otu, “Pomeranze” turunç ve “Chinarinde” kınakına otu bunlara örnektir. Orta çağın sonlarına doğru, bitkisel tedavilerden ziyade, kimyasal maddeler de epilepsi tedavisinde kullanılmıştır. Bunların başlıcaları bakır, çinko oksit, gümüş nitrat, civa, bizmut ve kalaydır (55). Ondokuzuncu yüzyılın ortalarından itibaren modern epilepsi tedavisi gelişmeye başlamış, önce brom kullanılmaya başlanmıştır (56-58). Çocukluk çağı epilepsilerinde büyüme ve gelişme gösteren çocuğun, büyüme ve gelişme potansiyeline zarar vermeden hastanın nöbetsiz olmasını ve potansiyelinin izin verdiği maksimum kapasitede yaşam kalitesine ulaşarak yaşamasını sağlamak ana hedeftir. Tedavi şekli, yöntem ve ilaç seçimi, tedavinin biririlmesi nöbet tekrarının, hastaya getirdiği yük ile tedavinin muhtemel, geçici ya da kalıcı zararları, değerlendirilmelidir (57).

Antiepileptik tedaviler, epileptogenez süresince beyin dokusunda gelişmiş olan kronik aşırı uyarılmışlık üzerine etkilidir. Antikonvulziv tedavi sadece semptomatik etkilidir. Asıl neden olan durumu tedavi etmez (59). İdeal bir tedavide olması gereken başlıca özellikler, emiliminin taşıyıcıya bağlı olarak gerçekleşmemesi, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaması, ilaç etkileşimlerinin olmaması, olabildiği kadar etkilerin az olması ve belli bir epileptik sendrom için etkili olduğunun kanıtlanmış olması durumlarıdır (60). Epileptik tedavi için ilk adım hastaya doğru tanının konulması ve bu tanıya uygun ilaç tedavisinin seçilmesidir. Geleneksel olarak yeni tanı konmuş epilepsi hastalarına monoterapi başlanır ve monoterapi ile %60-70 oranında nöbet kontrolü sağlanabilir. Ancak, epilepsi hastalarının 1/3’ünde monoterapi nöbet engellenmesinde yetersiz kalabilir ve politerapi ya da diğer tedavi yöntemleri gerekebilir (61-63). Olması gereken en önemli tedavi şekli şöyle olmalı en az, en doğru ve yan etkisi en az olan tedavi şeklidir. Bunun için nöbet çeşidi ve epilepsi sendromunun belirlenmesi doğru ilaç seçimi için önemlidir (64-67). Nöbet türü ve epileptik sendroma yönelik uygun ilaç, hasta ile ilgi özelliklere de dikkat edilerek

genelde düşük dozlarla başlanır. 5-7 gün belirli artışlarla istenen doza ulaşılır. Bu şekilde olası yan etkilerin aniden ortaya çıkması önlenmiş olur. Özellikle sedasyon ve uyku hali gibi etkiler dozun hızla arttırılması sonucunda daha kısa sürede ortaya çıkabilir. Hedeflenen doz temel olarak nöbetleri kontrol altında tutacak ve olası yan etkileri önleyecek şekilde planlanmalıdır. Başlangıç dozu ile istenen nöbet kontrolü sağlanamıyorsa, kademeli olarak doz artırılır. Tek ilaç ile nöbet kontrolü en istenen ve uygun olan durumdur. Özellikle dirençli epilepsilerde birden çok ilacın beraber kullanımını ilaç etkileşimlerine ve yan etkilerin artmasına sebep olabilir. Genellikle iki yıl ve üzeri nöbetsiz dönem sağlanan hastalarda tedavi kesilmesi planlanabilir fakat tedavinin sonlandırılması planlanırken, epilepsinin türü, ilaç sonrası nöbetsiz kalma ihtimali, nöbetin olası tekrarının hastaya verebileceği zarar ve devam eden ilaç tedavisinin olası zararları gibi durumlar değerlendirilmelidir. Nöbetleri son bulan hastalarda ilaç kesilmesinden sonra %65-70 oranlarında nöbet devam edebilir. Nöbet tekrarlarının genel olarak %50'si ilk 6 ay, % 80'i ilk 1 yıl içinde görülmektedir (57). Günümüzde çok sayıda antiepileptik ilaç bulunmakta olup, iki ana grupta incelenmektedir.

### **2.8.1. İlk Kuşak Antiepileptik İlaçlar**

Yeni antiepileptik ilaçlarla karşılaştırıldığında genellikle daha iyi tanımlanmış olup, daha sınırlı etki derecesine sahiptirler. Yan etki potansiyelleri ve olası ilaç etkileşimleri daha iyi anlaşılmıştır(65).

#### **✓ Valproik asit**

Kimyasal yapısı, dipropil asetat adındaki sekiz karbonlu bir yağ asitinden oluşmaktadır. Yapısı o GABA'ya benzer. Myoklonik epilepsilerin tedavisinde kullanılan en etkili ilaçtır. Tonik-klonik, absans, primer generalize epilepsilerin yanında parsiyel epilepsiler, Lennox-Gastaut sendromu, infantil spazm ve febril konvülsiyonlar gibi birçok nöbet türünde ve dirençli epilepsi sendromlarında etkin olduğu görülmüyor. Parsiyel nöbetlere etkisinin klobazama yakın olması sebebiyle generalize veya parsiyel başlangıçlı olduğu tam olarak belirlenemeyen tonik klonik nöbetlerde ilk seçenek ilaç olarak kullanılmaktadır. Epileptik sendromlar dışında afektif bozukluklar, migren ve

koreatetoik bozukluklar gibi pek çok hastalıkta uygulanmaktadır (66-67). Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 90-95 seviyelerindedir. Valproik asit, idame dozda verildiğinde plazma yarılanma ömrü 7-10 saattir. Yüksek dozda alındığında bu süre 30 saate kadar çıkabiliyor (68). Metabolitlerinin çoğunluğu, valproik asitin glukronid ve 3 oksovalproik asit formuna dönüşümüyle oluşur. Metabolitlerin bir kısmı kuvvetli antiepileptik etki gösterirken, bir kısmı ise valproik asitin hepatotoksik ve teratojenik etkilerinden sorumludur. Valproik asitin % 30-40 kadarlık kısmı ise metabolize olmadan atılmaktadır (67).

### ✓ **Karbamazepin**

Karbamazepin, bir iminostilben türevi olup, yapı bakımından imipramine benzer. İlk kullanım alanı olarak 1962 yıllarında trigeminal nevralki tedavisinde denenmiş olup, daha sonra epilepsi tedavisinde kullanımına başlanmıştır. Genellikle kompleks parsiyel nöbetler olmak üzere parsiyel nöbetlerde ve tonik-klonik nöbetlerde oldukça etkilidir. Febril konvülsiyon ve absans karakterde epilepsilerde etkili değildir. Lennox-Gastaut sendromlu bazı vakalarda, atipik absans ve astatik nöbet türlerinde kötüleşme görülmüştür. Çocuklarda parsiyel nöbetlerde kullanılan ilaçlardandır (66-69). Karbamazepin, gastrointestinal sistemde emildikten sonra karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilip, kendisi ve aktif metaboliti 10,11 epoksid türevine oksitlenerek, % 75-50 oranında serbest proteinlere bağlanır. Stabil olan epoksid türevleri güçlü etki gösterir. Dihidroksi türevine dönüştürülerek idrarla atılır. Nörotoksik yan etkilerinin epoksid türevinden kaynaklandığı ileri sürülmüşse de bu metabolitin çeşitli yönlerden klobazama göre daha az toksik olduğu bulunmuştur (66-69). Karbamazepin oral alım sonrası yavaş emilir. Dolaşımında pik konsantrasyona 4-8 saatte ulaşır. % 70-80 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Başlangıçta eliminasyon yavaştır. Yarılanma ömrü 30-35 saat aralığındadır. Karbamazepinin en bilinen özelliği kendi metabolizmasını hızlandıran özellikte olmasıdır. Bu yüzden tedavinin ilk birkaç haftasında karbamazepin dozunun kademeli olarak artırılması gerekir. Günlük başlangıç dozu çocuklarda 10-30 mg/kg'dır. Optimal etkisini 6-8 mg/ml'lik plazma konsantrasyonlarına ulaştığında oluşturur (66-69).



✓ **Fenitoin**

Sinir hücrelerine sodyum girişini önleyerek, hücre membran stabilizasyonunu sağlar ve böylelikle uyarı eşiğini artırır. Generalize tonik klonik, kompleks parsiyel ve sekonder generalize epilepsilerde oldukça etkindir. Tek başına verilmesi, absans tipinde nöbetlerin artışına sebep olabildiğinden kontrendikedir (70-71).

✓ **Diazepam**

Anksiyolitik, sedatif ve antikonvulsan etkinliği bulunmaktadır. Kortikal ve subkortikal dokularda bulunan benzodiazepin GABA-iyonofor kompleksi üzerinden etkisini gösterir. Ayrıca GABA ve glisin gibi inhibitör nörotransmitterlerin fonksiyonlarını artırır. Genellikle akut konvulsiyon durumlarında kullanılır. Böbrek yolu ile idrardan atılır. Antiepileptik etkinliği primer olarak iktal boşalmaların baskılanması ve yayılımının önlenmesi şeklindedir. Işık kaynaklı uyarılara karşı oluşan konvulsif yanıtları baskılar (72).

✓ **Klonazepam**

Bir benzodiazepin türevi antiepileptik ajandır. Benzodiazepin reseptörleri ile etkileşerek, GABA-A reseptör yanıtlarını artırır. Boşalmaların primer merkezden beynin diğer bölgelerine yayılmasını önler. Subkortikal çekirdeklerde boşalım sonrası eşiğini yükseltir. Absans ve miyoklonik nöbetlerde etkilidir (66).

✓ **Fenobarbital**

GABA'nın inhibitör postsinaptik aktivasyonunu ve presinaptik glutamat etkisini regüle eder, nöronal membrandaki voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke eder. Primer ve sekonder generalize nöbetler, kompleks ve basitparsiyel nöbetlerin diğer antiepileptiklere yanıt vermediği vakalarda kullanılır (73).

## ✓ Benzodiazepinler

Benzodiazepinler, antikonvülzan özelliklerini, özel bir GABA kısmına bağlanarak, klor kanallarının açılma sıklığını artırarak göstermektedir. İntravenöz diazepam ve lorazepam gibi ilaçlar, status epileptikusun başlangıç tedavisinde kullanılır. Rektal diazepamın ise, çocuklarda akut yineleyen nöbet ataklarını önlemek amacıyla etkin ve güvenli bir biçimde kullanılabilirliği gösterilmiştir. Klonazepam Lennox-Gastaut sendromu, miyoklonik, akinetik ve absans nöbetlerin tedavisinde yararlıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü 18-50 saattir. Klonazepam birlikte kullanıldığında serum fenitoin konsantrasyonunu yükseltmekte, diğer merkezi sinir sistemi depresanı ilaçlarla beraber kullanıldığında merkezi sinir sistemi depresyonunu artırır. Nitrazepam miyoklonik nöbetlerin tedavisinde etkilidir. Eliminasyon yarı ömrü 18-57 saattir. İlaç diğer depresan ilaçlarla birlikte kullanıldığında merkezi sinir sistemi depresyonunu artırabilir. Klobazam kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek ilaç olarak endikedir. Yarılanma ömrü 10-30 saattir. Klobazam birlikte kullanıldığında karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve valproik asitin serum ilaç seviyelerini yükseltebilir (74).

### 2.8.2. Yeni Antiepileptik İlaçlar

Klasik antiepileptik ilaçların hastaların %25-30'unda etkisiz kalması ve önlenemeyen yan etkilerinin görülmesi nedeniyle yeni antiepileptik ilaçlara gereksinim duyulmuştur. Son on yılda kullanıma girmiş olan yeni antiepileptik ilaçlar monoterapi şeklinde veya ek tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Bazı dirençli epilepsilerde çok iyi etkilerinin olduğu saptanmıştır (65). Yeni kuşak antiepileptik ilaçlar, okskarbazepin, lamotrijin, vigabatrin, tiagabin, topiramet, gabapentin ve levetirasetam gibi ilaçları kapsamaktadır (75).

### ✓ **Okskarbazepin**

Karbamazepinin 10-keto analogu olan okskarbazepin, farmakokinetik profili ve yan etkileri yönünden farklı özelliklere sahiptir. Etki mekanizması karbamazepin ile benzerdir. Parsiyel nöbetler ve grandmal nöbetlerde hem tekli hem de kombine yapılarak kullanılır. Karbamazepin ile benzer oranlarda etkilidir (72-76).

### ✓ **Lamotrijin**

Voltaja bağımlı sodyum kanallarının aktivasyonunu azaltarak tekrarlayan ateşlenmeleri engeller, bu sayede nöronal membranları stabilize ederek etkinliğini gösterir. Ayrıca klinikte kullanılan konsantrasyonlarda kortikal ve striatal nöronlarda yüksek voltajla aktifleşen kalsiyum boşalmalarını da inhibe etmektedir. Lamotrijin bu etkisini özellikle Nve P tipi kalsiyum kanalları vasıtasıyla gerçekleştirir (76). Genellikle İlk tercih olup, ek ilaç olarak generalize ve fokal nöbetlerde oldukça etkindir. Genç kadınlarda kilo alımına ve overlerle ilgili sorunlara neden olmadığı için valproik asite alternatif tedavide tercih edilir. Kullanımını sınırlayan özellikleri, hastaların % 1'inde döküntü yapması ve daima ilacın bırakılmasının gerekmesidir. Kombine kullanımda valproik asit, lamotrijinin serum düzeyini artırır (77).

### ✓ **Topiramet**

Zayıf etkinlikteki karbonik anhidraz inhibitörüdür. Antiepileptik aktivitesi voltaja bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke etmesinin yanı sıra, glutamati AMPA türü reseptörlerini bloke etmesine de bağlıdır. Diğer antiepileptiklerin metabolizmasını etkilemez. Basit ve kompleks parsiyel nöbetlerle sekonder generalize tonik-klonik nöbetlerde tekli tedavi veya kombine ek ilaç olarak kullanılır (76).

✓ **Gabapentin**

Gama amino bütirik asit analogu olarak üretilmiştir. GABA salınımının artışı ve sentezi ile bazınöronal kalsiyum devrelerinin regülasyonu üzerinden etkisini gösterir. Sekonder generalize olan veya olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek ilaç olarak kullanılır (78).

✓ **Vigabatrin**

Sekonder olarak generalize olan ya da olmayan parsiyel nöbetlere karşı, hasta diğer antiepileptik ilaçlara karşı dirençli ise, onlara ek olarak kullanılır. İnfantil spazm tedavisinde oldukça etkin bir ajandır (72).

✓ **Levetirasetam**

Etki potansiyeli çok geniş, hem parsiyel hem de generalize nöbetlerde etkin olan yeni kuşak antiepileptik ilaçtır. Levetirasetam N-tipi yüksek voltajlı aktive kalsiyum kanallarını parsiyel olarak bloke eder. Böylelikle nöron içi depolardan kalsiyum salınımını azaltırken, diğer taraftan GABA ve glisin kanallarının negatif allosterik düzenleyici etkilerini de tersine çevirir (74). Levetirasetam oral alımından sonra tam olarak absorbe edilir, proteinlere bağlanma oranı düşüktür. % 66'sı idrarla değişmeden atılır. Metabolizmasında karaciğer p-450 enzim sisteminin rolü bulunmamaktadır (80).

✓ **Zonisamid**

Parsiyel nöbetlerin tedavisinde ilave ilaç olarak yararlıdır. Miyoklonik sendromlar için de faydalı olabilir ama etki mekanizması tam olarak netleşmemiştir. Yarı ömrü 60 saattir olup, karaciğerde metabolize edilen ilaçlar ile alındığında yarı ömrü 30 saate kadar düşer. Zonisamid renal taş oluşumunda sebep olur (81).

✓ **Tiagabin**

Tiagabin nöroinhibitör nörotransmitter olan GABA'nın nöronal ve glial hücrelere alımını bloke ederek, nöbet aktivitesini ortadan kaldırır. Bu ilaç, kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde, ek ilaç olarak etkilidir (81).

✓ **Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)**

İnfantil spazm tedavisinde kullanılır. Dozu ve tedavi süresi net değildir (81).

## **2.9. Epilepside Cerrahi Tedavi**

Hastaların %70'inde ilaç tedavisi ile nöbet kontrolü sağlanmaktadır. Son yıllarda birçok yeni kuşak antiepileptik ilacında kullanılmasına rağmen, dirençli olgu sıklığında istenilen düzeyde bir azalma olmamıştır. Dirençli olguların ise sadece % 30'u cerrahi kriterlere uygundur. Epileptik nöbetler, ilaçların etkili, ancak yan etkilerini çıkartacak dozda kullanılmasını gerektirecek; ya da hasta ve ailesinin yaşamını istediği şekilde devam ettirme yeteneğini kısıtlayacak kadar fazla ya da ağır olduğunda dirençlidir. Uygun ilaç tedavisine rağmen, nöbetlerin kontrolünün yeterince sağlanamaması; ya da nöbet kontrolünün, ancak ilaçların istenmeyen yan etkilerini çıkartarak sağlanabilmesi durumunda tıbbi direnç oluşmuştur. Uygun ilaç tedavisi şu sıra ile düzenlenmelidir (82-84).

1. Birinci kuşak (klasik) antiepileptik ilaçlar ile maksimal dozda deneme,
2. Birinci kuşak (klasik) antiepileptik ilaçlar ile en az bir kombinasyon uygulanımı,
3. İkinci kuşak (yeni AEİ) ya da ek ilaç ile deneme.

Nöbetlerin durdurulması epilepsi cerrahisinden beklenen esas hedef olmakla birlikte, nöbetlerin şiddetinde ve sıklığında azalma da çok büyük önem taşımaktadır (85). Ayrıca çocuklarda normal bilişsel gelişimin sağlanmasında önemlidir (86). Çocuklarda epilepsi cerrahisi, tüm pediatrik yaş gruplarında, seçilmiş hastaların % 59-67'sinde nöbetlerin durmasını sağlarken, % 11-20 hastada nöbetlerde belirgin azalma sağlamaktadır. Ailelerin % 85'i cerrahi tedavinin sonuçlarından memnun kalmaktadır (86-87). Epilepsi

cerrahisi tedavi edici ve palyatif olmak üzere iki yöntemdir. Tedavi edici yöntemde, hastanın durumuna göre lobektomi, hemisferektomi gibi seçenekler bulunmaktayken, palyatif yöntemde rezektif cerrahi yapılamayan durumlarda nöronların bağlantı yönlerinin değiştirilmesine yönelik seçenekler bulunmaktadır (82).Çocuklarda epilepsi cerrahisi, selim fokal epilepsiler, idiyopatik genaralize epilepsiler, epileptik olmayan nöbetler ve ilerleyici nörolojik hastalıklarda kontrendikedir (88).

## **2.10. Karnitin**

### **2.10.1. Karnitin Nedir?**

Mikro organizma, bitki ve hayvanlar için esansiyel bir bileşik olan L-karnitin doğada birçok besin maddesinde farklı miktarlarda bulunmaktadır. Bitkisel besinler az miktarda L-karnitin içerirken, hayvansal besinler L-karnitin yönünden daha zengindir. Buna rağmen, bitkisel ve hayvansal kaynaklı yağlar L-karnitin içermemektedir. İnsan vücudunda iskelet kası, kalp, karaciğer, böbrek ve beyin dokuları L-karnitinbiyosentezi yapabilmektedir. Bununla birlikte iskelet ve kalp kasında daha yüksek yoğunlukta L-karnitin bulunmaktadır (89).

### **2.10.2. Karnitinin Tarihçesi**

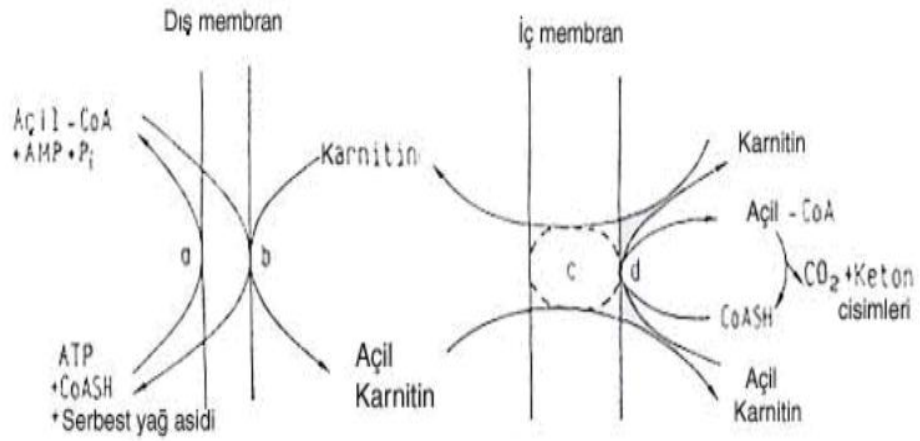
Karnitin (3-hidroksi-4-trimetilaminobütirik asit), ilk kez 1905 yılında sığır kas dokusundan izole edilmiştir. Ancak biyolojik etkileri üzerinde yapılan bir çok çalışmaya rağmen, yarım yüzyıl boyunca fonksiyonu açıklık kazanmadı (90). 1952 yılında Tenebrio malitor isimli bir yemek kurdu için bir büyüme faktörü olduğu keşfedildi ve BT vitamini olarak isimlendirildi (91). 1959'da Fritz; karnitin, karaciğer ve kalp kasında uzun zincirli yağ asidi oksidasyonunu artırdığını göstermiştir. 1966 yılında; karnitin palmitoil transferazın, iç mitokondrial membranda ve açıl-KoA sentetazın dış mitokondrial membranda yereldikleri gösterildi. 1971 yılında lizin karnitin öncüsü olduğu belirtildi.

### 2.10.3. Karnitin Metabolizması

Karnitin,  $\alpha$ -hidroksi- $\beta$ -trimetilamonyum bütirattır. Aminoasitler gibi karnitin de yalnızca L formu dokularda sentezlenir ve biyolojik aktivite gösterir. Serbest karnitin, 161,2 molekül ağırlığında bir zwitteriyonik moleküldür. Diyetteki karnitin suda çözünen vitaminler gibi kolayca ve tamamen emildiği kabul edilir. Minimum günlük ihtiyacın 8-11 mg/gün olduğu öne sürülmüştür. İnsan vücudundaki karnitin kaynağı; diyet karnitini ile lizin ve metiyonin metabolizmasından köken alan, biyolojik olarak sentezlenen karnitinden oluşur. Karnitin karaciğer ve böbrekte sentezlenir, iskelet kasında depolanır ve idrarla atılır (92-93). Hayvanlarda ve insanda karnitin, vücut proteinlerinden serbest bırakılan trimetil lizinden oluşturulur. Çoğu doku trimetillizini bütirobetaine dönüştürebilir, ancak bütirobetainin karnitine hidroksilasyonunun gerçekleştiği son basamak, türe bağlı olarak karaciğere ve birkaç diğer dokuya sınırlıdır. Ratlarda butirobetain hidroksilaz enzimi sadece karaciğer ve testiste bulunur; insanda karaciğer, böbrek ve beyinde bulunur (91). Trimetillizinin miktarı, karnitin biyosentezinin hızını regüle eder. Kan plazmasında karnitin konsantrasyonu 25-50  $\mu$ M dır. Kan karnitin seviyesinin temel olarak böbrekler tarafından düzenlendiği bildirilmiştir. Çoğu memelide; barsak mikroorganizmaları tarafından oluşturulan trimetilamin, trimetilaminooksit ve krotonobetain gibi karnitin yıkım ürünleri bulunmuştur (90). Plazma karnitin konsantrasyonu arttığında, karnitin renal absorpsiyonu azalır (94). Pek çok dokudaki karnitin konsantrasyonu kan plazmasından birkaç kat daha yüksek olduğu için karnitin için aktif bir transport mekanizması gerekmektedir. Hamilton ve arkadaşları, in vitro olarak, insan ince barsak mukozasının karnitini iki mekanizma ile absorbe ettiğini gösterdi: Aktif transport ve pasif difüzyon. Karnitin aktif transportu, enerji ve sodyum bağımlıdır ve D-karnitin ve L-asetilkarnitin ile inhibe edilir. Karnitin, portal kan ile karaciğere taşınır ve sistemik dolaşıma verilir. Karnitin çeşitli hücre tiplerine girişi aktif bir işlemdir, yani transport bir konsantrasyon gradientine karşıdır (92). L- karnitin; L-lizin ve metiyonin esansiyel aminoasitlerinden sentez edilir. Karnitin dört karbon zincirini lizin molekülünün 3 den 6 ya kadar olan karbonlarından, amino gruplarını lizinin epsilon amino grubundan ve metil gruplarını da S-adenozil-metiyonin yoluyla L-metiyoninden alır (95).

#### 2.10.4. Hücre İçi Mekanizmada Karnitin Rolü

Yapılan çalışmalar, karnitininin geri dönüşümlü olarak C2'den (asetat) C22'ye (erukat) kadar değişen zincir uzunluklarındaki karboksilik asitlerle açillenebileceğini gösterdi. Ayrıca yağ asidi oksidasyonu üzerindeki etkisinin, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye transferi ile gerçekleştiğini gösterdi (90). Karnitin translokaz ile karnitin palmitoiltransferaz I ve II yağ asidi transfer sistemini oluşturur. Dış mitokondrial membranda aktive edilmiş yağ asitlerinin mitokondri içine alınarak, matrikste  $\beta$ -oksidasyon enzimleri tarafından okside edilmelerine olanak verir.



**Şekil 2.1.** Yağ asitlerinin, iç mitokondrial membrandan karnitin bağımlı transportur (90).

- Dış mitokondrial membrandaki açilkoenzim A sentetaz.
- Dış mitokondrial membrandaki dış karnitin palmitoiltransferaz I.
- İç mitokondrial membranda karnitin / açilkarnitin translokaz.
- İç mitokondrial membranda iç karnitin palmitoiltransferaz II.



### 2.10.5. Karnitinin Fonksiyonları

- ✓ Uzun zincirli yağ asitlerinin, mitokondri iç zarından matrikse taşınması (97).
- ✓ Mitokondrial Açıl KoA /KoA çiftinin tamponlanması (97).
- ✓ Açıl grupları için “çöpçü” sistemi (97).
- ✓ Peroksizomal yağ asit oksidasyonu; hücre içi ileti (97).
- ✓ Dallı zincirli aminoasit metabolizması (97).
- ✓ Hücre membranını stabilizasyonu ve kalsiyum transportu (97-98).
- ✓ Sperm metabolizması (90-92).
- ✓ Mitojenik stimülasyon sonrası hem mürin hem de insan lenfositlerinin proliferatif cevaplarını arttırmak (92).
- ✓ Polimorfonükleer kemotaksisi arttırmak (92).
- ✓ Lipid kaynaklı immün baskılanmayı nötralize etmek (92).
- ✓ Klasterin, fetuin veya fibrinojen gibi agregat oluşturan proteinlerce indüklenen eritrosit agregasyonunu önlemede görev almak (92).

### 2.10.6. Karnitin ve Antioksidan Sistem

Serbest oksijen radikalleri; birçok farklı patofizyolojik olayda yeralırlar. Bu nedenle; serbest radikal hasarında yeralan biyolojik olayların mekanizmalarının anlaşılması önem taşımaktadır. Bunların birçoğunda, serbest oksijen radikallerinin hedefi, vasküler sistemdir (99). Herhangi bir atom veya molekül serbest radikal olarak tanımlanabilir. Bunun için serbest radikallerin dış yörüngelerinde bir veya birden fazla çiftleşmemiş elektron bulunması gereklidir. Çiftleşmemiş elektron varlığında atom veya molekül nisbeten stabil değildir ve yüksek reaktivitesi mevcuttur (100). Son çalışmalarda, serbest oksijen radikallerinin nörodejeneratif hastalıklar, diabetes mellitus, iskemi-reperfüzyon hasarı, karsinogenezis, radyasyon hasarı gibi biyolojik fenomenlere neden olduğu açıklanmıştır. Reaktif oksijen türlerinin genellikle dört tipi gösterilmiştir.

- 1- Süperoksit anyonu (O<sub>2</sub>)
- 2- Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)
- 3- Hidroksil radikali (.OH )
- 4- Singlet oksijen (1O<sub>2</sub> )

Bunlar biyolojik olarak önemli serbest radikallerin büyük bölümünü oluşturur (101).

### **2.10.7. Karnitinin Terapötik Kullanımı**

Karnitinin primer sistemik ve miyopatik karnitin yetersizliği durumlarının tedavisinde kullanıldığı gösterilmiştir. Sekonder karnitin yetersizliğine neden olan durumlarda da faydalıdır. Çoğu terapötik amaç için; 1-2 gr/gün'lük bölünmüş dozlar yeterli olmaktadır. İntravenöz dozlar 40- 100mg/kg arasında değişir. Çocuklarda oral L-karnitin; 100 mg/kg günlük dozu verilir (102).

### **2.10.8. Kalıtsal Karnitin Yetersizliği**

Genetik defektlere bağlı karnitin yetersizliği heterojendir. Üç grupta toplanır:

- ✓ Miyopatik karnitin yetersizliği: Otozomal resesif geçiş gösterir. Proksimal miyopati vardır. Zayıflık ve erime, kol ve bacakların proksimal kaslarında ve omurilik, boyun ve çenenin kaslarında daha belirgindir. Serum karnitin seviyeleri düşük ve hepatik karnitin seviyeleri normaldir (92).
- ✓ Sistemik karnitin yetersizliği: Otozomal dominant olarak geçiş gösterir. İlerleyici miyopati, çeşitli metabolik ensefelopati nöbetleri, hipoglisemi ve hiperammonemi ile karakterizedir. Kas, karaciğer ve plazmadaki toplam karnitin seviyeleri düşüktür (92). Bu hastalarda ortazincirli açıl-KoA dehidrogenaz yetersizliği bulunmuştur.
- ✓ Organik asidüriler: Kısa, uzun ve orta zincirli açıl-KoA dehidrogenaz yetersizliği, izovalerik asidemi, propiyonik asidemi ve metilmalonik asidemi bulunur. Üriner total karnitin boşaltımı artmıştır ve üriner açıl-karnitin/ serbest karnitin oranı da artmıştır (92).

### 2.10.9. Edinsel Karnitin Yetersizliği

- ✓ Yetersiz karnitin alımı: Düşük karnitin ve lizin alımı, düşük demir alımı ve vejeteryan diyetle beslenmek buna neden olabilir.
- ✓ Artan karnitin gereksinimi: Hamile ve emziren kadınlarda gereksinim artmıştır.
- ✓ Artan karnitin kaybı: Hemodialize giren kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, dializan sıvısına dramatik derecede plazma geçişi ve bozuk renal karnitin biyosentezi ile artan kayıp söz konusudur. Karboksil grubu içeren valproik asit ve benzoik asit gibiksenobiyotikler, eğer bir açıl-KoA sentetaz için substrat iseler invivo ortamda direk KoA esterlerini oluştururlar. Bu sıradışı KoA esterleri, intramitokondrial açıl- KoA/KoA dengesini bozarlar. Fazla açıl gruplarını uzaklaştırmak için karnitin kullanılır ve serbest KoA'nın rejenerasyonu mümkün olur (92).

### 2.10.10. L-Karnitin Ölçüm Metodları

Karnitin ölçümünde kullanılan birkaç metod vardır. Vücut sıvıları ve dokularındaki Lkarnitinin ölçümü; L-karnitin ile asetil KoA'nın reaksiyona girip karnitin asetil transferaz enzimi aracılığıyla asetil L-karnitin ve serbest KoASH oluşturması prensibine dayanır (90). Karnitine asetiltransferaz Asetil KoA + L-karnitine asetilkarnitin + KoASH Bu reaksiyonu monitörize eden iki temel metod kullanılır:

- ✓ Radyoaktif işaretli asetil gruplarının, asetil KoA'dan asetil karnitine dönüşümünün ölçümü.
- ✓ KoASH oluşumunun enzimatik veya fotometrik ölçümü (103). Karnitin esterlerinin ayrıştırılması ve tanımlanması; gaz kromatografisi, radyoenzimatik yöntemle kombine edilmiş HPLC (yüksek performanslılık kromatografisi) ve kütle spektrometrisi ile yapılabilir (104).

## 2.10.11. Karnitin Kaynakları

### ✓ Karnitinin endojen biyosentezi

Karnitin, vitaminler riboflavin, B6 vitamini ve C vitamini gerektiren esansiyel amino asitler lisin ve metioninden insan tarafından sentezlenir (105). Bu nedenle, yetersiz beslenme endojen karnitin biyosentezini etkiler.

Birçok organ, karnitinin ana prekürsörü olan gammabutyrobetaine sentezi için gerekli olan enzimlere sahiptir. İnsan karaciğer, böbrek, testis ve beyin karnitin yapmak için anlamlı gammabutyrobetaine hidroksilaz aktivitesi vardır. Tüm memeliler karnitin biyosentetik enzimlerin aynı doku dağılımına sahip olmadıkları için, bir türden diğerine veri aktarımında dikkatli olunmalıdır. Örneğin, sıçan böbreğinde anlamlı gama butyrobetaine hidroksilaz aktivitesi bulunmaz. Karnitinin metabolizmadaki birçok rolü, insanlarda karnitin homeostazisini, sağlığı korumak ve hastalıkları tedavi etmek için kritik derecede önemli kılmaktadır. Artık insan homeostazında karnitinin kritik bir rolünün olduğunu da fark etmeye başlıyoruz. Homeostasis, değişen koşullara uyum sağlarken dengeyi koruyan, kendi kendini düzenleyen bir süreçtir. İdeal olarak karnitin metaboliti havuzu ve vücudun metabolik süreçleri kendi dinamik dengeleri içinde bulunur. İç değişimin sürekli olarak dışsal değişimi telafi ettiği bir dengeye ulaşırlar. Böylece, farklı karnitin metabolitlerinin vücuttaki konsantrasyonları ve konumları, değişen karnitin kaynaklarını, farklı açıl karnitinlerin karşılıklı dönüşümünü ve karnitinin vücuttan atılması karşılık üzere değişmelidir. Karnitin, en iyi çalışılan enerji metabolizması homeostazında karnitinin rolü ile birçok metabolik yol ve fizyolojik koşulda homeostazın sürdürülmesinde büyük olasılıkla çalışmaktadır. Aşağıdaki bölümlerde, çeşitli fizyolojik koşullar altında sağlık, egzersiz ve hastalık dahil spesifik dokularda karnitin taşınımı ve metabolizması ile ilgili ayrıntılar verilmektedir. (karnitin asiltransferaz) ile katalize edilen bir karboksilik asitin esterleştirilmesi gereken yere nakledilmesi gerekmektedir. Çoğu zaman, açıl karnitin, membranlar boyunca başka bir bölgeye nakledilir, karnitin asiltransferaz esterini hidrolize eder. Önemli bir nokta ki karnitin asiltransferazlar için substrat olan, koenzim A (CoA) formuna aktive edilen bir karboksilik asittir ve bu nedenle sıklıkla yüksek

enerjili bir bileşiktir. Bir adenosin trifosfat (ATP) pahasına oluşturulmuştur. Karnitin açıltransferazların mekanizmasının güzelliği, asilCoA'nın asilkarnitine dönüştürülebilmesi ve daha sonra bir ATP'ye gerek kalmaksızın karnitin ve asilCoA oluşturmak için hidrolize edilebilmesidir. Örneğin, asetilCOA, bir ATP'nin harcanmasına bir asetilkarnitine dönüştürülmüş, başka bir yere nakledilen bir konumda sentezlenebilir ve yeni devirde bir ATP'ye gerek olmadan asetilCoA'ya dönüştürülebilir. Yeni yer, sadece gerekli karboksilik asit elde etmekle kalmamış, aynı zamanda aktif bir biçimde de yüksek enerji harcamaksızın elde etmiştir. Kritik hastalık sırasında, bu özellik önemli olabilir. Karnitin asiltransferazlar, insan vücudunun tüm hücre tiplerinde farklı zincir uzunluklarındaki substratları tercih eden farklı enzimlere sahiptir. Böylece, karnitin ve asilkarnitinlerin oluşumu, taşınması ve hidrolizi için gerekli olan proteinler, evrim sırasında korunmuş gibi görünmektedir.

#### ✓ Ekzojen karnitin kaynakları

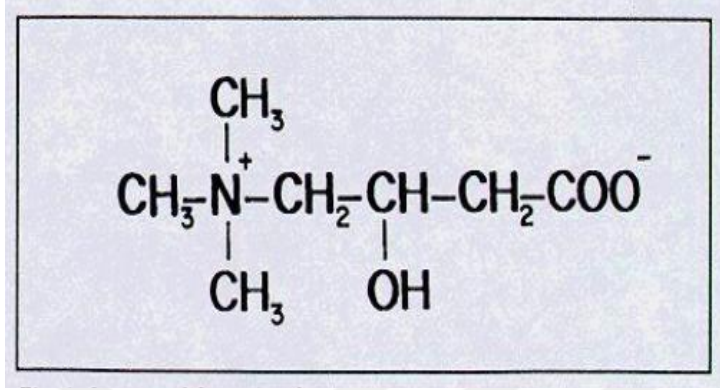
Diyet karnitini, önemli ekzojen karnitin kaynağı olarak kabul edilmiştir. Hayvansal gıdalar bitkiden daha yüksek karnitin konsantrasyonlarına sahiptir. Çünkü Tip 1 kas fiberlerinin tip 2 fiberlere göre daha yüksek karnitin konsantrasyonlarına, daha kırmızı etin karnitin konsantrasyonunun daha yüksek sahip olmasıdır. Böylece, kuzu, sığır eti, domuz eti, tavuk ve balık azalan düzeyde karnitin konsantrasyonlarına sahiptir. Kümes hayvanı ürünlerinde bile, koyu et, beyaz ette bulunan karnitin konsantrasyonunun yaklaşık on katıdır. Fermente edilen bitki besinleri (mesela tempeh gibi), fermente edici organizma tarafından sentezlenen karnitin alabilir. İnsanların besin alımı, bu nedenle, tüketilen diyetin türüne bağlıdır, ancak 2–5 mg / kg vücut ağırlığı / gün aralığını aşmamalıdır. Diyet karnitininin biyoyararlanımı da besin kaynağı ve gıda maddesinin hazırlanmasından kaynaklanmaktadır. Anne sütü ile beslenen bebekler muhtemelen diyet karnitinin en çok biyoyararlı kaynağını alırlar. Safleştirilmiş karnitin son birkaç on yılda besin takviyeleri ve farmasötik ajanlar olarak kullanılabilir hale gelmiştir. İnsanların besin kaynaklarından tarihsel olarak elde ettikleri gibi benzer konsantrasyonlarda sağlanan karnitin, karnitin besin takviyesi olarak adlandırılır. İnsanların tarihsel olarak besin kaynaklarından elde ettikleri veya mide bağırsak yolu dışındaki yollardan (intravenöz karnitin gibi) sağlananlardan daha yüksek

konsantrasyonlarda sağlanan karnitin, bir karnitin ilacı olarak adlandırılır. Çok yakın zamana kadar genel olarak göz ardı edilmesine rağmen, gastrointestinal mikrobiyotamızın karnitin sentezi başka bir ekzojen karnitin kaynağıdır. Gastrointestinal sistem mikrobiyotamızın uzun süre ihmal edilmiş bir organ olduğu ve dolayısıyla endojen bir karnitin kaynağı olduğu konusunda bazı argümanlar olabilir. Ancak, bu tartışma için ekzojen bir karnitin kaynağı olarak düşünülmektedir. İnsan için ekzojen karnitinin gerekip gerekmediği, devam eden bir araştırma konusudur. Çeşitli hastalık durumlarında karnitin potansiyel kullanımı bu kitabın çeşitli bölümlerinde tartışılacaktır. İnsanlık tarihi boyunca, uterusdak bebekler, özellikle gebeliğin son üç ayında anne den gerekli miktarda karnitin biriktirmiştir. Doğumdan sonra, anne sütü ile beslenen bebek diyet karnitini almaya devam ediyor. Son yüz yıl içinde, daha erken ve erken gebelik haftası dönemlerinde doğan bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitemizde (NICUs) varlığını sürdürmektedir. 24 haftada doğmuş olan bebekler gebeliğin son trimesterde karnitin birikimine sahip olmaması, tüp ile beslense bile birçok besini ememeyen ve sıklıkla karnitin içermeyen solüsyonlarla parenteral yolla beslenen bir gastrointestinal sisteme sahiptir. NICU'daki hayat uterusdakı hayattan çok daha zordur. Yine de bu bebekler hâlâ beyinlerinin çoğunu yapmaya ve olgunlaşmaya ihtiyaç duyan birçok organ sistemine sahiptir.

Karnitin yetersizliği bir sorundur, ancak aşırı ekzojen karnitin de bir sorun olabilir. Ek olarak, bir preterm bebek için mükemmel olan miktar, mevcut kriterlerimize göre aynı görünen bir sonraki bebek için çok yanlış olabilir. Her bebek için hangi açilkarnitin (ler) eklenmesi gerektiği belirlenir ve bunun nasıl yapılacağını tam olarak bilmiyoruz (106).

### 2.10.12. Karnitinin Metabolizması

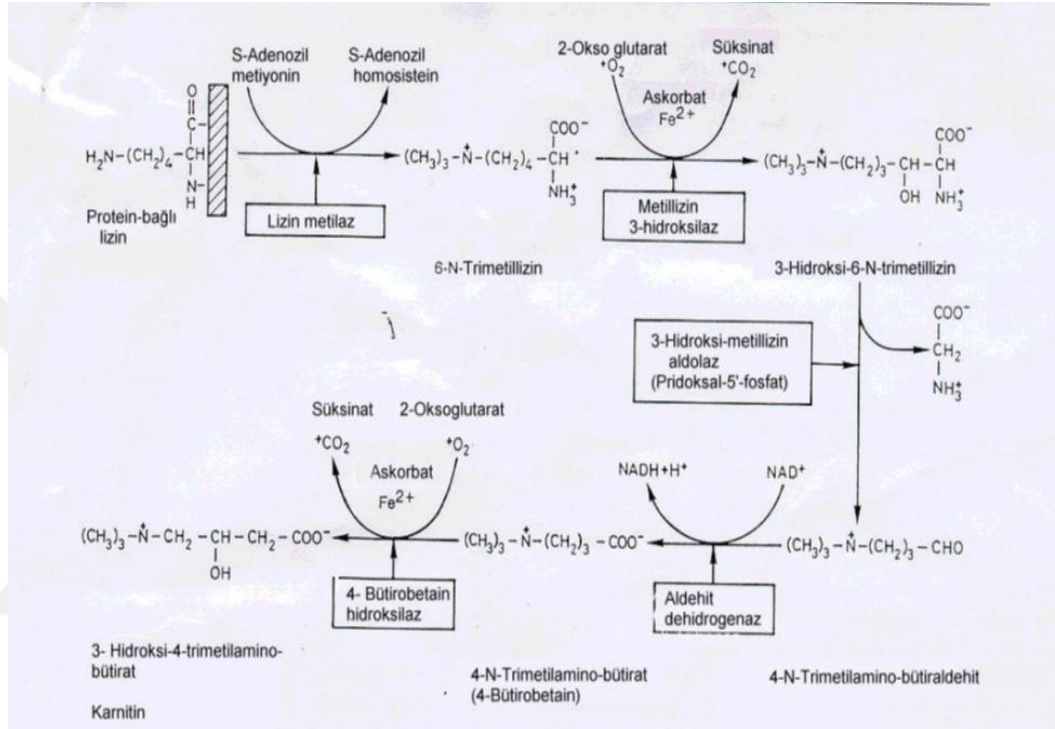
Karnitin, beta-hidroksi-alfa-trimetilamonyum bütirattır.



Şekil 2.2. Karnitinin yapısal formülü (86).

Aminoasitler gibi karnitinin de yalnızca L formu dokularda sentezlenir ve biyolojik aktivite gösterir. Serbest karnitin, 161,2 molekül ağırlığında bir zwitteriyonik moleküldür. Diyetteki karnitinin suda çözünen vitaminler gibi kolayca ve tamamen emildiği kabul edilir. Minimum günlük ihtiyacın 8-11 mg/gün olduğu öne sürülmüştür. İnsan vücudundaki karnitinin kaynağı; diyet karnitini ile lizin ve metiyonin metabolizmasından köken alan, biyolojik olarak sentezlenen karnitinden oluşur. Karnitin karaciğer ve böbrekte sentezlenir, iskelet kasında depolanır ve idrarla atılır (92-93). Hayvanlarda ve insanda karnitin, vücut proteinlerinden serbest bırakılan trimetil lizinden oluşturulur. Çoğu doku trimetillizini bütirobetaine dönüştürebilir, ancak bütirobetainin karnitine hidroksilasyonunun gerçekleştiği son basamak, türe bağlı olarak karaciğere ve birkaç diğer dokuya sınırlıdır. insanda karaciğer, böbrek ve beyinde bulunur (91). Trimetillizinin miktarı, karnitin biyosentezinin hızını regüle eder. Kan karnitin seviyesinin temel olarak böbrekler tarafından düzenlendiği bildirilmiştir. Çoğu memelide; barsak mikroorganizmaları tarafından oluşturulan trimetilamin, trimetilamino oksit ve krotonobetain gibi karnitin yıkım ürünleri bulunmuştur (90). Plazma karnitin konsantrasyonu arttığında, karnitinin renal absorpsiyonu azalır (94). Pek çok dokudaki karnitin konsantrasyonu kan plazmasından birkaç kat daha yüksek olduğu için; karnitin için aktif bir transport mekanizması gerekmektedir. Hamilton ve arkadaşları, in vitro olarak, insan ince barsak mukozasının karnitini iki mekanizma ile

absorbe ettiğini gösterdi: Aktif transport ve pasif difüzyon. Karnitinin aktif transportu, enerji ve sodyum bağımlıdır ve D-karnitin ve L-asetilkarnitin ile inhibe edilir. Karnitin, portal kan ile karaciğere taşınır ve sistemik dolaşıma verilir. Karnitinin çeşitli hücre tiplerine girişi aktif bir işlemdir, yani transport bir konsantrasyon gradientine karşıdır (92).



Şekil 2.3. Karnitin biyosentezinin şeması (84).

L- karnitin; L-lizin ve metiyonin esansiyel aminoasitlerinden sentez edilir. Karnitin dört karbon zincirini lizin molekülünün 3 den 6 ya kadar olan karbonlarından, amino gruplarını lizin epsilon amino grubundan ve metil gruplarını da S-adenozil-metiyonin yoluyla L-metiyoninden alır (95). Karnitin insan hücreleri tarafından bozulmuş görünmüyor, ancak mantarlar, bakteriler ve diğer mikroplar tarafından bozulmuştur. İnsan homeostazında mikrobiyotanın rolünü daha fazla öğrenirken, biz karnitin metabolizmasında mikrobiyotanın rolünün de önemli olduğunu öğreniyoruz. Bazı mikroplar çok basit öncülerden karnitini sentezleyebilir ve diğerleri onu karnitin noktasına indirgeyebilir, onların sadece karbon kaynağı olabilirler. Böylece bağırsak mikrobiyotamız diyetle alınan karnitine ek olarak karnitin kaynağı olabilir, ya da bağırsak mikrobiyotamız diyetle tüketilen karnitini indirgeyebilir azaltabilir. Enterositler



tarafından emilim için karnitin, metabolitler mikropların karnitin degradatif yollarında gastrointestinal lümen içerisine bırakılabilir ve enterositlerimiz tarafından emilir. Bu mikrobiyal metabolitler daha sonra kan dolaşımı içinde daha fazla metabolizma için karaciğer gibi bir organa nakledilebilir. Böyle bir olaylar dizisi, kamuoyunda yüksek düzeyde karnitin içeren gıdaların düzenli olarak tüketilmesinin kardiyovasküler sağlığa zararlı olduğunu öne süren birçok ifadeyle sonuçlanan yakın tarihli bir çalışma ile ilgili olabilir (107). Bununla birlikte, birkaç hafta sonra, kardiyovasküler hastalığın ikincil önlenmesinde karnitin için bir rol olduğunu öne süren bir derleme yayınlanmıştır (108). Karnitin ve kolin (109) gibi kuaterner aminler, bazı bakteriler tarafından trimetilamine dönüştürülür. Trimetilamin, trimetilamin-N-okside (TMAO) dönüştürülür ve toksik olarak kabul edilmiştir. Kırmızı et, mükemmel bir karnitin kaynağıdır ve çalışmalar düzenli olarak kırmızı et yiyen bireylerin, bir oturuşda çok miktarda kırmızı et yedikten sonra plazma TMAO konsantrasyonlarında artış olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, uzun bir süre et yemeyen bireyler, aynı zamanda tek bir oturuşda büyük miktarda kırmızı et yediklerinde bu gerçekleşmemiştir. Bu veriler normal et yiyen bireylerin karnitini trimetilamine dönüştüren mikropları içeren bir bağırsak mikrobiyotası ve et yemeyen bireylerin bağırsak mikrobiyotalarının kolayca karnitini trimetilamine dönüştüren mikropları içermediği hipotez ile tutarlıdır. Her ne kadar uzun yıllardan beri farelerde ve insanların bağırsaklarındaki bakterilerin bazılarında bazı bireylerde gözlenen balık kokusundan sorumlu olduğu kabul edilmiştir(110). Çoğu karnitin araştırması, deney tasarımında bağırsak mikrobiyotasının rolünü içermemiştir. Bu artık devam edemez.

#### ✓ **Organlar içi karnitin homeostazı ve yakıt homeostazı**

Karaciğer metabolizmanın çoğu için merkez olarak kabul edilir. Bu, karnitin metabolizması için de geçerlidir. Karaciğer, büyük bir karnitin biyosentez bölgesidir ve karboksilik asitleri içeren birçok yola sahiptir. Karnitinin karaciğer homeostazında birçok potansiyel rolü vardır. Safra, karaciğer tarafından peroksizomlarda üretilir ve vücuda, yağ sindirimini artırabilen bağırsak lümenine bileşiklerin ayrıştırılması için bir mekanizma sağlar, fakat aynı zamanda, İdrar yolu ile kolayca atılamayacak olan dışkıda dışarı atılabilen bileşikler(örneğin, bilirubin) için bir mekanizma sağlar. Safra'nın

açilkarnitin içerdiği uzun zamandan beri bilinmektedir (111). Böbrek, insanlarda başka bir karnitin biyosentez bölgesidir. Ek olarak çok önemli bir rol, açilkarnitin türlerinin böbrek tarafından temizlenmesinin vücudda, gerekmeyen ya da toksik karboksilik asitleri vücuttan atmak için kritik bir yol sağlamasıdır. Ne iskelet kası ne de kalp kası karnitini sentezleyebilir, ancak metabolizmanın birçok yönünü gerektirir. Birçok yazı farklı egzersiz seviyeleri sırasında kas karnitinin önemi ile ilgili yayınlanmıştır. İnsan iskeleti kası çok yüksek konsantrasyonlarda karnitin deposudur. Sürekli kasılması ile kardiyak kas, karnitin gereksinimine bağlı olarak tercihen lipid bazlı yakıt substratlarını kullanır. Karaciğerde, orta zincirli yağ asitleri, karnitin olmaksızın beta-oksidasyon için mitokondriya aktarılabilir; orta zincirli yağ asitlerinin beta-oksidasyon için kas mitokondri içine taşınması için karnitin gereklidir. Karaciğer ve kasın biraz farklı düzenleyici özelliklere sahip karnitin palmitoiltransferazın farklı izoenzimlerine de sahip olması ilginçtir. Beyin geleneksel olarak, açlık sırasında önemli miktarda enerji sağlayan ketonları olan bir glukoz kullanan organ olarak kabul edilir. Bununla birlikte, beyinde karnitin ve özellikle asetilkarnitin bulunur ve hastalık sırasında yararlı terapötik maddeler olarak önerilmiştir. Beyindeki karnitin birçok rolünü yeni anlamaya başlıyoruz (112). Beyin spesifik karnitin palmitoltransferaz tanımlanmış ve beyinde karakterize edilmiştir (113). Karnitin asiltransferaz familyasının bu homologu, karaciğer ve kasta bulunanlara çok benzer olmasına rağmen, yağ asidi oksidasyonuna dahil olmadığı, bunun yerine beynin redoks homeostazında rol oynadığı görülmektedir. Karnitin, yağ asitlerinin oksitlenmesinde, karboksilik metabolitlerin ihtiyaç duyulan bölgeye taşınmasında, gerekli olmayan karboksilik bileşiklerin uzaklaştırılmasında ve koenzimin serbest bırakılmasında önemlidir. Konsantrasyonu sınırlayıcı olabilir. En fizyolojik koşullar altında karnitin, bir hidroksil grubu ve uzun bir metabolit listesi oluşturabilen potansiyel reaktif bölgeler olan bir karboksilik grubu olan bir zwitteriyondur. Bu bölüm sadece aktif karboksilik asitlerle esterifizyona odaklanmıştır. İnsan hücreleri karnitini parçalamasa da, bağırsak mikrobiyatamız, metabolitlerin listesine eklenir. Memelilerde global metabolomik çalışmalardan yayınlanan açil karnitinlerin listeleri artık yüzlerce. Aynı derecede ilginç olan, hem hayvanlarda hem de insanlarda fizyolojik bir durum olanı başka bir fizyolojik durum ile karşılaştıran birçok metabolik çalışmadır. Bir veya daha fazla asilkarnitinlerin iki durum arasında en farklı olan listeden olduğunu bulur. Ayrıca, kan spotlarında bir çift düzine asilkarnitin

tespit etme yeteneğinin, yeni doğan tarama programlarının çok çeşitli semptomlarla birlikte çok sayıda hastalığı teşhis etmesine olanak sağladığına dikkat çekilmektedir. Karnitinin, birçok farklı fizyolojik durumdaki bir modülatör veya sadece metabolizmanın bir göstergesi olup olmadığı, insan homeostazının birçok yönüyle ilgili olduğu açıktır. Son on yılda literatürde yayınlanan biyolojik açilkarnitinlerin uzun listesini göz önünde bulundurarak akla gelen sayısız hipotezleri araştırmak için verimli bir alandır. Proksimal tübüllerde bulunan spesifik bir transport sistemi tarafından etkin şekilde (filtre edilen karnitinin %90'ı) reabsorpsiyonu yapılır.

### **2.10.13. Karnitinin Kullanım Alanları**

L-karnitinin güvenlidir. Kullanımının konrendike olduğu bir durum bilinmemektedir. Kullanıldığı durumlar (114):

- ✓ Primer karnitin eksikliği sendromlarının tedavisinde,
  - sistemik karnitin eksikliği,
  - miyopatik karnitin eksikliği,
- ✓ Sekonder karnitin eksikliği durumlarının tedavisinde,
  - kardiyak ve/veya iskelet kası iskemileri,
  - son dönem böbrek yetersizliğinde kronik intermittant hemodializ alımı,
  - valproatla indüklenen hepatotoksisite,
  - genetik geçişli metabolik hastalıklar (özellikle organik asidüriler).

### **2.10.14. Karnitin Parametreleri**

#### **✓ C2 (asetil Karnitin)**

Asetilkarnitin, ACETYL COA'nın, FATTY asitlerinin oksidasyonu sırasında memeli MITOCHONDRIA'nın matrislerine hareketini kolaylaştıran bir CARNITINE asetik asit esteridir.

**Formülü:** C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>

✓ **C3 (propiyonil Karnitin)**

Propionilkarnitin, Metilmalonil-CoA mutaz (MUT) eksikliği olan hastaların idrarında (Metilmalonik asitle birlikte) bol miktarda bulunur. MUT, metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya (OMIM 609058) izomerizasyonunu katalize eden bir mitokondriyal enzimdir. Propionilkarnitin, doğuştan bir metabolizma hatası olan propiyonik asidemi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

**Formülü:** C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>

✓ **C4 (bütilil Karnitin)**

Aynı zamanda (3R) -3- (butiriloksi) -4- (trimetilammonio) bütanoat veya L-karnitin butiril ester olarak da bilinen butirilkarnitin, asilkarnitinlerin bir üyesi olarak sınıflandırılır. Asilkarnitinler, bir ester bağı ile karnitine bağlı karboksilik asit ile bir yağ asidi içeren organik bileşiklerdir. Butirilkarnitin pratik olarak çözünmez (su içinde) ve asidik olduğu kabul edilir. Butirilkarnitin, kısa zincirli asil-CoA dehidrogenaz (SCAD) eksikliği olan hastalarda, akut asidozlu ve genelleştirilmiş kas güçsüzlüğü olan bebeklerde ve kasta lokalize kronik miyopatili orta yaşlı hastalarda yükselir.

**Formül:** C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>

✓ **C4DC (Metil Malonil Karnitin)**

O-metilmalonil-L-karnitin pratikte çözünmez (su içinde) ve asidik olduğu kabul edilir. O-metilmalonil-L-karnitin, içinde belirtilen asil grubunun metilmalonil olduğu bir O-asil-L-karnitindir. Metabolit olarak bir rolü vardır. Metilmalonik asitten türetilir.

**Formülü:** C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>

✓ **C5 (İsovaleril Karnitin)**

İzovalerilkarnitin, merkezi sinir sistemine toksik olan izovalerik asit birikiminden kaynaklanan izovalerik asitemideki (OMIM 243500) fenotipik anormalliktir. İzovalerik asidemi, mitokondriyal enzim izovaleril-CoA dehidrogenaz (EC 1. 3.99.10) eksikliği nedeniyle oluşan lösin metabolizmasının otozomal resesif doğuştan bir yanığıdır, izvaleril-CoA türevlerinin birikmesine neden olur. İnsanlarda tanınan ilk organik

asidemidir ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Protein kısıtlı bir diyetle erken tanı ve tedavi ve karnitin ve glisin takviyesi, ciddi şekilde etkilenen bireylerde normal gelişimi teşvik etmede etkilidir.

**Formülü:**  $C_{12}H_{23}NO_4$

✓ **C5:1 (Tigilil Karnitin)**

O-tigililkarnitin, asil süstitüent olarak trans-2-metil-2-butenoil (tigilil) içeren bir O-asilkarnitin bileşimidir. İnsan metaboliti olarak bir rolü var. Bir tiglik asitten elde edilir. 2-etilasilloilkarnitin bir tatomeridir.

**Formülü:**  $C_{12}H_{21}NO_4$

✓ **C5OH (İsovaleril Karnitin)**

İzovalerilkarnitin, merkezi sinir sistemine toksik olan izovalerik asit birikiminden kaynaklanan izovalerik asitemideki (OMIM 243500) fenotipik anormalliktir. İzovalerik asidemi, mitokondriyal enzim izovaleril-CoA dehidrogenaz (EC 1. 3.99.10) eksikliği nedeniyle oluşan lösin metabolizmasının otozomal resesif doğuştan bir yanığıdır, izvaleril-CoA türevlerinin birikmesine neden olur. İnsanlarda tanınan ilk organik asidemidir ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir.

**Formülü:**  $C_{12}H_{23}NO_4$

✓ **C5DC(Glutaril Karnitin)**

Glutarylarnitine, asil karnitinlerin bir üyesi olarak sınıflandırılır. Bu bileşikler, bir ester bağı ile karnitine bağılı karboksilik asit ile bir yağ asidi içeren organik bileşiklerdir. Glutarylarnitine pratik olarak çözünmez (su içinde) ve asidik olarak kabul edilir.

**Formülü:**  $C_{12}H_{21}NO_6$

✓ **C6 (Hekzanoil Karnitin)**

Heksanoilkarnitin bir açilkarnitindir. Sıradışı asilkarnitinlerin üretimi ve atılımı ile karakterize edilen, organizmada enerji üretiminde ve aracı metabolizmasında rahatsızlıklara yol açan çok sayıda bozukluk tarif edilmiştir. Karnitin-asilkarnitin translokusu veya OCTN2 taşıyıcıyı kodlayan gendeki bir mutasyon, etiyolojik olarak, diyetsel L-karnitin zayıf bağırsak emilimine, bunun sonucu olarak, böbrek tarafından zayıf bir şekilde absorbe edilmesine ve bunun sonucu olarak da, L-nidin L-idrar kaybının azalmasına neden olan bir karnitin eksikliğine neden olur.

**Formülü:**  $C_{13}H_{25}NO_4$

✓ **C6DC (Adipil Karnitin)**

O-Adipoilkarnitin, asil karnitinler olarak bilinen organik bileşikler sınıfına aittir. Bunlar, bir ester bağı ile karnitine bağlı karboksilik asit ile bir yağ asidi içeren organik bileşiklerdir.

**Formülü:**  $C_{13}H_{23}NO_6$

✓ **C8 (Oktanoil Karnitin)**

L-Oktanoilkarnitin, oktanoilkarnitinin fizyolojik olarak aktif formudur (PMID: 11274033). Oktanoilkarnitin, orta zincirli asil-CoA dehidrojenaz (MCAD) eksikliğinde tespit edilir. MCAD orta dereceli açlık, orta zincirli dikarboksilik asidüri, bozulmuş ketogenez ve düşük plazma ve doku karnitin düzeyleriyle tekrarlayan hipoglisemik koma ataklarına karşı toleranssızlık ile karakterizedir (OMIM 201450). L-Oktanoilkarnitin ayrıca doğuştan metabolizma hataları olan çölyak hastalığı ve glutarik asidüri II ile de ilişkili olduğu bulunmuştur.

**Formülü:**  $C_{15}H_{29}NO_4$

✓ **C8:1 (Oktenoil Karnitin)**

Oktanoilkarnitin, oktanoilkarnitinin fizyolojik olarak aktif formudur (PMID: 11274033). Oktanoilkarnitin, orta zincirli asil-CoA dehidrojenaz (MCAD) eksikliğinde tespit edilir. MCAD orta dereceli açlık, orta zincirli dikarboksilik asidüri, bozulmuş ketogenez ve düşük plazma ve doku karnitin düzeyleriyle tekrarlayan hipoglisemik koma ataklarına karşı toleranssızlık ile karakterizedir (OMIM 201450). L-Oktanoilkarnitin ayrıca doğuştan metabolizma hataları olan çölyak hastalığı ve glutarik asitüri II ile de ilişkili olduğu bulunmuştur.

**Formülü:**  $C_{15}H_{27}NO_4$

✓ **C10 (Dekanoil Karnitin)**

Dekanoilkarnitin, asilkarnitinler olarak bilinen bileşik sınıfının bir üyesidir. Asilkarnitinler, bir ester bağı ile karnitine bağlı karboksilik asit ile bir yağ asidi içeren organik bileşiklerdir. Dolayısıyla, dekanoilkarnitin bir yağ esteri lipid molekülü olduğu kabul edilir. Dekanoilkarnitin pratikte çözünmez (suda) ve zayıf asidik bir bileşiktir (pKa'sına göre). Dekanoilkarnitin kanda, dışkıda ve idrarda bulunur. Hücrenin içinde dekanoilkarnitin esasen zara yerleştirilir. Hücre dışı alanda da bulunabilir. Asilkarnitinler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve orta zincirli asil-CoA dehidrojenaz (MCAD) eksikliği bozukluklarının (PMID: 12385891) biyokimyasal fenotipleri arasındaki farklılaşma gibi genetik bozuklukların tanısında yararlıdır.

**Formülü:**  $C_{17}H_{33}NO_4$

✓ **C10:1 (Dekenoil Karnitin)**

9-dekenoilkarnitin, asil karnitinlerin bir üyesi olarak sınıflandırılır. Asil karnitinler, bir ester bağı ile karnitine bağlı karboksilik asit ile bir yağ asidi içeren organik bileşiklerdir. 9-dekenoilkarnitin pratik olarak çözünmez (su içinde) ve zayıf bir asidik bileşik olduğu kabul edilir. 9-dekenoilkarnitin, bir yağlı ester lipid molekülüdür. 9-desenoilkarnitin İnek sütünde pastörize, A + D vitamini eklenmiş,% 0 yağ, İnek sütü, pastörize, A + D eklenmiş,% 1 yağ, İnek sütü, pastörize, A + D eklenmiş,% 2 oranında bulunur. yağlar ve İnek sütü pastörize, D vitamini eklendi, 3.%

25 yağ. Kan ve idrarda 9-dekenoilkarnitin bulunabilir. Bir hücre içinde, 9-dekenoilkarnitin, birincil olarak hücre dışı boşluğa ve membranın yakınında bulunur.

**Formülü:**  $C_{17}H_{31}NO_4$

✓ **C10DC (Sebasil Karnitin)**

O-sebacoylcarnitine, asil süstitüent olarak sebacoile sahip bir O-asilkarnitindir. Metabolit olarak bir rolü vardır. Bir O-asilkarnitin, bir karboksilik ester ve bir amonyum betainidir. Bir karnitinden türemiştir.

**Formülü:**  $C_{17}H_{31}NO_6$

✓ **C12 (Dodecanoil Karnitin)**

Dodekanoilkarnitin, bir asilkarnitin, uzun zincirli asil CoA dehidrogenaz eksikliği, karnitin palmitoiltransferaz I eksikliği ve karnitin palmitoiltransferaz II eksikliği (PMID: 12828998) gibi yağ asidi oksidasyon bozukluklarında mevcuttur. Dahası, dodekanoilkarnitinin aynı zamanda doğuştan bir metabolizma hatası olan çölyak hastalığı ile de ilişkili olduğu bulunmuştur.

**Formülü:**  $C_{19}H_{37}NO_4$

✓ **C14 (Miyristoil Karnitin)**

O-tetradekanoilkarnitin, asil süstitüent olarak tetradekanoile (miristoil) sahip bir O-asilkarnitindir. Metabolit olarak bir rolü vardır. Bir O-asilkarnitin ve bir tetradekanoat esteridir.

**Formülü:**  $C_{21}H_{41}NO_4$

✓ **C16 (Palmitoil Karnitin)**

Palmitoil karnitin, yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondriye transferini sağlayan uzun zincirli bir yağ asidi esteridir. palmitoilkarnitin, yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondriye transferini sağlayan uzun zincirli bir asil yağ asidi türevi esteridir. L-palmitoilkarnitin, amfipatik karakteristiğinden dolayı,



deterjanlar gibi, yüzey aktif bir moleküldür ve membran akışkanlığını ve yüzey yükünü değiştirerek zarda yer alan birçok enzim ve taşıyıcı maddenin aktivitesini değiştirebilir. L-palmitoilkarnitinin ayrıca belirli proteinlerin aktivitesini değiştirdiği bildirildi.

**Formülü:**  $C_{23}H_{45}NO_4$

✓ **C16:1 (Palmitoleil Karnitin)**

Palmitoilkarnitin, yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondriye transferini kolaylaştıran, karnitinin uzun zincirli bir yağ asidi esteridir.

**Formülü:**  $C_{23}H_{45}NO_4$

✓ **C18 (Steroilkarnitin)**

Asilkarnitin C18: 0 olarak da bilinen Stearoilkarnitin, bir yağ esteri lipid molekülüdür. Kontrollere kıyasla karnitin palmitoiltransferaz (CPT) II eksikliği olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla miktarda bulunur (PMID: 15653102). Stearoilkarnitinin, doğuştan başka bir metabolizma hatası olan çölyak hastalığı ile de ilişkili olduğu bulunmuştur. Karnitin palmitoiltransferaz (CPT; EC 2. 3. 1. 21) enzim sistemi, asil-CoA sentetaz ve karnitin / asilkarnitin translokas ile birlikte, uzun zincirli yağ asitlerinin sitozolden mitokondriyal matrikslere transfer edildiği mekanizmayı sağlar. beta-oksidasyona uğrar (OMIM: 600650). Stearoilkarnitin pratik olarak çözünmez (su içinde) ve asidik olarak kabul edilir.

**Formülü:**  $C_{25}H_{49}NO_4$

✓ **C18:1 (Oleil Karnitin)**

O-oleoilkarnitin, asil süstitüenti olarak oleoile sahip bir O-asilkarnitindir. İnsan metaboliti olarak bir rolü var.

**Formülü:**  $C_{25}H_{47}NO_4$

✓ **C18:2 (Linoleil Karnitin)**

O-linoleoilkarnitin, asil süstitüent olarak linoleoil içeren bir O-asilkarnitindir. Metabolit olarak bir rolü vardır. Bir O-asilkarnitin, bir karboksilik ester ve bir amonyum betainidir. Bir karnitinden türemiştir.

**Formülü:**  $C_{25}H_{45}NO_4$

✓ **C18:1 OH (hidroksiOleil Karnitin)**

3-hidroksikotadekenoilkarnitin, asil süstitüent olarak -3-hidroksi-okekenoil içeren bir O-asilkarnitindir. Metabolit olarak bir rolü vardır. Bir karnitinden türetilir.

**Formülü:**  $C_{25}H_{47}NO_5$

✓ **MethylGlutaryl (Metil Glutaril Karnitin)**

Metilglutarilkarnitin, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A liyaz eksikliğinin bir teşhis metabolitidir. Ayrıca, reye benzeri sendromlu hastaların idrarında da tanımlanmaktadır.

**Formülü:**  $C_{13}H_{23}NO_6$

## 2.11. Epilepsi Tedavisinde Karnitin

Epilepsi hastalığında kullanılan ilaçların, hastalar üzerinde %30 oranında etkili olmadığı görülmüştür. Günümüzde epilepsi hastalığının tanı ve tedavisiningeliştirilmesi yönelik yeni çalışmalar devam etmektedir. Yapılan bu çalışmaların çoğunluğu yeni yaygınlaşan metabolomiks analizleriyle yapılmaktadır. Metabolomik, vücuttaki birçok homeostatik sistemi modifiye etme kapasitesine ve sonuç olarak, birçok metabolitin üretimini, kullanımını ve seviyelerini değiştirme kapasitesine sahip olduğu gibi, yeni biyobelirteçler ve terapötik hedeflere dayanan güçlü bir analitik araçtır. Metabolomik bir yaklaşım, biyokimyasal imzaların keşfine ve sonuç olarak, invaziv olmayan örneklerde hasta ve sağlıklı metabolik fenotipler arasındaki farklılıklara izin verebilir. Bu amaçla bu çalışmada; epilepsi teşhisi konulmuş bireylerin serum örneklerinde serbest ve açilkarnitin profillerinin LC/MS-MS yöntemiyle incelenerek epilepsinin tanı ve tedavisinde kullanılabilecek yeni

markırların tespit edilmesi hedeflenmektedir. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda L-carnitin epilepsi hastalarında düşük olduğu tespit edilmesine rağmen, carnitin diğer türevlerindeki değişim henüz bilinmemektedir. Bu çalışma ile epilepsili hastaların carnitin profilinde meydana gelen değişim ilk defa incelenecektir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler carnitin profil incelenmesinin epilepsi tanısında bir tarama testi olarak kullanılıp kullanılmayacağı tespit edilecektir. Antiepileptik ilaç alan hastalarda carnitin düzeyi düşük görülmüştür (110). İskelet ve miyokard hücreleri normal metabolik koşullarda yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonundan enerji alırlar (111). Carnitin, koenzim A (CoA) ile birlikte oksidatif metabolizma için yağ asitlerinin sitozolden mitokondriyal matrikse taşınmasında önemli bir rol oynar (112).

L-carnitin yapısal olarak aminoasitlere benzeyen vitamin benzeri bir moleküldür. İskelet kası, kalp, böbrek, karaciğer ve beyin gibi dokularda esansiyel aminoasitler olan lizin ve metioninden endojen olarak sentezlenir (115). L-carnitin antiradikal ve antioksidan etkileri vardır ve ortamdan serbest oksijen radikalleri (SOR)'u uzaklaştırır. Biyolojik membran lipidlerini oksidasyondan korur ve MDA gibi lipidperoksidasyon ürünlerinin birikmesini engeller (116-117). MDA'nın artışına bağlı oluşan birçok patolojik durumların L-carnitin varlığında gerçekleşmediği gösterilmiştir. Örneğin kalp, iskelet kası, böbrek, beyin, ve karaciğerde oluşan iskemi reperfüzyon hasarı verilebilir (118-119) L-carnitin farklı organ sistemlerinde başarıyla kullanılmış olması testis torsiyonu modelinde de başarıyla kullanılabileceğini düşündürmüştür. Nitekim Dökmeci ve ark'nın (120) yapmış olduğu çalışmada deneysel testis torsiyonunda testis torsiyon modelinde L-carnitin testis dokusunu antioksidan etkiden koruduğu gösterilmiştir. L-carnitin memeli epididim plazmasına ve spermatozoaya salgılanır. Burada serbest ve asetillenmiş olarak birikir. Vücutta en fazla epididim sıvısında görülür. Buradaki konsantrasyonu dolaşımdaki kana göre 2000 kez daha fazladır (121). Daha önce yapılan çalışmalar epididimde L-carnitin spermatozoa maturasyonuna olumlu etki ettiği gösterilmiştir. Propiyonil L-carnitin (PLC), kas enzimi, carnitin asil transferaz için yüksek bir afinite gösterir ve böylece kolayca propiyonil-CoA ve serbest carnitine dönüştürür (113). Carnitin, vitamin riboflavin, B6 vitamini ve C vitamini gerektiren esansiyel amino asitler insandalsin ve metiyonin tarafından sentezlenir (90). Bir süredir, carnitin insan eritrositlerinde membran fosfolipid dönüşümü (91), hem

belirli hastalık durumlarında hem de kan bankalarında depolanma ve dolaşımdaki kan damarlarındaki eritrositlerin ömrünü uzatır (92). AsetilCoA birçok metabolik yolun bir ürünüdür. Ek olarak, asetil COA, birkaç metabolik yolu koordine eden sinyal yollarının uyarılması veya inhibe edilmesinde proteinlerin allosterik düzeninde işlev görür (93). Asilkarnitinlerinamino asit ve karbonhidrat metabolizmasındaki rolü, yağ asidi oksidasyonundaki rollerinden daha azdır. İnsülin direnci, karnitin metabolizması ile yakından ilişkilidir (94). Beyinde karnitin ve özellikle asetilkarnitin bulunur ve hastalık sırasında faydalı terapötik ajanlar olarak önerilmiştir (95). Karnitin, genellikle epilepsi hastalarında daha düşüktür (110).



### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. LC-MS/MS ile Karnitin Analizi**

Antikoagülanlı tüplere alınan kan örnekleri 3500 rpm 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen plasma örneklerindeki karnitin düzeyleri analizleri için örnekler Marca et al (122) ve saglik (123) protokolüne göre hazırlanarak LC-MS/MS ile analiz edildi.

Küçük spotlar halinde kesilen gutria kağıtları 96 lık pletlere alındı. Üzerine 7 µl plasma örneği emdirilip kurutuldu. Kurutulan plasma örnekleri üzerine 300 µl ekstraksiyon buffer (3 mmol /L hidrazin hidrat: metanol (2:1) ve internal standart eklenerek 1 saat 37 C inkübe edildi. İnkübasyon sonrası elde edilen çözelti azot altında uçurulduktan sonra mobil faz ile çözüldükten sonra LC-MS/MS (Shimadzu-8040) cihazına enjekte Ölçüm sırasında her analiz için elde edilen pikler internal standart pikleri ile kıyaslanarak tanımlandı.

#### **Analiz koşulları:**

Her bir numuneden 40 µl örnek 0.007 ml/2.2 dk akış hızında mobil faz ile (A: water 0.05% of formic acid, B: acetonitrile, A/B: 30%/70%) içerisinde belirtilen koşullarda column oven 30 C, desolvation line 300 C, heat 500 C, nebu-lizing gas 3 L/min, drying gas 20 L/min). cihaza enjekte edildi. Elde edilen datalar internal standartlara göre hesaplandı. Elde edilen datalar Shimadzu Neonatal Software kullanılarak hesaplandı. Çalışma sonucunda 26 karnitin ve esteri ile 20 aminoasit miktarı tek enjeksiyonda analiz edildi.

### 3.2. . İstatistiksel Yöntem

Tüm veriler SPSS programında analiz edildi. Verilerin normalliği Kolmogorov Smirnov ve Shapiro wilk testleri ile test edilmiştir. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası kıyaslamasında Student t testi uygulanırken, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametrelerin gruplar arası ortalamalarının kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama± standart sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows sürüm 25.0 paket programı kullanılmış ve  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR ve SONUÇLAR

Çalışılan karnitin ve serbest aminoasitleri gruplara göre ortalama ve standart sapmaları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de değerlendirildi.

Bu çalışmada yürütülen karnitin profillemesi neticesinde elde edilen karnitin seviyelerini öncelikle tanıtıcı istatistik yapılarak ortamlar ve standart sapmalar incelendi. (**Tablo 4.1**) Ortalama ve standart sapma değerlerinde anormal bir farklılık gözlenmediğinden normal dağılıma uygunluk testine geçildi.

**Tablo 4.1.** Tanıtıcı istatistik sonuçları

	Minimum	Maksimum	Ortalama	SS
C0	53,87	270,28	136,9571	46,42419
C2	8,85	68,02	27,8220	10,95867
C3	,34	4,67	1,2855	,67380
C4	,10	4,69	,5277	,52128
C4DC	,03	,18	,0648	,02968
C5	,08	,67	,2615	,10991
C5_1	,00	,68	,1873	,10958
C5OH	,00	,42	,1180	,05825
C5DC	,09	,67	,2377	,10661
C6	,02	,88	,1215	,11273
C6DC	,02	2,69	,1228	,26746
C8	,02	3,33	,3631	,47513
C8_1	,03	1,24	,1884	,16477
C8DC	,00	9,49	,4689	1,62348
C10	,02	4,92	,5337	,68114
C10_1	,06	3,78	,6572	,64673
C10DC	,00	,13	,0283	,01839
C12	,04	,90	,2464	,15697
C14	,03	,28	,0964	,05523
C14_1	,05	,96	,2696	,19405
C14_2	,00	2,34	,6591	,48575
C16	,14	,58	,3048	,09821
C16_1	,01	,85	,2280	,15742
C18	,04	,56	,1201	,08950
C18_1	,01	,15	,0615	,02983
C18_2	,02	,33	,1082	,06589
C18_1OH	,00	,14	,0290	,02741

Tablo 4.2 'ye göre, çalışmamızda kontrol ve epilepsi gruplarında araştırılan karnitin seviyeleri normal dağılıma uygunluğu incelendiğinde, çalışılan karnitin alt tiplerinde C16 (p=0,508 ve p=0,202) normal dağılırken diğerlerinin anormal dağıldığı görülmektedir. Karnitinlere ek olarak çalışılan serbest aminoasitlerinden Metiyonin (p=0,394 ve p=0,691), Fenilalanin (p=0,203 ve p=0,648), Tironin (p=0,364 ve p=0,210), Alanin (p=0,831 ve p=0,893) ve Arjinin (p=0,144 ve p=0,577) normal dağılırken diğer aminoasitlerinin anormal dağıldığı tespit edildi.

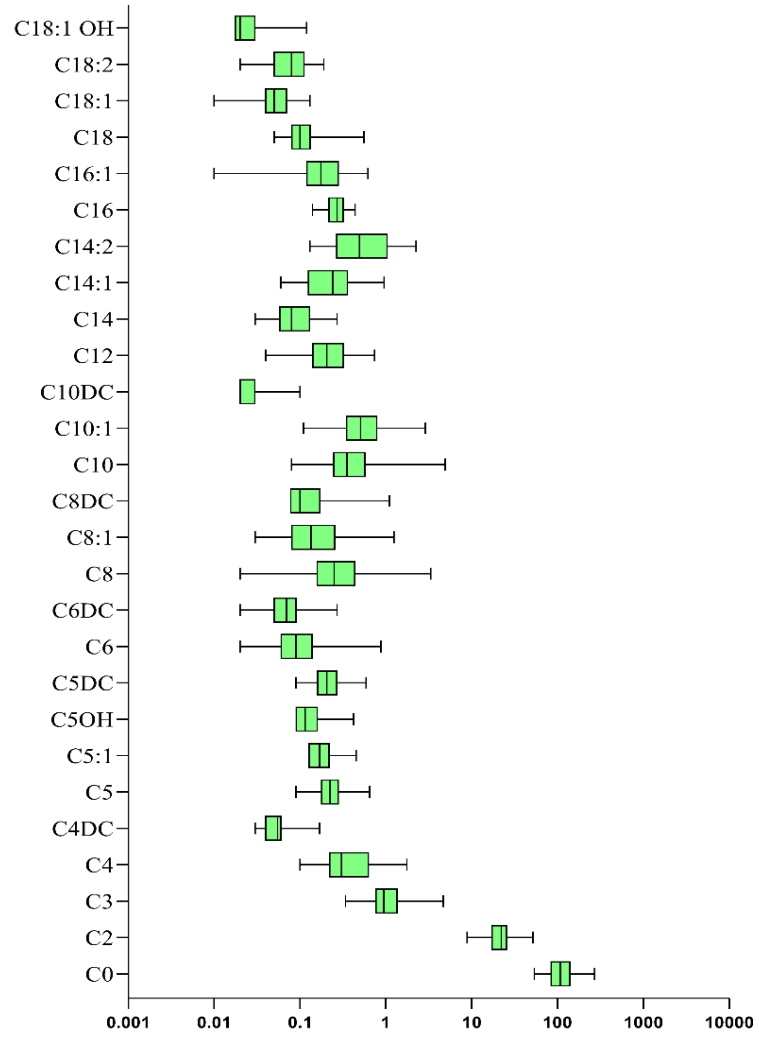
**Tablo 4.2.** Çalışılan parametrelerin normal dağılıma uygunluk testi

	Gruplar	Kolmogorov-Smirnov		Shapiro-Wilk	
		İstatistik	P	İstatistik	P
C0	Kontrol	,068	,200*	,981	,600
	Epilepsi	,093	,200*	,908	,001
C2	Kontrol	,141	,015	,915	,002
	Epilepsi	,184	,000	,897	,000
C3	Kontrol	,100	,200*	,964	,136
	Epilepsi	,203	,000	,740	,000
C4	Kontrol	,316	,000	,423	,000
	Epilepsi	,189	,000	,783	,000
C4DC	Kontrol	,160	,003	,850	,000
	Epilepsi	,249	,000	,757	,000
C5	Kontrol	,111	,166	,941	,015
	Epilepsi	,175	,001	,829	,000
C5_1	Kontrol	,231	,000	,730	,000
	Epilepsi	,150	,007	,898	,000
C5OH	Kontrol	,076	,200*	,964	,136
	Epilepsi	,192	,000	,861	,000
C5DC	Kontrol	,148	,008	,895	,000
	Epilepsi	,125	,049	,908	,001
C6	Kontrol	,270	,000	,738	,000
	Epilepsi	,248	,000	,580	,000
C6DC	Kontrol	,380	,000	,249	,000
	Epilepsi	,241	,000	,773	,000
C8	Kontrol	,203	,000	,669	,000
	Epilepsi	,294	,000	,525	,000
C8_1	Kontrol	,207	,000	,885	,000
	Epilepsi	,199	,000	,685	,000

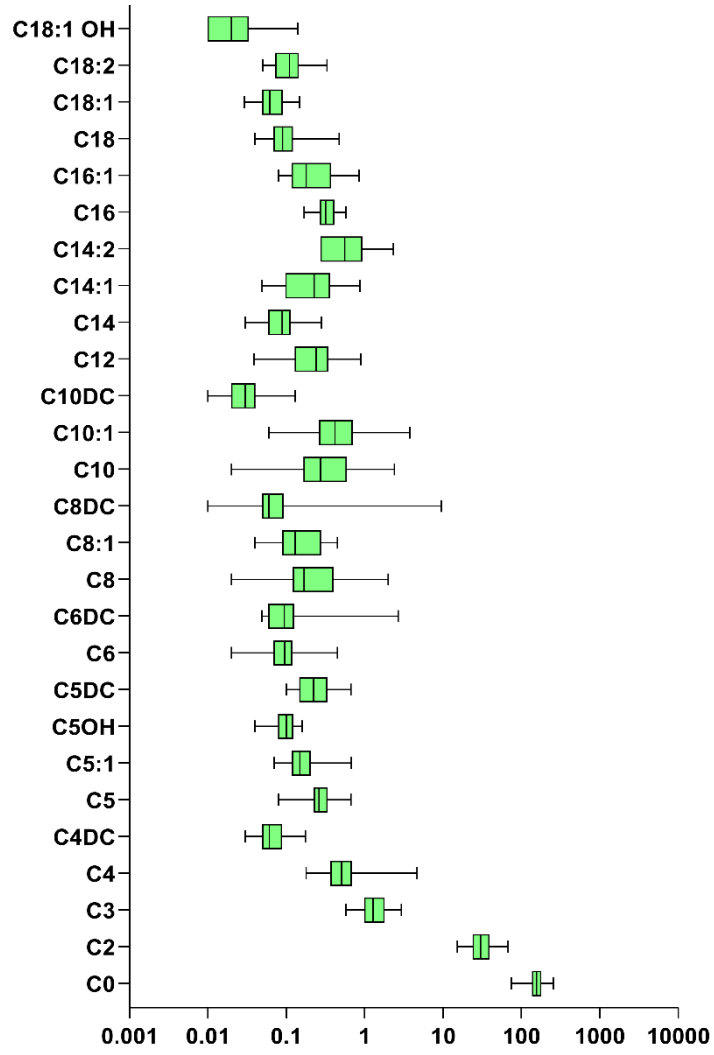


C8DC	Kontrol	,499	,000	,337	,000
	Epilepsi	,330	,000	,633	,000
C10	Kontrol	,176	,001	,733	,000
	Epilepsi	,301	,000	,519	,000
C10_1	Kontrol	,295	,000	,622	,000
	Epilepsi	,186	,000	,756	,000
C10DC	Kontrol	,185	,000	,691	,000
	Epilepsi	,282	,000	,718	,000
C12	Kontrol	,146	,009	,834	,000
	Epilepsi	,148	,008	,877	,000
C14	Kontrol	,177	,000	,855	,000
	Epilepsi	,175	,001	,890	,000
C14_1	Kontrol	,131	,031	,883	,000
	Epilepsi	,138	,018	,872	,000
C14_2	Kontrol	,129	,036	,881	,000
	Epilepsi	,179	,000	,890	,000
<b>C16</b>	<b>Kontrol</b>	<b>,113</b>	<b>,152</b>	<b>,956</b>	<b>,058</b>
	<b>Epilepsi</b>	<b>,096</b>	<b>,200*</b>	<b>,969</b>	<b>,202</b>
C16_1	Kontrol	,228	,000	,834	,000
	Epilepsi	,171	,001	,876	,000
C18	Kontrol	,284	,000	,633	,000
	Epilepsi	,264	,000	,600	,000
C18_1	Kontrol	,133	,027	,922	,003
	Epilepsi	,192	,000	,925	,003
C18_2	Kontrol	,210	,000	,817	,000
	Epilepsi	,097	,200*	,960	,089
C18_1OH	Kontrol	,261	,000	,758	,000
	Epilepsi	,293	,000	,745	,000
	Epilepsi	,143	,012	,888	,000

Epilepsi gurubunun karnitin profili LC-MS/MS yöntemiyle incelenerek elde edilen sonuçlar Şekil 4.1'de verilmiştir. Epilepsi gurubunun karnitin profili incelendiğinde en çok C0, C2 ve C3 karnitinlerin olduğu, en az seviyeye sahip olanın C10DC olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 3.1. Epilepsi grubu karnitin ve serbest aminoasit seviyeleri



**Şekil 4.2.** Kontrol grubu karnitin ve serbest aminoasit seviyeleri

Kontrol gurubunun karnitin profili Şekil 4.2’de verilmiştir. Kontrol grubunun karnitin profili incelendiğinde ise karnitinlerden en çok karnitin C0 ve C2’nin olduğu ve en az seviyeye sahip olanın C18:1OH olduğu gözlemlendi.

Kontrol ve epilepsi gurubunun normal dağılım gösteren karnitin parameterleri **Tablo 4.3** 'te verilmiştir. Yapılan analiz sonucunda C16'nın seviyesi kontrol grubunda epilepsi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu. (p=0,001).

**Tablo 4.1.** Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası dağılımı

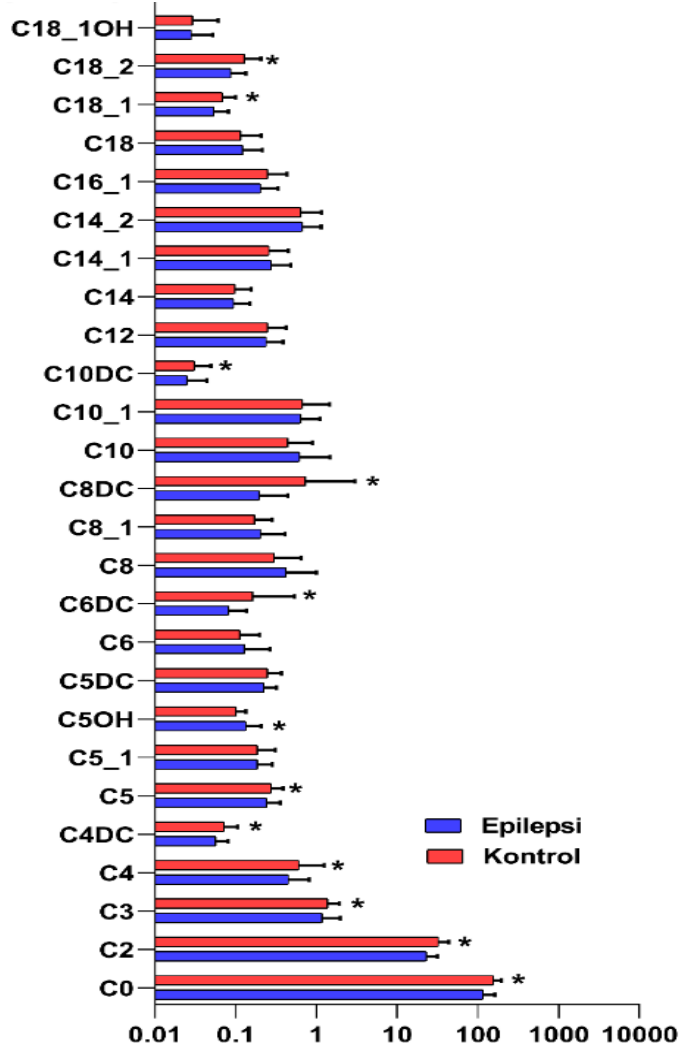
	<b>Gruplar</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>P</b>
C16	Kontrol	,3380	,10746	<b>0,001</b>
	Epilepsi	,2716	,07541	

Epilepsi ve kontrol gurubunun carnitin profili tanlo 4.4'te verilmiştir Elde edilen sonuçlara incelendiğinde; C0 (p=0,000), C2 (p=0,000), C3 (p=0,03), C4 (p=0,010), C4DC (p=0,007) ve C5 (p=0,029) epilepsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi. Bununla birlikte, C5OH'nin epilepsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görülmektedir. Kontrol gurubuna göre C6DC (p=0,004), C8DC (p=0,001), C10DC (p=0,005), C18\_1 (p=0,005) ve C18\_2 (p=0,007) karnitin sevilerinide azaldığı tespit edilmiştir.

**Tablo 2.4.** Normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametrelerin gruplar arası kıyaslanması

	Kontrol		Epilepsi		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
C0	157,63	36,56	116,28	46,32	<b>0,000</b>
C2	32,50	11,23	23,15	8,48	<b>0,000</b>
C3	1,39	,52	1,18	,79	<b>0,03</b>
C4	,60	,64	,45	,36	<b>0,010</b>
C4DC	,07	,03	,06	,02	<b>0,007</b>
C5	,28	,11	,24	,11	<b>0,029</b>
C5_1	,19	,12	,19	,10	0,446
C5OH	,10	,03	,13	,07	<b>0,007</b>
C5DC	,25	,12	,23	,09	0,362
C6	,11	,08	,13	,14	0,761
C6DC	,16	,37	,08	,05	<b>0,004</b>
C8	,30	,34	,42	,58	0,079
C8_1	,17	,11	,20	,21	0,909
C8DC	,74	2,26	,20	,25	<b>0,001</b>
C10	,44	,45	,62	,85	0,097
C10_1	,67	,79	,64	,47	0,095
C10DC	,03	,02	,03	,02	<b>0,005</b>
C12	,25	,17	,24	,15	0,858
C14	,10	,06	,09	,05	0,735
C14_1	,26	,19	,28	,20	0,615
C14_2	,65	,50	,67	,47	0,677
C16_1	,25	,18	,20	,13	0,296
C18	,12	,09	,12	,09	0,106
C18_1	,07	,03	,05	,03	<b>0,005</b>
C18_2	,13	,08	,09	,05	<b>0,007</b>
C18_1OH	,03	,03	,03	,02	0,388

Sonuç olarak, epilepsi grubunda C5OH, anlamlı bir şekilde artarken; C18\_2, C18\_1, C10DC, C8DC, C6DC, C5, C4DC, C4, C3, C2 ve C0 istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır ( $p < 0,05$ ) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Anormal dağılan parametrelerin gruplar arası değerlendirilmesi

## 5. TARTIŞMA

Epilepsi hastalığı, toplumda "sara hastalığı" olarak adlandırılıp,nöbet geçirme olarak tarif edilmektedir. Beynimiz duyuşsal ve bilişsel merkezimiz olup milyarlarca hücreden oluşun karmaşık bir yapıya sahiptir. Epilepsi; dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen, erkek ve kadınlarda ayırım olmaksızın eşit olarak görülen ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, beyin fonksiyon bozukluğuna bağlı anormal yüksek frekanslı elektrik yayılması sonucu görülen bir hastalıktır (124). Epilepsi görölme oranı bakımından çocukluklarda ilk sırada, yetişkinlerde ise ikinci sırada bulunan bir hastalıktır (125). Epilepsi insidansı ülkelere göre farklıdır ama genel olarak yılda 20-50/100.000 olarak gösterilmektedir (125). Hastaya tanı konulurken klinik tablonun epilepsi nöbeti olduğuna karar verilmesi birinci basamaktır (126). Araştırmalarda yanlış teşhis konulması sebebiyle antiepileptik ilaç verilme oranı %25 olarak geçmektedir (127). Nöbet olgusuyla gelen hastada nörolojik muayene, laboratuvar tetkikleri (EEG ve MRG) incelemeleri ile epilepsi tanısı desteklenir ise tedavi amaçlı ilaç kullanımına gidilir (125). Ani Beklenmedik ölüm (SUDEP) epilepsi hastalarında %16-36 oranında görölmektedir (128). Bu tür nedenlerden dolayı, epilepsiyle etkin mücadele etmek için yeni biyobelirteçler geliştirmeye ihtiyaç vardır.

Epilepsi hastalarında İlk nöbeti takiben, hastaların% 40-50'si iki yıllık bir süre içinde nöbet tekrarları yaşamaktadır (129). Ayrıca epilepsi hastalarının yaklaşık üçte biri tedavide kullanılan ilaçlara dirençlidir (130) ve bu nedenle yeni tedavi yöntemlerinin tespit edilmesi gerekmektedir.

Günümüzde epilepsi hastalığının tanı ve tedavisinin geliştirilmesi yönelik yeni çalışmalar devam etmektedir. Yapılan bu çalışmaların çoğunluğu yeni yaygınlaşan metabolomiks analizleriyle yapılmaktadır (131). Günümüzde hastalıklara yönelik patogenez ve tanısız biyobelirteçler, insan sıvılarının metabolomik profili ile keşfedilebilmektedir.

Metabolomik, vücuttaki birçok homeostatik sistemi modifiye etme kapasitesine ve sonuç olarak, birçok metabolitinb üretimini, kullanımını ve seviyelerini değiştirme kapasitesine sahip olduğu gibi, yeni biyobelirteçler ve terapötik hedeflere dayanan güçlü bir analitik araçtır. Metabolomik bir yaklaşım, biyokimyasal imzaların keşfine ve sonuç olarak, invaziv olmayan örneklerde hasta ve sağlıklı metabolik fenotipler arasındaki farklılıklara izin verebilir. Bu amaçla bu çalışmada; epilepsi teşhisi konulmuş bireylerin serum örneklerinde serbest ve açıl karnitin profillerinin LC/MS-MS yöntemiyle incelenerek epilepsinin tanı ve tedavisinde kullanılabilecek yeni markırların tespit edilmesi hedeflenmektedir. Çalışmamızda karnitin seviyesinin düşük olduğunu görerek çalışma hedefimizi gerçekleştirmiş olduk. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda L-karnitin epilepsi hastalarında düşük olduğu tespit edilmesine rağmen, karnitin diğer türevlerindeki değişim henüz bilinmemektedir. Bu çalışma ile epilepsili hastaların karnitin profilinde meydana gelen değişim incelenmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler karnitin profil incelenmesinin epilepsi tanısında bir tarama testi olarak kullanılıp kullanılabileceği tespit edilmiştir.

Karnitin, yağ asidi oksidasyonu için gerekli bir bileşen olup insan vücudunun birçok fizyolojik ve metabolik reaksiyonunda önemli rol oynar. Karnitin vücutta doğal olarak oluşan bir bileşik olup vitaminler gibi bir gruba aittir. Vücuttaki dağılımı miyokard ve iskelet kasında % 95, diğer organlarda yaklaşık % 4 ve hücre dışı alanda ise % 1 civarındadır. İskelet kası içindeki karnitin konsantrasyonu plazmaya göre yaklaşık olarak %70 daha fazladır. Subsellüler kompartıman içinde en yüksek karnitin konsantrasyonu mitokondri içinde, baskın olarak da karaciğer ve böbrek mitokondrisinde bulunur. İnsan vücudu için gerekli karnitin kaynakları eksternal olarak gıdalardan (et ve süt ürünleri) sağlanırken, internal olarak böbrek ve karaciğerde üretilerek elde edilir. Vücuttaki karnitin biyosentezi, iki amino asit (L-metiyonin ve L-lizin), C vitamini, B6 vitamini, niasin ve demir gerektiren bir dizi metabolik reaksiyonla sağlanır. Karnitin, 3-hidroksi-4-N-trimetil amino bütirik asittir. Çeşitli karnitin türleri olarak L-karnitin, L-karnitin fumarat, L-karnitin tartarat, asetil-L-karnitin, propiyonil-L-karnitin ve aminokarnitinler bilinir. Karnitin biyolojik materyallerde serbest karnitin (nispeten yüksek konsantrasyonlarda) ve açıl karnitinler (karnitin açıltransferazlar tarafından katalize edilen açıl-CoA kullanan reaksiyonların metabolik ürünleri) olarak



bulunur. Açıl karnitinlerdeki açıl grupları, kısa zincirliden (asetilden) uzun zincirliye (palmitoile) kadar değişen aralıklarda bulunur. Karnitinler antioksidan, uzun zincirli yağ asidinin sitoplâzmadan mitokondriye transferi, açıl grupları için temizleyici sistem işlevi, kan ve dokulardan laktik asidi uzaklaştırma ve membran stabilizasyonu gibi çeşitli fizyolojik görevlerde yer alırlar (132-133). Karnitinin ayrıcabeyin içindeki enerji metabolizmasına ve sinir sistemi fonksiyonlarına yararlı etkileri olduğu bilinmektedir (46).

Asetil-L-karnitin (ALCAR) glikozun metabolize etme yeteneğinin azalması nedeniyle, beyindeki bir alternatif enerji kaynağı olarak hizmet ederek nöbet duyarlılığını azaltabilir. ALCAR, asetil gruplarının mitokondriyal zar boyunca taşınmasında rol oynayan endojen bir bileşiktir. ALCAR, kan-beyin bariyerini organik katyon/karnitin (134) nöronlarda ve astrositlerde karnitin taşıyıcıları olan OCTN ailesinden olan taşıyıcı OCTN2 üzerinden geçmektedir. (135-136). Akut ALCAR uygulaması, sıçan beyindeki laktat ve inorganik fosfat seviyelerini düşürür ve fosfokreatini artırır (137). ALCAR uygulaması yapılan farelerin beyinde glukoz kullanımını azaltır ve yüksek enerjili fosfatların miktarını artırır. Potansiyel bir konvülsiyon etkisi ile ilgili özel ilgi duyulan ALCAR, hücre kültürlerinde eksitotoksisiteye karşı korur (138). Ek olarak, ALCAR'ın rat beyindeki GABA erjik nöronlarda tercihli olarak metabolize edildiği tespit edilmiştir. (139).

Karnitinin güçlü bir antioksidan olup, glutamat toksisitesine karşı koruma (138), enerji homeostazını (137, 140, 139) olumlu yönde etkileme ve oksidatif hasarı azaltma ve Mitokondriyal fonksiyonun iyileştirilmesi üzerine etkileri olduğu tespit edilmiştir. (141)

Çalışmamızda epilepsi hastalarında C0 ve C2 karnitin seviyelerinin düşük olduğu gözlemlendi. Elde edilen sonuçlar epilepsi, patogenezinde karnitin önemli rol oynadığı bir kez daha tespit edilmiş oldu.

Demir ve ark (142), bir antiepileptik ilaç olan VPA kullanımına bağlı obezite gelişiminde karnitin, insülin ve glukoz seviyelerinin ilişkisini araştırmışlardır. Üç aylık bir antiepileptik ilaç olan VPA kullanımı sonucunda kilo artışı ile karnitin düzeyi arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiş ve antiepileptik ilaç olan VPA' ya bağlı obezite gelişiminde karnitin rolü olmadığını saptamışlardır. Bizim yaptığımız çalışmada ise epileptik tedavi alan hastalarda karnitin seviyeleri incelendi ve epileptik tedavi alan hastalardaki karnitin seviyesi düşük olduğu görüldü. Karnitin serbest oksijen radikallerini uzaklaştırarak hücre zar bütünlüğünü korur. Son yıllarda L-karnitin antioksidan ve antiperoksidatif etkileri olduğu da gösterilmiştir. Oksidatif strese bağlı hücre elemanlarının hasarlanmasına düşük karnitin düzeyinin neden olabileceği öne sürülmüştür (143-144). Benzer şekilde akçaağaç şurubu idrar hastalığı, propionik asidemi ve metil malonik asidemili hastalarda da diyetdeki yetersiz karnitin alımına bağlı karnitin düşüklüğü sonucu oksidatif stresin artarak antioksidanların azaldığı ve karnitin desteği ile bu durumun tersine döndüğü gösterilmiştir (145-146).

Antiepileptik kullanan hastalarda kan karnitin düzeyinde azalma yaptığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Valproik asit ve diğer epileptik ilaçların karnitin düzeyini azaltması farklı mekanizmalar ile açıklanmaktadır. Valproik asit ve epileptik ilaç kullanan hastalarda hepatotoksisite ve ensefalopati gibi ciddi komplikasyonları tedavi etmek için karnitin verilmektedir (147-148). Bu çalışmada da epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçları kullanan hastaların kanlarında karnitin seviyeleri düşük olduğu görüldü. VPA ve epileptik ilaç kullananlarda serum serbest karnitin düzeyinin düşük, kısa zincirli açıl karnitin/ serbest karnitin oranının ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (149).

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Tüm veriler SPSS programında analiz edildi. Verilerin normalliği Kolmogorov, Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edilmiştir. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası kıyaslamasında Student t testi uygulanırken, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametrelerin gruplar arası ortalamalarının kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama± standart sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows sürüm 25.0 paket programı kullanılmış ve  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışmada yürütülen karnitin profillemesi neticesinde elde edilen karnitin seviyelerini öncelikle tanıttıcı istatistik yapılarak ortamlar ve standart sapmalar incelendi. Ortalama ve standart sapma değerlerinde anormal bir farklılık gözlenmediğinden normal dağılıma uygunluk testine geçildi. Çalışmamızda kontrol ve epilepsi gruplarında araştırılan karnitin seviyeleri normal dağılıma uygunluğu incelendiğinde, çalışılan karnitinalt tiplerinde C16 ( $p=0,508$  ve  $p=0,202$ ) normal dağılırken diğerlerinin anormal dağıldığı görülmektedir. Karnitinelere ek olarak çalışılan serbest aminoasitlerinden Metiyonin ( $p=0,394$  ve  $p=0,691$ ), Fenilalanin ( $p=0,203$  ve  $p=0,648$ ), Tirozin ( $p=0,364$  ve  $p=0,210$ ), Alanin ( $p=0,831$  ve  $p=0,893$ ) ve Arjinin ( $p=0,144$  ve  $p=0,577$ ) normal dağılırken diğer aminoasitlerinin anormal dağıldığı tespit edildi. Çalışılan karnitin ve serbest aminoasitleri gruplara göre ortalama ve standart sapmaları değerlendirildi. Epilepsi grubu karnitin ve serbest aminoasit seviyeleri epilepsi grubu serbest aminoasitleri değerlendirildiğinde, en çok artış gösteren serbest aminoasit glutamik asit olurken, bunu glisin izlediği görüldü. Bunun yanında, çalışılan karnitinlerden en çok artış gösteren karnitin C0 olduğu ve en az seviyeye sahip olanın C10DC olduğu görülmektedir. Kontrol grubu karnitin ve serbest aminoasit seviyeleri göre epilepsi grubu serbest aminoasitleri değerlendirildiğinde, en çok artış gösteren serbest aminoasit Alanin olurken, bunu Arjinin'in izlediği görüldü. Bunun yanında, çalışılan karnitinlerden en çok artış gösteren karnitin C0 olduğu ve en az seviyeye sahip olanın C18:1OH olduğu görülmektedir. Gruplarda çalışılan karnitin ve serbest aminoasitlerin ortalamaları kıyaslandıktan sonra, gözlenen farkın anlamlı olup olmadığı

test edildi. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler için Student t- testi kullanılırken, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Çalışılan karnitinlerden C16'nın seviyesi kontrol grubunda epilepsi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu. ( $p=0,001$ ) Bunun yanında, çalışılan serbest aminoasitlerden metiyonin ( $p=0,030$ ) ve fenilalanin'in ( $p=0,000$ ) kontrol grubunda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Fenilalanindeki artışın daha dramatik olduğu görülmektedir. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası değerlendirilmesi Normal dağılım gösteren parametrelerin değerlendirmelerini takiben anormal dağılım gösteren parametreler gruplar arasında kıyaslandı. Elde edilen sonuçlara göre C0 ( $p=0,000$ ), C2 ( $p=0,000$ ), C3 ( $p=0,03$ ), C4 ( $p=0,010$ ), C4DC ( $p=0,007$ ) ve C5 ( $p=0,029$ ) epilepsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi. Bununla birlikte, C5OH'ın epilepsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görülmektedir. C5OH'a ek olarak, epilepsinin serbest aminoasitlerinden asparajin ( $p=0,002$ ), glisin ( $p=0,019$ ) ve glutamik asit ( $p=0,000$ ) seviyesini arttırdığı bulunmuştur. Bununla birlikte, epilepsi durumunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde seviyesi düşen serbest aminoasit varlığı görülmüştür. Valin ( $p=0,005$ ) ve ASA ( $p=0,010$ ) düşüş gösteren aminoasitler olup C6DC ( $p=0,004$ ), C8DC ( $p=0,001$ ), C10DC ( $p=0,005$ ), C18\_1 ( $p=0,005$ ) ve C18\_2 ( $p=0,007$ ) karnitinleri de bunları takip etmektedir. Sonuç olarak, çalışılan bütün amino asitlerinden epilepsi grubunda C5OH, Asparajin, Glisin ve Glutamik asit istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artarken; ASA, Valin, Metil-glutaril, C18\_2, C18\_1, C10DC, C8DC, C6DC, C5, C4DC, C4,C3, C2 ve C0 istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. ( $p<0,05$ ). Anormal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası değerlendirilmesi, Çalışma sonunda beraber hareket eden karnitin ve serbest aminoasitler arasındaki ilişki sorgulandı. Diğer bir ifadeyle, epilepsi grubunda birlikte artan veya birlikte azalan karnitin alt tipleri ve serbest aminoasitler arasında ilişki olup olmadığı sorgulandı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin ilişki analizinde spearman korelasyonu yöntemi kullanıldı. Elde edilen sonuçlara göre C5OH ve asparajin arasında negatif yönlü korelasyon olduğu görülürken, C5OH ve glisin'in pozitif yönlü korele olduğu görüldü. Ancak söz konusu bu korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

( $p>0,05$ ) Diğer bir ifadeyle, C5OH ile asparajin ve glisin rastlantısal olarak birlikte hareket ettiği sonucuna varıldı. Diğer taraftan glutamik asit ve C5OH arasında pozitif yönlü ve orta seviyeli korelasyon olduğu görölmektedir. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır. Başka bir ifadeyle, ilginç bir şekilde C5OH artarken ya da azalırken glutamik asit seviyesi buna yanıt vererek aynı yönde artmakta veya azalmaktadır. Söz konusu bu birlikte hareketliliğin nedeni ileri moleküler çalışmalar ile aydınlatılacaktır. Buna ek olarak glutamat ve glisin serbest aminoasitleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü korelasyon olduğu görölmektedir.

Çalışmamızda elde edilen anlamlı bulguların klinik olarak etki değerini hesaplamak için post-hoc etki ve güç analizi yürütöldü. Buna göre çalışmamızın cüüç ( $1-\beta$  errprob) 0,69 olup orta derece ile ileri derece arasında bulunmaktadır (0,5-0,8). Sonuç olarak, elde edilen anlamlı verilerin klinik olarak karşılığı bulunmaktadır. Bu etkinin büyüklüğu 0,5'dir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Oyler J, Maljevic S, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S, Reid CA. Ion Channels in Genetic Epilepsy: from Genes and Mechanisms to Disease-targeted Therapies *Pharmacological Reviews* 2018; 70(1):142-173.
2. Hegde AU, Karnavat PK, Vyas R, DiBacco ML, Grant PE, Pearl, PL. GABA Transaminase Deficiency With Survival Into Adulthood. *Journal of Child Neurology* 2019; 34(4):216-220.
3. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for Epidemiologic Studies and Surveillance of Epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52:2-26.
4. Topalkara K, Akyuz A, Sumer H, Bekar D, Topaktas S, Dener S. Sivas İl Merkezinde Tabakalı Örneklem Yöntemiyle Gerçekleştirilen Epilepsi Prevelans Çalışması *Epilepsi* 1999; 5:24-9.
5. Bassel FS, Nathan BF. *Epilepsy. Disease-a-Month* 2003; 49(7):426-478.
6. Quintas R, Raggi A, Giovannetti AM, Pagani M, Sabariego C, Cieza A, et al. Psychosocial Difficulties in People With Epilepsy: a Systematic Review of Literature from 2005 until 2010. *Epilepsy & Behavior* 2012; 25(1):60-67.
7. Cameron A, Bansal A, Dua T, Hill SR, Moshe SL, Mantel Teeuwisse AK, et al. Mapping the Availability, Price, and Affordability of Antiepileptic Drugs in 46 Countries. *Epilepsia* 2012; 53(6):962-969.
8. Meyer AC, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global Disparities in the Epilepsy Treatment Gap: a Systematic Review. *Bulletin of the World Health Organization* 2010; 88:260-266.
9. Scheffer IE, Berkovic SF, Capovilla G, Connolly MB, Guilhoto L, Hirsch E. The Organization of the Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. ILAE website. 2014.
10. Gaitatzis A, Johnson AL, Chadwick DW, Shorvon SD, Sander JW. Life Expectancy in People with Newly Diagnosed Epilepsy. *Brain* 2004; 127(11):2427-2432.
11. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: New Advances. *The Lancet* 2015; 385(9971):884-898.
12. Boison D, Steinhäuser C. Epilepsy and Astrocyte Energy Metabolism. *Glia* 2018; 66(6):1235-1243.

13. Fukuda M, Kawabe M, Takehara M, Iwano S, Kuwabara K, Kikuchi C, et al. Carnitine Deficiency: Risk Factors and Incidence in Children with Epilepsy. *Brain and Development* 2015; 37(8):790-796.
14. Taylor DJ, Amato A, Hands LJ, Kemp GJ, Ramaswami G, Nicolaidis A, et al. Changes in Energy Metabolism of Calf Muscle in Patients with Intermittent Claudication Assessed by <sup>31</sup>P Magnetic Resonance Spectroscopy: a Phase II Open Study. *Vascular Medicine* 1996; 1(4):241-245.
15. Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clinical Pharmacokinetics* 2003; 42(11):941-967.
16. Wiseman LR, Brogden RN. Propionyl-L-carnitine. *Drugs & Aging* 1998; 12(3):243-248.
17. Borum PR. Carnitine. *Annual Review of Nutrition* 1983; 3(1):233-259.
18. Arduini A, Bressan M, Sciarroni F, Dottori S, Calvani M, Ramsay RR. Carnitine Palmitoyltransferase and Acyl-coA Binding Protein: Two More Players in the Membrane Phospholipid Fatty Acid Turnover of Human Red Cells. *Biochemical Journal* 1997; 325(3):811.
19. Sweeney JD, Arduini A. L-carnitine and its Possible Role in Red Cell and Platelet Storage. *Transfusion Medicine Reviews* 2004; 18(1):58-65.
20. Zammit VA, Ramsay RR, Bonomini M, Arduini A. Carnitine, Mitochondrial Function and Therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2009; 61(14):1353-1362.
21. Schooneman MG, Vaz FM, Houten SM, Soeters MR. Acylcarnitines: Reflecting or Inflicting Insulin Resistance?. *Diabetes* 2013; 62(1):1-8.
22. Jones LL, Mc Donald DA, Borum PR. Acylcarnitines: Role in Brain. *Progress in Lipid Research* 2010; 49(1):61-75.
23. Engel Jr J. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796-803.
24. Adams R, Victor M. *Principles of Neurology*. Eighth Edition. New York: McGraw-Hill; 1989. p.258.
25. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al. Practice Parameter: Treatment of the Child with a First Unprovoked Seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60(2):166-175.

26. Wilder B. Consensus Statements: Medical Management of Epilepsy. *Neurology* 1998; 51(5):39-S43.
27. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshe SL, Hauser WA. Predictors of Multiple Seizures in a Cohort of Children Prospectively Followed from the Time of Their First Unprovoked Seizure. *Annals of Neurology* 2000; 48(2):140-147.
28. Özmen M, Aydın N. Çocukluk Çağı Epilepsilerine Yaklaşım ve Tedavi. *Journal of Pediatrics Special Topics* 2003; 1(2):136-143.
29. Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G, Mele D, Fucili A, Ceconi C. Therapeutic Effects of L-carnitine and Propionyl-l-carnitine on Cardiovascular Diseases: A Review. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1033(1):79-91.
30. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. *Pediatric Neurology: Principles & Practice*. Vol. 1. Edinburgh: Elsevier Health Sciences; 2006.
31. Ozer IJ. Images of Epilepsy in Literature. *Epilepsia* 1991; 32(6):798-809.
32. Janz D. When Should Antiepileptic Drug Treatment be Terminated? *Advances in Epileptology*. The 10th Epilepsy International Symposium; 1987; New York Raven Press.
33. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of Epilepsy in Turkish Children Between the Ages of 0 and 16 years. *Journal of Child Neurology* 2004; 19(4):271-274.
34. Jackson JH. On a Particular Variety of Epilepsy: One Case with Symptoms of Organic Brain Disease. *Selected Writings of Hughlings Jackson*. *Brain Dev* 1979; 1:19-31.
35. Seğmen H. İdyopatik Jeneralize Epilepsilerde Genetiğin Yeri ve SCN1A Geninde D188V Mutasyonu. *Nöroloji Uzmanlık tezi* 2005.
36. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. *Pediatric Neurology: Principles & Practice*. Vol. 1. Edinburgh: Elsevier Health Sciences; 2006.
37. Hauser WA. Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences. *Epilepsy Found* 1990; 275.
38. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, Classification, and Severity of Epilepsy and Epileptic Syndromes in Children. *Epilepsia* 1997; 38(12):1275-1282.



39. Yeni N, Bora I. Epilepsinin Tarihçesi, Epidemiyolojisi ve Prognozu. In: Emre M. Editör. Nöroloji Temel Kitabı.1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p.1035-1037.
40. Sander JW. The Epidemiology of Epilepsy Revisited. *Current Opinion in Neurology* 2003; 16(2):165-170.
41. Eskazan E. Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi: In Bora I, Yeni NS, Gurses C. (editörler). Epilepsi. Ankara; Nobel Tıp Kitabevleri: 2008. p.1-12
42. Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M, Bozluolgay M, Savrun FK, Özdemir H, et al. Prevalence of Epilepsy in Silivri, a Rural Area of Turkey. *Epilepsia* 1999; 40(5):637-642.
43. Leonardı M, Ustun TB. The Global Burden of Epilepsy. *Epilepsia* 2004; 43(6):21-25.
44. De Bittencourt PRM, Adamolekum B, Bharucha N, Carpio A, Cossio OH, Danesi MA, et al. Epilepsy in the Tropics: I. Epidemiology, Socioeconomic Risk Factors and Etiology. *Epilepsia* 1996; 37(11):1121-1127.
45. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. 5. Edition. Edinburgh; Elsevier: 2008. p.1910.
46. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993; 34(3):453-458.
47. Ertem DH. Mezial Temporal Lob Epilepsili ve Juvenil Miyoklonik Epilepsili Hastalarda Psikiyatrik Komorbidite ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman RuhSağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2012.
48. Trescher WH, Ronald PL. The Epilepsies. In: *Neurology in Clinical Practice*. Ed. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden. Butterworth-Heinemann. Boston: Elsevier; 2000. p.1745-1780.
49. Panaytiopulos CA. *Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. 2nd Ed. London: Springer; 2010.
50. Engel J. *Seizures and Epilepsy*. Philadelphia: FA Davis Co; 1999.
51. Roger J, Dravet C, Bureau M. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey Eurotext; 1995.

52. Baybaş S, Dirican A. Epilepsili Hastalarda Yaşam Kalitesi. Epilepsi Ed: Bora İ. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p.727-734.
53. Can C. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1(44):60-66
54. Erdem A, Karataş A, Kutlu G, Savaş A. Epilepsy and Surgery. JNeuro Science 2002;19:1-11.
55. www.epilepsiemuseum.de
56. Hauser W, Banerjee N. Pediatric Epilepsy-Diagnosis and Therapy. 3rd ed. Epidemiology of Epilepsy in Children. New York: Demos Medical Publishing; 2008. p.147 -164.
57. Gates JR, Dunn ME. Presurgical Assessment and Surgical Treatment for Epilepsy. Acta Neurologica Belgica 1999; 99(4):281-294.
58. Fogarasi A, Tuxhorn I, Hegyi M, Janszky J. Predictive Clinical Factors for the Differential Diagnosis of Childhood Extratemporal Seizures. Epilepsia 2005; 46(8):1280-1285.
59. Zumsteg D, Wieser HG. Presurgical Evaluation: Current Role of Invasive EEG. Epilepsia 2000; 41:55-60.
60. Onat F, Eşkazan E. Antiepileptik ilaçlar. Epilepsi. Ed: Bora İ. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p.595-608.
61. Shorvon SD. Epidemiology, Classification, Natural History, and Genetics of Epilepsy. The Lancet 1990; 336(8707):93-96.
62. Sheth RD. Epilepsy surgery. Presurgical Evaluation. Neurologic Clinics 2002; 20(4):1195-1215.
63. Fogarasi A, Tuxhorn I, Hegyi M, Janszky J. Predictive Clinical Factors for the Differential Diagnosis of Childhood Extratemporal Seizures. Epilepsia 2005; 46(8):1280-1285.
64. Aktekin B, Kayrak N. Epilepsilerde Sınıflandırma Çalışmaları. Epilepsi 2008;89-102.
65. Holland KD. Efficacy, Pharmacology, and Adverse Effects of Antiepileptic Drugs. Neurologic Clinics 2001; 19(2):313-345.
66. Bazil CW, Pedley TA. Clinical Pharmacology of Antiepileptic Drugs. Clinical Neuropharmacology 2003; 26(1):38-52.

67. Wyllie E, Hrachovy RA. The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1994; 11(2):277-278.
68. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL et al. Efficacy and Tolerability of the New Antiepileptic Drugs I: Treatment of New Onset Epilepsy. *Neurology* 2004; 62(8):1252-1260.
69. Holland KD. Efficacy, Pharmacology, and Adverse Effects of Antiepileptic Drugs. *Neurologic Clinics* 2001; 19(2):313-345.
70. Ramsay RE, DeToledo J. Intravenous Administration of Fosphenytoin: Options for the Management of Seizures. *Neurology* 1996; 46(6):17-19.
71. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 7. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1995. s.2027-2054.
72. Scheuer M, Van CA. Antiepileptic Drugs. In: Rowland L. *Current Neurologic Drugs*. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1999. p.127-166.
73. Mattson RH. Medical Management of Epilepsy in Adults. *Neurology* 1998; 51(5):15-20.
74. Berg A, Shinnar S. Relaps Following Discontinuing of Antiepileptic Drugs: a Metaanalysis. *Neurology* 1994;44:601-8.
75. Pellock J. Treatment of Epilepsy in the New Millennium. *Pharmacotherapy* 2000; 20(8):129 -138.
76. Onat F, Eşkazan E. Antiepileptik ilaçlar. Bora İ. Yani N. Gürses C (eds). *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. s.595-607.
77. Ropper A, Brown R. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2006. s.294-296.
78. Garnett WR. Antiepileptic Drug Treatment: Outcomes and Adherence. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2000;20(8):191-199.
79. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic Diet for the Treatment of Refractory Epilepsy in Children: a Systematic Review of Efficacy. *Pediatrics* 2000; 105(4):46-46.
80. Patsalos PN. Pharmacokinetic Profile of Levetiracetam: Toward İdeal Characteristics. *Pharmacology & therapeutics*2000; 85(2):77-85.
81. Berg A, Shinnar S. Relaps Following Discontinuing of Antiepileptic Drugs: a Metaanalysis. *Neurology* 1994; 44:601-8.

82. Türkdoğan D. Epilepsi Tedavisi. Aysun S, Anlar B, Altunbaşak Ş, Serdaroğlu A. Çocuk Nöroloji. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık; 2006. s.373-386.
83. Bourgeois BF. Childhood Epilepsy: Pharmacological Considerations. *Acta Neurologica Scandinavica* 1992;140:23-27.
84. Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of Epilepsy by Antiepileptic Drugs. *Pediatric Neurology* 2005; 33(4):227-234.
85. Wiebe S, Blume WT, Girvin J, Eliasziw M. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-lobe Epilepsy. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(5):311-318.
86. Sugimoto T, Otsubo H, Hwang PA, Hoffman HJ, Jay V. Outcome of Epilepsy Surgery in the First Three Years of Life. *Epilepsia* 1999; 40(5):560-565.
87. Gilman J, Duchowny M, Jayakar P. Medical Intractability in Children Evaluated for Epilepsy Surgery. *Neurology* 1994; 44:1341-1343.
88. Foldvary N, Bingaman W, Wyllie E. Surgical Treatment of Epilepsy. *Neurologic Clin* 2001; 19:491-515.
89. Anonymous. Sources of l-carnitine. Agrofoodindustriyhi-tech, prepared by dr. Oresta piccolove Lonza Ltd. 2003.
90. Haeckel R, Kaiser E, Oellerich M, Siliprandi N. Carnitine: Metabolism, Function and Clinical Application. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(5):291-295.
91. De Simone C, Famularo G. Carnitine Today. Springer-Verlag 1997.
92. Tanphaichitr V, Leelahagul P. Carnitine Metabolism and Human Carnitine Deficiency. *Nutrition* 1993; 9(3):246-254.
93. Cederblad G, Finnström O, Mårtensson J. Urinary Excretion of Carnitine and its Derivatives in Newborns. *Biochemical Medicine* 1982; 27(2):260-265.
94. Rebouche CJ, Paulson DJ. Carnitine Metabolism and Function in Humans. *Annual Review of Nutrition* 1986; 6(1):41-66.
95. Rebouche CJ. Ascorbic Acid and Carnitine Biosynthesis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1991; 54(6):1147-1152.
96. Bremer J. The Role of Carnitine in Intracellular Metabolism. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 1990; 28(5):297-301.

97. Ferrari R, DiMauro S, Sherwood G. L-Carnitine and its Role in Medicine: from Function to Therapy. Academic Press 1992.
98. Carter L, Abney TO, Lapp DF. Biosynthesis and Metabolism of Carnitine. *J Child Neurol* 1995; 10:253-257.
99. Suzuki YJ, Packer L, Ford GD. Relationships Between the Effects of Superoxide Anion and Palmitoyl-L-carnitine on the Ca<sup>2+</sup>-ATPase of Vascular Smooth Muscle Sarcoplasmic Reticulum. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1993; 25(7):823-827.
100. Park JL, Lucchesi BR. Mechanisms of Myocardial Reperfusion Injury. *The Annals of Thoracic Surgery* 1999; 68(5):1905-1912.
101. Toyokuni S. Reactive Oxygen Species-induced Molecular Damage and its Application in Pathology. *Pathology International* 1999; 49(2):91-102.
102. Laurence B, Bjorn K, Randa HD, Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw Hill Medical Books; 1991. p.1545-1547.
103. Deufel T. Determination of L-carnitine in Biological Fluids and Tissues. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*. 1990; 28(5):307-311.
104. Bieber LL, Kerner J. Short-chain Acylcarnitines: Identification and Quantitation. In *Methods in enzymology* 1986; 123:264-76.
105. Borum PR. Carnitine. *Annu Rev Nutr* 1983; 3:233-59.
106. Borum PR. Carnitine in Neonatal Nutrition. *J Child Neurol* 1995; 10 (2):25-31.
107. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal Microbiota Metabolism of L-Carnitine, a Nutrient in Red Meat, Promotes Atherosclerosis. *Nat Med* 2013 ;19:576-85.
108. Di Nicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. L-carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. In *Mayo Clinic Proceedings* 2013; 88(6):544-541.
109. Tang WW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine* 2013; 368(17):1575-1584.

110. Rebouche CJ, Seim H. Carnitine Metabolism and its Regulation in Microorganisms and Mammals. *Annual Review of Nutrition* 1998; 18(1):39-61.
111. Hamilton JJ, Hahn P. Carnitine and Carnitine Esters in Rat Bile and Human Duodenal Fluid. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1987;65(9):1816-1820.
112. Jones LL, Mc Donald DA, Borum PR. Acylcarnitines: Role in Brain. *Progress in Lipid Research* 2010;49(1):61-75.
113. Neuronal Oxidative Metabolism. *BMC Biochem* 2012; 13:23-11.
114. Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G, Mele D, Fucili A, Ceconi C. Therapeutic Effects of l-carnitine and Propionyl-l-carnitine on Cardiovascular Diseases: A Review. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004;1033(1):79-91.
115. Rebouche CJ, Seim H. Carnitine Metabolism and its Regulation in Microorganisms and Mammals. *Annual Review of Nutrition* 1998; 18(1):39-61.
116. İzgüt-Uysal VN, Ağaç A, Derin N. Effect of L-carnitine on Carrageenan-induced Inflammation in Aged Rats. *Gerontology* 2003; 49(5):287-292.
117. Dokmeci D, Akpolat M, Aydogdu N, Doganay L, Turan FN. L-carnitine Inhibits Ethanol-induced Gastric Mucosal Injury in Rats. *Pharmacol Rep* 2005; 57(4):481-488.
118. Derin N, Agac A, Bayram Z, Asar M, Izgut-Uysal VN. Effects of L-carnitine on Neutrophil-mediated Ischemia-Reperfusion injury in Rat Stomach. *Cell Biochemistry and Function: Cellular Biochemistry and its Modulation by Active Agents or Disease* 2006; 24(5):437-442.
119. Atila K, Coker A, Sagol O, Coker I, Topalak O, Astarcioglu H, et al. Protective Effects of Carnitine in an Experimental Ischemia-reperfusion Injury. *Clinical Nutrition* 2002; 21(4):309-313.
120. Dokmeci D, Inan M, Basaran UN, Yalcin O, Aydogdu N, Turan FN, et al. Protective Effect of L-carnitine on Testicular Ischaemia-reperfusion Injury in Rats. *Cell Biochemistry and Function: Cellular Biochemistry and its Modulation by Active Agents or Disease* 2007; 25(6):611-618.
121. NG CM, Blackman MR, Wang C, Swerdloff RS. The Role of Carnitine in the Male Reproductive System. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1033(1):177-188.

122. Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Fernandez MR, Donati MA, et al. The Inclusion of Succinylacetone as Marker for Tyrosinemia Type I in Expanded Newborn Screening Programs. *An International Journal Devoted* 2008; 22(6):812-818.
123. Saglik A, Koyuncu I, Gonel A. Metabolomics Analysis in Pterygium Tissue *Int Ophthalmol* 2019. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-01069-2>
124. Genç F, Kutlu G, Gömceli YB, İnan LE. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi Bölümünde Düzenli Takip Edilen Dirençli Epilepsi Hastalarının Demografik ve Klinik Bulguları. *Epilepsi* 2013; 19(2):79-84.
125. Akdağ Gönül, Demet Algin, Oğuz Erdiñç. "Epilepsi/Epilepsy." *Osmangazi Tıp Dergisi* 2010;38.1.
126. Bora S, Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. s.707-734.
127. Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology* 1996; 46:1499-1507.
128. Tomson T, Lina N, Philippe R. Sudden Expected Death in Epilepsy: Current Knowledge and Future Directions. *The Lancet Neurology* 2008;7.11:1021-1031.
129. Berg AT. Risk of Recurrence After a First Unprovoked Seizure. *Epilepsia* 2008;49:13-18.
130. Pati S, Alexopoulos AV. Pharmacoresistant Epilepsy: from Pathogenesis to Current and Emerging Therapies. *Cleve Clin J Med* 2010; 77(7):457-567.
131. Boling W. *Diagnosis and Surgical Treatment of Epilepsy*. 2018.
132. Bertelli A, Ronca G. Carnitine and Coenzyme Q10: Biochemical Properties and Functions, Synergism and Complementary Action. *International Journal of Tissue Reactions* 1990; 12(3):183-186.
133. Jong JW, Ferrari R. *The Carnitine System: A New Therapeutical Approach to Cardiovascular Diseases* Springer Science 2012; 162.
134. Kido Y, Tamai I, Ohnari A, Sai Y, Kagami T, Nezu JI, et al. Functional Relevance of Carnitine Transporter OCTN2 to Brain Distribution of l-carnitine and Acetyl-l-carnitine Across the Blood-Brain Barrier. *Journal of Neurochemistry* 2001; 79(5):959-969.

135. Januszewicz E, Pająk B, Gajkowska B, Samluk Ł, Djavadian RL, Hinton BT, et al. Organic Cation/carnitine Transporter OCTN3 is Present in Astrocytes and is up-regulated by Peroxisome Proliferators-activator Receptor Agonist. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2009; 41(12):2599-2609.
136. Januszewicz E, Bekisz M, Mozrzykmas JW, Nałęcz KA. High Affinity Carnitine Transporters from OCTN Family in Neural Cells. *Neurochemical Research* 2010; 35(5):743-748.
137. Aureli T, Miccheli A, Ricciolini R, Di Cocco ME, Ghirardi F et al. Conti Aging Brain: Effect of Acetyl-L-carnitine Treatment on Rat Brain Energy and Phospholipid Metabolism. *Brain Res*, 1990; 526:108-112.
138. Forloni G, Angeretti N, Smirollo S. Neuroprotective Activity of Acetyl-L-carnitine: Studies in Vitro. *Journal of Neuroscience Research* 1994; 37(1):92-96.
139. Scafidi S, Fiskum G, Lindauer SL, Bamford P, Shi D, Hopkins I, et al. Metabolism of Acetyl-L-carnitine for Energy and Neurotransmitter Synthesis in the Immature Rat Brain. *Journal of Neurochemistry* 2010; 114(3):820-831.
140. Aureli T, Di Cocco ME, Puccetti C, Ricciolini R, Scalibastri M, Miccheli A, et al. Acetyl-L-carnitine Modulates Glucose Metabolism and Stimulates Glycogen Synthesis in Rat Brain. *Brain Research* 1998; 796(1-2):75-81.
141. Liu J, Killilea DW, Ames BN. Age-associated Mitochondrial Oxidative Decay: Improvement of Carnitine Acetyltransferase Substrate-binding Affinity and Activity in Brain by Feeding Old Rats Acetyl-L-carnitine and/or R- $\alpha$ -lipoic Acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002; 99(4):1876-1881.
142. Demir E, Aysun S. Weight Gain Associated with Valproate in Childhood. *Pediatric Neurology* 2000; 22(5):361-364.
143. Ferrari R, Ciampalini G, Agnoletti G, Cargnoni A, Ceconi C, Visioli O. Effect of L-carnitine Derivatives on Heart Mitochondrial Damage Induced by Lipid Peroxidation. *Pharmacological Research Communications* 1988, 20(2):125-132.
144. Gülçin İ. Antioxidant and Antiradical Activities of L-Carnitine. *Life Sciences* 2006; 78(8):803-811.
145. Mescka C, Moraes T, Rosa A, Mazzola P, Piccoli B, Jacques C, et al. In vivo Neuroprotective Effect of L-carnitine Against Oxidative Stress in Maple Syrup Urine Disease. *Metabolic Brain Disease* 2011; 26(1):21-28.



146. Ribas GS, Biancini GB, Mescka C, Wayhs CY, Sitta A, Wajner M, et al. Oxidative Stress Parameters in Urine from Patients with Disorders of Propionate Metabolism: a Beneficial Effect of L-carnitine Supplementation. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2012; 32(1):77-82.
147. Sugimoto T, Araki A, Nishida N, Sakane Y, Woo M, Takeuchi T, et al. Hepatotoxicity in Rat Following Administration of Valproic Acid: Effect of L-carnitine Supplementation. *Epilepsia* 1987; 28(4):373-377.
148. Murphy J, Marquardt K, Shug A. Valproic Acid Associated Abnormalities of Carnitine Metabolism. *The Lancet* 1985; 325(8432):820-821.
149. Laub MC, Paetzke-Brunner I, Jaeger G. Serum Carnitine During Valproic Acid Therapy. *Epilepsia* 1986; 27(5):559-562.



## 8. EKLER



HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Etik Kurul Kararı

TARİH : 01.03.2018  
OTURUM : 03  
SAAT : 13:00

18/03/19

**Karar:** Üniversitemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'nun yürütücüsü olduğu "Epilepsi Hastalarında Serbest Aminoasit Organik Asit ve Karnitin Seviyelerinin İncelenerek Metabolik Profilinin İncelenmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Zehra YILMAZ  
Etik Kurul Başkanı



T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

**Öğrencinin**

Numarası : 165302007

AdıSoyadı : Halil TÜRKMAN

Anabilim Dalı (Bölümü) : Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Programı :  Yüksek Lisans  Doktora

Tezin Adı: Epilepsi Hastalarında Karnitin Profilinin İncelenmesi

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek lisans tez çalışmamın; **kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç** kısımlarından oluşan toplam 75 sayfalık kısmına ilişkin, 12/09/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 12'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından kabul edilen lisansüstü orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum. Gereğini saygılarımla arz ederim. 12/09/2019

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı-Soyadı: Halil TÜRKMAN

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 12/09/2019

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU

İmzası:



## Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 13-Eyl-2019 10:25 +03  
 NUMARA: 1171971644  
 Kelime Sayısı: 13218  
 Gönderildi: 1

EPİLEPSİ HASTALARINDA KARNİTİN  
 PROFİLİNİN İNCELENMESİ Halil  
 Türkman tarafından

Yrd. Doç. Dr. Halil Türkman KOYUNCU  
 H.Ü. Araştırma ve Uygulama Hastanesi  
 Tıbbi Bilimler Fakültesi A. B. D.

Benzerlik Endeksi  
**%12**

Kaynağa göre Benzerlik  
 İnternet Sources: %9  
 Yayınlar: %4  
 Öğrenci Ödevleri: %6

1% match (24-Tem-2018 tarihli öğrenci ödevleri)

[Submitted to Konya Necmettin Erbakan University on 2018-07-24](#)

1% match (05-Ağu-2019 tarihli internet)

<http://libratez.cu.edu.tr/tezler/8769.pdf>

1% match (25-May-2015 tarihli internet)

[http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/noroloji/dr\\_melike\\_kaya.pdf](http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/noroloji/dr_melike_kaya.pdf)

1% match (12-Haz-2019 tarihli internet)

<http://acikerisim.selcuk.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1289/316850.pdf;sequence=1>

< 1% match (09-Haz-2016 tarihli internet)

<http://www.itfnoroloji.org/epilepsi/Epilepsi.htm>

< 1% match (01-Şub-2012 tarihli internet)

[http://epilepsi.org.tr/epilepsi/epilepsi\\_tarih.asp](http://epilepsi.org.tr/epilepsi/epilepsi_tarih.asp)

< 1% match (20-Haz-2016 tarihli öğrenci ödevleri)

[Submitted to Gaziantep Aniversitesi on 2016-06-20](#)

< 1% match ()

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28871012>

< 1% match (07-Haz-2015 tarihli internet)

[http://www.jns.dergisi.org/pdf/pdf\\_JNS\\_203.pdf](http://www.jns.dergisi.org/pdf/pdf_JNS_203.pdf)

< 1% match (20-Ara-2015 tarihli internet)

[http://pharmacy.erciyes.edu.tr/ckfinder/userfiles/files/bitirmeler/Eda\\_T%C3%BCrkben\\_Tez.pdf](http://pharmacy.erciyes.edu.tr/ckfinder/userfiles/files/bitirmeler/Eda_T%C3%BCrkben_Tez.pdf)

< 1% match (25-Kas-2015 tarihli internet)

<http://www.hayatkurtaranbileklik.org/epilepsi-nedir/>

< 1% match (17-May-2015 tarihli internet)

<http://library.cu.edu.tr/tezler/7827.pdf>

< 1% match (yayınlar)

[Cebeci, İlhan, Alpaslan Tanoglu, Fatih Sahiner, Melih Ozel, Kemal Oncu, Yusuf Yazgan, Ahmet Gurbuz, and Levent Demirturk. "Evaluation of the parameters that can be effective on the response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C", Gulhane Medical Journal, 2015.](#)

< 1% match (30-Tem-2015 tarihli internet)

<http://library.cu.edu.tr/tezler/5754.pdf>

< 1% match (17-Mar-2014 tarihli internet)

<http://www.medicanaomurga.com/pdfs/Epilepsi.pdf>

< 1% match (25-Kas-2015 tarihli internet)

<http://www.anneoluncaanladim.com/4/cocugum-buyurken/3605/cocuklarda-epilepside-erken-teshis-cok-onemli>

< 1% match (yayınlar)

[Yılmaz, Emin, Emel Sevgi Arsunar, Buket Aydeniz, and Onur Güneşer. "Cold Pressed Capia Pepperseed \(Capsicum Annuum L.\) Oils: Composition, Aroma and Sensory Properties : Properties of capia pepperseed oils", European Journal of Lipid Science and Technology, 2015.](#)

< 1% match (15-Kas-2018 tarihli internet)

[http://nezhieren.blogspot.com/2014\\_04\\_01\\_archive.html](http://nezhieren.blogspot.com/2014_04_01_archive.html)

< 1% match (26-Ara-2014 tarihli internet)

T.C  
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
ULUSAL TEZ MERKEZİ

## TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10293591
Yazar Adı / Soyadı	HALİL TÜRKMAN
T.C.Kimlik No	61951363576
Telefon	5466177071
E-Posta	Halilturkmanurfa@gmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	EPİLEPSİ HASTALARINDA KARNİTİN PROFİLİNİN İNCELENMESİ
Tezin Tercümesi	INVESTIGATION OF CARNITIS PROFILE IN EPILEPSY PATIENTS
Konu	Biyokimya = Biochemistry
Üniversite	Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Bilim Dalı	Biyokimya Bilim Dalı
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	75
Tez Danışmanları	DR ÖĞRT. ÜYESİ. İSMAİL KOYUNCU
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	

12.09.2019

İmza:.....

