

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇOCUK EPİLEPSİ HASTALARINDA
PLAZMA APELİN DÜZEYİ VE OKSİDATİF
HASARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Vedat AKSU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Tuba ÖZGÖÇER

ŞANLIURFA

2019

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇOCUK EPİLEPSİ HASTALARINDA
PLAZMA APELİN DÜZEYİ VE OKSİDATİF
HASARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Vedat AKSU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Tuba ÖZGÖÇER

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 17051 nolu proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2019

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Vedat AKSU'nun hazırladığı "Çocuk epilepsi hastalarında plazma apelin düzeyi ve oksidatif hasarla ilişkisinin araştırılması" başlıklı çalışması 25/06/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Fizyoloji Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Dr. Öğr. Üyesi Hakim ÇELİK
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

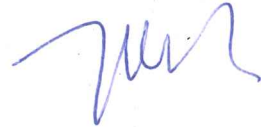
ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Cihat UÇAR
Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



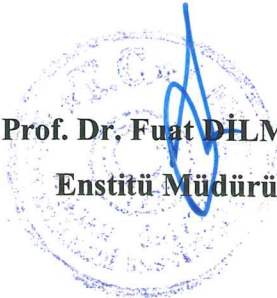
ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Tuba ÖZGÖÇER
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 27/06/2019 tarih ve 2019/11/29 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ
Enstitü Müdürü



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sırasında bizlere her zaman göstermiş olduğu tebessümle, tecrübesiyle, ilgi ve alakadar olan 29 Ağustos 2017 yılında aramızdan ayrılarak ebediyete uğurladığımız Fizyoloji ABD Başkanı Prof. Dr. A.Ziya KARAKILÇIK hocamıza şükranlarımı belirterek rahmetle yad ediyorum.

Yüksek lisans tez çalışmam sürecinde beni bilgi ve tecrübeleriyle yönlendirerek hiçbir zaman destek ve katkısını esirgemeyen çok değerli tez danışman hocam saygı değer Dr. Öğr. Üyesi Tuba ÖZGÖÇER'e,

Yüksek lisans eğitimim süresince gerek ders döneminde ve gerekse tez döneminde eksikliklerimizin giderilmesi noktasında bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olup yardımlarını esirgemeyen ve destek olan Fizyoloji ABD başkanı Dr. Öğr. Üyesi Hakim ÇELİK'e,

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bana yol gösteren Fizyoloji ABD emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa ZERRİN'e,

Tez çalışmam süresince destek ve yönlendirmeleriyle yardımlarını esirgemeyen Çocuk Nöroloji ABD Başkanı Prof. Dr. Mustafa ÇALIK'a,

Çocuk Nöroloji Anabilim Dalının tüm asistanlarına,

Yardımlarını esirgemeyen Dermatoloji ABD. Başkanı. Dr. Öğr. Üyesi Mustafa AKSOY'a,

Bu uzun çalışmam sırasında her zaman bana destek ve motivasyon veren eşim Emine AKSU'ya ve diğer aile bireylerine en derin kalbi duygularla teşekkür ederim.

Bu çalışmaya 17051 nolu proje ile finansal destek sağlayan Harran Üniversitesi BAP koordinasyon birimine (HÜBAK)'a teşekkür ederim.

Vedat AKSU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsi	3
2.1.1 Epilepsi Hastalığı ve Epilepsi Nöbeti.....	3
2.1.2. Epilepsinin Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Epilepsi Etyolojisi.....	5
2.1.4.Epilepsinin Fizyopatolojisi	6
2.1.5. Epilepsiye Neden Olan Faktörler	8
2.1.6. Epilepsinin Sınıflandırılması	11
2.1.7.Epilepsi Tipleri	11
2.2. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres	15
2.2.1. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)	16
2.2.2. İleri Düzey Protein Oksidasyonu Ürünleri (AOPP).....	16
2.2.3. Antioksidanlar	17
2.2.4. Epilepsi Hastalığı ve Okidatif Stres İlişkisi	18
2.3. Adipokinler (Adipositokinler).....	19
2.3.1. Apelin.....	20

2.3.2 Epilepsi ve Apelin.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Gönüllü Bireylerin Seçilmesi ve Bilgilendirilmesi.....	23
3.2. Serum Örneklerinin Toplanması.....	24
3.3. Yapılan Analizler ve Ölçümler.....	24
3.3.1. Serum Apelin Düzeylerinin Saptanması.....	24
3.3.2. Serum AOPP Düzeylerinin Saptanması.....	25
3.3.3. Serum 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Düzeylerinin Saptanması.....	27
3.4. İstatistiksel Analizler.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Katılımcıların Genel Bilgileri.....	29
4.2. Serum Apelin, AOPP ve 8-OHdG Düzeyleri.....	30
4.3. Epilepsi Tiplerine Göre Karşılaştırmalar.....	32
4.4. Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.....	35
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43
8. EKLER.....	48

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. Epilepsinin dönemlere göre etiyojisi	10
Tablo 2.2. Basit fokal nöbetler (bilinç durumu bozulmaksızın).....	13
Tablo 2.3. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden) (ILAE 1981.).....	13
Tablo 2.4. Jeneralize nöbetler (konvülfif veya non-konvülfif) (ILAE 1981).....	14
Tablo 2.5. Antioksidanların sınıflandırılması.....	18
Tablo 3.1. Serum Apelin ölçüm protokolü.....	25
Tablo 3.2. Serum AOPP ölçüm protokolü.....	26
Tablo 3.3. Serum 8-OHdG ölçüm protokolü.....	28
Tablo 4.1. Katılımcıların genel tanımlayıcı özellikleri	29
Tablo 4.2. Grupların serum 8-OHdG, serum apelin ve serum AOPP düzeylerinin karşılaştırması.....	30
Tablo 4.3. Epilepsi tiplerine göre yapılan karşılaştırmalar	32
Tablo 4.4. Bazı parametrelerin birbirleriyle ilişkileri	35

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. Epilepsilerin dünya genelinde etiyolojik sebeplerinin dağılımı	6
Şekil 2.2. Epilepsinin özet sınıflandırılması	11
Şekil 4.1. Kontrol ve epilepsi grubunun serum AOPP düzeylerinin karşılaştırılması	30
Şekil 4.2. Kontrol ve epilepsi grubunun serum AOPP düzeylerinin karşılaştırılması	31
Şekil 4.3. Kontrol ve epilepsi grubunun serum 8-OHdG düzeylerinin karşılaştırılması	31
Şekil 4.4. Kontrol ve epilepsi tiplerine göre serum AOPP düzeylerinin karşılaştırılması	33
Şekil 4.5. Epilepsi tiplerinin aylık nöbet sayılarına göre karşılaştırılması	34
Şekil 4.6. Epilepsi tiplerinin serum AOPP düzeylerine göre karşılaştırılması	35
Şekil 4.7. Serum AOPP düzeyi ile serum 8-OHdG düzeyleri arasındaki ilişki	36
Şekil 4.8. Serum AOPP düzeyi ile yaş parametresi arasındaki ilişki	36
Şekil 4.9. Epilepsi grubundaki bireylerin aylık nöbet sayılarıyla vücut kitle İndeksleri arasındaki ilişki.	37
Şekil 4.10. Serum AOPP düzeyi ile vücut kitle indeksleri arasındaki ilişki	37

KISALTMALAR

- ADH** : Antidiüretik Hormon
- AGE** : Glikasyon Ürünleri
- ALE** : İleri Lipoksidasyon
- APJ** : Apelin Reseptörü
- A-T** : Adenin-Timin
- AV** : Atriyoventriküler
- BOS** : Beyin Omurilik Sıvısı
- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- Ca⁺⁺** : Kalsiyum
- cAMP** : Siklik Adenozin Monofosfat
- Co** : Kobalt
- DNA** : Deoksiribonükleik Asit
- EEG** : Elektroensefalografi
- G-C** : Guanin-Sitozin
- H₂O₂** : Hidrojen Peroksit
- HO** : Hidroksil
- HOCl** : Hipoklorik Asit
- IL-6** : Interlökin-6
- ILAE** : Uluslar Arası Epilepsiyle Savaş Derneği
- K⁺** : Potasyum
- KBD** : Kortikobazal Dejenerasyon
- MDA** : Malondialdehit

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

mRNA: Mesajcı RNA

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

Na⁺ : Sodyum

NFT : Neurofibrilleryan Tangles

NO : Nitrik Oksit

NO₂ : Azot Dioksit

O₂ : Süperoksit

O₃ : Ozon

Pb : Kurşun

PSP : Progresif Supranükleer Palsi

PVN : Paraventriküler Nükleus

RCO : Reaktif Karbon Bileşenleri

RO : Alkoksil

ROO : Peroksil

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

SON : Supraoptik Nükleus

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

ÇOCUK EPİLEPSİ HASTALARINDA PLAZMA APELİN DÜZEYİ VE OKSİDATİF HASARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Vedat AKSU

Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Epilepsi hastalığı, dünya genelinde 65 milyon kişiyi olumsuz etkileyen, cinsiyet farkı gözetmeksizin tüm yaş guruplarında görülebilen, insanlık tarihi boyunca bilinen bir hastalık olmasına rağmen mekanizması hala bilinmemektedir. Mevcut tez çalışmasında epilepsi hastalığı tanısı konan ve tedaviye başlanmayan 0-16 yaş aralığındaki çocuklarda bir nöropeptit olan apelin ve oksidatif stres düzeylerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya kontrol ($n=28$) ve hasta grubu ($n=28$) olmak üzere toplam 56 çocuk dahil edildi. Deneklerden alınan serum örneklerinden apelin, ileri protein oksidasyon ürünü (AOPP), DNA hasarı belirteci olan 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışıldı. Gruplar arasındaki cinsiyet, yaş ve VKİ birbirleriyle benzer bulundu ($p>0.05$). Gruplar arasında serum AOPP, apelin, 8-OHdG düzeyleri benzer bulundu ($p>0.05$). Apelin düzeyinin, kontrol grubuna ve komplike febril grubuna göre jeneralize tip epilepside daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Apelin düzeyi artıkça 8-OHdG düzeyinde azalma olduğu belirlenmiştir ($p= 0,048$; $r= -0,266$). Epilepsi nöbeti sayısının jenerelize tip epilepside daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Nöbet sayısı apelin artışına bağlı olarak azalırken ($p= 0,05$; $r= -0,260$), AOPP artışına bağlı olarak artmıştır ($p= 0,05$; $r= 0,264$). AOPP düzeyinin fokal tip epilepsi hastalarında kontrole göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). VKİ artıkça AOPP düzeyinde ($p=0,006$; $r= -0,372$) ve nöbet sayısında azalma ($p= 0,01$; $r= -0,501$) olduğu tespit edilmiştir. Sonuçta 1) Apelinin, oksidatif DNA hasarını önleyerek nöbet sayısını azalttığı, 2) AOPP artışının nöbet sayısını artırdığı, 3) yaş yükseldikçe AOPP düzeyinin azalmasına bağlı olarak nöbet sayısının azaldığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Apelin, Oksidatif stres, 8-OHdG

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA APELIN LEVEL AND OXIDATIVE DAMAGE IN CHILDREN WITH EPILEPSY

Vedat AKSU

Department of Physiology, Master Thesis

Epilepsy disease, which negatively affects 65 million people around the world, can be seen in all age groups regardless of gender disease is known throughout the history of human disease, although the mechanism is still unknown. In this study, is aimed to investigate of the neuropeptide apelin and oxidative stress levels in children aged 0-16 who were diagnosed with epilepsy and did not start treatment. This study is included 56 children including control ($n=28$) and patient ($n=28$) group. Apelin, advanced protein oxidation product (AOPP) and DNA damage marker 8-Hydroxy 2-Deoxyguanosine (8-OHdG) levels were determined by ELISA method. Among the groups, the gender, age and BMI were similar to each other ($p>0.05$). Among the groups, serum AOPP, Apelin, 8-OHdG levels were similar found ($p>0.05$). The level of Apelin in generalized type epilepsy was determined to be lower than the control group and the complicated febrile group ($p>0.05$). As the level of apelin increases, the 8-OHdG levels have been determined to decrease ($p=0.48$; $r=-0.266$). It has been found that the number of epilepsy seizures is more common in the generalized type epilepsy ($p<0.05$). While the number of seizures decreased due to the increase in apelin ($p=0.05$; $r=-0.260$), it increased due to the increase in AOPP ($p=0.05$; $r=0.264$). AOPP level was higher in patients with focal type epilepsy than control group. As the BMI increases, the AOPP level ($p=0.006$; $r=-0.372$) and the number of seizures ($p=0.01$; $r=-0.501$) have been determined to decrease. Consequently; 1) Apelin has reduced the number of seizures by preventing oxidative DNA damage, 2) Increased the number of seizures by the AOPP increase, 3) As the age rises, the number of seizures has been determined to lower due to decreased in AOPP level.

Key Words: Epilepsy, Apelin, Oxidative stress, 8-OHdG

1. GİRİŞ

Epilepsi hastalığı epidemiyolojik olarak dünya genelinde 65 milyon kişiyi etkileyen en sık görülen dördüncü nörolojik hastalıktır (1). Epilepsi hastalığı cinsiyet farkı olmaksızın tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte, dünyada 15 yaş altı çocukluk döneminde 10,5 milyon epilepsi hastası olduğu tahmin edilmektedir. Epilepsi oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamış olsa da, kafa travmaları, kanamalar, enfeksiyon, inme, beyin yapısında oluşan anomaliler ve tümörler, toksik maddeler ile kullanılan bazı ilaçlar epilepsinin oluşumunda belli başlı nedenleri arasında sayılmaktadır (2). Bununla birlikte merkezi sinir sisteminde (MSS) belirli işlevleri olan kortikal nöronların bir kısmında veya tamamında bazı olağandışı durumlarda görülen elektriksel akım deşarjları tetiklenebilmektedir (3). Bu durumlar anormal tekrarlayıcı, tanımlanabilen, bir olayla başlamamış, psişik, motor, duyuşal ve otonom kaynaklı durumları kapsamaktadır. Bu nedenle epilepsi her kişide farklı semptom ve sonuçlar doğurabilmektedir.

Oksidatif stres hasarı, serbest radikaller tarafından oluşturulan hasarların antioksidan savunma kapasitesini aşması durumunda görülmektedir. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda epilepsi hastalığının gelişmesinde oksidatif stresin rolü olduğu bildirilmiştir (4). Oksidatif stresin epilepsi ve diğer nörolojik hastalıkları hangi mekanizma ile etkilediği bilinmemektedir. Yetişkinlerde en sık görülen fokal epilepsi tipi temporal lob epilepsisidir (5). Bu epilepsi tipinde ileri derecede bilişsel bozukluk prevalansı görülmektedir. Bu durumdan sorumlu mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.

Epilepsi oluşum mekanizmasında sinaps dışı olaylar, hücre kaybı, değişmiş reseptör yapımı, hücreşel düzeyde anatomik değişiklikler, presinaptik sonlanmadaki aşırı uyarılma ve beyindeki sinyal aktivitesini etkileyen nöropeptitlerin rolleri olduğu bilinmektedir (6). İnsan beyinde yoğun olarak bulunan bir nöropeptit olan apelinin, epilepsi oluşum mekanizmasında rolü olabileceği düşünölmektedir (7,8). Apelin, adipoz dokudan salgılanan bir hormondur. Apelin ve apelin reseptörünün (APJ) hem periferik dokularda hem de merkezi sinir sisteminde (MSS) aktif olarak rol aldığı bildirilmiştir (9). Lityum-pilokarpin epilepsi modelinde ve temporal neokortekste hipokampus ve çevresindeki korteks yapılarında apelin ekspresyonunda artış göröldüğü tespit edililmiştir (10). Bu artışın moleküler mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada epilepsi hastalarında serbest oksijen radikallerine bağılı genotoksik ve sitotoksik etkilerin arttığı ve epilepsinin nörodejeneratif bir hastalık olduğunu gösterilmiştir. Ancak bu hastalarda serbest oksijen radikallerinden kaynaklanan hasarlara karşı apelinin nöroprotektif etkiye sahip olup olmadığını araştıran herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Bu bilgiler ışığında mevcut tez çalışmasında epilepsi tanısı konulmuş çocuklarda oksidatif stres parametreleri araştırılmış ve bunların epilepsi hastalığı ile ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır ve oluşabilecek oksidatif hasara karşı apelin düzeylerinde değişiklik olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca yapılan epilepsi tiplendirmeleri ile epilepsi nöbetlerinin sayısı tespit edilerek bunların apelin ve oksidatif stres parametreleriyle olan ilişkileri incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

Epilepsi kelimesi yunanca'dan gelen 'Epi' ele geçirmek, yakalamak, kavramak ve 'lipis' tutmak, tutup sarsmak kelimelerinin birleşmesinden oluşmuştur. Nöbet kelimesi anlamına gelen 'Seizure' kelimesi de tutmak, yakalamak, ele geçirmek anlamına gelen İngilizcedeki 'to seize' fiilinden türetilmiştir (11). Epilepsi, beyin nöronlarının aşırı boşalmasına bağlı ortaya çıkan, tekrarlayan nöbetlerle seyreden farklı etyolojileri olan kronik beyin hastalığı olarak tanımlanmıştır (12).

2.1.1 Epilepsi Hastalığı ve Epilepsi Nöbeti

Epilepsi hastalığı, serebral nöronlarda görülen düzensiz elektriksel aktivitelerden oluşan, tekrarlanan, harici bir etken olmadan başlayıp biten, en az iki kez tekrarlayan veya tekrarlama riski bulunan durumlar olarak tanımlanmaktadır (13).

İlk kez geçirilen febril olmayan nöbetler, epilepsi hastalığında farklı bir sınıfta gruplandırılmıştır. İki veya daha fazla geçirilen nöbetlerin görülmesi durumu ise epilepsi hastalığı olarak kabul edilmektedir (13). Yapılan farklı çalışmalarda oranlar değişmekle birlikte ilk defa görülen nöbetlerin %56 ile %70'lik bir kısmında nöbetler bir daha hiç görülmemiştir. Fakat tekrarlama riski taşıyan nöbetler, hasta yakınlarında tedirginlik, baskı ve strese neden olmaktadır. Bu nedenle epilepsi hastası olan çocukların bazılarında içe kapanma, sosyal yaşamdan soyutlanma gibi sonuçlar görülmektedir. Nöbetlerin ve oluşabilecek beyin hasarlarının ön görülebilmesi için hastaların çocuk nörologları tarafından değerlendirilmesi, anamnezlerinin alınması ve fiziki muayeneden geçirilmesi önem arz etmektedir (14). Muayeneye ek olarak beyin dalgalarının aktivitesinin elektriksel yöntemle ölçen elektroensefalografi (EEG) ya da beyin çizgesi yöntemleri de tanıda kullanılmaktadır. Nöbet sonrası ilk 24 saat içerisinde çekilen EEG tanı ve sınıflandırma için önem arz etmektedir (15). EEG sonucunda elektriksel deşarjın odağı, yayılımı, süresi belirlenerek, epilepsi nöbetlerinin sınıflandırılması sağlanabilmektedir. Tanıda kullanılan diğer yöntemlerden biri de bilgisayarlı beyin tomografisidir (BT). Bilgisayarlı beyin tomografisi ilk nöbet, nöbet paterninde değişim, fokal nörolojik bulgu, kafa travması, kemik yapısı, büyük damarlarda oluşan patolojiler, kanser veya antikoagülan ilaç kullanım öyküsü varsa ayırıcı tanıya yardımcı olarak kullanılabilir.

Diğer bir yöntem olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yönteminde ise yapısal bozukluklar daha net bir şekilde görüntülenmektedir (16). MRG çekimleri sırasında radyasyon maruziyeti olmadığından BT'ye göre kemikte artefakt bırakmaması nedeniyle daha yüksek duyarlılığa sahiptir (17).

Epileptik nöbet, ani bir şekilde oluşan ve geçici krizler halinde görülen yüksek voltajlı elektriksel boşalmalar sonucunda MSS'nin bir kısmında veya tamamında engellenemeyen aşırı beyin aktivitesidir. Bu engellenemeyen aktiviteler sırasında oluşan bilinç kaybı, anormal sensoriyal veya motor aktivite, davranışta fonksiyon bozukluğu tekrarlayıcı biçimde ise buna epilepsi tanımı kullanılır. Beyin nöronlarında beklenmedik ani ve geçici bir süre içinde oluşan elektriksel deşarjların sonucunda klinik olarak görülen bilinç kaybı, psişik ve motor bozuklukları, duygusal, otonom bozuklukların ortaya çıkması haline epilepsi nöbeti denir (15).

2.1.2. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Epilepsi hastalığı epidemiyolojik olarak dünya genelinde 65 milyon kişiyi etkileyen en sık görülen dördüncü nörolojik hastalıktır (1). MÖ.yüzyıllarda dahi bilinen bir hastalık olan epilepsi hastalığı tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen epilepsideki mortalite oranı yüksek olması nedeniyle hala hastalık olarak önemini korumaktadır (18). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın cinsiyet ayrımı, yaş sınırı, etnik köken farklılıkları insidans ve prevalansı etkilemediği tespit edilmiştir. Dünya sağlık örgütü (WHO, World Health Organization) protokolü ile yapılan prevalans çalışmalarında sosyoekonomik durumu gelişmiş ülkelerde ortalama epilepsi prevalansının 6/1000'dur. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran 18.5/1000 şeklinde oldukça yüksektir (19). Endüstrileşmiş ülkelerde epilepsi insidansı yaklaşık olarak 20-70/100.000 arasında görülürken, gelişmekte olan ülkelerde bu insidans oranı 64-122/100.000 kadar yüksek bir orana çıkmaktadır. Çalışmalar popülasyondaki yaşamın herhangi bir döneminde insanların yaklaşık %1,5 ile %5'inin herhangi bir zaman da nöbet geçirebileceğini öngörmektedir (11).

Rochester Minesota'da yapılan çalışmalarda yaşamın ilk yıllarında yaşa bağlı epilepsi insidansı yüksek iken çocukluk döneminde görülme oranında düşüş görülmüştür. İnsidans düzeyi ergenlik döneminde bu oran düşük veya sabit düzeyde seyrederken, 55 yaş ve üstü epilepsi insidansında ileri derecede artış tespit edilmiştir. Yaşamın ilk

yıllarında Jeneralize epilepsi daha sık görülürken ilerleyen yaşla birlikte insidansı azalmaktadır. Fokal epilepsilerde ise ileri yaşlara kadar sabit bir insidans görülürken 60 yaş ve üstü sonrasında aşırı bir artış sergilenmektedir (18).

2.1.3. Epilepsi Etyolojisi

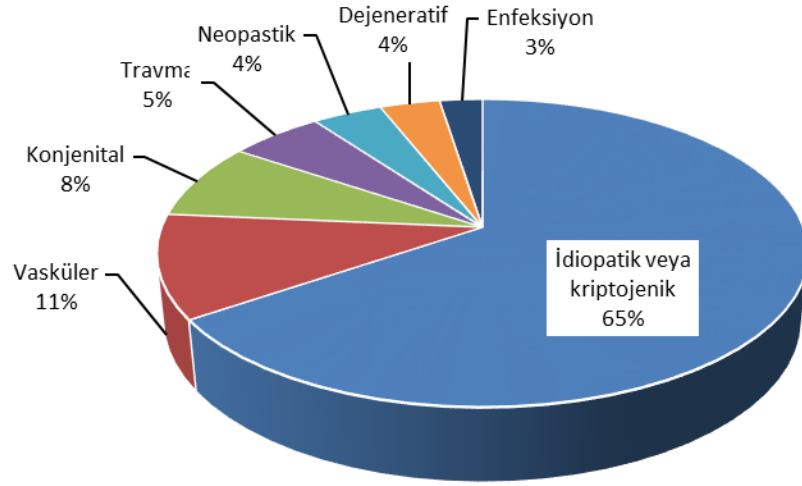
Epilepsi hastalığı etyolojik olarak üç şekilde sınıflandırılabilir bunlar; idyopatik, kriptojenik ve semptomatik epilepsi olarak tanımlanır (18).

İdyopatik Epilepsi: MSS’de herhangi bir patolojik neden olmadan olası genetik yatkınlıkların olduğu epilepsi tipi idyopatik (primer) epilepsi olarak tanımlanır (17).

Kriptojenik Epilepsi: Kriptojenik epilepside herhangi bir neden ve hastalık olmamakla birlikte tam olarak belirtilemeyen yapısal bir faktörden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu vakalarda mental retardasyon, silik hemiparezi gibi nörolojik bulguların varlığı nedeniyle yapısal beyin hastalığından bahsedilir. Yüksek çözünürlükte MRG incelemesi ile kriptojenik epilepsi nedeninin saptanabilmesi durumunda bunlar semptomatik epilepsi grubuna dahil edilir (17).

Semptomatik Epilepsi: Semptomatik epilepsi, bilinen bir yapısal neden veya hastalık sonucunda oluşur. Bu yapısal nedenler görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen malformasyon, tümör ve travma gibi faktörlerden kaynaklanır. Yapısal anomaliler dışında perinatal anoksi, metabolik anomaliler ve kromozom defektleri de semptomatik epilepsiye neden olabilir (17).

Avrupa’da yapılan çalışmalarda epilepsinin etyolojisi travmalar, serebrovasküler hastalıklar ve neoplaziler şeklinde sıralanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise doğum sırasında görülen hasarlar, kafa travması ve çocuk yaşlarda geçirilen beyin hastalıkları, gen mutasyonları da epilepsi hastalıklarına neden olmaktadır. Meydana gelen bu vakalarda kalıtsal faktörler nadiren görünmektedir (12).



Şekil 2.1.Epilepsilerin dünya genelinde etiyolojik sebeplerinin dağılımı (18).

2.1.4.Epilepsinin Fizyopatolojisi

Epilepsi hastalığına neden olan çok sayıda içsel ve dışsal etkiler bulunmaktadır. Temel bozukluk nöron hücresi ağında anormal bir şekilde senkronize olmayan elektriksel deşarzında kendini gösteren bozukluklardır (20).

Nöron hücreleri de diğer tüm canlı hücreler gibi bir hücredeki uyarıyı diğer bir hücreye aktarmak için elektriksel faaliyete sahiptirler. Nöron hücreleri arasında iletişimin sağlanması, elektrik akımının hücreler arasındaki presinaptik aralıktan salgılanan diğer hücrenin postsinaptik ucuna da iletinin inhibisyona ya da eksitasyona neden olan nörotransmitterler salgılanmaktadır. Elektriksel akımın iletimi için hücrelerarası temas bölgelerinin olması gerekir. Bu birleşme yerleri gap-junction aracılığıyla oluşturulmaktadır. Bu yapı iyon ve moleküllerin bir hücreden diğerine geçiş kanallarıdır (21). Bu elektriksel faaliyet hücre zarında potansiyel değişikliklere neden olmasında dolayı aksiyon potansiyeli denilmektedir. Hücre membranında sodyum, potasyum ve diğer iyonların geçirgenliği seçici bir şekilde yapılmaktadır. Oluşan bu aksiyon potansiyeli sonucunda Na^+ ve K^+ iyon kanallarının açılıp kapanması yolu ile hücre içine 2 potasyum taşınırken 3 sodyum iyonu hücre dışına taşınması sonucunda oluşan sinaptik elektriksel voltaj iletimi sağlanmaktadır. Nöron hücresi tarafından oluşturulan bu elektriksel voltaj, bir nöronun diğerine akarken senkronize bir şekilde devamlılık gösterir. Elektriksel sinapslarda akım iki taraflıdır. Aynı yönde oluşan aksiyon potansiyeli

zıt yöndeki elektriksel akımı nötralize ederek kimi yüksek olan taraftan düşük olan tarafa doğru iletilir (14).

Diğer bir sinaps çeşidi de kimyasal sinapstır. Presinaptik ve postsinaptik bölge arasında 20-50 nm'lik bir boşluk bulunur. Presinaptik bölgenin bitiş kısmında olan içerisinde postsinaptik nöronla iletişimi sağlamak için kimyasal nörotransmitterler (monoaminler, katekolaminler, aminoasitler, nöropeptitler) bulunan sinaptik kesecikler vardır. Bu kimyasal sinaplarda ileti tek yönlüdür. Oluşan uyarılar her zaman presinaptik nörondan postsinaptik nörona doğru gerçekleşmektedir. Tek yönlü iletinin özelliğinden dolayı algılama, motor kontrol, hafıza gibi beceriler gelişmektedir (22).

Muhakeme yetkisi, kendi iradesi ile hareket, konuşma, yorum yaparak sonuca ulaşma faaliyetlerinin kontrol merkezi olan serabral kortekste görülen harabiyet sonucunda kalan nebde dokusu epilepsiyi tetikleyebilir. Atrofiye bağlı gelişen bağ dokusu, lokal lezyonların varlığı ile birlikte serabral kortekste oksijensiz kalmasına bağlı olarak görülen lezyonlar olumsuz etkilere neden olur. Organizmada pH düzeyinin değişmesi, yüksek ateş sonucunda serabral korteksin olumsuz etkilenmesi ve vücutta elektrolid dengesinin bozulması, kimyasal olarak nörotransmitterlerin eksik veya fazla salgılanması gibi görülen patolojik olumsuzluklar epilepsiyi etkileyen faktörlerdir. Nöron hücresi membranında görülen ve uzun süren yüksek voltajlı depolarizasyon gösteren bu hücre gruplarına “epileptojenik odak” denir (23). Bu hücre grubunda hücrelerde elektrik potansiyeli oluşturma kabiliyetleri oldukça yüksek olmaları bir anda ve aynı yönde potansiyel değişiklik gösteren hücrelerin sayıca fazla olmaları sonucunda hipersenkronu oluşur. Bu odaklarda nedeni tam bilinmemekle birlikte bazı etkilerle zaman zaman kontrol edilemeyecek kadar ortaya çıkan elektriksel deşarjlar görülmektedir. Bu duruma “epileptik deşarj” denir. Sağlıklı kişilerde oluşan elektriksel deşarjın diğer hücrelere yayılmasını engelleyen kimyasal ve nöral inhibitör mekanizmaları bulunur. Fakat bu mekanizma oldukça güçlü olan epileptik deşarj oluşumuna karşı etkisiz kalmaktadır (23).

Görülen nöbeti durduran mekanizmalar yeterince anlaşılammıştır. Nöbetin sona ermesi, nöron hücresinde inhibitör mekanizmasının etkili bir şekilde aktif duruma geçmesi, ekstrasellüler ortamdaki K^{+} 'ın azalması gibi değişiklikler veya hücre içine Ca^{++} iyonlarının girmesi sonucunda elimine olması ile olabilmektedir. Yapılan deneysel hayvan modellerinde norepinefrin ve adenozin benzeri endojen ajanların eksitasyonu

azalttığı ve antikonvülzan etki göstererek nöbetlerin sonlandırılmasında etkili oldukları kanıtlanmıştır (24).

Ayrıca bozulmuş antioksidan savunma sistemleri, artmış lipit peroksidasyonu da patogeneizde rol oynar. Birçok deneysel çalışmaları membran lipit peroksidasyonu ve antioksidanların beyin fonksiyonu için çok önemli olduğunu ve nöral eksitabilite, nöral eksitotoksisite ve nöbet rekürresinin patofizyolojisinde ve antiepileptik ilaçlarla tedaviye dirençte doğrudan veya dolaylı olarak rol alırlar (25). Fakat kullanılan ilaçlar koruyucu antioksidanlara rağmen lipit peroksidasyonunu ciddi olarak artırabilir ve nöbet rekürresinde artışa neden olabilir. Toplam antioksidan kapasite, organizmanın serbest radikal süpürme aktivitesini temsil eder ve enzimatik ve enzimatik olmayan endojen antioksidan molekülleri içerir. Antikonvülzan tedavisinin de serbest radikal hasarına neden olabileceği veya kötüye götürebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (26).

2.1.5. Epilepsiye Neden Olan Faktörler

Uluslararası epilepsiyle savaş derneği (ILAE, International League Against Epilepsy)'nin bünyesinde bulunan epidemiyoloji komisyonuna göre aşağıda verilen maddelerin epilepsiyi etkilediği belirtilmiştir (27).

- Geçirilen kafa travmaları; doğum sırasında ve geçirilen kaza sonucu ağır kafa travmaları ve fraktürler, hematomlar, beyin sarsıntısı olarak kommosyo ve kontüzyo gibi durumlar,
- Vasküler olarak A-V malformasyonlar, anevrizmalar, genç yaşta görülen epilepsilerde serebrovasküler hastalıklar (enfarkt, kanamalar),
- Metabolik bozukluklar; hipoglisemi, hiperglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, diğer elektrolit bozukluklar, kronik böbrek yetmezliği, hepatik ensefalopati gibi faktörler,
- Toksik maddeler (alkol, Co, Pb, talyum ve bazı ilaç entoksikasyonları) maruz kalmak, beyinde primer ve metastatik tümörler ile apse ve kistler,
- Enfeksiyon ve inflamatuvar etkenler; intrauterin enfeksiyonlar, her yaş'ta geçirilen menenjit ve ensafalitler, supdural ampiyem, nörosfiliz, intrakraniyal parazitik hastalık, granülom kronik ve ağır seyreden otitis media, mastoidit gibi faktörler epilepsiyi etkilemektedir.

Serebrovasküler hastalıklar yetişkin kişilerde nörolojik olarak görülen inme hastalığında ikinci olarak gelişen epilepsi olgularının %11'nin nedenleri arasındadır. Dejeneratif hastalıklar, zihinsel olarak gelişme geriliği olanlarda, beyin yapısında yer kaplayan kitleler, epilepsi veya migren hastalıkları dönüşümlü olarak birbirlerini tetiklerler. Sinir hücrelerinde bağışıklık sisteminin bozulması sonucunda miyelin kılıfın zarar görmesi ve kılıfın incilmesi epileptik odak olarak etkisini göstermektedir. Uyku bozuklukları, MSS enfeksiyonlarında da epilepsi görülme oranı artmaktadır. Kötü huylu hipertansiyon, psikiyatri hastalarında depresyon, psikoz, anksiyete durumlarında epilepsi hastalığında sık görülebilmektedir. SSS' de uyaranlara karşı inhibisyon etkiye sahip olan ve bağımlılık kabiliyeti olan morfin, alkol ve uyku sorunu yaşayan kişilerin kullandığı hipnotok gibi maddelerin ani kesilmesi sonucunda epilepsi görülebilmektedir (28, 29).

Geçici olarak ortaya çıkan nöbetler ise akut semptomatik nöbetler veya duruma bağlı nöbetler ana başlıkları altında değerlendirilir (27).

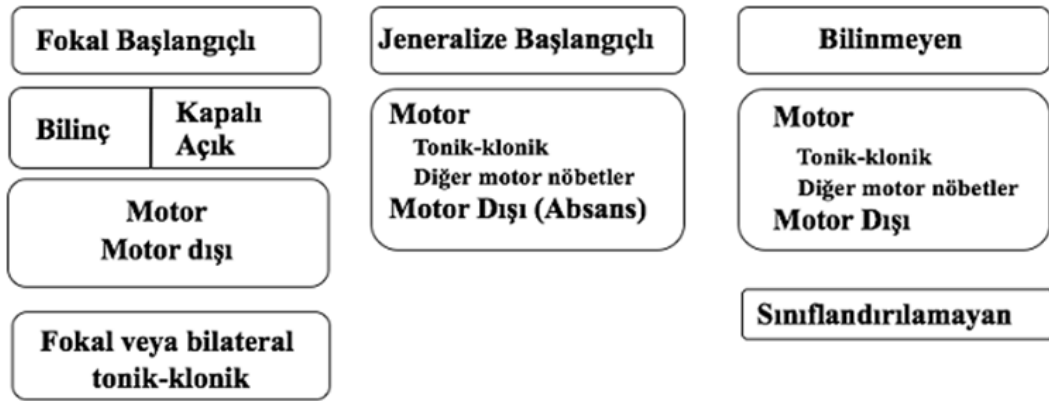
Tablo 2.1. Epilepsinin dönemlere göre etiyojisi (21).

Dönemler	Nedenleri
Yeni Doğan	<ul style="list-style-type: none">-Enfeksiyonlar-Metabolik nedenler-Anoksi-Antraserebral kanama-Major beyin malformasyonu
Süt Çocukluğu-Çocukluk Dönemi	<ul style="list-style-type: none">-Febril konvulzyonlar-Hereditel metabolik ve gelişimsel hastalıklar-İdyopatik\genetik hastalıklar-Enfeksiyonlar-Displaziler ve dejeneratif hastalıklar
Çocukluk-Adölesan Dönemi	<ul style="list-style-type: none">-Mesial temporal skleroz-İdyopatik\genetik hastalıklar-Dejeneratif hastalıklar ve travma-Yer kaplayıcı lezyonlar
Erişkin Dönemi	<ul style="list-style-type: none">-Travma ve enfeksiyonlar-Yer kaplayıcı lezyonlar ve serebrovasküler hastalıklar-Hereditör metabolik hastalıklar-Alkol\ilaçlar-Mesial temporal skleroz
Yaşlılık Dönemi	<ul style="list-style-type: none">-Serebrovasküler hastalıklar-Alkol\ilaçlar-Yer kaplayıcı lezyonlar, travma-Dejeneratif hastalıklar(Alzheimer hastalığı)

2.1.6. Epilepsinin Sınıflandırılması

Uluslararası epilepsi hastalığı uzmanları, 1960 yılında ilk kez epilepsi nöbetlerinin sınıflandırılması için ILAE tarafından sınıflama ve terminoloji komisyonu oluşturmuştur. Komisyon ilk olarak 1970'te epileptik nöbetler ve epilepsi sınıflamalarını oluşturmak üzere çalışmaya başlamıştır (16).

Sonradan yapılan çalışmalarda "1981 yılında Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması" ve "1989 Epilepsiler ve Epilepsi Sendromları Sınıflaması" yapılarak dünyada bilimsel olarak epilepsi konusunda kabul gören ortak bir dil oluşturulmuştur. Oluşan bu ortak dil nöbetlerin tanısında, epilepsi sınıflamasında, bozukluğun derecesinin değerlendirilmesinde, nöbetin kaynaklandığı beyin odağının belirlenmesinde, nöbet tipi ile EEG arasında korelasyonun belirlenmesinde ve epileptik olmayan psikojen nöbetlerin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Ayrıca kullanılan nörogörüntüleme yöntemleri (BT ve MRG) geliştirilerek klinik ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen bilgi birikimi sonucunda ILAE komisyonu tarafından 2001 ve 2006 yıllarında güncellemeler yapılmıştır. 2010 yılındaki yapılan güncelleme ile daha önce yayınlanmış olan sınıflamalardan farklı olarak sınıflamalardaki terim ve kavramlarda köklü şekilde değişiklik yapılmıştır (31, 32).



Şekil 2.2. Epilepsinin özet sınıflandırılması (33).

2.1.7. Epilepsi Tipleri

Etiyolojik olarak sınıflandırılan epilepsinin, görülen nöbetlerin şekillerine göre yeniden farklı sınıflandırmaları yapılmaktadır. Kişiyne epilepsi hastalığı tanısını koymak için, görülen epileptik nöbetlerin ayırtedici görünümelerini çok iyi kavrayarak hastadan ve refakatçilerinden bilinçli bir şekilde anemnez alınmalıdır. Nöbetlerin patojenik görünümüne göre sınıflandırılması için ILAE'nin önerdiği kriterler tüm dünyada kullanılmaktadır (34).

Fokal (parsiyel) nöbetlerde hasta ve refakatçilerden alınan yerinde bir anemnez ve çekilen EEG, geçirilen nöbette ilk başlangıçta serabral hemisferin bazı alanlarında nöron aktivasyonunu olduğunu belirtir. Görülen nöbetlerde hastanın bilincinin etkilenip etkilenmediğine göre de sınıflandırılır. Fokal nöbette bilinç kaybı görülmesi durumunda kompleks fokal nöbet, bilinç etkilememiş ise basit fokal nöbet olarak iki ana sınıfta incelenir (24).

Fokal (Parsiyel) Nöbetler

a). Basit Fokal Nöbetler

Kalın ve ince motor becerilerinde, özel duyularda, otonom, ruhsal olarak pisişik belirtilerin görüldüğü nöbet şeklidir. Beyin korteksinde bölgesel olarak lokalize olurken bazı nöbetlerde ise serebellar hemisferin derin bölümlerinde nöbet oluşturan bir odak görülür (24). Nöbet belirtileri epileptojenik alana göre değişir.

Tablo 2.2. Basit fokal nöbetler (bilinç durumu bozulmaksızın) (ILAE 1981)

1-Motor semptomlu a) Fokal motor b) Yayılan fokal motor (Jacksonyen) c) Versif d) Postural e) Fonatuvar (vokalizasyon veya konuşmanın durması)	2-Somatosensoryel veya özel duysal semptomlu a) Somatosensoryel b) Görsel c) İşitsel d) Olfaktor e) Gustatuvar f) Vertigo hissi
3-Otonomik semptomlu	4-Psişik semptomlu a) Disfazik b) Dismnezik (örn:deja-vu) c) Kognitif (hayal durumu, zaman hissini bozulması) d) Afektif (korku, öfke vb) e) İlüzyonlar (örn:makropsi) f) Halüsinasyonlar (ör:müzik parçaları)

b). Kompleks Fokal Nöbetler

Basit fokal nöbetlerin belirtileriyle birlikte bilincinde etkilenmesiyle meydana gelir. Bu etkilenme şekli uyanıklılığı etkilediği gibi kişi tam uyanıklık halindeyken bile dışarıdan gelen tüm uyarılara tepkisiz bir durum içerisinde olabilmektedir. Kompleks fokal nöbetler; dikkat, kuvvet, denge, tepki hızı, eş güdüm ve esnekliğin etkilendiği psikomotor epilepsi olarak da adlandırılabilir (24). Kompleks fokal nöbet eğer beyin diğer bölgelerine yayılırsa sekonder jeneralize tonik-klonik nöbete dönüşür.

Tablo 2.3. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden) (ILAE 1981).

1. Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu a) Basit parsiyel özelliklerin ardından bilinç bozukluğu b) Otomatizmlerle giden	2. Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması a) Sadece bilinç bozukluğu ile giden b) Otomatizmlerle giden
---	---

Sekoner jeneralize nöbetler: başlangıçta basit veya kompleks parsiyel ile başlayarak sonrasında tonik-klonik bir şekilde yayılım gösteren nöbet türüdür. Bilinç kaybıyla başlayan ve sekonder olarak başlayıp genellikle simetrik-asimetrik ya da tonik-klonik bir şekilde kasılmalar görülür (24).

Jeneralize Tonik-Klonik (JTK)Hale Gelen Parsiyel Nöbetler: Lokal başlangıçları olmayan bilateral-simetrik olup primer jeneralize nöbet olarak adlandırılır. Mezo-dian-sefalik bölgesinden çıktığı ve simetrik olarak her iki hemisfere yayıldığı kabul edilir. Jeneralize nöbet görülmesi anında sadece bilinç kaybı görülebileceği gibi, bilinç kaybı ile birlikte tonik ve klonik kasılmalar da görülebilir (35).

Tablo 2.4. Jeneralize nöbetler (konvülzif veya non-konvülzif) (ILAE 1981)

A1. Absans nöbetleri a) Sadece bilinç bozukluğu ile giden b) Hafif klonik komponentli c) Atonik komponentli d) Tonik komponentli e)Otomatizml f) Otonomik komponentli	A2. Atipik absans a)Tonus değişikliği A.1 den daha belirgin olan b)Başlangıç ve/veya sonlanmanın ani olmaması
B.Miyoklonik nöbetler (tek veya çok)	C.Klonik nöbetler
D.Tonik nöbetler	E.Tonik-klonik nöbetler
F.Atonik nöbetler (astatik)	

c). Sınıflandırılmayan Nöbetler

Genellikle yeni doğarlarda görülen bu nöbetler yetersiz veri nedeniyle belirlenemeyen veya tanımlanamayan nöbetleri oluşturur. Ayrıca klinik belirtiler, geçirilen kafa travması, vasküler hastalıklar, metabolik bozukluklar, toksik maruziyet, tümörler ve yapısal bozukluklar sebebiyle tedavi süreçlerinin farklı yöntemler göstereceğinden yalnızca nöbetlerin sınıflandırılması yetersiz kalmaktadır (36).

2.2. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller, moleküler ya da atomik yörüngede bulunan ve genel olarak çok aktif çiftlenmemiş elektron bulunduran moleküllerin ürünü şeklinde tanımlanmıştır. Serbest radikaller yaşam süreleri kısa olmakla beraber mevcut yapılarında kararsız bir durum olduğu için çok aktif bir yapıya sahiptirler. Tek olan elektronlarını redüksiyonla başka bir moleküle verebilir veya başka bir molekülden oksidasyon sonucunda elektron alarak elektron çifti oluşturabilir. Meydana gelen yeni radikalde çok aktif, kararsız ve dengesizdir. Bu nedenle diğer tüm hücre bileşenleri ile elektron alıp vererek etkileşim içine girebilirler (37).

Serbest radikaller vücutta oluşan metabolik faaliyetlerin doğal bir sonucudur. Organizmada oluşan tüm anabolik ve katabolik reaksiyonlar sonucunda serbest radikal üretimi artarken, endojen antioksidanlar olarak adlandırılan moleküller tarafından sürekli etkisizleştirme içerisinde (37). Serbest radikaller organizmada belirli bir düzeyde kaldığı sürece yabancı maddelere ve enfeksiyon ajanlarına karşı savunmasında önemli bir moleküldür. Aksi durumda antioksidanlar yetersiz kalırsa, protein, lipit, karbonhidrat, nükleik asitler ve enzimlerin yapılarını bozarak organizmada sorunların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Serbest radikallerin hasarına en duyarlı olan lipitlerdir. Serbest radikaller doymamış yağ asitlerine kolayca bağlanıp lipitlerin peroksidasyonuna neden olmaktadır (37).

Oksidasyona neden olan serbest radikaller temel olarak ikiye ayrılır. Bunlar serbest oksijen radikalleri ve serbest radikal olmayan olarak sınıflandırılır. Radikal oksijen kaynaklı metabolitler; hidroksil (HO), alkoksil (RO), proksil (ROO), süperoksit (O_2^-), nitrik oksit (NO), azot dioksit (NO_2)'dir. Radikal olmayanlar ise; hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen (O_2^1), ozon (O_3), hipoklorik asit (HOCl), lipit hidroperoksit (LOOH), peroksinitrit'dir. Bu oksidasyon ürünleri organizmada hücre içi mitokondriyal solunum zinciri tarafından veya hücre dışında fagositler tarafında üretilirler (38).

Serbest radikallerin oluşumuna neden olan dış etkenler; sigara içilmesi, yabancı otlar ve istenmeyen çalı ve bitkiler için kullanılan herbisit'ler, tarımda zararlı organizmalar için kullanılan pestisitler, çözücüler, petrol türevi ürünler, ilaçlar, güneş ışınları, x-ışınları ve bazı gıdalarda bulunan kimyasal bileşenlerde serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Spor faaliyetleri ve bedensel işlerde çalışmalarda da fazla oksijen kullanımındaki artış ile birlikte serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır.

Serbest radikaller yaşamsal faaliyetler için oldukça önemli bir kimyasal tepkimedir (39). Atomlar arası elektron transferi enerji üretimini sağladığı gibi organizmada yaşamsal metabolik faaliyetlerinde temelini oluşturur. Fakat bu elektron transfer zinciri reaksiyonu kontrolsüz bir şekilde olursa hücre zehirlenmesine, iltihaplanmaya ve fonksiyon hasarları görülür. Oksijen organizmanın yaşamını sürdürebilmesi için var olması gereken bir elementtir. Akciğer tarafından vücuda alınan oksijenin %90'nı solunum faaliyetinde kullanılırken, %5'i ise hücre içinde bir dizi reaksiyon sonucunda organizmada oksijen gerektiren reaksiyonlardan sorumludur (39).

2.2.1. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)

Organizmada oksidatif stres düzeyinde artış olması durumunda proteinlerin ve DNA'nın yapısını oluşturan moleküllerde patolojik hasar ortaya çıkmaktadır. DNA'nın yapısını oluşturan dört bileşenden biri olan guaninde üç adet zayıf H⁺ bağı bulunmaktadır. Böylece zayıf bir iyonizasyon potansiyeline sahip olarak oksidasyona uğrayan en zayıf bazdır (40). Patolojik hasara en duyarlı olan 8-hidroksil 2-deoksi guanozin (8-OHdG)'dir. 8-OHdG, ROS türlerinin DNA'nın yapısında 23 tane oksidatif baz hasarı oluşturan ürünlerinden biridir. ROS'un DNA ile etkileşmesi ile ortaya çıkan hasarın sonucunda oluşan ürünlerden en çok görülen G-C'nin A-T ye dönüştürerek mutasyon yapma kabiliyeti olan 8-OHdG'dir. OH guanin, guaninin 8. karbon atomunda görülen hidroksil radikallerinin oluşumundan kaynaklanan oksidatif DNA hasarının önemli bir göstergesidir. Hidroksil radikalleri (OH), guanin molekülünde 8. karbonla etkileşerek oksidasyona yol açar. Değişikliğe uğrayan DNA'nın oksidatif hasarı sonucunda 8-OHdG (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin) oluşur (40). Görülen 8-OHdG nin ölçülmesi ROS'un DNA da yaptığı hasarın direkt olarak bir göstergesi sayılmaktadır. Bu nedenle oksidatif strese bağlı oluşan DNA hasarlarını yöntemlerin başında 8-OHdG ölçümleri önemli bir belirteçtir (41).

2.2.2. İleri Düzey Protein Oksidasyonu Ürünleri (AOPP)

İleri düzey protein oksidasyon ürünlerinden olan AOPP, 1996 yılında kronik üremik hastaların plazmasında tespit edilen oksidatif stresin bir biomarkırı olarak tespit edilmiştir. Reaktif oksijen türleri vucutta fizyolojik faaliyetler sonucunda sürekli bir şekilde oluşmaktadır. Bunun sonucunda dokuların normal fizyolojik yapılarının bozulması sonucunda normal fonksiyonlarını yapamamaları ile sonuçlanan dejenerasyon hastalıkları gibi patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (42). Doğrudan

protein yapısı üzerine etki ederek oksidasyona uğrayan aminoasitleri açığa çıkarmaktadır. İndirekt şekilde lipid ve karbonhidratların otooksidasyonu sonucunda görülen reaktif karbonil bileşikleri (RCO) ile glikozun proteinle birleşmesi sonucunda oluşan ileri glikasyon ürünleri (AGE) ve ileri lipoksidasyon ürünlerine (ALE) dönüşümü gerçekleşir (43).

2.2.3. Antioksidanlar

Organizmada meydana gelen fizyolojik faaliyetler sonucunda oluşan serbest radikallerin negatif etkilerini nötralize etmek için organizmanın kendine has koruyucu mekanizmaları vardır. Bu mekanizma faaliyeti sonucunda serbest radikaller ile antioksidanlar birbirlerini dengeleyerek organizmada homeostasis sağlamaktadır (40). Antioksidan mekanizması faaliyetlerinin bir kısmı serbest radikallerin oluşumunu engellemek, onların etkilerini zayıflatmak, serbest radikallere hidrojen transferi yaparak aktivitelerini azaltmaktır. Bir kısmı ise serbest radikallerin vermiş olduğu zararlı etkileri önlemek ve oluşan zararları onarmaktır (44).

Antioksidanların görevi hücredeki homeostazisi sağlamak faaliyetleridir. Serbest radikallere karşı savunma sistemi endojen ve eksojen olarak ikiye ayrılırlar. Endojenler'de kendi arasında ikiye ayrılırlar; bunlar enzimatik ve non enzimatik olarak ayrılırlar (40)

Tablo 2.5. Antioksidanların sınıflandırılması

Endojen antioksidanlar		Eksojen Antioksidanlar
Enzimatik Antioksidanlar	Non-Enzimatik Antioksidanlar	Vitamin Eksojen Antioksidanları
-Süperoksit Dismutaz(Sod) -Katalaz (Kat) -Glutatyonproksidaz(Gpx) -Glutatyon -Stransferazlar(Gst) -Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz	-Melatonin -Seroplazmin -Koenzim Q10 -Heptoglobulin -Ferritin -Bilirubin -Glutatyon -Sistein -Ürik Asit -Albumin -Laktoferrin -Mukus	-Vitamin A (Â-Karoten) -Vitamin C (Askorbik Asit) -Vitamin E (Â-Tokoferol) -Vitamin B9 (Olik Asit)

2.2.4. Epilepsi Hastalığı ve Oksidatif Stres İlişkisi

Son yıllarda birçok araştırma yapılmasına rağmen epilepsinin temel patofizyolojisi halen anlaşılabilmiş değildir (45, 46). Bununla birlikte oksidatif stresin epilepsi üzerinde fizyopatolojik etkisinin olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stres, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve amiyotropik lateral skleroz gibi nörodejenaritif hastalıkların patolojisinde rol almaktadır (47, 48). Beyin yapısının lipit yoğunluklu bir doku olmasının yanı sıra yüksek aktiviteye sahip olduğu için oksijen tüketimi artmaktadır. Oksijen tüketimi fazla olması nedeniyle oluşan lipit peroksidasyonuna karşı oldukça hassastır. Lipit peroksidasyon reaksiyonunda çoklu doymamış yağ asitlerinin, serbest radikaller etkisi ile peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi ürünler açığa çıkar (49). Bu hassasiyet, membran lipitleri üzerine etkisi, membran fonksiyonlarını ve yapısını, kalsiyum (Ca) kanallarının düzenli çalışmasını etkilemekle kendini göstermektedir. Organizmada homeostasis, ortaya çıkan serbest radikaller ve serbest oksijen radikalleri ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengeye bağlıdır (49). Epilepsi patogeneğinde oksidatif stresin rolü

olası bir mekanizma olarak gözükmektedir. Oksidatif stres hücre içi kalsiyum homeostasisini bozarak nöronların içerisinde artışına neden olur ve uyarılabilirliğini artırır. Bu da nöronlarda hassasiyete neden olarak hücre ölümlerine ve strese neden olur. Mitokondriyal disfonksiyon oksidatif stresle yakından ilişkilidir ve edinilmiş kronik epilepsinin gelişmesinde önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir (50). Deneysel hayvan modeliyle oluşturulan akut epilepsi nöbetinde mitokondriyal DNA hasarı olduğu, ancak nükleer DNA hasarı belirteci olan 8-OHdG'de farklılık olmadığı bildirilmiştir (51). Epileptik ensefalopati hastalarında serum AOPP düzeylerinde artış görülmüştür (52).

2.3. Adipokinler (Adipositokinler)

Adipokinler; adipoz (yağ) dokuda yüksek oranda fonksiyonel proteinlerden ya da adipositlerden türetilmiş sitokinlerin bir grubudur. Bu nedenle adipokinler otokrin, parakrin, endokrin olarak etkileri bulunması nedeniyle hücreler arasında sinyal taşıyan proteinler olarak tanımlanmaktadır (53). Sitokinler enerji dengesi, glikoz homeostazisi, lipid metabolizması ya da inflamasyonu kapsayan çok çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahiptirler. Bu nedenle adipoz doku enerji depolaması, yağda eriyen vitaminlerin depolanması, organizmayı dış etkenlerden korumak, canlılığın devam edebilmesi için ısı üretimi yaparak termogeneze ek olarak aktif bir endokrin, parakrin, otokrin etkileri ile lokal ve sistemik etkileri olan bir organdır (54). Yağ dokusunun içeriği metabolik kapasiteye bağlı olarak değişir. İnsan organizmasında iki farklı yağ dokusu bulunmaktadır. Bunlar beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusudur. Miktar olarak vücutta beyaz yağ dokusu kahverengiye göre daha fazla bulunmaktadır. Bu beyaz yağ dokusu bünyesinde depoladığı fazla enerjiyi (TG) gerektiği durumda serbest yağ asidi şeklinde tekrar dolaşıma verebilmektedir. Böylece yapısında fazla enerji depolama kapasitesine sahip olduğundan enerji hemeostazını sağlayan endokrin bir organdır Adipoz dokusu farklı işlevleri olan adipokinleri salgıladığı tespit edilmiştir (44). Adiposit dokudaki makrofajlardan salgılanan tümör nekroz faktörü (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) da adipokin grubundan sayılmaktadır. Vücut yağ dokusu kitlesinde artış olması obeziteye neden olurken, kardiyovasküler hastalıklarda ve diyabetin görülme oranında artış görülmektedir.

2.3.1. Apelin

1998 yılında Tatemato ve ark. tarafından sığır mide öz suyundan ayrıştırılarak elde edilen apelin, adipoz doku ailesi için tanımlanmış yeni bir üyesidir. Apelin, G-protein kenetli (APJ) reseptörünün endojen bir ligandıdır ve etkilerini APJ'ye bağlanarak ortaya koymaktadır (55). 77 aminoasitten pre-pro-peptid olarak sentezlenmektedir. Apelin 10,11,12,13,15,17,19 ve 36 gibi farklı aminoasit sayılarından oluşan apelin formları vardır. Fizyolojik olarak aktif formunun apelin-13 olduğu düşünülmektedir (56).

Adipositlerde bulunan bağ dokusunun özelleşmiş bir çeşidi olan adipoz dokusu lipit dolu hücrelerin zayıf kimyasal etkileşimleri ile oluşmuşlardır. Organizmanın enerji kaynağını yağ dokusu oluşturmaktadır. Bu yağ dokusunda enerjinin depolanması veya tekrar salgılanması hormonal sinyallere sahip olan insülin, katekolaminler, glukokortikoidler tarafından kontrol edilmektedir. Bu da adipositlerin ve adipositler arasında bulunan bağ dokusundan salgılanan adipokinlerin otokrin parakrin ve endokrin etkileri bulunduğu tespit edilmiştir (56).

Yağ dokusunun; enerji depolama, yağda eriyen vitaminlerin depolanması, iç organları fiziksel olarak koruma, ısı üretimi fonksiyonlarının yanı sıra otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu görülmüştür. Yağ dokusunun varlığının eksikliği veya fazlalığında önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Dünyada obezitenin artması ile birlikte eşlik eden metabolik hastalık tablosu sıklığının epidemik olarak artıyor olması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır (57).

Apelin Reseptörü

O'Dowd ve ark. tarafından 1993 yılında Anjiyotensin II tip I reseptör geniyle benzer dizilime sahip bir gen keşfedildi. Bu gen APJ olarak adlandırıldı ve 1998 yılında Tatemato ve ark. tarafından endojen ligandı tanımlanmaya kadar orfan reseptör olarak anıldı. 380 aminoasitten meydana gelen APJ, yedi transmembran bölgeden oluşan G protein kenetli reseptör ailesindedir (58).

Apelinin, APJ eksprese eden hücrelerde forskolinle indüklenmiş siklik adenosin monofosfat (cAMP) yapımını inhibitör G proteinlerine bağlanarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Pertusis toksininin apelinin etkilerini bloke etmesi de bu görüşü desteklemektedir. Pitkin ve ark. fare ve sıçanlardaki apelin ve insanlardaki APJ'nin

aminoasit dizilimiyle büyük benzerlik gösterdiğini rapor etmişlerdir. Reseptörünün 77 aminoasitden oluştuğu, değişik kısımlarından kırılarak farklı sayıda aminoasitlere sahip olan (apelin-10, apelin-11, apelin-12, apelin-13, apelin-15, apelin-17, apelin-19 ve apelin-36) yeni parçacıklar oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda oluşan bu yeni parçacıklarda biyolojik olarak yüksek aktiviteye sahip olan apelin-13 dur. Birçok canlı türünde ve vücut dokusunda apelin reseptörünün geniş dağılım göstermiştir (58).

APJ'nin Lokalizasyonu

İnsan, sıçan ve fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarla apelin ve APJ'nin varlığı birçok dokuda gösterilmiştir. Apelin ve APJ mRNA'larının serebellum, damar endoteli, kalp, akciğer ve böbrek gibi dokularda daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir(59). Lee ve ark. Northern blot analiz ve in situ hibridizasyon yöntemleri ile bu bulgulara kesinlik kazandırmışlardır (60).

İnsanlarda APJ mRNA'sı dalak, timüs, prostat, testis, yumurtalık, bağırsak, kalp ve meme bezi gibi birçok periferik dokuda belirlenmiştir. Foldes ve ark. insanlar da apelinin periferik lokalizasyonunun en fazla mide epitel hücreleri ve miyokarda olduğunu ortaya koymuşlardır (55). APJ'nin periferik dokular haricinde hipokampus, serebellum, striatum ve hipotalamusta da varlığı belirlenmiştir. Hipotalamusta apelin immünoaktif nöronların yoğun olarak bulunduğu ve özellikle de supraoptik nükleus (SON) ve paraventriküler nükleusta (PVN) apelin ve APJ ekspresyonunun çok daha belirgin olduğu gösterilmiştir (61). Tüm bu bulgular apelinin hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik dokularda önemli roller üstlenebileceğinin sinyallerini vermektedir. Sıçanların böbrek, hipofiz bezi, over dokusu ve iskelet kaslarında APJ mRNA'sının düşük seviyede olduğu belirlenmiştir (62). APJ'nin fare embriyolarının vasküler ve endokardiyal endotel hücrelerindeki varlığı da Devic ve ark. tarafından gösterilmiştir (62).

Apelinin Etkileri

Apelinin, insanlardaki arterler, venler ve küçük damarlar da dahil olmak üzere damar boyunca endotel hücrelerinde tespit edilmiştir. Apelin-13'ün sıçanlara intravenöz (iv) olarak uygulanması kardiyovasküler sistemdeki sistolik ve diyastolik kan basıncında düşüş meydana gelmiştir. APJ sıçanların vasküler düz kas hücrelerinde apelin miyozin hafif zincirlerinin fosforillenmesine neden olur. Bu bulgular apelinin ağırlıklı olarak

vasküler doku üzerindeki etkilerini, endotelden nitrik oksit(NO) yapımını arttırarak meydana getirdiğini düşündürmektedir (63).

APJ'nin hipotalamusta özellikle arkuat, supraoptik ve paraventriküler nükleus gibi hipotalamik alanlarda dağılım göstermesi gıda alımı ve su içme davranışının kontrolünde apelinin rol oynayabileceğini göstermektedir. Merkezi sinir sisteminde salıverilen apelin, antidiüretik hormonu (ADH) ve başka mediyatörler yoluyla da çevre dokuları ve böbreği etkilemektedir. Raux ve ark. Yaptığı çalışmada susuz bırakılan farelerde icv apelin-13 uygulamasının su alımında artışa neden olduğunu ve böylece apelin13'ün sıvı homeostazisini düzenleyici bir fonksiyonunun olabileceğini ileri sürmüşlerdir. APJ antijeni'nin serotonin, prostoglandinler gibi çevresinde bulunan hücreleri etkileyen, endojen olarak aktif olan maddeleri üretip depolayan, mide ve bağırsak mukoza hücrelerinde, pankreas ve kolon epitel hücrelerinde bulunması; midenin fundus bölümünde, barsak yapısında, duodenum, kolon ve ileunda da apelin salgılanması apelinin gastrointestinal sistemde fizyolojik olarak etkisinin olabileceğini göstermektedir (64). Yapılan çalışmalarda kemirgenlerde bağırsak dokusundan kolesistokonin salgılanmasını uyardığı ve mide hücrelerinde çoğalma olduğunu göstermiştir. Mide epitelyum hücreleri tarafından üretilen apelin enterokromofin hücre reseptörlerini aktif hale getirerek bu hücrelerden histamin salınımını engelleyerek mide epitelyum hücreleri böylece daha az salgılanmasına neden olmaktadır (65).

2.3.2 Epilepsi ve Apelin

Nöropeptit olan apelinin anti-nörodejeneratif etkilerininin olduğu bilinmektedir (66). Epilepsili ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda yapılan bir çalışmada serum apelin düzeyleri ve oksidatif stres parametresi olan malondialdehit dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda daha yüksek bulunmuştur (67). Erkek sıçanlarda apelin13 uygulaması yapılan sıçanlarda epileptik nöbet eşiğini ve tonik klonik latensi önemli ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir (66). Söz konusu çalışmada apelin13'ün kortikal nöronlarda koruyucu etkilerinin görüldüğü bildirilmiştir (66). Temporal lop epilepsili insan temporal korteksten alınan örneklerden yapılan çalışmaya göre apelin düzeyi artmıştır. Ayrıca rat modelinde yapılan çalışmada ise hipokampüste apelin ekspresyonunda artış görülmüştür (68). Valproik asit tedavisi alan epilepsi hastası çocuklarda yapılan bir çalışmada ise epilepsi grubunda apelin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (69).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gönüllü Bireylerin Seçilmesi ve Bilgilendirilmesi

Çalışmanın gerçekleştirilmesi için Harran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (EK 1). Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Komisyon Başkanlığı #17051 protokol numarası ile projemize destek kararı almıştır. Çalışmaya katılan gönüllü bireylere yapılan çalışmayla ilgili sözlü ve yazılı olarak bilgilendirme yapılmıştır.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Nöroloji polikliniğine ilk kez başvuran ILAE sınıflaması göre epilepsi tanısı konan veya febril nöbet geçirdiği tespit edilen bireyler seçildi. Epilepsi grubuna seçilen bireyler, yaş aralığı 0-16 yaş olup herhangi bir metabolik, genetik ve kronik hastalığı bulunmayan, ailesi tarafından konvülsiyon geçirdiği belirtilen ve doktor tarafından da ilk defa konvülsiyon geçirdiği tespit edilen, henüz tedavi almamış yeni epilepsi hastalarıdır. Epilepsi grubu, 11'i erkek, 11'ü kız olmak üzere toplam 22 kişiden oluştu. Epilepsi grubundaki hastaları epilepsi tipleri bakımından fokal tip (n= 13) ve jeneralize tip (n=7), idiyopatik jeneralize (n=2) olmak üzere üç alt gruba ayrıldı. Ayrıca nöroloji servisinde yatan hastalardan ilk kez febril nöbet geçiren ve epilepsi riski taşıyan hastalardan 4 erkek, 2 kız çalışmaya dahil edilerek komplike febril grubu (n=6) oluşturuldu.

Çalışmamızdaki kontrol grubuna metabolik, nörolojik ve herhangi bir genetik hastalığı olmayan, epileptik nöbet geçirmeyen dermatoloji polikliniğine başvuran çocuklardan oluştu. Kontrol grubu doktor tarafından sağlıklı olarak değerlendirilen herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan 16'sı erkek, 12'si kız olmak üzere toplam 28 sağlıklı bireyden oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grubu sabah aç bir şekilde gelerek rutin laboratuvar testleri için alınan kanlarından ELISA yöntemiyle serum ileri protein oksidasyon ürünleri (AOPP), 8-Hidroksi 2-deoksi guanozin (8-OHdG) ve Apelin düzeyleri ölçüldü.

3.2. Serum Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya katılan kişilere gerekli bilgilendirme yapıldıktan sonra isim, yaş, kilo ve boy bilgileri kayıt altına alındı. Tüm bireylerden sabah aç bir şekilde venöz kan alındı ve jelli biyokimya tüplerine alınarak biyokimya laboratuvarında 10 dk. 3500 devirde santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri ependorf tüplere alınarak ELISA analizleri yapılmaya kadar -80 °C’de saklandı.

3.3. Yapılan Analizler ve Ölçümler

Alınan serum örneklerinden apelin, AOPP, 8-OH guanin analizleri ticari ELISA kitleri ile (USCN, Çin) yapılmıştır.

3.3.1. Serum Apelin Düzeylerinin Saptanması

Serum Apelin ölçümü için human Apelin ELISA kiti (USCN, katalog no: CEB887Hu) kullanıldı. Testte kullanılan solüsyonlar kısaca aşağıdaki şekilde hazırlandı.

Reagent A ve Reagent B Hazırlanışı: Konsantre olarak verilen reagentlar düşük devirde vortekslendi. Assay Dilüent A/ Assay Dilüent B ile 100 kat sulandırılarak hazırlandı.

Wash Solüsyonu: 580 ml distile suya konsantre solüsyondan 20 ml eklenerek hazırlandı.

Standart dilüsyonlarının hazırlanması (1-6): Liyofilize olan stok standart 1 ml standart dilüent eklenerek sulandırıldı ve 10 dakika düşük devirde vortekslendi. Diğer standart tüplerinin her birine 600 µl standart dilüent eklendikten sonra, ilk tüpe stok standart solüsyonundan 300 µl eklendi. Aynı işlem beşinci standart tüpüne kadar devam ederek standart dilüsyonları oluşturuldu. Apelin konsantrasyonu, birinci standarttan altıncı standartta kadar sırasıyla 1600pg/ml, 533.33pg/ml, 177.78 pg/ml, 59.26 pg/ml, 19.75 pg/ml ve 0 pg/ml olacak şekilde oluşturuldu. Hazırlanan standartlar 15 dakika içerisinde kullanıldı.

Numune dilüsyonlarının hazırlanması: Serum numuneleri çalışmadan bir gün önce -85 °C’den çıkarılarak + 4 °C’de çözünmeye bırakıldı. Çalışmaya başlamadan önce numuneler, PBS tamponu (pH= 7,2) ile 10 kat dilüe edilerek hazırlandı.

Test protokolü Tablo 3.1’de belirtildiği gibi yapıldı.

Tablo 3.1. Serum apelin ölçüm protokolü.

	BLANK	STANDART	SERUM
Std/ Numune	---	50 µl	50 µl
Reagent A	50 µl	50 µl	50 µl
1 saat 37 °C’de inkübasyon			
Yıkama x 3			
Reagent B	100 µl	100 µl	100 µl
30 dakika 37 °C’de inkübasyon			
Yıkama x 5			
Substrat	90 µl	90 µl	90 µl
15 dakika 37 °C’de inkübasyon			
Stop solüsyonu	50 µl	50 µl	50 µl
450 nm okuma			

Blank, standart ve numunelerin absorbans değerleri mikropate okuyucu spektrofotometrede (Thermo Fisher Scientific Varioskan LUX, ABD) okunarak standart grafiği hazırlandı ve numunelerin absorbansları bu standart grafiğiyle karşılaştırılarak konsantrasyonları hesaplandı.

3.3.2. Serum AOPP Düzeylerinin Saptanması

Serum AOPP ölçümü için human AOPP ELISA kiti (USCN, katalog no: CEB223Hu) kullanıldı. Testte kullanılan solüsyonlar kısaca aşağıdaki şekilde hazırlandı.

Reagent A Hazırlanışı: Liyofilize olan Reagent A’nın üzerine 150 µl Reagent Dilüent eklenerek 10 dakika düşük devirde vortekslenerek çözüldü. Oluşan Reagent A solüsyonu Assay Dilüent A ile 100 kat sulandırılarak hazırlandı.

Reagent B Hazırlanışı: Konsantre olarak verilen reagent B düşük devirde vortekslendi. Assay Dilüent B ile 100 kat sulandırılarak hazırlandı.

Wash Solüsyonu: 580 ml distile suya konsantre solüsyondan 20 ml eklenerek hazırlandı.

Standart dilüsyonlarının hazırlanması (1-6): Liyofilize olan stok standart 1 ml standart dilüent eklenerek sulandırıldı ve 10 dakika düşük devirde vortekslendi. Diğer

standart tüplerinin her birine 600 µl standart dilüent eklendikten sonra, ilk tüpe stok standart solüsyonundan 300 µl eklendi. Aynı işlem beşinci standart tüpüne kadar devam ederek standart dilüsyonları oluşturuldu. AOPP konsantrasyonu, birinci standarttan altıncı standarda kadar sırasıyla 5000 ng/ml, 1666.7 ng/ml, 555.6 ng/ml, 185.2 ng/ml, 61.7 ng/ml ve 0 ng/ml olacak şekilde oluşturuldu. Hazırlanan standartlar 15 dakika içerisinde kullanıldı.

Numune dilüsyonlarının hazırlanması: Serum numuneleri çalışmadan bir gün önce -85 °C'den çıkarılarak + 4 °C'de çözünmeye bırakıldı. Çalışmaya başlamadan önce vortekslenen numuneler, PBS tamponu (pH= 7,2) ile 10 kat dilüe edilerek hazırlandı.

Test protokolü Tablo 3.2'de belirtildiği gibi yapıldı.

Tablo 3.2. Serum AOPP ölçüm protokolü.

	BLANK	STANDART	SERUM
Std/ Numune	---	50 µl	50 µl
Reagent A	50 µl	50 µl	50 µl
1 saat 37 °C'de inkübasyon			
Yıkama x 3			
Reagent B	100 µl	100 µl	100 µl
30 dakika 37 °C'de inkübasyon			
Yıkama x 5			
Substrat	90 µl	90 µl	90 µl
15 dakika 37 °C'de inkübasyon			
Stop solüsyonu	50 µl	50 µl	50 µl
450 nm okuma			

Blank, standart ve numunelerin absorbans değerleri mikropate okuyucu spektrofotometrede (Thermo Fisher Scientific Varioskan LUX, ABD) okunarak standart grafiği hazırlandı ve numunelerin absorbansları bu standart grafiğiyle karşılaştırılarak konsantrasyonları hesaplandı.

3.3.3. Serum 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Düzeylerinin Saptanması

Serum 8-OHdG ölçümü için human 8-OHdG ELISA kiti (USCN, katalog no: CEA660Ge) kullanıldı. Testte kullanılan solüsyonlar kısaca aşağıdaki şekilde hazırlandı.

Reagent A Hazırlanışı: Liyofilize olan Reagent A'nın üzerine 150 µl Reagent Dilüent eklenerek 10 dakika düşük devirde vortekslenerek çözüldü. Oluşan Reagent A solüsyonu Assay Dilüent A ile 100 kat sulandırılarak hazırlandı.

Reagent B Hazırlanışı: Konsantre olarak verilen reagent B düşük devirde vortekslendi. Assay Dilüent B ile 100 kat sulandırılarak hazırlandı.

Wash Solüsyonu: 580 ml distile suya konsantre solüsyondan 20 ml eklenerek hazırlandı.

Standart dilüsyonlarının hazırlanması (1-6): Liyofilize olan stok standart 1 ml standart dilüent eklenerek sulandırıldı ve 10 dakika düşük devirde vortekslendi. Diğer standart tüplerinin her birine 600 µl standart dilüent eklendikten sonra, ilk tüpe stok standart solüsyonundan 300 µl eklendi. Aynı işlem beşinci standart tüpüne kadar devam ederek standart dilüsyonları oluşturuldu. 8-OHdG konsantrasyonu, birinci standarttan altıncı standarta kadar sırasıyla 6000 pg/ml, 2000 pg/ml, 666.67pg/ml, 222.22 pg/ml, 74.07 pg/ml ve 0 pg/ml olacak şekilde oluşturuldu. Hazırlanan standartlar 15 dakika içerisinde kullanıldı.

Numune dilüsyonlarının hazırlanması: Serum numuneleri çalışmadan bir gün önce -85 °C'den çıkarılarak + 4 °C'de çözünmeye bırakıldı. Çalışmaya başlamadan önce vortekslenen numuneler, PBS tamponu (pH= 7,2) ile 10 kat dilüe edilerek hazırlandı.

Test protokolü Tablo 3.3'te belirtildiği gibi yapıldı.

Tablo 3.3. Serum 8-OHdG ölçüm protokolü.

	BLANK	STANDART	SERUM
Std/ Numune	---	50 µl	50 µl
Reagent A	50 µl	50 µl	50 µl
1 saat 37 °C'de inkübasyon			
Yıkama x 3			
Reagent B	100 µl	100 µl	100 µl
30 dakika 37 °C'de inkübasyon			
Yıkama x 5			
Substrat	90 µl	90 µl	90 µl
15 dakika 37 °C'de inkübasyon			
Stop solüsyonu	50 µl	50 µl	50 µl
450 nm okuma			

Blank, standart ve numunelerin absorbans değerleri mikropate okuyucu spektrofotometrede (Thermo Fisher Scientific Varioskan LUX, ABD) okunarak standart grafiği hazırlandı ve numunelerin absorbansları bu standart grafiğiyle karşılaştırılarak konsantrasyonları hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. İstatistik analizlerde normal dağılım gösteren verilerin ikili karşılaştırmasında bağımsız t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin ikili karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama±std. hata; normal dağılım göstermeyen veriler ortanca±std. sapma olarak verildi. Parametreler arasındaki korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi ile yapıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Genel Bilgileri

Çalışmaya katılan kontrol, epilepsi ve komplike febril grubundaki bireylerin genel özellikleri Tablo 4.1’de sunulmuştur. Kontrol ve epilepsi grupları arasındaki cinsiyet, yaş ve VKİ dağılımı birbiriyle benzer olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Katılımcıların genel tanımlayıcı özellikleri.

	Kontrol Grubu (<i>n</i> =28)	Epilepsi Grubu (<i>n</i> =22)	Komplike Febril Grubu (<i>n</i> =6)	<i>p</i> *
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	
Yaş (yıl)	7 (2-14)	6,5 (1-15)	2 (1,5-5)	0,274
VKİ (kg/m²)	15 (12,8-30,9)	16,0 (11,2-21,7)	14,8 (7,8-17,2)	0,939
Kız Çocuk Sayısı	12	11	2	0,88
Erkek Çocuk Sayısı	16	11	4	0,88

VKİ; Vücut kitle indeksi

**p* değerleri kontrol ve epilepsi grubu arasındaki karşılaştırma sonuçlarını ifade etmektedir.

Cinsiyete göre serum AOPP, apelin, 8-OHdG düzeyleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Cinsiyete göre epilepsi grubunda aylık nöbet sayısı incelendiğinde istatistiksel bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,363$). Kadınlarda görülen aylık ortalama nöbet sayısı $20,4\pm 9,6$ iken, erkeklerde görülen aylık ortalama nöbet sayısı $37,92\pm 15,4$ olarak tespit edilmiştir.

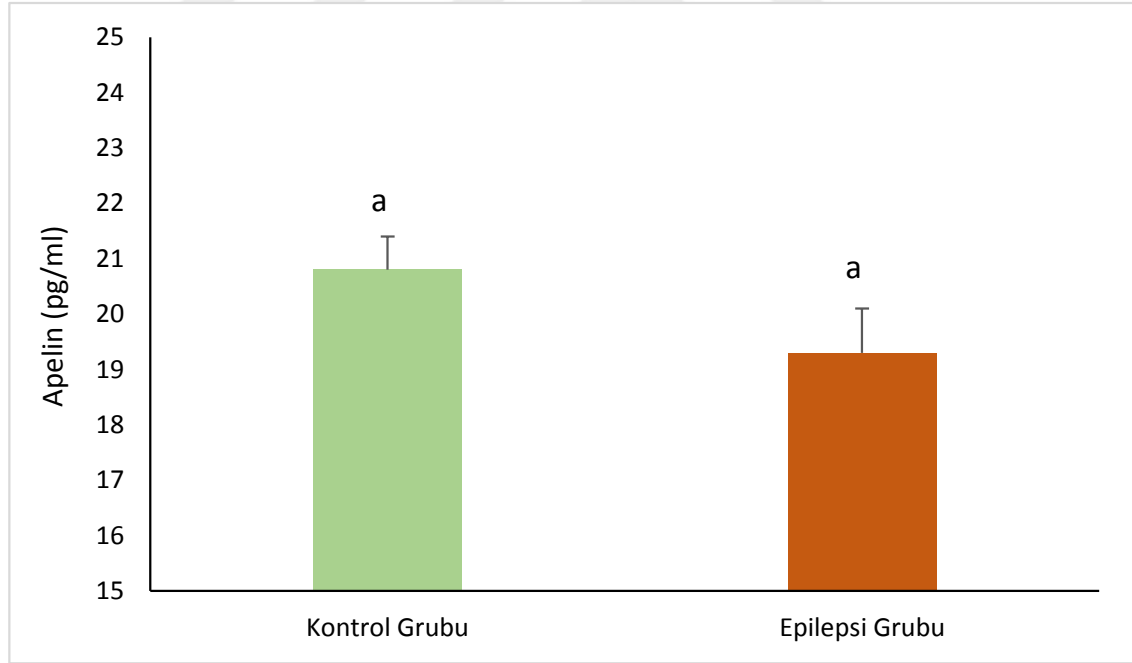
4.2. Serum Apelin, AOPP ve 8-OHdG Düzeyleri

Grupların serum 8-OHdG, apelin ve AOPP düzeyleri Tablo 4.2’de sunulmuştur. Buna göre gruplar arasında bu parametreler bakımından istatistiksel bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

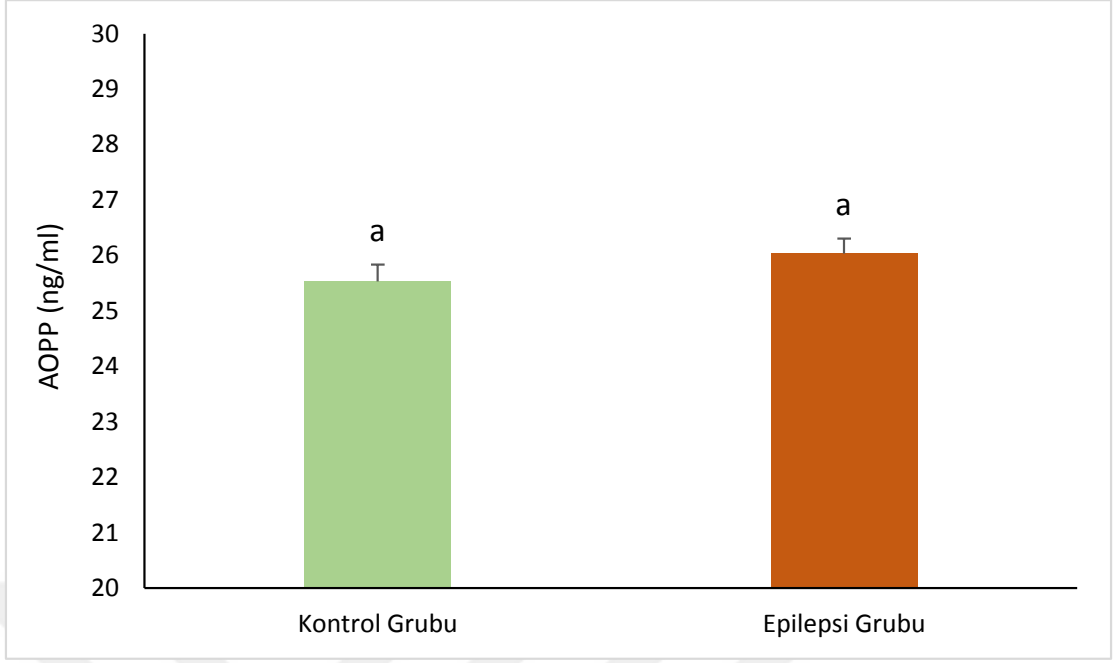
Tablo 4.2. Grupların serum 8-OHdG, serum apelin ve serum AOPP düzeylerinin karşılaştırması.

	Kontrol Grubu (n=28)		Epilepsi Grubu (n=22)		p
	Ortalama	Std Hata	Ortalama	Std Hata	
Serum 8-OHdG	41,2	2,6	43,6	2,4	0,530
Serum Apelin	20,8	0,6	19,3	0,8	0,197
Serum AOPP	25,5	0,3	26,0	0,2	0,229

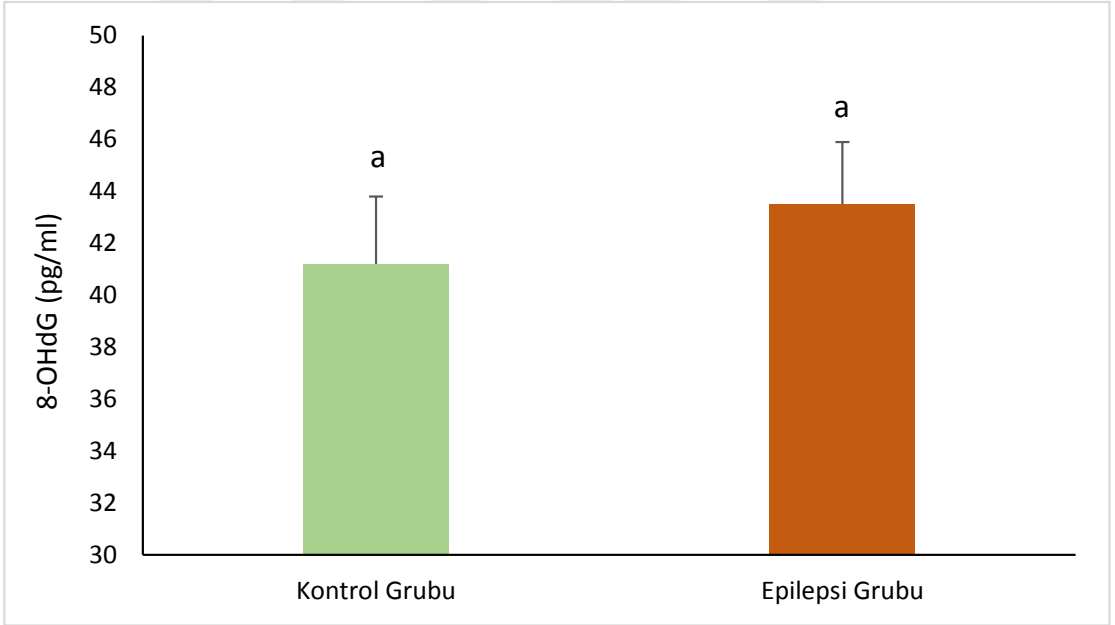
8-OHdG; 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, AOPP; İleri düzey protein oksidasyon ürünleri.



Şekil 4.1. Kontrol ve epilepsi grubunun serum apelin düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.2. Kontrol ve epilepsi grubunun serum AOPP düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.3. Kontrol ve epilepsi grubunun serum 8-OHdG düzeylerinin karşılaştırılması.

4.3. Epilepsi Tiplerine Göre Karşılaştırmalar

Epilepsi tiplerine göre serum AOPP, apelin ve 8-OHdG düzeylerinde farklılık olup olmadığını tespit etmek için kontrol grubunda bulunan hastalardan rastgele bireyler seçilerek (n= 10) epilepsi alt tipleriyle karşılaştırmalar yapıldı. Epilepsi tipine göre hasta grubu fokal (n= 13) ve jeneralize (n= 7) olmak üzere iki farklı sınıfta incelendi. İdiyopatik jeneralize (n= 2) tipindeki hastaların sayısı az olduğundan dolayı, bu hastalar epilepsi tiplerinin karşılaştırılmalarına dahil edilmedi. Buna göre kontrol, fokal, jeneralize ve komplike febril (n= 6) gruplarının birbirleriyle istatistiksel karşılaştırmaları yapıldı.

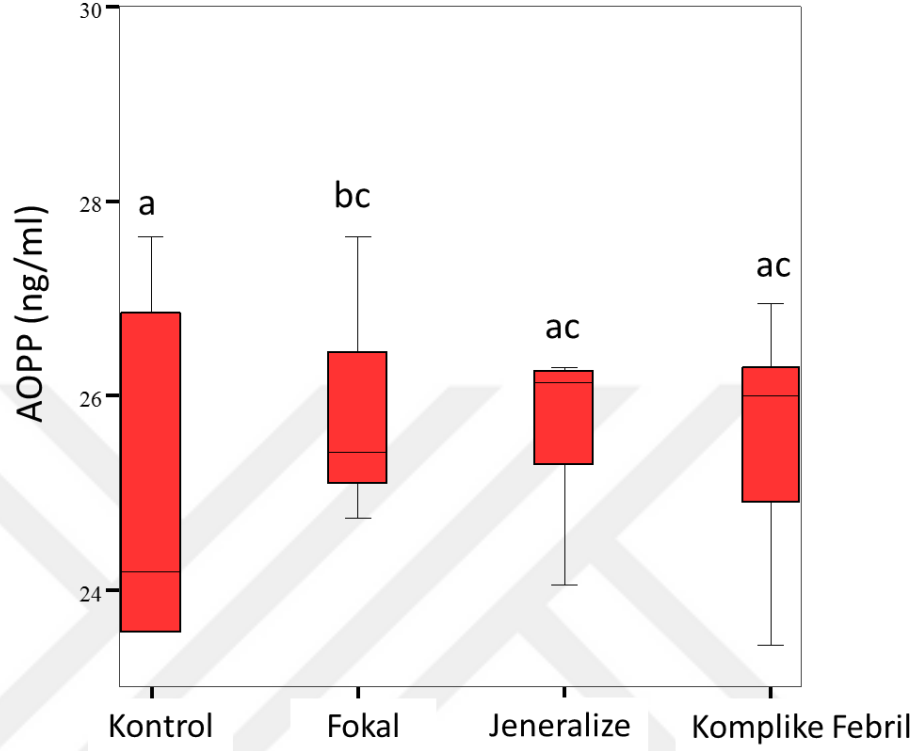
Oluşan dört grubun VKİ değerlerinin birbiriyle benzer olduğu tespit edildi ($p=0,195$). Grupların serum AOPP, apelin ve 8-OHdG düzeyleri Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Tablo 4.3. Epilepsi tiplerine göre yapılan karşılaştırmalar.

	Kontrol (n=10)	Fokal (n=13)	Jeneralize (n=7)	Komplike Febril (n=6)	p
	Ortalama± Std Sapma				
VKİ (kg/m²)	17,7±3,4	16,6±3,0	15,8±3,6	14,0±3,3	0,195
AOPP (ng/ml)	24,8 ^a ±1,7	25,9 ^{bc} ±1,1	26,0 ^{ac} ±1,5	25,5 ^{ac} ±1,2	0,05
	Ortalama± Std Hata				
Apelin (pg/ml)	20,7 ^a ±0,9	19,3 ^{ab} ±1,4	17 ^b ±0,7	21,7 ^a ±1,9	0,03
8-OHdG (pg/ml)	42,4±3,6	42,7±3,6	45,0±6,3	44,9±3,2	0,96
Aylık nöbet sayısı	0	16,5 ^a ±8,4	66,1 ^b ±28,7	1,03 ^{ac} ±0,6	0,05

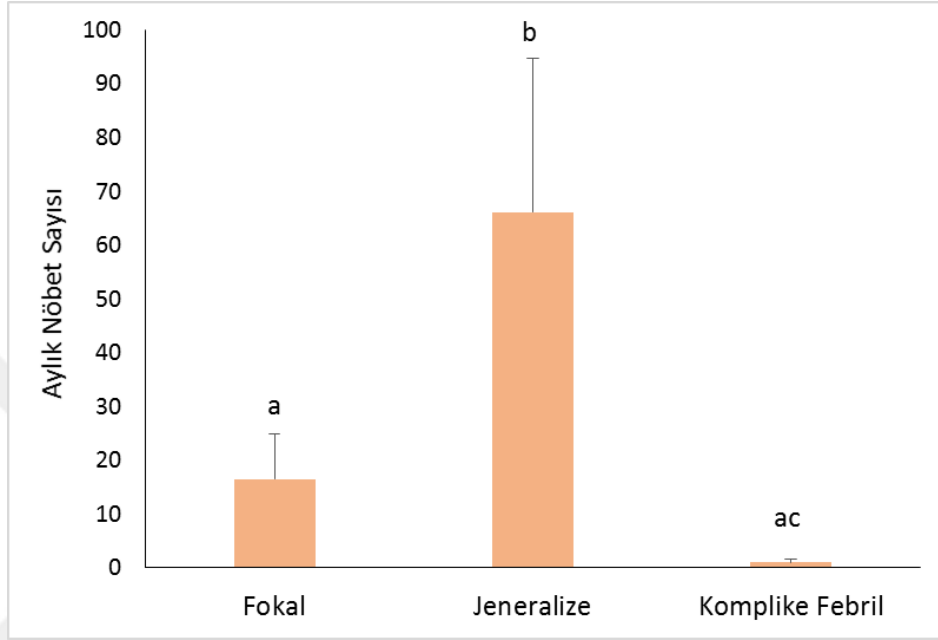
8-OHdG; 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, AOPP; İleri düzey protein oksidasyon ürünleri, VKİ; Vücut kitle indeksi. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır ($p \leq 0,05$).

Kontrol grubuna göre fokal epilepsi tipi olan grubun serum AOPP düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. AOPP düzeylerinin karşılaştırmaları Şekil 4.4'te sunulmuştur.



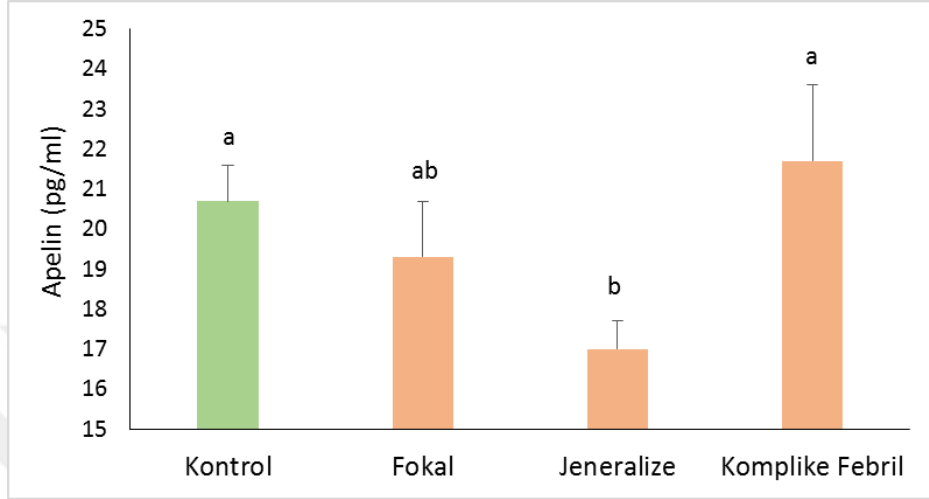
Şekil 4.4. Kontrol ve epilepsi tiplerine göre serum AOPP düzeylerinin karşılaştırılması. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır ($p \leq 0,05$).

Epilepsi grubundaki bireyler kendi arasında epilepsi tipi bakımından karşılaştırıldığında, aylık nöbet sayılarının jeneralize epilepsi tipinde diğer gruplara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aylık nöbet sayılarının karşılaştırması Şekil 4.5'te sunulmuştur.



Şekil 4.5. Epilepsi tiplerinin aylık nöbet sayılarına göre karşılaştırılması. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır ($p \leq 0,05$).

Kontrol grubuna ve komplike febril grubuna göre jeneralize epilepsili olan hastaların serum apelin düzeyinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Apelin düzeylerinin karşılaştırmaları Şekil 4.6’da sunulmuştur.



Şekil 4.6. Epilepsi tiplerinin serum apelin düzeylerine göre karşılaştırılması. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır ($p \leq 0,05$).

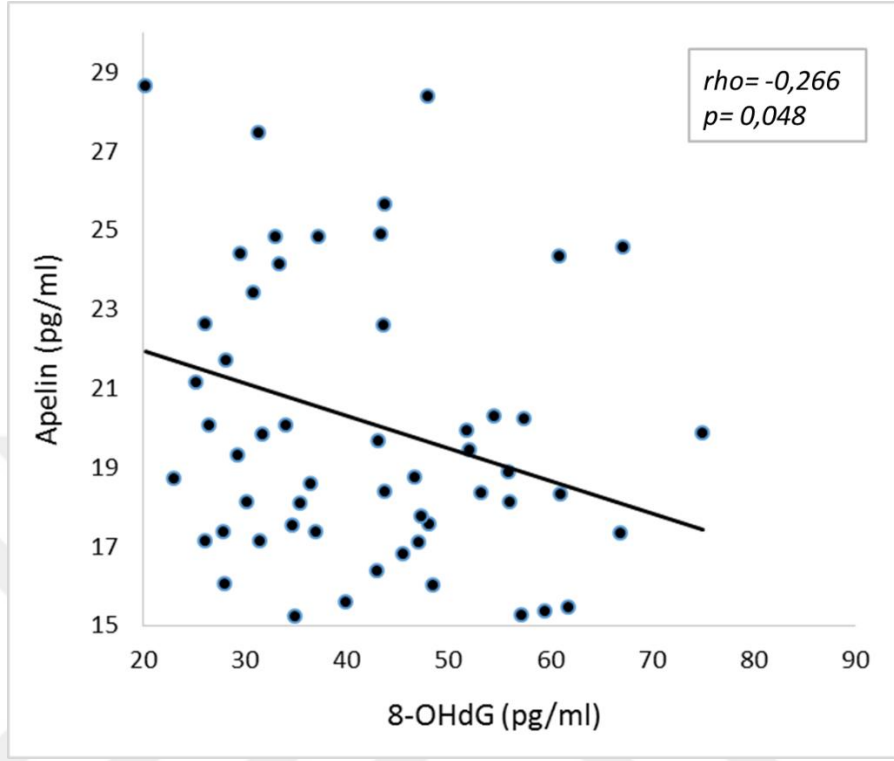
4.4. Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

Çalışmaya katılan tüm bireylerin parametreleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. Anlamlı olan ilişkiler Tablo 4.4’te sunulmuştur.

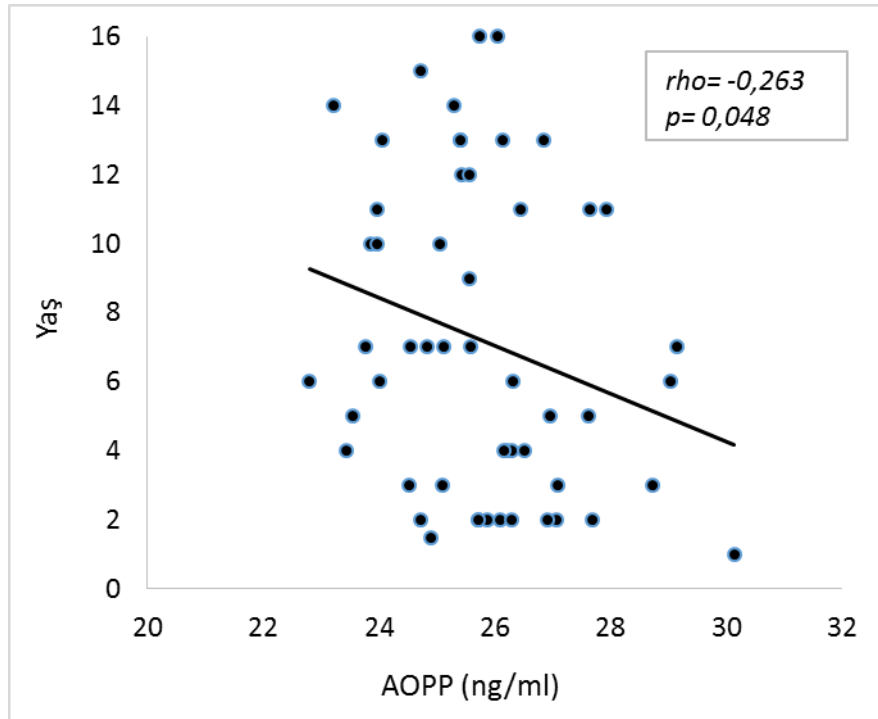
Tablo 4.4. Bazı parametrelerin birbirleriyle ilişkileri.

Parametreler		Apelin (pg/ml)	AOPP (ng/ml)	VKİ (kg/m ²)	Aylık nöbet sayısı
8-OHdG (pg/ml)	<i>rho</i>	-0,266	-0,105	-,031	0,066
	<i>p</i>	0,048	0,439	0,824	0,740
Yaş (yıl)	<i>rho</i>	0,084	-0,263	0,399	0,039
	<i>p</i>	0,540	0,048	0,003	0,845
VKİ (kg/m ²)	<i>rho</i>	0,029	-0,372		-0,501
	<i>p</i>	0,835	0,006	---	0,018
Aylık nöbet sayısı	<i>rho</i>	-0,260	0,264		---
	<i>p</i>	0,050	0,050		

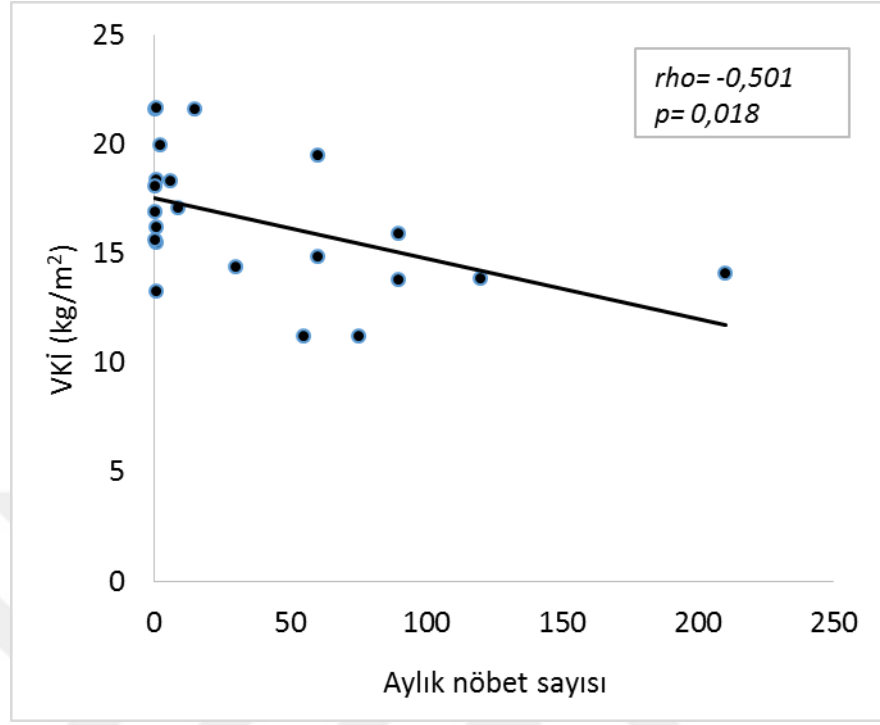
8-OHdG; 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, AOPP; İleri düzey protein oksidasyon ürünleri, VKİ; Vücut kitle indeksi



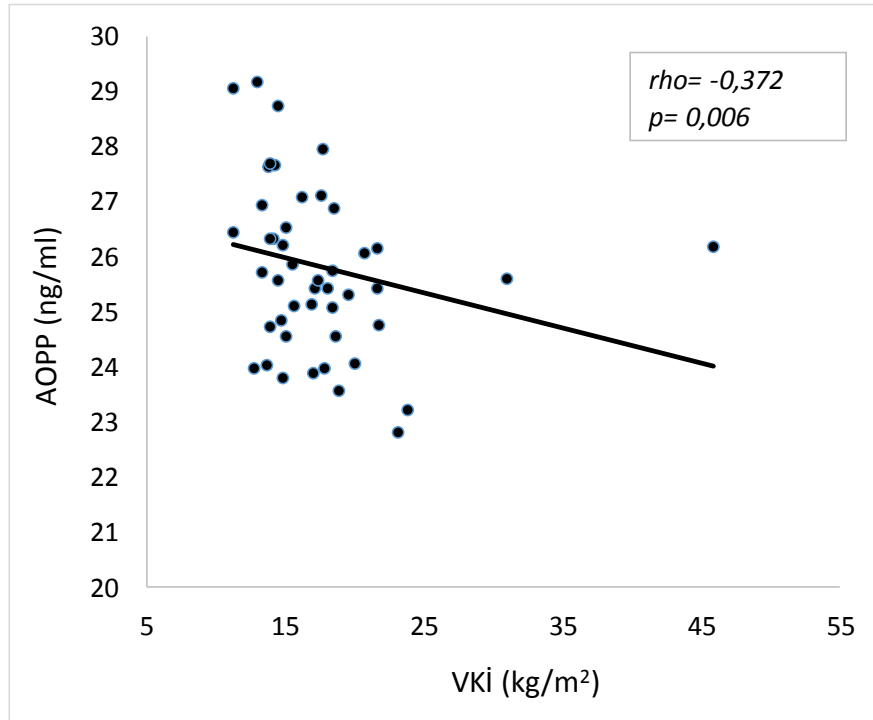
Şekil 4.7. Serum apelin düzeyi ile serum 8-OHdG düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 4.8. Serum AOPP düzeyi ile yaş parametresi arasındaki ilişki.



Şekil 4.9. Epilepsi grubundaki bireylerin aylık nöbet sayılarıyla vücut kitle indeksleri arasındaki ilişki.



Şekil 4.10. Serum AOPP düzeyi ile vücut kitle indeksleri arasındaki ilişki.

5. TARTIŞMA

Mevcut tez çalışmasında nöroloji polikliniğine başvuran ve ilk defa epilepsi tanısı konan 0-16 yaş arası çocuklardan alınan kan örneklerinden oksidatif stres belirteci olan ileri protein oksidasyon ürünleri (AOPP), DNA hasarının belirteci olan 8-OHdG ve bir nöropeptit olan apelin hormonu düzeyleri incelenmiştir. Mevcut çalışmada epilepsi nöbeti sayısının apelin artışına bağlı olarak azaldığı ve AOPP artışına bağlı olarak arttığı ilk kez tespit edilmiştir. Apelinin özellikle jeneralize tip epilepsisi olan hastalarda daha düşük olduğu, ancak epilepsi riski taşıyan komplike febril hastalarında ise yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte nöbet sayısının jeneralize tip epilepsisi olan hastalarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Apelin düzeyi artıkça DNA hasarı belirteci olan 8-OHdG düzeyinde azalma olduğu belirlenmiştir. AOPP düzeyinin fokal tipteki epilepsi hastalarında kontrole göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca mevcut bulgulara göre yaş ve VKİ artıkça AOPP düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular aşağıdaki başlıklar altında literatür bilgileriyle karşılaştırılarak tartışılmıştır.

Apelin, oksidatif DNA hasarını önleyerek nöbet sayısını azaltabilir

Çalışmamızda kontrol ve epilepsi gruplarının genel olarak karşılaştırılmasında apelin ve 8-OHdG düzeyleri arasında bir farklılık gözlenmemiştir. Epilepsi grubundaki hastaların epilepsi tiplerine göre sınıflara ayrıldığında kontrole göre apelin düzeyinin jeneralize tip epilepsi hastalarında anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda apelin ile 8-OHdG düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu ve bununla birlikte apelin ile nöbet sayısı arasında negatif bir ilişki olduğu belirlenmiştir.

Mevcut tez çalışması, konu ile ilgili literatürler göz önüne alındığında apelinin çocuklardaki epilepsi nöbetlerini azaltmada etkin olabileceğini gösteren ilk çalışmadır. Literatürde apelinin anti-nörodejeneratif hastalıklarda etkileri olduğu bildirilmiştir (66). Elhady ve ark. (2018)'de yapmış oldukları bir çalışmada, epilepsi hastalarında apelin düzeylerinin farklı olmadığını belirtmişlerdir (67). Söz konusu literatür bizim çalışmamızdaki bulguyu desteklemekle birlikte, epilepsi tiplerine göre bir sınıflandırma yapmamıştır. Çalışmamızda epilepsi tiplerini sınıflandırdığımız zaman jeneralize tip epilepsi hastalarında apelin düzeyinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada, apelin13 uygulaması sonucu epileptik nöbet eşiğinin azaldığı ve tonik klonik latensi önemli ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir (66). Çalışmada apelin13'ün kortikal nöronlarda koruyucu bir rol üstlendiği belirtilmiştir. Buna göre

bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz jenerelize tip epilepsi hastalarında apelinin düşük olması ve nöbet sayısının yüksek olması, apelinin nöroprotektif bir rol üstlendiğini düşündürmektedir. Bu konu ile ilgili literatürler çok sınırlı olduğundan dolayı mekanizmanın anlaşılabilmesi için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Meral ve ark. (2011)'de yapmış oldukları bir çalışmada anti-epileptik ilaç (valproik asit) tedavisi gören epilepsi hastalarında apelin düzeyinde artış tespit edilmiştir (69). Bu çalışma da bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz apelinin epilepsi ve epileptik nöbetlere karşı koruyucu bir nöropeptit olduğuna dair düşüncelerimizi destekler niteliktedir. Nitekim Zhang ve ark. (2011)'de epilepsi oluşturulan ratlarda yapmış oldukları çalışmada, epilepsi nöbeti sonrasında apelin düzeyinde artış olduğunu ve bunun nöron kayıplarını engellemede koruyucu bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir (68).

Oksidatif strese bağlı olarak oluşan DNA hasarlarının önemli bir göstergesi, nükleer DNA hasarını ölçen 8-OHdG düzeyinin ölçülmesidir (41). Çalışmamızda kontrol ve epilepsi grupları arasında 8-OHdG düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Literatürde bu konu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Jarrett ve ark. (2008)'de yapmış oldukları çalışmada deney hayvanlarında yapmış oldukları epilepsi nöbetinde mitokondriyal DNA hasarının oluştuğunu, ancak nükleer DNA hasarında bir farklılık oluşmadığını bildirmişlerdir (51). Bu literatür bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz 8-OHdG düzeyinin kontrol ile benzer olmasını destekler niteliktedir. Mevcut çalışmada tüm verilerin birlikte korelasyon analizi yapıldığında, apelin ile 8-OHdG düzeyleri arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Literatürde apelin ile 8-OHdG düzeyi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma mevcut değildir. Ancak bazı anti-epileptik ilaçların kullanılmasına bağlı olarak 8-OHdG düzeyinde artış görüldüğü bildirilmiştir (70). Bizim çalışmamız henüz ilaç tedavisine başlamayan ilk kez epilepsi tanısı konan hastalarını kapsadığından dolayı apelin düzeyine bağlı olarak DNA hasarını önlediği düşünülebilir. Mekanizmanın anlaşılabilmesi için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

AOPP, nöbet sayısının artmasına neden olabilir

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre ileri düzey protein oksidasyon ürünleri olan AOPP arttıkça aylık nöbet sayısının da arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda epilepsi tiplerine göre yapılan sınıflandırmaya göre fokal tip epilepsili hastalarda AOPP düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Literatürde oksidatif stresin bazı nörodejeneratif hastalıkların oluşmasında rolü olduğu bildirilmiştir (47, 48). Epileptik ensefalopati hastası olup anti-epileptik ilaç kullanan hastalarda yapılan bir çalışmaya göre, AOPP düzeylerinde kontrole göre artış olduğu bildirilmiştir (52). Bizim çalışmamızda AOPP düzeyleri bakımından kontrol ile epilepsi grubu arasında bir farklılık gözlenmemiştir. Kontrol grubu ile epilepsi tipleri arasında karşılaştırmalar yaptığımızda, kontrol grubunun AOPP düzeyleri hem fokal hem de jenerelize tip epilepsi hastalarından daha düşük olduğu gözlenmiştir. Anlamlılık düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında kontrole göre fokal tip epilepsi grubunda (n=13) anlamlı bir artış olduğu, jenerelize tipte (n= 7) ise anlamlı olmayan bir artış olduğu görülmüştür. Bu farklılıkların jenerelize gruptaki hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Dolayısıyla elde ettiğimiz veriler, herhangi bir ilaç kullanımına bağlı olmaksızın fokal tip epilepsi hastalarında artmış ileri düzey protein oksidasyonu olduğunu göstermektedir.

Ayrıca mevcut çalışmada AOPP düzeyleri ile aylık nöbet sayıları arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu ilk kez tespit edilmiştir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada ilaç direnci olan ve bir/üç farklı ilaç kullanan yetişkin epilepsi hastalarında aylık geçirilen nöbet sayısı ile AOPP düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (71). İlgili literatürde kontrole göre AOPP düzeylerinde de anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Mevcut tez çalışmasından elde ettiğimiz farklı sonuçların, gruplarımızı çocuk hastaların oluşturmasından ve ilaç kullanımının olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Nitekim çalışmamızdan elde ettiğimiz bir diğer bulgu olan yaş ve VKİ artışına bağlı olarak AOPP düzeyinin düşmesi bu ilişkiyi destekler niteliktedir.

Epilepsi ile yaş ve VKİ arasındaki ilişkiler

Epilepsi hastalarında yaşın, nöbetlerin dağılımında önemli bir etken olduğu bildirilmiştir (18). Yaşamın ilk yıllarında epilepsi insidansının daha yüksek olduğu, ilerleyen çocukluk yıllarında bu oranın azaldığı bildirilmiştir. Yetişkinlik döneminde ise insidans düşük ve daha stabil olduğu bildirilmiştir (18). Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre VKİ artıkça aylık nöbet sayısı azalmıştır. Yaş artıkça AOPP düzeyinin azalmasına bağlı olarak, aylık nöbet sayısının da azalması mantıklı gözükmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mevcut tez çalışmasından elde ettiğimiz bulgulara göre;

1. Epilepsi nöbeti sayısının apelin artışına bağlı olarak azaldığı ve AOPP artışına bağlı olarak arttığı ilk kez tespit edilmiştir.
2. Apelinin özellikle jenerelize tip epilepsisi olan hastalarda daha düşük olduğu, ancak epilepsi riski taşıyan komplike febril hastalarında ise yüksek olduğu belirlenmiştir.
3. Nöbet sayısının jenerelize tip epilepsisi olan hastalarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir.
4. Apelin düzeyi artıkça DNA hasarı belirteci olan 8-OHdG düzeyinde azalma olduğu belirlenmiştir.
5. AOPP düzeyinin fokal tipteki epilepsi hastalarında kontrole göre daha yüksek olduğu görülmüştür.
6. Ayrıca yaş ve VKİ artıkça AOPP düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir.

Öneriler;

Apelinin çalışmamızda epilepsi hastalığında nöroprotektif bir rol oynadığı sinyali göz önüne alındığında bu konu ile ilgili mekanizmanın anlaşılmasına yönelik daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Epilepsi modeli oluşturulan deney hayvanlarında apelin13 uygulamasının iyileştirici etkilerinin incelenmesi konunun aydınlatılmasında önemli bir rol oynayacaktır.

Epilepsi hastalarının antioksidan ve DNA hasarını önleyici besinlerle beslenmeleri epilepsiye bağlı olarak görülen nöbet sayısını azaltmada etkili olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. England MJ, Liverman CT, Schultz AM, Strawbridge LM. Epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding. A summary of the Institute of Medicine report. *Epilepsy Behav* 2012, 25(2): 266-76.
2. Loscher W. Animal models of intractable epilepsy. *Progress in Neurobiology* 1997, 53(2): 239-58.
3. Bernal B, Altman NR. Evidence-based medicine: neuroimaging of seizures. *Neuroimaging Clin N Am* 2003, 13(2): 211-24.
4. Naziroglu M, Yurekli VA. Effects of antiepileptic drugs on antioxidant and oxidant molecular pathways: focus on trace elements. *Cell Mol Neurobiol* 2013, 33(5): 589-99.
5. Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Autonomic symptoms during childhood partial epileptic seizures. *Epilepsia* 2006, 47(3): 584-8.
6. Avanzini G, Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet Neurol* 2003, 2(1): 33-42.
7. Avoli M, Louvel J, Pumain R, Kohling R. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Progress in Neurobiology* 2005, 77(3): 166-200.
8. Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Chauvel P. Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition. *European Journal of Neuroscience* 2002, 15(9): 1499-508.
9. Reaux A, Gallatz K, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Distribution of apelin-synthesizing neurons in the adult rat brain. *Neuroscience* 2002, 113(3): 653-62.
10. Zhang XG, Peng X, Fang M, Zhou CL, Zhao FH, Zhang Y, Xu YL, Zhu Q, Luo J, Chen GJ, Wang XF. Up-regulation of apelin in brain tissue of patients with epilepsy and an epileptic rat model. *Peptides* 2011, 32(9): 1793-9.
11. Yeni SN. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. İbrahim Bora (eds). *Epilepsi. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri* 2008, (1. Baskı):65-73.
12. Bora S, Yeni SN, & Gürses C. Epilepsi, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 1. Basım, 2008, s: 707-734,
13. Minardi C, Minacapelli R, Valastro P, Vasile F, Pitino S, Pavone P, Astuto M, Murabito P. Epilepsy in Children: From Diagnosis to Treatment with Focus on Emergency. *Journal of Clinical Medicine* 2019, 8(1).
14. Kenneth F, Swaiman SA, Donna M Ferriero, Nina F Schor, Richard S Finkel, Andrea L Gropman, Phillip L Pearl. *Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice*. New York, Elsevier, 2005.
15. Özkara Ç, Ataklı D. Epilepsi. İstanbul, 5Us Yayın, 2002. 63-107
16. J. G. Epilepsy in Basic Neurology. Third Edition ed, Mc Graw-Hill Companies, 2000.
17. Gönül Akdağ DİA, Oğuz Osman E. Epilepsi. *Osmangazi Journal of Medicine* 2016, (38 (Özel Sayı 1)): 35-41.

18. Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A. Noröloji ders kitabı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel ve klinik bilimler ders kitapları, Nobel tıp kitapçevleri, İstanbul 2004, 279-308.
19. Öge E, Baykan B. Nöroloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.2011.
20. Lee SA, Yoo HJ, Lee BI, Korean Qo LiESG. Factors contributing to the stigma of epilepsy. *Seizure* 2005, 14(3): 157-63.
21. Carboni E, Silvagni A. Dopamine reuptake by norepinephrine neurons: exception or rule? *Crit Rev Neurobiol* 2004, 16(1-2): 121-8.
22. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji, 10. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2003.
23. Karaağaç M. Noröloji ders kitabı EHA, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa tıp fakültesi, İstanbul 2009, 137-184.
24. Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. W.B. Saunders Company. Philadelphia P.
25. Hamed SA, Abdellah MM. Trace elements and electrolytes homeostasis and their relation to antioxidant enzyme activity in brain hyperexcitability of epileptic patients. *Journal of Pharmacological Sciences* 2004, 96(4): 349-59.
26. Bao H, Yang X, Huang Y, Qiu H, Huang G, Xiao H, Kuai J. The neuroprotective effect of apelin-13 in a mouse model of intracerebral hemorrhage. *Neurosci Lett* 2016, 628: 219-24.
27. Yeni N, Gürses C. *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi*. Galenos Yayınevi, İstanbul, 2015.
28. Acharya JN, Acharya VJ. Epilepsy in the elderly: Special considerations and challenges. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2014, 17: S18-S26.
29. Acosta I, Vale F, Tatum WO, Benbadis SR. Epilepsy surgery after age 60. *Epilepsy & Behavior* 2008, 12(2): 324-5.
30. Emre M. *Nöroloji Temel Kitabı*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2013.
31. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010, 51(4): 676-85.
32. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia* 1993, 34(4): 592-6.
33. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshe SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017, 58(4): 512-21.
34. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990, 40(8): 1163-70.

35. Pauletto G, Bergonzi P. Grp TES. Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice. *Seizure-European Journal of Epilepsy* 2006, 15(3): 150-5.
36. Meister A. Glutathione, Ascorbate, and Cellular-Protection. *Cancer Research* 1994, 54(7): S1969-S75.
37. Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: Implications for neonatal disease. *Acta Paediatrica* 1996, 85(1): 1-4.
38. Yu BP. Cellular Defenses against Damage from Reactive Oxygen Species. *Physiological Reviews* 1994, 74(1): 139-62.
39. Gürdöl F AE. *Biyokimya*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.
40. Baskin SI SH. *Oxidants, antioxidants, and free radicals*, Washington DC: Taylor and Francis, 1997.
41. Dizdaroglu M. Facts about the artifacts in the measurement of oxidative DNA base damage by gas chromatography mass spectrometry. *Free Radical Research* 1998, 29(6): 551-63.
42. WitkoSarsat V, Friedlander M, CapeillereBlandin C, NguyenKhoa T, Nguyen NT, Zingraff J, Jungers P, DescampsLatscha B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney International* 1996, 49(5): 1304-13.
43. Köken T. Hemodiyaliz ve Oksidatif Stres, *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2004, Ek Sayı 9-1344.
45. Kubova H, Lukasiuk K, Pitkanen A. New insight on the mechanisms of epileptogenesis in the developing brain. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2012, 39: 3-44.
46. Pitkanen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015, 5(10).
47. Perry G, Cash AD, Smith MA. Alzheimer Disease and Oxidative Stress. *J Biomed Biotechnol* 2002, 2(3): 120-3.
48. Migliore L, Fontana I, Colognato R, Coppede F, Siciliano G, Murri L. Searching for the role and the most suitable biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's disease and in other neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Aging* 2005, 26(5): 587-95.
49. Yagi K. Lipid Peroxides and Human-Diseases. *Chemistry and Physics of Lipids* 1987, 45(2-4): 337-51.
50. Waldbaum S, Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: a contributing link to acquired epilepsy? *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 2010, 42(6): 449-55.
51. Jarrett SG, Liang LP, Hellier JL, Staley KJ, Patel M. Mitochondrial DNA damage and impaired base excision repair during epileptogenesis. *Neurobiol Dis* 2008, 30(1): 130-8.

52. Grosso S, Longini M, Rodriguez A, Proietti F, Piccini B, Balestri P, Buonocore G. Oxidative stress in children affected by epileptic encephalopathies. *J Neurol Sci* 2011, 300(1-2): 103-6.
53. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004, 89(6): 2548-56.
54. Chen XD, Lei T, Xia T, Gan L, Yang ZQ. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. *Diabetes Obesity & Metabolism* 2004, 6(4): 271-9.
55. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt KA, Mayranpaa M, Sarman B, Seres L, Skoumal R, Lako-Futo Z, deChatel R, Ruskoaho H, Toth M. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 308(3): 480-5.
56. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003, 3(5): 705-13.
57. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006, 12(6): RA112-9.
58. Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin receptor nomenclature, distribution, pharmacology, and function. *Pharmacol Rev* 2010, 62(3): 331-42.
59. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, Nishizawa N, Kitada C, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim Biophys Acta* 2001, 1538(2-3): 162-71.
60. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, Osmond DH, George SR, O'Dowd BF. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000, 74(1): 34-41.
61. Brailoiu GC, Dun SL, Yang J, Ohsawa M, Chang JK, Dun NJ. Apelin-immunoreactivity in the rat hypothalamus and pituitary. *Neurosci Lett* 2002, 327(3): 193-7.
62. Devic E, Rizzoti K, Bodin S, Knibiehler B, Audigier Y. Amino acid sequence and embryonic expression of msr/apj, the mouse homolog of Xenopus X-msr and human APJ. *Mech Dev* 1999, 84(1-2): 199-203.
63. Hashimoto T, Kihara M, Ishida J, Imai N, Yoshida S, Toya Y, Fukamizu A, Kitamura H, Umemura S. Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2006, 26(6): 1267-72.

64. Wang G, Anini Y, Wei W, Qi X, AM OC, Mochizuki T, Wang HQ, Hellmich MR, Englander EW, Greeley GH, Jr. Apelin, a new enteric peptide: localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinology* 2004, 145(3): 1342-8.
65. Lambrecht NW, Yakubov I, Scott D, Sachs G. Identification of the K efflux channel coupled to the gastric H-K-ATPase during acid secretion. *Physiol Genomics* 2005, 21(1): 81-91.
66. Kalantaripour TP, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Asadi-Shekaari M, Pasban-Aliabadi H. Anticonvulsant and neuroprotective effects of apelin-13 on pentylenetetrazole-induced seizures in male rats. *Biomed Pharmacother* 2016, 84: 258-63.
67. Elhady M, Youness ER, Mostafa RSI, Abdel Aziz A, Hussein R. Oxidative stress contribution to attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Appl Neuropsychol Child* 2018, 1-8.
68. Zhang X, Peng X, Fang M, Zhou C, Zhao F, Zhang Y, Xu Y, Zhu Q, Luo J, Chen G, Wang X. Up-regulation of apelin in brain tissue of patients with epilepsy and an epileptic rat model. *Peptides* 2011, 32(9): 1793-9.
69. Meral C, Cekmez F, Vurucu S, Tascilar E, Pirgon O, Canpolat FE, Ipcioglu OM, Aydemir G, Aydinoz S. New adipocytokines (vaspin, apelin, visfatin, adiponectin) levels in children treated with valproic acid. *Eur Cytokine Netw* 2011, 22(2): 118-22.
70. Haznedar P, Doğan Ö, Albayrak P, Tunçer GÖ, Teber S, Deda G, & Eminoglu FT. Effects of Levetiracetam and Valproic Acid Treatment on Liver Function Tests, Plasma Free Carnitine and Lipid Peroxidation in Childhood Epilepsies. *Epilepsy research*. 2019, 153: 7-13.
71. Lorigados Pedre L, Gallardo J, Morales Chacón L, Vega García A, Flores-Mendoza M, Neri-Gómez T, & Orozco-Suárez S. Oxidative Stress in Patients with Drug Resistant Partial Complex Seizure. *Behavioral Sciences*, 2018,8(6), 59.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 05.01.2017
OTURUM	: 01
SAAT	: 15:00

17/01/19	<p>Karar: Üniversitemiz Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Hakim ÇELİK'in yürütücüsü olduğu "Çocuk Epilepsi Hastalarında Plazma Apelin Düzeyi ve Oksidatif Hasarla İlişkisinin Araştırılması" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p>Oybirliğiyle karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;">ASLI GİBİDİR Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK Etik Kurul Raportörü</p>
----------	---

EK-2: Orjinallik Raporu



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

Numarası : 155305001
Adı, Soyadı : Vedat AKSU
Anabilim Dalı (Bölümü) : Fizyoloji Anabilim Dalı
Tezin Adı: Çocuk Epilepsi Hastalarında Plazma Apelin Düzeyi ve Oksidatif Hasarla İlişkisinin Araştırılması

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yukarıda başlığı belirtilen yüksek lisans tez çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 43 sayfalık kısmına ilişkin, 21/05/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 13'tür.

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 aşmadığımı 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 almadığımı, etik ihlal tespiti halinde, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 23/05/2019

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı-Soyadı: Vedat AKSU

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 23/05/2019

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Tuba ÖZGÖÇER

İmzası:

EK-3: İntihal Raporu

 Turnitin Orijinallik Raporu

yl tezi son Vedat Aksu tarafından
vedat aksu tez (yüksek lisans) den

21-May-2019 10:32 +03' de işleme
kondu
NUMARA: 1133773617
Kelime Sayısı: 7968

Benzerlik Endeksi %13	Kaynağa göre Benzerlik Internet Sources: %12 Yayımlar: %3 Öğrenci Ödevleri: N/A
---------------------------------	---

kaynaklar:

- 1 3% match (15-Ağu-2015 tarihli internet)
<http://openaccess.inonu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11616/1047/282100.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 2 1% match (20-Ara-2015 tarihli internet)
http://pharmacy.erciyes.edu.tr/ckfinder/userfiles/files/bitirmeler/Eda_T%C3%BCrkben_Tez.pdf
- 3 1% match (09-Haz-2016 tarihli internet)
<http://www.ifnoroloji.org/epilepsi/Epilepsi.htm>
- 4 1% match (25-May-2016 tarihli internet)
<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/otd/article/download/5000178169/5000160568>
- 5 1% match (31-Ağu-2013 tarihli internet)
http://istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_mujgan_gurler.pdf
- 6 < 1% match (11-May-2019 tarihli internet)
<http://openaccess.ogu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11684/1506/10171223.pdf?isAllowed=y&sequence=1>
- 7 < 1% match (09-May-2019 tarihli internet)
<http://blogsaglik.blogspot.com/2013/11/idyopatik-septomatik-ve-kriptojenik.html>
- 8 < 1% match (13-Ara-2018 tarihli internet)
http://www.sporbilim.com/dosyalar/SBK_poster_presentations.pdf
- 9 < 1% match (03-Eyl-2018 tarihli internet)
http://www.anadoluisagligi.com/img/file_1769.pdf
- 10 < 1% match (19-Şub-2019 tarihli internet)
<http://www.eegevde.com/eeg-elektroensefalografi/video-eeg/>
- 11 < 1% match (12-Eki-2012 tarihli internet)
http://gen-biotech.com/pdf/GA4380%2000_LDL%20Direct_4.pdf
- 12 < 1% match (08-Kas-2009 tarihli internet)
<http://www.raybiotech.com/manual/ELISA/ELH-IGFBP3-001.pdf>
- 13 < 1% match (22-Ağu-2015 tarihli internet)
http://alanyadergi.akdeniz.edu.tr/_dinamik/164/682.pdf

EK-4: Tez Veri Giriş Formu

01.07.2019

Ulusal Tez Merkezi | Tez Form Yazdır

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10261693
Yazar Adı / Soyadı	VEDAT AKSU
T.C.Kimlik No	43150979840
Telefon	5064668203
E-Posta	vedataksu73@hotmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	ÇOCUK EPİLEPSİ HASTALARINDA PLAZMA APELİN DÜZEYİ VE OKSİDATİF HASARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI
Tezin Tercümesi	INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA APELIN LEVEL AND OXIDATIVE DAMAGE IN CHILDREN WITH EPILEPSY
Konu	Fizyoloji = Physiology ; Fizyoloji = Physiology
Üniversite	Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Fizyoloji Anabilim Dalı
Bilim Dalı	
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	49
Tez Danışmanları	DR. ÖĞR. ÜYESİ TUBA ÖZGÖÇER
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	Epilepsi, Apelin, Oksidatif stres, 8-OHdG

01.07.2019

İmza:.....
