



**REPUBLIC OF TÜRKİYE
HARRAN UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE EDUCATION**

MASTER THESIS

**INVESTIGATION OF AMINO ACID PROFILE LEVEL BEFORE AND
AFTER TREATMENT IN CHILDREN WITH EPILEPSY**

SAMI HASAN ALI ALI

DEPARTMENT OF MEDICAL BIOCHEMISTRY

**Şanlıurfa
2025**



**REPUBLIC OF TÜRKİYE
HARRAN UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE EDUCATION**

MASTER THESIS

**INVESTIGATION OF AMINO ACID PROFILE LEVEL BEFORE AND
AFTER TREATMENT IN CHILDREN WITH EPILEPSY**

SAMI HASAN ALI ALI

**DEPARTMENT OF MEDICAL BIOCHEMISTRY
Thesis Supervisor: Prof. Dr. NİHAYET BAYRAKTAR**

**Şanlıurfa
2025**

ACKNOWLEDGEMENT

Yüksek lisans eğitimine başladığım ilk günden itibaren bilimsel çalışmalarına Yardım ederek tezin hazırlanmasında emeği geçen gerek bilimsel konularda gerekse manevi anlamda benden yardımını esirgemeyen akademik gelişimimde beni her daim destekleyen kıymetli danışmanım Prof.Dr. Nihayet BAYRAKTAR'a ve Prof.Dr. Mehmet BAYRAKTAR'a çalışmamda emeği geçen, eğitimim boyunca birçok değerli katkı sunan Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR her zaman bana destek olup motivasyonumu arttıran kariyerim boyunca inancıyla bana güç verdi. Çalışmalarımı yapmamda yardımcı olan güler yüzlerini ve samimiyetlerini esirgemeyen Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına, Desteğini her zaman hissettiğim ve koşulda yanımda olan sevgisi ve sabrıyla bana güç veren her yorulduğumda destekleyip kol kanat geren, tüm kalbimle sevdiğim kardeşim Eşime sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ABSTRACT	i
ABSTRACT	ii
INDEX OF FIGURES	iii
INDEX OF TABLES	iv
ABBREVIATIONS	v
1. INTRODUCTION	1
2. PREVIOUS STUDIES	3
2.1. Epilepsi Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Prevalans	5
2.4. Tarihçe	8
2.5. Sınıflama	10
2.6. Epilepsi ve Nöbet	12
2.7. Tedavi	13
2.8. Antiepileptikler	15
2.9. Ketojenik Diyet	16
2.10. Aminoasitler	17
2.11. Esansiyel Amino Asitler	18
3. MATERIALS AND METHODS	22
3.1. Etik kurul İzni	22
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	22
3.3. Çalışma grubunun oluşturulması	23
3.4. Numunelerin hazırlanması	23
3.5. İstatiksel Analiz	24
4. FINDINGS	25
5. DISCUSSION	42
6. CONCLUSION	50
7. RECOMMENDATIONS	51
REFERENCES	52
RESUME	58

ABSTRACT

MASTER THESIS

INVESTIGATION OF AMINO ACID PROFILE LEVEL BEFORE AND AFTER TREATMENT IN CHILDREN WITH EPILEPSY

SAMI HASAN ALI ALI

**HARRAN UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE EDUCATION
DEPARTMENT OF MEDICAL BIOCHEMISTRY**

Thesis Supervisor: Prof. Dr. NİHAYET BAYRAKTAR

Year:2025, Page : 58

Epilepsy is one of the most common serious neurological disorders in childhood. Epidemiological studies over the past few decades have greatly increased available knowledge of the incidence and prognosis of seizures. Serum amino acid (AA) profiles change in epilepsy. It is not yet clear whether this is due to the disease process itself or to other variables such as seizure type, seizure frequency, disease duration, medication, or altered liver function. Therefore, investigation of amino acid levels is important for the diagnosis and follow-up of the disease's treatment. The aim of this study; The aim of this study is to examine the amino acid profile level before and after treatment in pediatric patients with epilepsy and to investigate the potential for use in diagnosis and treatment by comparing it with the healthy control group. In our study, blood samples and blood samples were obtained from 50 patients diagnosed with epilepsy, who applied to Şanlıurfa Harran University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, and were compared with 50 healthy control groups. Amino acid profiles were analyzed by LC-MS/MS method. Statistical analysis of the obtained data was done with SPSS. Average alanine, arginine citrulline, glutamine, glutamic acid, histidine, glycine, leucine, isoleucine, alloisoleucine, lysine methionine, ornithine, phenylalanine, ornithine, proline, serine, valine, alpha amino pimelic acid, serine, argino succinic acid, alpha amino, gamma amino butyric acid, methyl histidine-3 hydroxylysine, hydroxyproline, cysteine homocysteine, ethanolamine, phosphoethanolamine, 5-oh-trp, taurine levels were found to be significantly higher before treatment than after treatment and control group. As a result of the statistical analysis between the groups, it was found statistically significant both between the pre-treatment and post-treatment groups, and between the pre-treatment and control groups. ($p < 0.001$). On the other hand, there was a significant difference only between before and after the treatment in the average aspartic acid level. There was a significant difference only between the pre-treatment and control groups in the mean levels of asparagine, histamine, serotonin, and thiaproline ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in the mean threonine, tyrosine, alpha amino adipic acid, beta alanine, methyl histidine-1 levels ($p > 0.05$). As a result of the study, it was concluded that more studies are needed to understand the role of amino acids in epilepsy.

KEYWORDS: epilepsy, aminoacid, c/mc, metabolic, seizu

ABSTRACT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI AMİNOASİT PROFİL SEVİYESİNİN İNCELENMESİ

SAMI HASAN ALI ALI

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. NİHAYET BAYRAKTAR
Yıl: 2025, Sayfa : 58

Epilepsi, çocukluk çağında en sık görülen ciddi nörolojik bozukluklarından biridir. Son birkaç on yıldaki epidemiyolojik çalışmalar, nöbetlerin insidansı ve prognozuna ilişkin mevcut bilgileri büyük ölçüde artış göstermiştir. Epilepside serum amino asit (AA) profilleri değişir. Bunun hastalık sürecinin kendisinden mi yoksa nöbet tipi, nöbet sıklığı, hastalık süresi, ilaç veya değişmiş karaciğer fonksiyonu gibi diğer değişkenlerden mi kaynaklandığı henüz net değildir. Bu nedenle hastalığın tanısı ve tedavisinin takibi için amino asit seviyelerinin araştırılması önemlidir. Bu çalışmanın amacı; epilepsili çocuk hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası aminoasit profil seviyesini incelemek ve sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslayarak tanı ve tedavide kullanım potansiyelini araştırmaktır. Çalışmamızda Şanlıurfa Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk hastalıkları bölümüne başvuran epilepsi teşhisi konulan 50 hastadan hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası kan örnekleri ve alındı ve 50 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Aminoasit profilleri LC-MS/MS yöntemiyle incelendi. Elde edilen verilerin istatistik analizi SPSS ile yapıldı. Ortalama alanin, arginin sitrulin, glutamin, glutamik asit, histidin, glisin, lösin, izolösin, alloizolösin, lizin metionin, ornitin, fenilalanin, ornitin, prolin, serin, valin, alfa amino pimelik asit, serin, arginino süksinik asit, alfa amino bütirik asit, gama amino bütirik asit, metil histidin-3 hidroksilizin, hidroksiprolin, sistein homosistein, etanolamin, fosfoetanolamin, 5-oh-trp, taurin seviyelerinde tedavi öncesi düzeyi, tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$). Ortama aspartik asit seviyesinde ise sadece tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark görülmüştür. Ortalama asparajin, histamin, serotonin, tiyaprolin seviyelerinde sadece tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmüştür ($p < 0,05$). Ortalama treonin, tirozin, alfa amino adipik asit, beta alanin, metil histidin -1, düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Çalışma sonucunda epilepside aminoasitlerin rolünün anlaşılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: epilepsi, amino asit, Lc/mc, metabolik, nöbet

ŞEKİLLER DİZİNİ

Figure 2.4.	ILAE 2017 Epilepsi Sınıflaması	12
Figure 2.5.	Epilepside Nöbet Tipleri	13
Figure 2.6.	Antiepileptik ilaçlar ve Etkileri	16
Figure 2.7.	Aminoasit yapısı	18
Figure 2.8.	Esansiyel Aminoasitler	19
Figure 2.9.	LC-MC çalışma prensibi	21
Figure 4.1.	Gruplar arasında ortalama histidin düzeyi	27
Figure 4.1.	Gruplar arasında ortalama metionin ve triptofan düzeyi	27
Figure 4.34.	Gruplar arasında amino asit düzeyleri	28
Figure 4.34.	Gruplar arasında ortalama sistin düzeyi	30
Figure 4.34.	Esansiyel olmayan amino asitlerin ortalama düzeyleri	31
Figure 4.34.	Asidik amino asitlerin ortalama değerleri	32
Figure 4.34.	Bazık amino asitlerin ortalama düzeyleri	33
Figure 4.34.	Ortalama kükürt amino asitlerin ortalama değerleri	34
Figure 4.34.	Gruplar arasında ortalama triptofan düzeyi	34
Figure 4.34.	Aromatik amino asitlerin gruplar arasında ortalama değerleri	35
Figure 4.34.	Dallı zincirli amino asitlerin gruplar arasında ortalama düzeyleri	36

ÇİZELGELER DİZİNİ

Table 4.1.	Esansiyel aminoasitler arasındaki tanımlayıcı istatistik değerlendirmesi	25
Table 4.1.	Esansiyel olmayan amino asitlerin istatistiksel analizi	28
Table 4.1.	Asidik Aminoasitlerin istatistiksel analizi	31
Table 4.1.	Bazik amino asitlerin istatistiksel analizi	32
Table 4.1.	Kükürt amino asitlerin istatistiksel analizi	33
Table 4.1.	Azot iyon amino asit istatistiksel analiz	34
Table 4.1.	Aromatik amino asitlerin istatistiksel analizi	34
Table 4.1.	Dallı zincirli amino asitlerin istatistiksel analiz	35
Table 4.1.	Amino asitler arasında tanımlayıcı istatistik	36

ABBREVIATIONS

AA	Amino Asit
AED	Antiepileptik ilaç
ASM'ler	Anti-nöbet ilaçları
ASM'ler	Antinöbet İlaçları
BNDF	Beyin Türevi Nörotrofik Faktör
CECTS	Çocukluk çağı epilepsisi (sentrotemporal dikenler ile
CHEQoL	Epilepsili Çocuklarda Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçümü
cKD	Klasik ketojenik diyet
EEG	Elektroensefalografi
GABAA	γ -aminobütirik asit, tip A
HPA	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
HRQoL	Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Birliği
KD	Ketojenik diyet
KDT	Ketojenik Diyet Terapisi
LC-MS-MS	Tandem kütle spektrometrisi ile Sıvı Kromatografisi
LGIT	Düşük Glisemik İndeks Tedavisi
MAD	Değiştirilmiş Atkins diyeti
MCTKD	Orta zincirli trigliserid ketojenik diyet
PNES	Psikojenik Non-epileptik Nöbetler
PROM'lar	Hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümleri
PWE	Epilepsi Hastaları
QoLCE	Çocukluk Çağı Epilepsisinde Yaşam Kalitesi
RCT	Randomize kontrollü çalışma
RCT	Randomize kontrollü çalışma
TLE	Temporal Lob Epilepsisi
TSSB	Travma Sonrası Stres Bozukluğu

1. INTRODUCTION

Epilepsi, çocukluk çağında en sık görülen ciddi nörolojik bozukluklarından biridir. Son birkaç on yıldaki epidemiyolojik çalışmalar, nöbetlerin insidansı ve prognozuna ilişkin mevcut bilgileri büyük ölçüde artış göstermiştir. Daha yeni epidemiyolojik araştırmalar, popülasyon veya topluluk temelli kohortları kullanmış ve prognozu etkileyen en önemli iki faktör olan etiyolojiye ve spesifik epilepsi sendromlarına dikkat çekmiştir. Mental retardasyon veya serebral palsi gibi ciddi nörolojik anormalliği olan hastalarda epilepsi riski çok yüksektir. Çocukluk çağında başlayan epilepsi hastalarının üçte ikisinden fazlası sonunda remisyona ulaşır. İlaçlarla remisyona girenlerin yaklaşık %70'i ilaçlar kesildiğinde nöbetsiz kalır. Epilepsili hastalarda ölüm oranı artar, ancak çocukluk çağında başlayan epilepside artan ölüm riski öncelikle nörolojik anormallikleri olan veya tedaviye dirençli epilepsisi olan hastalarda görülür (Fan, 2023).

İlaç dirençli epilepsisi olan çocuklarda nöropsikolojik bozukluklar yaygındır. Epilepsi cerrahisinin nöbet özgürlüğü sağlayarak bu bozuklukları hafifletebileceği öne sürülmüştür; ancak, önceki çalışmalardan elde edilen bulgular tutarsızdır. Hastalığın seyri ve cerrahinin işlevsellik üzerindeki etkisini ölçmek için epilepsi cerrahisi geçirmeden önce ve sonra çocuklarda uzun vadeli nöropsikolojik yörüngeleri haritaladık. . Bu düşüşü mümkün olan en kısa sürede durdurmak veya potansiyel olarak ilk etapta gerçekleşmesini önlemek için, Fokal epilepsisi olan çocuklarda tanı konulduktan sonra mümkün olan en erken zamanda epilepsi cerrahisi düşünülmelidir (Eriksson, 2024).

Ketojenik diyet (KD), tıbbi olarak dirençli pediatrik epilepsi için yerleşik bir tedavi yöntemidir. Antikonvülsan mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır. Dirençli epilepsisi olan çocuklarda amino asitlerde oldukça önemli değişiklikler bulunmuştur (Susan, 2021).

Nöbetler, amino asit metabolizması bozuklukları olan çocuklarda yaygın bir durumdur. Bununla birlikte, nöbetler bazı spesifik hastalıklarda çok yaygın olabilir, ancak diğer hastalıklarda nadir olarak görülür. Bu nedenle, amino asit metabolizması bozukluklarında nöbet insidansı değişkendir. Zamanında tanı ve erken tedavi bu bozuklukların prognozunu iyileştirebilir (Jong, 2022).

Bu çalışmada epilepsili çocuk hastaların aminoasit profili düzeylerini tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kıyaslanarak hastalığın tanısında kullanılma potansiyeli

olabilecek aminoasit markırları tespit etmeyi amaçladık

2. PREVIOUS STUDIES

2.1. Epilepsi Tanım

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlere eğilimle karakterize yaygın, kronik bir nörolojik rahatsızlıktır. Epilepsi her yaştan insanda görülür ve Avrupa'da 1000 çocuktan yaklaşık 3,2'sini etkiler. Birçok farklı pediatrik epilepsi sendromu vardır ve bunların arasında sentrotemporal dikenli çocukluk çağı epilepsisi (CECTS) en yaygın olanıdır. 3 Epilepsi, çocuk ve ailesi için önemli zorluklara yol açabilen bir dizi bilişsel, psikiyatrik, sosyal ve dil sorunuyla ilişkilidir. Tipik olarak, nöbetler antiepileptik ilaçlarla tedavi edilir, ancak çocuk genellikle istenmeyen yan etkilere maruz kalabilir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (HRQoL), nöbetlerin ve antiepileptik ilaçların tıbbi, sosyal ve psikolojik komplikasyonları nedeniyle çocukluk çağı epilepsisinde giderek daha önemli bir araştırma odağı haline geliyor. Hasta tarafından bildirilen sonuç ölçüsü (PROM), bir hastanın kendi sağlığı, refahı ve/veya HRQoL'sine ilişkin algısını ölçmek için doldurduğu standart bir ankettir; bakıcıların doldurması için aracı versiyonlar olabilir. Bazı PROM'lar geneldir ve tüm sağlık koşullarında kullanım için tasarlanmıştır ve diğerleri duruma özgüdür. PROM'lar sağlığın tek bir yönüne odaklanabilir veya HRQoL'nin çok yönlü boyutlarını ölçen birkaç alana sahip olabilir. PROM'lar, ulusal sağlık hizmetleri denetimlerinde bir hastanın sağlığını izlemek ve klinik denemeler için tedavi sonuçları hakkında bilgi toplamak gibi klinik uygulamaları bilgilendirmek için yaygın olarak kullanılır (Crudgignton, 2020).

Epilepsi, herhangi bir ani merkezi sinir sistemi hasarı ve nöbet tekrarlarının nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları tarafından provoke edilmeyen, nöbet oluşturmaya kalıcı (yani ısrarcı) yatkınlık ile karakterize kronik bir beyin hastalığıdır. Epilepsi, dünya çapında dağılımla her iki cinsiyeti ve her yaşta etkilemektedir. Epilepsinin prevalansı ve insidansı erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksektir ve bu yaş grubunda inme, nörodejeneratif hastalıklar ve tümörlerin daha yüksek sıklığını yansıtacak şekilde yaşlılarda zirve yapma eğilimindedir. Fokal nöbetler, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde jeneralize nöbetlerden daha yaygındır. Epilepsinin etiyolojisi, etkilenen popülasyonların sosyodemografik özelliklerine ve teşhis çalışmalarının kapsamına göre değişir, ancak yüksek gelirli ülkelerdeki vakaların yaklaşık %50'sinde hala belgelenmiş bir neden mevcut değildir. Epilepsinin genel prognozu, nöbetsizlik ile ölçüldüğünde hastaların çoğunda olumludur. Epilepsi kendi başına düşük bir ölüm riski taşır, ancak insidans ve yaygınlık çalışmaları, çocuklar ve yetişkinler ve idiyopatik ve semptomatik nöbetleri olan kişiler karşılaştırıldığında ölüm oranlarında önemli farklılıklar vardır. Ani

açıklanamayan ölüm, genelleştirilmiş tonik-klonik nöbetleri, gece nöbetleri olan kişilerde sık görülür (Jiaqi, 2023).

2.2. Epidemiyoloji

Epilepsi, dünya çapında en az 50 milyon hastayı etkileyen bir yüktür. Hem yaygın hem de çok nadir biçimleri içeren heterojen bir hastalık grubudur, bu nedenle epidemiyolojik araştırmalarını oldukça zordur. Ayrıca, kendi başına bir epilepsi teşhisi koymak, gelişen bir sınıflandırma sistemi ve bunun yerel alışkanlıklara ve kültüre bağlı olması nedeniyle zordur. Herhangi bir meta-analiz girişimi, farklı merkezlerden ve ülkelerden veri toplarken bu tür önyargıları dikkate almak gerekmektedir. Bağlamsal bir nöbeti kronik epilepsiden ayırt etmek her uzman klinisyenin günlük görevidir, ancak epilepsinin epidemiyolojisinin doğru bir tahminine ulaşmak için de çok önemlidir. Çoğu epileptik sendrom nadir olma eğilimindedir ve bu nedenle, popülasyonlarda epidemiyolojik ölçümün uygulanabilirliği de ele alınmaktadır (Guoxian, 2021).

Epilepsi, dünya çapında her yaştan insanı etkileyen en yaygın ciddi kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Tekrarlayan nöbetlerle karakterizedir. Kuşkusuz, epilepsili kişiler (PWE) uygun tedaviye erişemeyebilir. Birçok çalışma epilepsinin moleküler mekanizmalarını ve klinik yönlerini incelemiştir; yine de bazı özel bölgelerde tedavi açığı bulunmaktadır. Tropik bölgelerde, belirli coğrafi ve ekolojik koşullar ve tıbbi kaynakların eksikliği PWE için teşhisin ihmal edilmesine veya gecikmesine neden olmaktadır. Burada, tropik bölgelerdeki epilepsinin epidemiyolojisini özetledik ve hastalık yükünü ve mevcut sorunları tartıştık, ihtiyacı olan hastalar için tıbbi bir ortam sunmayı ve tropikal ülkelerdeki epileptik hastalık yükünü azaltmanın önemini vurgulamayı amaçladık (Pauline, 2019).

Zihinsel engelli kişilerde epilepsinin yönetimi terapötik bir zorluk olmaya devam etmektedir ve tanı zorlukları ve sık görülen ilaç direnci gibi ek sorunları hesaba katmalıdır. Genomik teknolojilerdeki ilerlemeler epilepsiye ilişkin anlayışımızı iyileştirdi ve hastalığın gelişiminde rol oynayan temel moleküler mekanizmalar üzerinde etkili olan hastalara özel tedaviler geliştirme olasılığını artırdı. Geleneksel antiepileptik ilaçlara (ASM'ler) ek olarak, ketojenik diyet, hormon tedavisi ve epilepsi cerrahisi, özellikle ilaç direnci vakalarında önemli bir rol oynar. Bu inceleme, epilepsili çocuk ve ergenlerde bilişi etkileyen ana faktörlere ve zihinsel engellilikle ilişkili epilepsiler için mevcut olan ana terapötik seçeneklere ilişkin kapsamlı bir genel bakış sağlamayı amaçlamaktadır (Guoxian, 2021).

2.3. Prevalans

Türkiye'de 0-16 yaş arası çocuklarda epilepsi prevalansını belirlemek amacıyla yapılan bir araştırmada araştırma evrenini Türkiye'de yaşayan 24.773.569 çocuk oluşturmuştur. Literatürde çocukluk çağı epilepsi prevalansının %0,001 ile %1 arasında bildirilmesi nedeniyle örneklem büyüklüğü 0,05 hata tip I ve 0,10 hata tip 2 (güç 0,90) ile 48.260, etki büyüklüğü 2 olarak belirlenmiştir. küme örnekleme yöntemi ile il, ilçe, ilçe ve köylerden örneklem seçilmiş ve 46.813 (%97) çocuğa ulaşılmıştır. Çalışma anketi, bireysel bilgi soruları ve şüpheli epilepsi vakalarının seçimi ve fizik muayene sonuçları için sorular içeren bölümler içeriyordu. Epilepsi sınıflandırması, Uluslararası Epilepsiye Karşı Lig (ILAE) sınıflandırmasına göre tasarlanmıştır. Epilepsi prevalansı %0,8 olarak saptanmış; Epilepsili olguların %55,2'si jeneralize, %39'u parsiyel ve %5,8'i tanımlanamayan olarak gruplandı. Yaş, ikamet yeri, doğum yolu, doğum yeri ve sosyal ve ekonomik durumun epilepsi gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Erkek cinsiyet, preterm ve postterm doğum epilepsi gelişme riskini artırdığı tespit edilmiştir. Epilepsinin erken tanı ve tedavisi kadar sağlık çalışanlarının ve ailelerin eğitimi de çok önemli olduğu ortaya çıkmıştır (Operto, 2023).

Bu retrospektif kohort çalışmasında, Ocak 2004-Aralık 2009 tarihleri arasında üçüncü basamak bir pediatrik nöroloji polikliniğinde izlenen epilepsili çocuklarda nöbet tiplerinin ve epileptik sendromların dağılımının değerlendirilmesi amaçlandı ve değerlendirildi. Tanı ve sınıflandırma için International League Against Epilepsy kriterleri (1981 ve 1989) kullanıldı. Parsiyel nöbetlerin oranı (%56,5), jeneralize nöbetlerin oranından (%43,5) daha yüksekti. Kısmi nöbetler geç çocukluk döneminde daha yaygındı ($P<.001$). Lokalizasyonla ilişkili epilepsiler (%53,3) jeneralize epilepsilerden (%37,1) daha sık olduğu bulundu. Genelleştirilmiş epilepsiler yaşamın ilk yılında daha sık görülürken, lokalizasyonla ilişkili epilepsiler daha sonraki yaşlarda daha yaygındı ($P<.001$). Çoğunluğunda (%47,1) semptomatik bir etiyoloji olduğu fark edildi. Perinatal hasarlara atfedilen semptomatik etiyolojilerin artan sıklığı, çocukluk döneminde inatçı epilepsilerin gelişmekte olan ülkeler için önemli bir sağlık sorunu olduğunu düşündürmüştür (Zahra, 2023).

Epilepsi, çocukluk çağının ciddi bir kronik beyin bozukluğudur. Kars il merkezinde yaşayan 6-14 yaş arası 1625 ilkokul öğrencisinde kesitsel bir yaygınlık çalışması yaparak çocukluk çağı epilepsisi yaygınlığını belirlendiği ve bazı risk faktörlerinin epilepsi için önemini belirlendiği bir çalışmanın sonucunda yirmi

iki çocuğa epileptik teşhisi kondu. Aktif epilepsinin erkeklerde nokta prevalansı 4.9/1000 ve kadınlarda 12.4/1000 olup toplamda 8.6/1000 bulundu . Erkeklerde kümülatif prevalans 11.0/1000 ve kadınlarda 16.1/1000 olup toplam 13.5/1000' bulunmuşrue. Febril konvülsiyonlar, ailede epilepsi öyküsü, gebelik sırasında ciddi anne hastalığı, kafa travması öyküsü, antenatal/postnatal sorunlar ve neonatal sarılık öyküsü epilepsi gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu tespit edildi (Bezawit, 2024).

Genelleşmiş epilepsi dünya çapında 24 milyon kişiyi etkiliyor; vakaların en az %25'i tıbbi olarak dirençli kalıyor. Beyin boyunca yaygın bağlantıları olan talamus, genelleşmiş epilepside kritik bir rol oynar. Talamik nöronların içsel özellikleri ve nucleus retikularis thalami'deki nöron popülasyonları ile talamokortikal röle çekirdekleri arasındaki sinaptik bağlantılar, beyin durumlarını etkileyen farklı ateşleme kalıpları oluşturmaya yardımcı olur. Özellikle, talamik nöronlarda tonik ateşlemeden son derece senkronize patlama ateşleme moduna geçişler, hızla genelleşen ve değişmiş farkındalık ve bilinç kaybına neden olan nöbetlere neden olabilir. Burada, talamik aktivitenin nasıl düzenlendiğine dair anlayışımızdaki en son gelişmeleri gözden geçiriyoruz ve genelleşmiş epilepsi sendromlarının mekanizmalarına dair anlayışımızdaki boşlukları tartışıyoruz. Genelleşmiş epilepsi sendromlarında talamusun rolünü açıklamak, talamik modülasyon ve diyet tedavisi ile farmako-dirençli genelleşmiş epilepsiyi daha iyi tedavi etmek için yeni fırsatlara yol açabilir (Pauline, 2019).

Stres, insan hastalıklarına önemli bir katkıda bulunan faktör olarak tanımlanmıştır ve epileptogeneizde önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır. Epilepsili bireylerin önemli bir kısmında, stresli olaylara karşı duyarlılık, dinamik semptomatik yüke, özellikle nöbet oluşumu ve sıklığına ve psikiyatrik komorbiditelerin [anksiyete, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) varlığına ve şiddetine katkıda bulunur. Burada, stres ve epilepsi arasındaki bu karmaşık ilişkiyi klinik verileri kullanarak gözden geçiriyoruz ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen disfonksiyonu, limbik sistem yapıları içindeki değişmiş nöroplastisite ve epilepsi ile stresi birbirine bağlayan beyinden türetilen nörotrofik faktör (BNDF) gibi nörokimyasal yollardaki değişiklikler dahil olmak üzere temel nörobiyolojik mekanizmaları vurguluyoruz. Nöbet kontrolünü ve önlenmesini optimize etmeye yardımcı olan stresin güncel klinik yönetim yaklaşımlarını ve epilepsiyle ilişkili psikiyatrik komorbiditeleri tartışıyoruz. Stres ve epilepsinin çeşitli ortak mekanizmalarının, epileptogenezi azaltmayı amaçlayan hastalık değiştirici terapiler de dahil olmak üzere yeni semptomatik ve önleyici tedavilerin geliştirilmesi

için birden fazla yol sunduğunu ileri sürüyoruz. Bu, genetikten sistem biyolojisine, klinik gözlemlerden temel mekanik içgörülere kadar birden fazla ölçekte veriyi entegre etmek için klinisyenler ve temel bilim insanları arasında yakın iş birlikleri gerektirecektir. Gelecekte, makine öğrenimi yaklaşımlarındaki ve nöromodülasyon stratejilerindeki ilerlemeler, stresle ilişkili epileptogenezi yönetmek ve nihayetinde tedavi etmek için kişiselleştirilmiş ve hedefli müdahalelere olanak tanıyacaktır (Prem, 2025).

Travmatik beyin hasarı, status epileptikus veya inme gibi akut beyin hasarları, genellikle ilaç tedavisine dirençli olan temporal lob epilepsisi (TLE) de dahil olmak üzere epilepsi gelişimi için yaygın etiyolojiler olarak bilinmektedir. Bir beyin hasarının epilepsiye neden olabileceği mekanizmalar tam olarak net değildir. Aşırı glutamaterjik aktivitenin başlangıçtaki patolojik ve patofizyolojik hasarda önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. Bu ilk hasarı, nöbet aktivitesinin olmadığı, ancak epilepsinin ifadesiyle sonuçlanan önemli beyin bölgelerinde bir dizi patofizyolojik ve yapısal değişikliğin meydana geldiği gizli bir dönem izlendiği bilinir. Akut hakaretten kurtulan etkilenmiş/yaralanmış nöronların iyi korunmuş nöronlarla birlikte aşamalı olarak aşırı uyarılabilir, epileptik nöronal ağlar oluşturması süreci epileptogenez olarak adlandırılır. Epileptogenez mekanizmalarını anlamak, bir beyin hasarından sonra epilepsi tezahürünü önleyecek veya ciddiyetini azaltacak terapötik müdahalelerin geliştirilmesi gereklidir. En çok duygusal davranıştaki merkezi rolüyle tanınan bir temporal lob yapısı olan amigdala, epileptogenez ve epilepside de önemlidir (Dhanisha, 2023).

Nöbetlerle karakterize yaygın bir kronik nörolojik bozukluk grubu olan epilepsi, dünya çapında 50 milyondan fazla insanı etkiler. Aslında, genel popülasyonda yıllık yeni başlangıçlı epilepsi insidansının 100.000'de 80'den fazla olduğu ve çoğunlukla çocuklarda ve yaşlılarda meydana geldiği tahmin edilir. Epilepsi, tek bir spesifik hastalık, hatta tek bir sendrom değil, daha ziyade herhangi bir sayıda düzensiz beyin fonksiyonundan kaynaklanan geniş bir semptom kompleksidir. Epilepsi tarihi, dini deneyimler ve hatta şeytani ele geçirme ile ilişkilendirildiği bir zamana kadar uzanır; Babil Dönemi'ne (MÖ718-612) ait ders kitapları epilepsinin doğaüstü doğasını vurgularken, Antik Yunan'da Hipokrat bunu 'Kutsal Hastalık' olarak tanımlamıştır. Modern epilepsi anlayışımız, nöbetlerle ilişkili nörolojik bir bozukluk olarak ancak 19. yüzyılın ortalarında John Hughlings-Jackson'ın araştırmasıyla başlamıştır. Epilepsilerin, epileptik sendromların ve ilgili nöbet bozukluklarının sınıflandırılması, Uluslararası Epilepsiye Karşı Lig (ILAE) tarafından tanımlandığı gibi ilk olarak 1981'de ve daha sonra 1989'da ortaya çıktı. O

zamandan beri aynı kuruluş tarafından daha yeni sınıflandırmalar önerildi; ancak bunlar hala oldukça tartışmalıdır ve henüz dünya çapında kabul edilmemiştir. Farmakolojik ve nörofizyolojik yönler de dahil olmak üzere epilepsinin patofizyolojisi bir şekilde incelenmiştir. Epileptojenite, anormal senkronizasyon geliştiren anormal nöronal ağların yanı sıra depolarizasyon ve hiperpolarizasyon olaylarından kaynaklanan anormal hücrel uyarılabirlik tarafından indüklenir. Bu olaylar, yokluk epilepsisinin GAERS sıçan modeli gibi mutant epileptojenik hayvanlar kullanılarak incelenebilir. Son 15 yılda epilepsi tedavisi için pek çok yeni ilaç geliştirildi, böylece epileptologlar ve hastaları için çok çeşitli seçenekler sundu. Bununla birlikte, kronik epilepsi yükünden muzdarip hastaların terapötik yönetimini iyileştirmek için bu ilaçların daha iyi anlaşılması önemlidir (Aroniadou, 2008).

2.4. Tarihçe

Epilepsinin doğal geçmişi hakkında daha iyi bilgi, altta yatan nörobiyolojiyi anlamak, tedavi stratejilerini değerlendirmek ve sağlık hizmeti kaynaklarını planlamak için önemlidir. Geleneksel karamsar görüş, modern toplum temelli prospektif çalışmaların sonuçlarıyla ortadan kalktı ve yeni teşhis konulan hastaların %60'ından fazlasının tedavi sonrasında remisyona gireceğini görüldü. Son sonuç çalışmaları, iki antiepileptik ilacın başarısızlığından sonra tıbbi inatçılığın tahmin edilebileceğini göstermiştir. Kötü prognostik faktörler arasında yüksek başlangıç nöbet yoğunluğu, semptomatik etioloji ve tümü erken dönemde tanımlanabilen yapısal serebral anormalliklerin varlığı bulunmaktadır. Remisyona giren hastaların birçoğu, antiepileptik ilaç tedavisi kesildikten sonra nöbetsiz kalacaktır, bu da altta yatan nöbet oluşturan faktörün düzeldiğini göstermiştir. Bu hastalardan bazılarının 'kendiliğinden' remisyona girip girmediği tartışmalıdır çünkü epilepsi için 100 yılı aşkın süredir kullanılan etkili farmakoterapi ile tedavi edilmemiş epilepsinin doğal seyri büyük ölçüde belli değildir. Çoğunlukla antiepileptik ilaç tedavisinin kolayca bulunamadığı kaynak fakiri ülkelerden kaynaklanan dolaylı kanıtlar, vakaların %30'una kadar spontan remisyonun meydana gelebilir. Bu tamamlayıcı kaynaklardan elde edilen gözlemler, popülasyon düzeyinde, yeni teşhis edilen epilepsinin prognozunun genel olarak üç gruba ayrılabilirliğini düşündürmektedir: tedavisiz remisyon, sadece tedavi ile remisyon ve tedaviye rağmen devam eden nöbetler. Prognostik faktörlerin anlaşılması geliştikçe, etkili tedavilerin daha rasyonel ve hedefe yönelik bir şekilde kullanılabilmesi için 'prognostik gruba özel' bir yönetim yaklaşımının potansiyeli araştırılması önemlidir (Maria, 2024).

Antik çağda ve özellikle Antik Yunan ve Roma döneminde bir hastalık ve

semptom olarak epilepsinin ayırt edici özelliklerini vurgulanmaktadır. PubMed'deki mevcut literatürün gözden geçirilmesiyle birlikte metinlerin, tıbbi kitapların ve raporların kapsamlı bir incelenmiştir. Epilepsi ile ilgili gözlemler, yaklaşık M.Ö. Başlangıçta ilahi bir hastalık veya şeytani bir mülkiyet olarak kabul edilen epilepsi, ilahi kökenine ilk kez itiraz eden Tıbbın Babası Hipokrat tarafından mitolojiden ayrılmıştır. Hipokrat sonrası erken dönemde hekimler, epileptik konvülsiyonların mekanizmalarıyla ilgili önemli bir katkısı olmamıştır, ancak esas olarak nozoloji ve semptomların sistemleştirilmesi alanında katkıda bulunulmuştur (Eleni, 2023).

Hem gerçek hem de hayali davranış değişiklikleri, antik çağlardan beri epilepsi çevresinde belirgin olmuştur. Bir lanet olarak epilepsi efsanesi modern kültürlerde büyük ölçüde ortadan kalktı, ancak hastalık birçok hasta için sosyal bir damga olmuştur. Antik Roma'da epilepsili insanlardan bulaşma korkusuyla uzaklaşmıştır, Orta Çağ'da cadı olarak avlandılar ve yüzyılımızın ilk yarısında sapkınlar olarak etiketlendiler ve öjenist tıp doktorları tarafından evlilikleri ve üremeleri engellenmiştir. Din değiştirme deneyimleri, nöbet sıklığındaki değişikliklerle zamansal bir ilişki içinde ortaya koymuştur. Birçok dini lider epilepsi hastası olabilir. Bununla birlikte, dini duygulardaki değişiklikler epilepsi hastalarının özelliği değildir. 19. yüzyılın sonlarından beri tanınan postiktal psikoz, mani ve psikozun mekanizmasıyla ilgili teorileri oluşturmuştur. Epilepsideki davranış değişikliklerinin patofizyolojisini anlamak, diğer hastalıkların psikopatolojisine ilişkin fikir oluşturur (Jeni, 2021).

Epilepsi, nöbetlerin tekrarlaması ile karakterize edilen bir hastalıktır. Genel olarak prognoz, tedavi ile nöbetsiz duruma gelme olasılığını ifade eder ve tedavi edilmeyen durumun doğal seyri hakkında bilgi azdır. Genellikle, epilepsi oldukça iyi huylu bir durumdur. Çoğu epilepsi, tam nöbet kontrolü ve sonunda AED'lerin kesilmesi için iyi bir prognoza sahiptir, ancak epilepsi sendromlarının farklı sonuçları ve tedaviye yanıtları mevcuttur. Prognostik faktörler arasında etiyoloji, EEG anormallikleri, nöbet tipi ve tedavi başlamadan önce yaşanan nöbet sayısı ve ilaçların zayıf erken etkileri vardır. Tedaviye erken yanıt, uzun vadeli prognozun önemli bir pozitif belirleyicisiyken, tanı anında yüksek sayıda nöbet öyküsü, zihinsel yetersizlik ve semptomatik etiyoloji negatif belirleyiciler olarak bilinir. Epileptojenik sürecin statik olmadığını düşündüren farklı prognostik modeller tanımlanabilir. Epilepsi beklenenden daha fazla erken ölüm riski taşır. Etiyoloji, erken ölüm için en önemli tek risk faktörü taşımaktadır (Truls, 2025).

Uluslararası Epilepsiye Karşı Birlik1, konvülsif status epileptikus (CSE) 30

dakika süren bir konvülsiyon veya konvülsiyonlar arasında bilincin düzelmediği 30 dakikalık bir süre boyunca tekrarlayan konvülsiyonlar olarak tanımlar. CSE'nin nörolojik sekellerini ve klinik prognozunu anlamaya yönelik çok fazla araştırma yapılmış olsa da, 2–6 çocukluk çağında CSE'nin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQL) üzerine çok az araştırma vardır (Harden 2021). Bir çalışma, küme ve uzun süreli nöbetler için rektal diazepam kullanımının daha iyi yaşam kalitesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir.⁷ Çocukluk çağında epilepsi ve CSE geçiren yetişkinler üzerinde yapılan popülasyona dayalı çalışmalar, CSE geçirmemiş olanlara kıyasla eğitim düzeyi, istihdam durumu ve gelirle hiçbir ilişki göstermemiştir.^{3,8} Bu çalışmalar HRQL'nin sosyal işlevsellik yönüne ışık tutmaktadır. Değerlendirmeleri, 4alandan oluşan HRQL'nin merkezinde yer alan çok boyutluluğu kapsayacak şekilde genişletmek önemlidir: hastalık durumu/fiziksel semptomlar, işlevsel durum (Ferro, 2014).

'Aşırı test'in potansiyel yan etkilerinin yanı sıra sınırlı ekonomik kaynakların tanınması, yeni tıp teknolojisinin 'kanıta dayalı' değerlendirmesine olan ilginin armasını sağlamıştır (Samia, 2019). Kanıt sınıflandırması için titiz standartları karşılayan epilepsi teşhis ve prognostik çalışmalarında belirgin bir eksiklik olduğundan, bu durum, giderek ileri görüntüleme ve elektrofizyolojiye bağımlı hale gelen epilepsinin değerlendirilmesi ve tedavisi için özel bir sorun oluşturmaktaydı. Yüksek kaliteli verilerin eksikliği, birçok görüntüleme çalışmasındaki temel zayıflıkları yansıtır, ancak aynı zamanda epilepsi ile ilgili oldukları için kanıt sınıflandırma şemalarının altında yatan varsayımlardaki sınırlamaları ve hızla gelişen teknolojilerle ilgili yeterince güçlü çalışmalar yürütmenin pratikliklerini gösterir (Gaillard, 2011).

Özellikle çocuklarda ve ergenlerde psikojenik nonpileptik nöbetlerin (PNES) yetersiz teşhis edildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Bu tür olayların teşhisi, epilepsisi olan hastalarda daha da zordur, bu da tanı ve tedavinin gecikmesine ve sonuç olarak iyatrojenik komplikasyonlara neden olur (Vincentiis, 2006).

2.5. Sınıflama

Epilepsinin etiyolojisi, klinik seyrin ve prognozun ana belirleyicisidir, ancak mevcut epilepsi sınıflandırmaları etiyolojiyi ayrıntılı olarak belli değildir, epilepsi etiyolojilerinin bir sınıflandırması (veritabanı) önerilmiştir. Bu şemada, epilepsinin etiyolojisi dört kategoriye ayrılır: idiyopatik, semptomatik, provoke ve kriptojenik. Bunlar tanımlanır ve alt kategoriler önerilir (Sepideh, 2016).

Nöbetler ve epilepsi için sınıflandırmalar daha önce 1981(ILAE, 1981), 1985 (ILAE,1985) ve 1989'da (ILAE, 1989) yapılmıştı. Nöbet ve epilepsi sınıflandırmalarının olması klinisyenler ve bakım ekipleri, hastalar ve aileleri ve araştırmacılar için son derece kritiktir. Hasta açısından, isimlendirilebilir bir tanı/etyoloji sağlar . Klinisyenler ve hasta bakım ekibi için bu sınıflandırmalar iletişimi geliştirir. Araştırma açısından bakıldığında, bu sınıflandırmalara sahip olmak, ilaç veya cerrahi tedavilerin, yanıtların ve farklı nöbet ve epilepsi türleri için tipik klinik seyirlerin araştırılmasına olanak sağlar (Falco, 2018).

Epilepsideki psikiyatrik bozuklukların sınıflandırılması, 19. yüzyıldaki ilk girişimlerden bu yana önemli ölçüde gelişmiştir. ILAE Epilepsi Psikobiyolojisi Komisyonu'nun (şimdi Nöropsikiyatrik Yönler Komisyonu) özel bir alt komisyonu bu sınıflandırmayı geliştirmiştir (Nathan, 2021).

Pratisyen klinisyene göre, epilepsi sınıflandırması, düşüncedeki değişikliklerle ilgili ve dinamik, ancak sağlam ve dünyanın tüm bölgelerine çevrilebilir olmalıdır. Birincil amacı hastaların teşhisidir, ancak aynı zamanda epilepsi araştırmaları, antiepileptik tedavilerin geliştirilmesi ve dünya çapında iletişim için de kritiktir. Yeni sınıflandırma, 2013 yılında kamuoyu görüşüne sunulan ve uluslararası epilepsi topluluğundan birkaç tur istişare yoluyla alınan kapsamlı geri bildirimleri içerecek şekilde revize edilen bir taslak belgeden kaynaklanmaktadır. Yeni 2017 ILAE Nöbet Sınıflandırması tarafından tanımlandığı gibi hastanın epileptik nöbetler geçirdiğini varsaydığı nöbet tipinden başlayarak üç seviye sunar. Nöbet tipinin teşhisinden sonra bir sonraki adım, fokal epilepsi, jeneralize epilepsi, kombine jeneralize ve fokal epilepsi ve ayrıca bilinmeyen bir epilepsi grubu içeren epilepsi tipinin teşhisidir. Üçüncü seviye, belirli bir sendromik tanının yapılabileceği epilepsi sendromudur. Yeni sınıflandırma, etiyolojiyi her aşamaya dahil eder ve etiyolojiyi teşhisin her adımında dikkate alma ihtiyacını vurgular, çünkü genellikle önemli tedavi sonuçları taşır. Etiyoloji, potansiyel terapötik sonuçları nedeniyle seçilen altı alt gruba ayrılmıştır. Gelişimsel ve epileptik ensefalopati gibi yeni terminoloji tanıtıldı. İyi huylu terimi, uygun olduğu yerde kullanılmak üzere kendi kendini sınırlayan ve farmakolojik yanıt veren terimleriyle değiştirilmiştir. Bu yeni çerçevenin 21. yüzyılda epilepsi bakımını ve araştırmasını geliştirmeye yardımcı olacağı düşünülmektedir (Aristea, 2021).

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version ¹

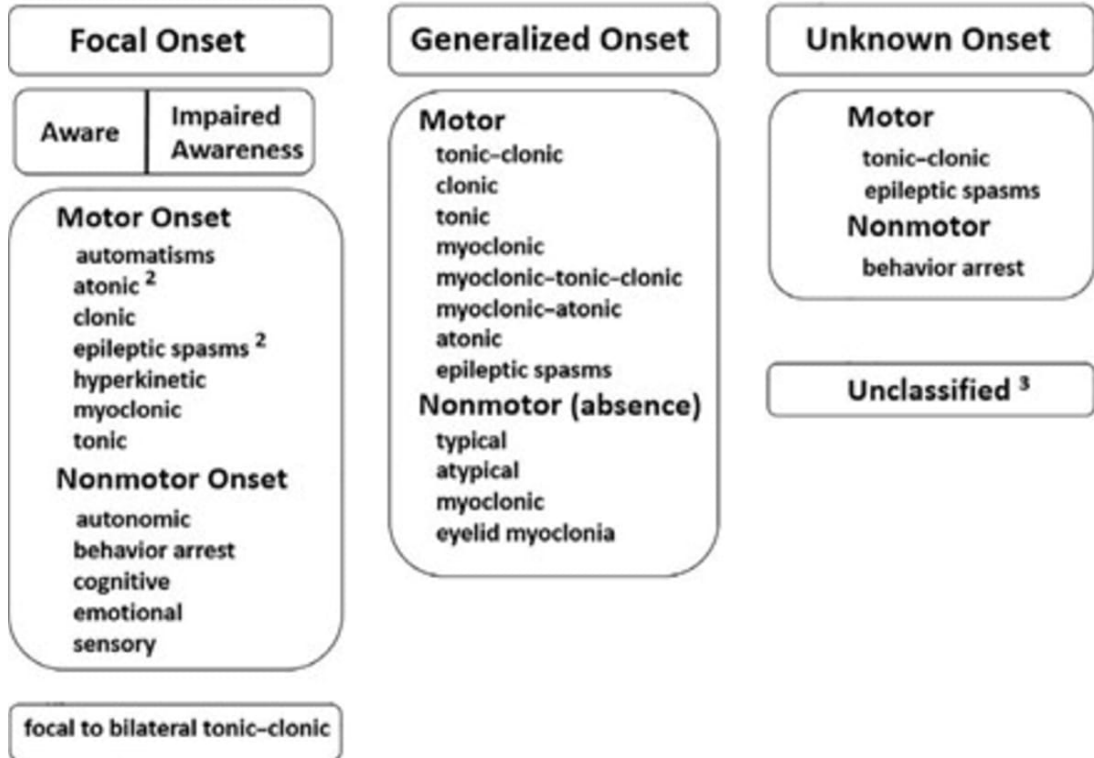


Figure 2.4. ILAE 2017 Epilepsi Sınıflaması

2.6. Epilepsi ve Nöbet

Altmış yıl önce, epilepsinin klinik nörofizyolojisi, o zamanlar hücreselelektrofizyolojide yapılan büyük ilerlemelerle ele alınabilecek sorular ortaya koyan aşamaya gelmişti. Bununla birlikte, epileptik deşarjların mekanizmalarını anlamada ciddi bir ivme oluşturmak yaklaşık 25-30 yılı aldı. Son 2-3 yılda farmakoloji ve moleküler biyolojideki gelişmeler, genel olarak sinir sistemi ve özel olarak epileptik beyin hakkındaki bilgilerimizin derinliğini ve karmaşıklığını önemli ölçüde artırdı. Beyni anlamamızdaki en büyük ilerlemelerden biri, yetişkindeki plastisitesidir - yani yapısını ve işlevini değiştirebilme yeteneğidir. Mevcut durum, çoğu kronik epileptik odak için, nöronların, nöronal ağların ve gliaların hem yapısında hem de işlevinde normal beyin dokusundan çok sayıda farklılığın tanımlanmasının mümkün kılınmaktadır (Wolfgang, 2022).

Nöbet tahmin cihazlarının uygunluğu, performans gereklilikleri ve uygulanmasına ilişkin hasta görüşleri şu ana kadar standart bir biçimde değerlendirilmemiştir. Hem uyarı hem de kapalı döngü müdahaleler için nöbet tahmini yöntemlerinin geliştirilmesine ilgi artmıştır. Tahminin yüksek duyarlılığı, özgüllükten daha önemlidir. Kısa tahmin süresi pencereleri tercih edilir, ancak nöbet

eğilimli dönemlerin belirtilmesi de değerli kabul edilir. Bununla birlikte, yalnızca birkaç hasta, uzun süreli olarak sinyal alımı için EEG elektrotları takmaya isteklidir. Bu veriler, nöbet tahmininin kontrolsüz epilepsisi olan hastalar için yüksek ilgi oluşturduğunu gösterir. Bununla birlikte, hastaların gereksinimlerini karşılamak için şu anda mevcut tahmin algoritmalarının performansındaki iyileştirmeler ve EEG kaydındaki teknik iyileştirmeler önem arz eder (Jong, 2022).

Bir epileptik nöbet, beyindeki anormal aşırı veya senkronize nöronal aktiviteye bağlı olarak belirti ve/veya semptomların geçici olarak ortaya çıkmasıdır. Epilepsi, epileptik nöbetler oluşturmak için kalıcı bir yatkınlık ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ile karakterize edilen bir beyin bozukluğudur. Epilepsinin tanımı, en az bir epileptik nöbetin gerçekleşmesini gerektirir (Vincenzo, 2020).

Epileptik nöbetler çeşitli semptomlarla karakterizedir. Tipik semiyolojileri, epilepsi sendromlarını sınıflandırmak için uzun süre ana araç oldu. Epileptik nöbetlerin belirti ve semptomları şu alanları içerir: duyuşal küre, bilinç, motor ve otonomik küreler. Nöbetlerin çoğu birden fazla küre içerir, ancak örneğin aura (duyuşal alan) veya diyalektik nöbetler (bilinç) gibi bazıları yalnızca bir küre içerir. Bir nöbetin baskın klinik özellikleri, nöbet sınıflandırmasını oluşturur (Timo, 2024).

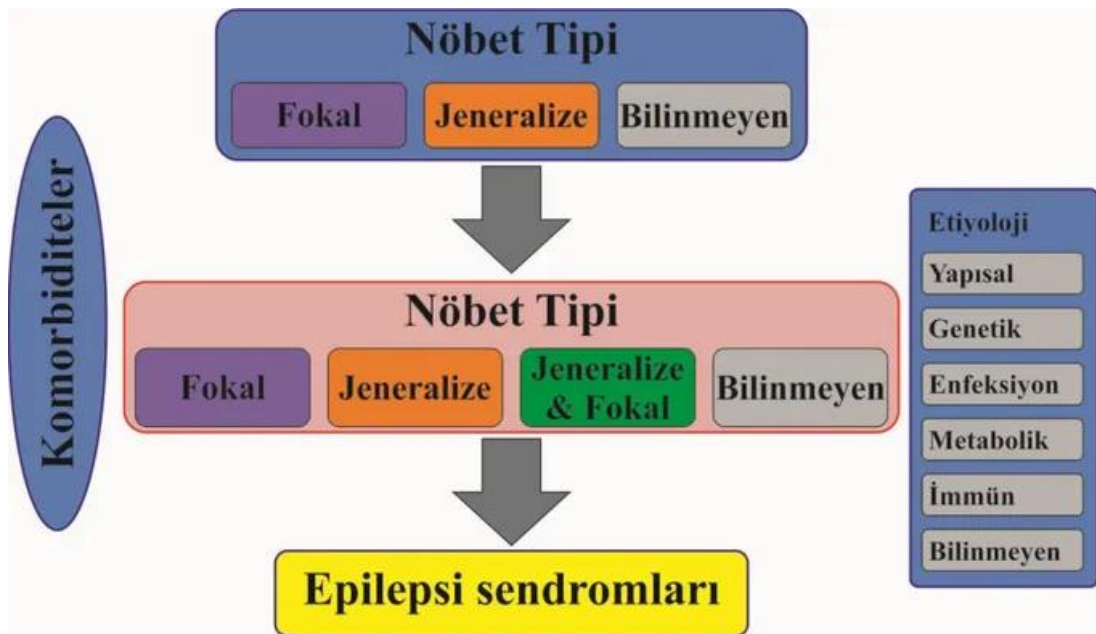


Figure 2.5. Epilepside Nöbet Tipleri

2.7. Tedavi

Epilepsi tedavisinin amacı, tam bir nöbet özgürlüğü sağlamaktır. Bunun yanında , tüm hastaların yaklaşık %30-40'ını etkileyen çok sayıda yan etki ve antiepileptik ilaçlara (AED'ler) karşı nöbet direnci, günümüz epileptolojisinde karşılanmamış temel sorunlardandır. Bu nedenle, epilepsiyi tedavi etmek için yeni yaklaşımlara oldukça gereklidir (Thomas, 2021).

Video-EEG izleme ünitelerine başvuran hastaların %20-40'ında epileptik olmayan nöbetler olduğundan, farmakolojik dirençle karşılaşma şüphesinde, epilepsi tanısının yeniden değerlendirilmesi ve psikojenik epileptik olmayan nöbetlerin dışlanması önemlidir. Etiyolojik veya sendromik bir teşhis yapılmalı ve daha önce kullanılmış ilaç denemelerinin uygunluğu ve etkinliği araştırılmalıdır (Nathan, 2022).

Tek bir nöbetin ortaya çıkması her zaman antiepileptik ilaçların başlatılmasını gerekli kılmaz. Tekrarlayan nöbet riski kullanımlarını yönlendirmelidir. Yetişkinlerde, nüks için anahtar risk faktörleri, 24 saatten daha uzun aralıklarla ortaya çıkan iki provoke edilmemiş nöbet, elektroensefalografide epileptiform anormallikler, anormal beyin görüntüleme, gece nöbetleri veya nöbetlerle ilişkili bir epileptik sendromdur. Çocuklarda anahtar risk faktörleri anormal elektroensefalografi sonuçları, nöbetlerle ilişkili epileptik sendrom, şiddetli kafa travması ve beyin felcidir. Antiepileptik ilaçların yan etki riski oldukça fazladır ve potansiyel bilişsel ve davranışsal etkileri barındırır. Risk faktörlerinin yokluğunda ve birçok hastada nöbet tekrarlamadığı için, hekimler antiepileptik ilaç kullanımını ikinci bir nöbet oluşana kadar ertelemelidir. Tedaviyi ikinci bir nöbete kadar ertelemek bir ila iki yıllık remisyon oranlarını etkilemez. Tedavi monoterapi ile başlamalıdır. Uygun ilaç seçimi nöbet tipine göre değişmektedir. İlaç seviyelerinin rutin olarak izlenmesi, yan etkilerde azalma veya etkinlikte iyileşme ile ilişkili değildir ve önerilmemektedir. Hastalar iki ila beş yıldır nöbetsiz olduğunda, antiepileptik ilaçların kesilebilir. Bu ajanlarla kontrol altına alınamayan nöbetleri olan hastalar için alternatif tedaviler arasında nöbet odağının cerrahi olarak çıkarılması, ketojenik diyetler, vagus siniri uyarıcıları ve implante edilebilir beyin nörostimülatörleri yer almaktadır. Son üç ay içinde yeni bir nöbet geçirmiş olan veya nöbetleri iyi kontrol edilemeyen hastalar, araba kullanmaktan ve bazı yüksek riskli fiziksel aktivitelerden uzak durmalıdır (Wolfgang, 2020).

Epilepsi, semptomları çoğu hastada bir veya daha fazla antiepileptik ilaçla başarıyla tedavi edilebilen ciddi, potansiyel olarak yaşamı kısaltan bir beyin bozukluğudur. Yeni başlangıçlı epilepsisi olan her üç yetişkinden yaklaşık ikisi, bu ilaçlarla veya bu ilaçlar dışında kalıcı nöbet remisyonu elde edecek, ancak yaklaşık

yarısı hafif ila orta derecede şiddetli yan etkiler yaşamaktadır. Epilepsili hastalarda, özellikle nöbetleri mevcut ilaçlarla (ilaca dirençli epilepsi) tam olarak kontrol altına alınamayan %20-30'luk kesimde, ölüm riski, ayrıca psikiyatrik ve somatik komorbiditeler ve antiepileptik ilaçların yan etkileri önemli ölçüde artış göstermiştir. Daha yeni ilaçlar daha fazla tedavi seçeneği getirmiştir ve levetirasetam gibi bazıları eski ilaçlara göre daha az ilaç etkileşimine ve daha az aşırı duyarlılık yapar Bununla birlikte, ilaca dirençli epilepsi prevalansını azaltmazlar veya travmatik beyin hasarı olanlar gibi yüksek risk altındaki hastalarda epilepsi gelişimine engel olamaz. Antiepileptik ilaçların gelişiminin yeniden canlandırılması gerekmektedir, böylece katastrofik formlar da dahil olmak üzere ilaca dirençli epilepsinin tedavisi için daha etkili antinöbet ilaçları keşfedilebilir. Risk altındaki hastalarda epilepsiyi ilk nöbetten önce önlemek için antiepileptojenik ajanlara ve altta yatan ilerleyici hastalıkla ilişkili devam eden şiddetli epilepsiyi kontrol etmek için hastalık modifiye edici ajanlar gereklidir (Catherine, 2020).

2.8. Antiepileptikler

Epilepside tedavi kararları, her bir mevcut seçeneğin risk-fayda oranının dikkatli bir şekilde analiz edilmesi temelinde kişiselleştirilmelidir. Temel karar adımları arasında antiepileptik ilaç tedavisinin ne zaman başlatılması gerektiği, birinci basamak tedavi için hangi ilacın seçilmesi gerektiği ve başlangıçta reçete edilen ilaca yanıt vermeyen kişiler için hangi stratejinin en uygun olduğu yer alır. Antiepileptik ilaç seçimi öncelikle bireyin nöbet tipi için etkinlik ve etkililik kanıtına dayanır, ancak yaş, cinsiyet, çocuk doğurma potansiyeli, eşlik eden hastalıklar ve eş zamanlı ilaçlar gibi diğer hastaya özgü faktörlerin de dikkate alınması gerekir (Wolfgang, 2020).

Yoğun bakım ünitelerinde nöbet görülme sıklığı %3,3 ile %34 arasında değişmektedir. Bu nedenle, bu ortamda antikonvülsan ilaçları başlatmak veya devam ettirmek sıklıkla gereklidir. Yeni bir antikonvülsan başlatıldığında, etki başlangıcı ve yan etkiler gibi ilaç faktörleri ve yaş, böbrek ve karaciğer fonksiyonu gibi hasta faktörleri dikkate alınmalıdır. Kritik hastaların değişen fizyolojisinin yanı sıra renal replasman tedavisi, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ve hedef sıcaklık yönetimi gibi farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahalelerin terapötik başarısızlığa veya toksisiteye yol açabileceğini belirtmek önemlidir. Bu, kritik hastalarda kullanımlarına ilişkin kanıtların sınırlı olduğu yeni antiepileptiklerin mevcudiyeti ile daha da zor olabilir (Salia, 2018).

Antiepileptik ilaçlar (AED'ler), epilepsili çoğu hasta için tatmin edici nöbet kontrolü sağlanmasına neden olur. İlaçlar, sinir sisteminin normal çalışmasına izin verirken, nöbetlere karşı koruma konusunda olağanüstü bir özelliği vardır. AED'ler, nöronların uyarılabilirliğini seçici olarak değiştirmek için çeşitli moleküler hedefler üzerinde hareket eder, böylece nöbetle ilişkili ateşleme, epileptik olmayan aktiviteyi bozmadan bloke edilir. Bu, büyük ölçüde voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanalları üzerindeki etkiler yoluyla veya GABAA (γ -aminobütirik asit, tip A) reseptörlerinin aracılık ettiği inhibisyonu teşvik ederek sağlar. AED'ler tarafından indüklenen kanal davranışındaki ince biyofiziksel değişiklikler, genellikle insanlarda epilepsi ile ilişkili mutasyonların neden olduğu kanal özelliklerindeki kusurların işlevsel olarak tersini oluşturur (Heinz, 2008).

İlaçlar	Yükleme dozu Uygulama yolu	Yan etkiler	Nöbet tekrarlama oranı
Karbamazepin Tegretol	8 mg/kg oral süspansiyon (IV form yok)	Uyuşukluk, bulantı, sersemlik	Çalışılmamış
Gabapentin Neurontin	900 mg/gün (300mg*3) 3 gün	Uyku hali, sersemlik, ataksi, halsizlik	Yavaş yüklemekten farklı değil
Lakozamid Vimpat	Oral ve IV doz olmasına karşın yükleme dozu bilinmiyor	Sersemlik hissi, baş-sırt ağrısı, enjeksiyon yerinde ağrı	Çalışılmamış
Levetirasetam Keppra	1500 mg yüklemeye 60 mg/kg'a kadar çıkılabilir	Sersemlik hissi, enjeksiyon yerinde ağrı	Yüklemeden sonra 24 saat içerisinde nöbet görülmemiş
Fenitoin Dilantin	20 mg/kg her iki saatte 400 mg olacak şekilde 18 mg/kg max 50mg/dk hızında	(IV) hT, bradikardi, kardiyak arrest ektravazasyon yaralanmaları	Oral ve IV arasında ciddi fark yok
Valproate Depakin	30 mg/kg IV Max 10 mg/kg/dk hızında	Enjeksiyon alanında lokal irritasyon	Çalışılmamış
Lamotrijin Lamictal	6,5 mg/kg oral (IV mevcut değil)	Enjeksiyon alanında lokal irritasyon	Çalışılmamış

Figure 2.6. Antiepileptik ilaçlar ve Etkileri

2.9. Ketojenik Diyet

Ketojenik Diyet (KD), inatçı epilepsi tedavisi için 1920'lerden beri kullanılan bir tedavi biçimidir. Hipokrat koleksiyonunda zaten kayıtlı olan oruç tutmaya benzer faydalar sağlayacak bir diyet tedavisi olarak tavsiye edilmiştir. KD, yüksek yağ içeriğine (%90) ve düşük protein ve karbonhidrata sahip beslenme biçimidir. Kanıtlar, diyet tipinin bireysel olarak tasarlanması gerektiği ve daha az kısıtlayıcı ve daha lezzetli diyetlerin genellikle epilepsi için daha iyi seçenekler olduğu dikkate

alındığında, KD ve varyantlarının her yaştan epilepsili cerrahi olmayan ilaca dirençli hastalar için iyi bir alternatif olduğu bilinmektedir (Diana, 2022).

Ketojenik Diyet veya Ketojenik Diyet Terapisi (KDT) terimi, diyet bileşiminin insan metabolizmasının ketojenik durumuna yol açtığı herhangi bir diyet tedavisi olarak tanımlanır. Şu anda 4 ana Ketojenik diyet tedavisi vardır: klasik ketojenik diyet (cKD), modifiye Atkins diyeti (MAD), orta zincirli trigliserid ketojenik diyet (MCTKD) ve düşük glisemik indeks tedavisi (LGIT). 4 ana KDT'nin bileşimleri farklıdır ve şu anda farklı diyetler arasındaki etkinliği ayırt etmek için sınırlıdır. Etkinliği, yan etkileri ve diyetle bireysel yanıtı değerlendirmek için daha fazla randomize kontrollü araştırmaya (RKÇ) ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açık olsa da, izole etmek için epilepsili hastaların metabolik profillerini incelemek ve anlamak zorunludur (Priyadarshini, 2024).

Ketojenik diyet (KD), epilepsi tedavisinde 100 yıldır kullanılır. Açlık sırasında meydana gelen metabolik değişiklikleri taklit eden, yüksek yağ, düşük karbonhidrat ve büyüme için yeterli protein içeren bir diyet türüdür. KD'nin tedavisi zor epilepside nöbetlere karşı koruma sağladığına ve uzun süreli anti-epileptik aktiviteye sahip olduğuna ve uzun vadeli hastalık sonucunu iyileştirdiğine dair güçlü kanıtlar vardır. KD ayrıca çok çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda semptomatik ve hastalık değiştirici aktivite sağlayabilir. Yeni anti-nöbet ilaçlarının (ASM'ler) yüksek oranda bulunabildiği bir çağda, dirençli epilepsinin sorunu hala çözüm bulunamadı. Bu metabolik terapi, benzersiz mekanizmalar nedeniyle giderek daha fazla kabul görüyor. Etkinliğinin mekanizmasını açıklamak için on yıllarca süren kapsamlı araştırmalara rağmen, kesin etki mekanizması bugüne kadar hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu başarılı diyetin temel özelliği, enerjinin karbonhidratlardan değil, büyük ölçüde yağdan elde edilmesidir. Sonuç olarak, çok sayıda biyokimyasal yolda değişikliklere neden olan ve böylece beynin enerjik ve metabolik homeostazını geri kazandıran enerji üretim yöntemiyle ilgili temel değişiklik meydana gelir. Bu özel ve kişiye özel tedavinin dünya çapında birçok klinik ortamda kullanımı sırasında engeller vardır (Zarnowska, 2020).

2.10. Aminoasitler

Amino asitler, proteinlerin temel yapı taşlarıdır. Kimyada bir amino asit, hem bir amino (-NH₂) hem de karboksilik asit (-COOH) fonksiyonel grubu içeren organik bir bileşiktir, dolayısıyla amino asit adı verilir. Proteinler, alfa-amino asit olarak bilinen belirli bir amino asit türünün uzun zincirleri veya polimerleridir. Proteinler,

peptit bağları olarak bilinen amid bağları yoluyla bir araya gelen amino asit zincirleridir. Yan zincir grubu veya R-grubundaki fark, her bir amino asidin benzersiz özelliklerini belirler. Farklı proteinlerin benzersizliği daha sonra hangi amino asitleri içerdiği, bu amino asitlerin bir zincirde nasıl düzenlendiği ve zincirin kendisi ve çevre ile yaptığı daha karmaşık etkileşimler tarafından anlaşılır.

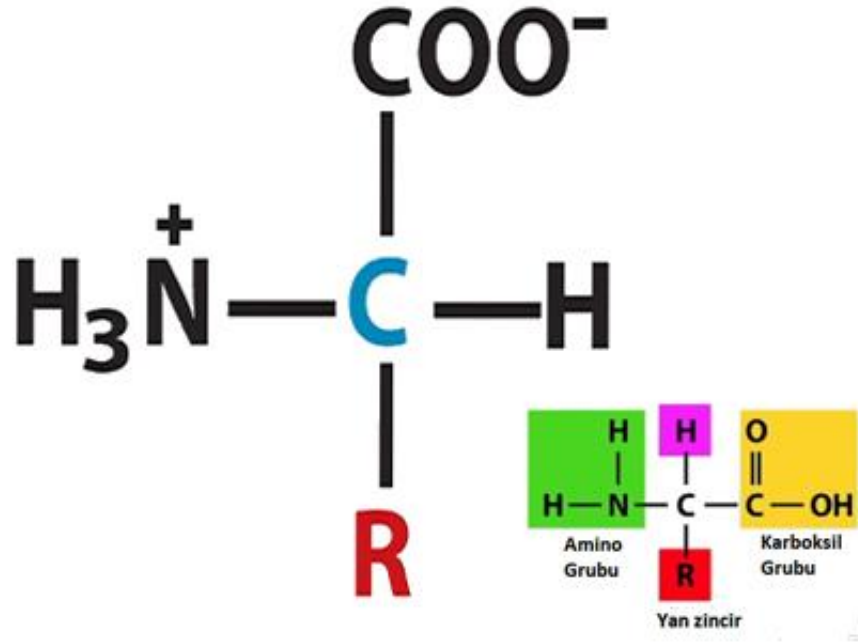


Figure 2.7. Aminoasit yapısı

2.111. Esansiyel Amino Asitler

Esansiyel amino asitler, insanların ve diğer omurgalıların metabolik ara ürünlerden sentezleyemediği amino asitlerdir. İnsan vücudu bu amino asitleri sentezlemek için gerekli metabolik yollardan yoksun olduğundan, bu amino asitler eksojen bir diyetle elde edilir. Beslenmede, amino asitler esansiyel veya esansiyel olmayan olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırmalar, yeterli miktarda alternatif amino asit olduğunda bile büyüme veya nitrojen dengesi için spesifik amino asitlerin gerekli olduğunu gösteren, insan beslenmesi üzerine yapılan ilk çalışmalardan yola çıkmıştır. Bir bireyin metabolik durumuna bağlı olarak varyasyonlar mümkün olsa da, genel düşünce, fenilalanin, valin, triptofan, treonin, izolösin, metiyonin, histidin, lösin ve lizin dahil olmak üzere dokuz temel amino asidin olduğudur (Thompson, 2024).

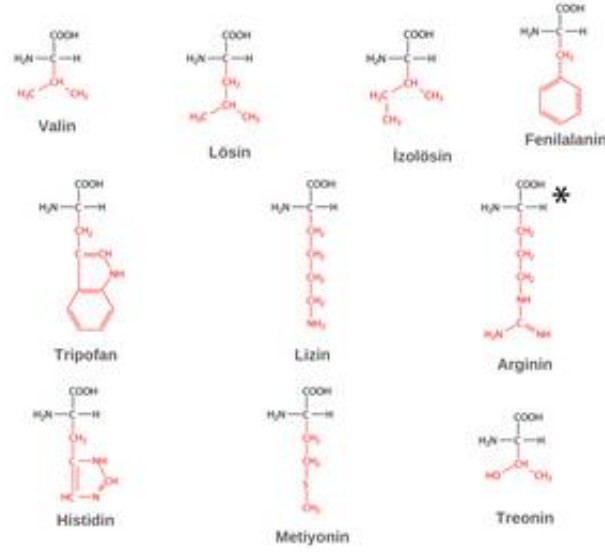


Figure 2.8. Esansiyel Aminoasitler

Fenilalanin: Beslenme açısından gerekli bir alfa-aminoasittir. Fenilalanin doğada enantiomerik iki formda bulunabilir, D- ve L-fenilalanin. Yan zinciri bir benzil grubundan oluşur. Bu aminoasitin fenilalanin olarak adlandırılmasının nedeni, kimyasal yapısının, alanındaki hidrojenlerden birisinin fenil grubuyla değiştirilmesiyle meydana gelmesidir. Fenil grubundan ötürü, fenil alanın aromatikdir. Oda sıcaklığında beyaz ve toz şeklinde bir fiziksel bir halde bulunur.

Valin: Valin, esansiyel amino asit olduğu için dışarıdan besinlerle alınması gerekmektedir. İsmi, valerian adı verilen bitkiden kökenlidir. 1901 yılında Alman Kimyacı Emil Fischer tarafından kazeinden valinin ayrılmasıyla elde edilmiştir.

Triptofan: Nonpolar bir aminoasit olma özelliği taşır. İndol halkası içerir. Esansiyel bir aminoasittir. Glukojenik ve ketojenik aminoasittir. Piruvat ve asetil KoA üzerinden yıkılır. Yapısında bulunan indol halkası çeşitli bileşiklerin bileşimine katılır. Bunlar serotonin ve melatonin maddeleridir. Karaciğerde triptofan yıkımı ile nikotinik asit sentezi meydana gelir.

Treonin: Treonin, son esansiyel diyet aminoasitidir. 1935 yılında William Cumming Rose tarafından bulunmuştur. Bu aminoasit, insan vücudunda immün sistem tarafından antikörlerin üretilmesini sağlamaktadır.

İzölösün: İzölösün ve lösün birbirlerinin izomeridirler yani bu iki aminoasit molekülünün içerdikleri atom tipleri ve sayıları aynı olmasına rağmen kimyasal bağların organizasyonu birbirinden farklılık göstermektedir ve hidrofobik

aminoasitlerdendir.

Metiyonin: Vücutta yer alan organizmaların kendini yenileyebilmesi, toksik maddeleri vücuttan atabilmesi için Sülfür ihtiyacı duyarlar. Vücutta gerekli olan bu sülfür ihtiyacı Metiyonin tarafından elde edilir. Çinko ve Selenyum elementinin biyolojik olarak yararlanılması ve vücut tarafından emilmesindeki önemli bir rolü vardır.

Histidin : Histidin, proteinlerin sentezi için gerekli bir amino asittir. Katalitik üçlünün bir üyesi olduğu serin proteazlar gibi enzimlerin aktif bölgesinde özellikle önemli görevi vardır. Aşırı histidin, karaciğer ve deride histidin amonyak liyaz (histidaz) tarafından trans-ürokanata dönüştürülebilir. Histidin, insan kasında ve beynin karnosinin bir tampon ve antioksidan olarak önemli bir rol oynadığı görünen kısımlarında bir karnosin öncüsü olarak gereklidir.

Lösin: Lösin proteinlerin yapısında bulunan en yaygın aminoasittir. Bebeklerin ve çocukların optimal gelişimi ve yetişkinlerde nitrojen (azot) dengesi için gerekli bir besin olma özelliğini taşır. Kaslarda proteinlerin sentezi ve yıkımında önemli bir rolü vardır.

Lizin: Tahıl diyetlerinde genellikle düşük olan insan beslenmesi için gerekli bir amino asittir. Aspartat yolu ve katabolizma yoluyla biyosentezi, karmaşık geri bildirim mekanizmaları tarafından kontrol edilir. Lizin gibi aspartattan türetilen amino asitlerin değiştirilmiş homeostazı ile birkaç mutantta değiştirilmiş patojen savunması, halihazırda amino asit homeostazı ile genetik bir bağlantı sağlar.

D-Amino asitler önemli biyolojik moleküllerdir. Bunların çözünürlüğü ve kantifikasyonu için geliştirilmiş analitik yöntemler büyük ilgi görmeye devam etmektedir. Bu çalışmada, 19 yaygın l - ve d -amino asit ve glisinin kantifikasyonu için Marfey reaktifi (kiral) türevlendirmesinin LC-MS/MS tabanlı ayırma ve elde edilen diastereomerlerin tespiti ile birlikte kullanımını araştırdık. Ters faz ortamında standart formik asit (pH 2) tabanlı ayırmalar tüm 19 amino asit DL çiftini ayıramadı. Buna karşılık, su/asetonitril/amonyum asetat (pH 6,5) çözücü sistemi tüm 19 amino asit DL çiftinin 30 dakikalık bir gradyan üzerinde kromatografik olarak çözülmesine izin verdi ve pH 6,5'te negatif mod tespiti iyi hassasiyet sağladı. Amino asitler arasındaki türevlendirme reaksiyon oranları önemli ölçüde değişti ve bazı amino asitler için bir gecelik türevlendirme gerekti. pH 6.5'te kromatografi, negatif modda MS/MS kantifikasyonu ile birleştirildiğinde, tüm 20 amino asit için geniş bir

konsantrasyon aralığında iyi doğrusallık gösterdi. MRSA özütüyle değerlendirilen matris etkileri ihmal edilebilir düzeydeydi. Marfey'in türevlendirilmiş analitleri oda sıcaklığında 24 saat boyunca stabildi. Bu yöntem, bu analitlerin seviyelerinin orta log fazı MRSA özütlerinde belirlenmesiyle gösterildi. Bu yaklaşım, karmaşık matrislerdeki tüm 20 yaygın l -ve d -amino asidin kromatografik çözünürlüğünü ve MS/MS tabanlı kantifikasyonunu sağlar (Ayon, 2018).

Metabonomi, biyolojik numunelerdeki geniş metabolit dizilerinin kapsamlı ve kantitatif analizi üzerinde çalışır. Toksikoloji ve ilaç geliştirme, fonksiyonel genomik, sistem biyolojisi ve klinik teşhis alanlarında özel umut vericidir. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (HPLC-MS), ilaç metabolit analizinde yerleşik bir teknolojidir ve şimdi endojen metabolit araştırmalarına doğru ilerlemektedir. Ana avantajları arasında geniş dinamik aralık, tekrarlanabilir kantitatif analiz ve aşırı moleküler karmaşıklığa sahip biyoakışkanları analiz etme yeteneği bulunur. Metabonomi için HPLC-MS geliştirilmenin amaçları, temel biyokimyayı anlamaktan biyobelirteç keşfine ve fizyolojik açıdan önemli metabolitlerin yapısal karakterizasyonuna kadar yer alır (Xiao, 2024).

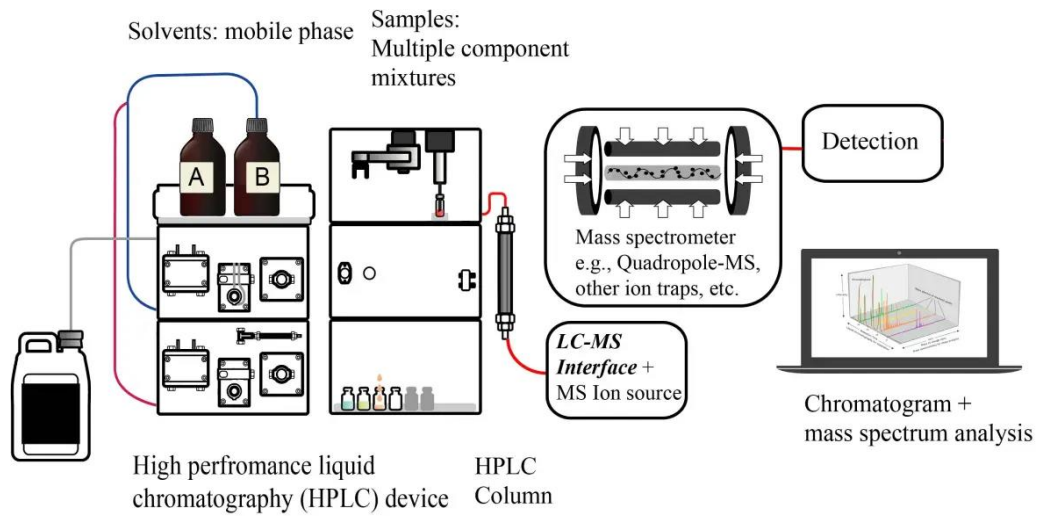


Figure 2.9. LC-MS çalışma prensibi

3. MATERIALS AND METHODS

3.1. Etik kurul İzni

Bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.10.22 tarihli, 21 nolu oturumda, saat 13.30 itibari ile onay alındı.

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Asetonitril (Merc)
- Metanol (Merc)
- Otomatik pipet (Ependorf)
- LC kolon (Restek)
- LC Columns LC-MS/MS 8045 (Shimadzu)
- Kalibratör/Kontrol (Ependorf)
- Hemogram tüpleri (EDTA'lı tüpler-BD Vacutainer)
- Falcon tüp (Isolab)
- Pipet uçları (Isolab)
- Azot gazı (Ankara Gaz)
- Formik asit (Merc)
- Aminoasit kiti (Jasem)
- Santrifüj (Hermle)
- Vorteks (Isolab)
- Distile su cihazı (Nüve)

- Derin dondurucu (-80 °C)

3.3. Çalışma grubunun oluşturulması

Tez çalışmamızda kullanılan, kan ve plazma örnekleri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk hastalıkları bölümüne başvuran epilepsi tanısı alan 50 hasta tedavi öncesi ve sonrası ve 50 sağlıklı kişiden alınmıştır. Çalışmada kullanılacak, kan ve plazma örnekleri için Harran Üniversitesi Etik Kurulundan onaylanmıştır. Epilepsi tanısı almış hastaların kan örnekleri falkon tüplere alınmış olup, plazma örnekleri EDTA tüplere alınıp, santrifüj edilerek, -80°C’ de saklanmıştır.

3.4. Numunelerin hazırlanması

Aminoasit çalışılması için; -80°C’den çıkarılan numuneler oda ısısına gelene kadar bekletildi. Aminoasit çalışması için JASEM aminoasit kiti kullanıldı . Kitin çalışma prensibine göre her bir hastanın plazma numuneleri için basamaklar uygulandı .

1. Hastaların plazmalarından numaralandırılmış steril ependorf tüplere 50µl alındı.
2. Bu tüplerin üzerine aminoasit kitinde bulunan Internal Standart solüsyonundan 50µl aktarıldı .
3. Her tüp 5 sn vortekslendi.
4. Vortekslenen tüplerin üzerine kit içerisinde bulunan Reagent-1 solüsyonundan 700µl eklendi.
5. Tüpler tekrar 15 sn vortekslendi.
6. Vortekslenen tüpler 5 dk 3000 rpm de santrifüj edildi.
7. Santrifüjden dikkatli bir şekilde alınan örneklerin süpernatant kısmı steril

pipet yardımı ile HPLC vial tüplerine aktarıldı.

8. Analiz için LC-MS/MS (Shimadzu 8045, Japan) cihazında ki HPLC

kısımında bulunan tepsi bölmesine vial tüper yerleştirildi ve okutuldu.

9. Mobil faz olarak aminoasit kiti içerisindeki Mobil Faz-A ve Mobil Faz-B

kullanıldı.

10. Kolon olarak Restek LC Columns tercih edildi.

3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnov ve Shaphiro Wilk testleri ile test edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterenler için Independent Samples t Test normal dağılım göstermeyenler için bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi tercih edildi ve ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren özellikler için Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve All pairwise çoklu karşılaştırma testi yapıldı . Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve $P < 0,05$ anlamlı bulunmuştur.

4. FINDINGS

Table 4.1. Esansiyel aminoasitler arasındaki tanımlayıcı istatistik değerlendirmesi

	Pre-Treatment			Post-Treatment			Control			Comparison		
	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Pre-Treatment vs Post-Treatment	Pre-Treatment vs Control	Post-Treatment vs Control
Histidine	66,60	136,60	97,47±23,66	30,69	87,42	56,23±13,51	30,69	87,42	57,52±12,48	0,000	0,000	0,681
Isoleucine	35,30	338,10	127,31±79,60	33,10	91,51	60,59±13,42	10,27	91,51	59,96±15,95	0,000	0,000	0,916
Leucine	180,30	524,50	372,59±113,50	60,75	143,56	95,62±23,60	20,00	149,43	95,27±27,06	0,000	0,000	0,962
Lysine	46,20	328,30	221,23±81,33	83,95	179,94	125,73±27,22	43,47	228,72	132,56±36,88	0,000	0,000	0,474
Methionine	12,30	77,60	36,68±15,38	15,54	35,71	23,86±6,17	11,50	37,21	24,25±6,27	0,001	0,001	0,811
Phenylalanine	102,60	197,50	155,16±25,49	33,82	67,10	50,74±10,41	33,82	72,58	51,10±10,20	0,000	0,000	0,903
Threonine	87,90	213,20	146,91±35,36	75,24	203,54	128,59±36,73	74,82	203,54	132,52±37,08	0,054	0,228	0,709
Tryptophan	22,70	80,90	41,37±14,77	26,15	74,33	54,14±15,11	26,15	81,56	56,44±14,93	0,008	0,001	0,709
Valine	156,50	351,50	245,95±62,15	108,77	253,45	176,12±38,61	48,62	285,22	174,70±47,57	0,000	0,000	0,911

Ortalama histidin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi 97,47±23,66 tedavi sonrası 56,23±13,51 ve kontrol grubunda 57,52±12,48 bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,001).

Ortalama lösin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi 372,59±113,50 tedavi sonrası 95,62±23,60 ve kontrol grubunda 95,27±27,06 bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,001).

Ortalama izölösün düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi 127,31±79,60 tedavi sonrası 60,59±13,42 ve kontrol grubunda 59,96±15,95 bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,001).

Ortalama triptofan düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi 41,37±14,77 tedavi sonrası 54,14±15,11 ve kontrol grubunda 56,44±14,93 bulunmuştur. Gruplar

arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$).

Ortalama valin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $245,95\pm62,15$ tedavi sonrası $176,12\pm38,61$ ve kontrol grubunda $174,70\pm47,57$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama fenilalanin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $155,16\pm25,49$ tedavi sonrası $50,74\pm10,41$ ve kontrol grubunda $51,10\pm10,20$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama metiyonin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $36,68\pm15,38$ tedavi sonrası $23,86\pm6,17$ ve kontrol grubunda $24,25\pm6,27$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,001$).

Ortalama treonin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p>0,05$)

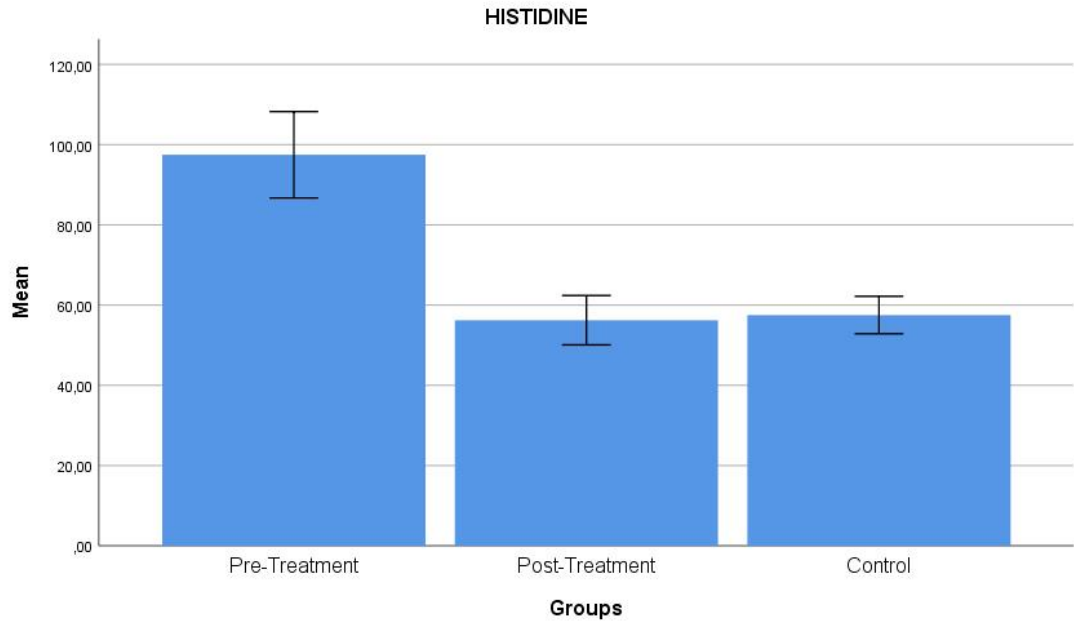


Figure 4.1. Gruplar arasında ortalama histidin düzeyi

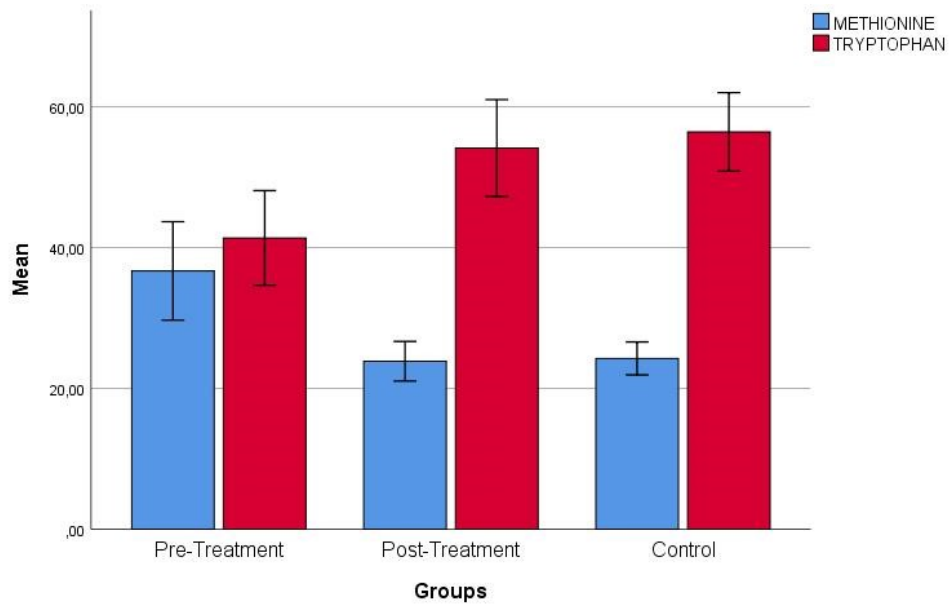


Figure 4.1. Gruplar arasında ortalama metionin ve triptofan düzeyi

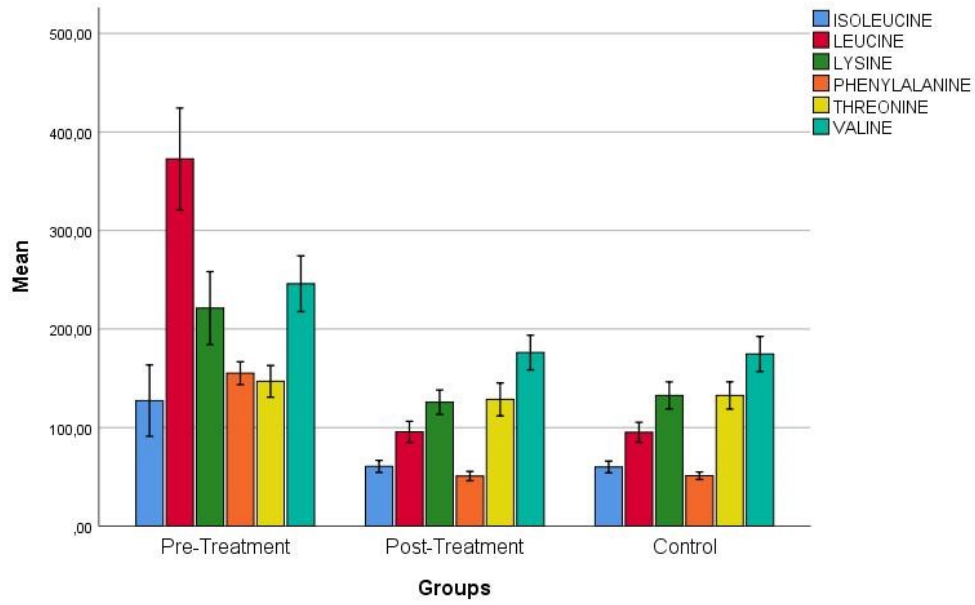


Figure 4.34. Gruplar arasında amino asit düzeyleri

Table 4.1. Esansiyel olmayan amino asitlerin istatistiksel analizi

	Pre-Treatment			Post-Treatment			Control			Comparison		
	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Pre-Treatment vs Post-Treatment	Pre-Treatment vs Control	Post-Treatment vs Control
Alanine	190,00	572,40	382,16±108,42	153,98	346,15	243,85±52,87	153,98	524,12	274,73±83,43	0,000	0,000	0,247
Arginine	152,70	431,70	292,99±90,03	34,90	108,74	67,34±21,06	21,32	111,12	68,49±22,42	0,000	0,000	0,854
Asparagine	12,30	90,80	44,02±26,91	26,59	66,31	42,42±11,40	26,59	66,31	43,93±11,42	0,639	0,000	0,653
Aspartic_Acid	96,10	434,00	184,87±81,46	1,21	44,62	10,25±11,89	1,21	44,62	10,49±10,83	0,000	0,174	0,681
Cystine	,20	2,00	,73±,53	23,53	107,53	52,98±23,51	13,66	107,53	46,55±24,44	0,000	0,000	0,306
Glutamine	62,50	901,50	303,30±209,73	66,09	312,70	138,61±63,84	66,09	312,70	139,17±65,15	0,002	0,001	0,962
Glutamic_Acid	267,70	869,00	438,88±171,14	19,76	264,65	71,37±49,83	19,76	264,65	78,31±46,99	0,000	0,000	0,384
Glycine	331,30	649,20	437,38±81,80	116,15	340,66	198,49±55,86	116,15	340,66	198,01±50,47	0,000	0,000	0,977
Proline	259,90	736,00	413,69±128,30	101,68	241,42	146,25±36,49	101,68	249,54	155,49±40,28	0,000	0,000	0,427

Ortalama alanin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $382,16 \pm 108,42$ tedavi sonrası $243,85 \pm 52,87$ ve kontrol grubunda $274,73 \pm 83,43$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama arginin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $292,99\pm90,03$ tedavi sonrası $67,34\pm21,06$ ve kontrol grubunda $68,49\pm22,42$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama asparagine düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $44,02\pm26,91$ tedavi sonrası $42,42\pm11,40$ ve kontrol grubunda $43,93\pm11,42$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda sadece tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama aspartik asit düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $184,87\pm81,46$ tedavi sonrası $10,25\pm11,89$ ve kontrol grubunda $10,49\pm10,83$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda sadece tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama sistin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $0,73\pm,53$ tedavi sonrası $52,98\pm23,51$ ve kontrol grubunda $46,55\pm24,44$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama glutamin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $303,30\pm209,73$ tedavi sonrası $138,61\pm63,84$ ve kontrol grubunda $139,17\pm65,15$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,005$).

Ortalama glutamik asit düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $438,88\pm171,14$ tedavi sonrası $71,37\pm49,83$ ve kontrol grubunda $78,31\pm46,99$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama glisin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $437,38\pm81,80$ tedavi

sonrası $198,49 \pm 55,86$ ve kontrol grubunda $198,01 \pm 50,47$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$).

Ortalama prolin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $413,69 \pm 128,30$ tedavi sonrası $146,25 \pm 36,49$ ve kontrol grubunda $155,49 \pm 40,28$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$).

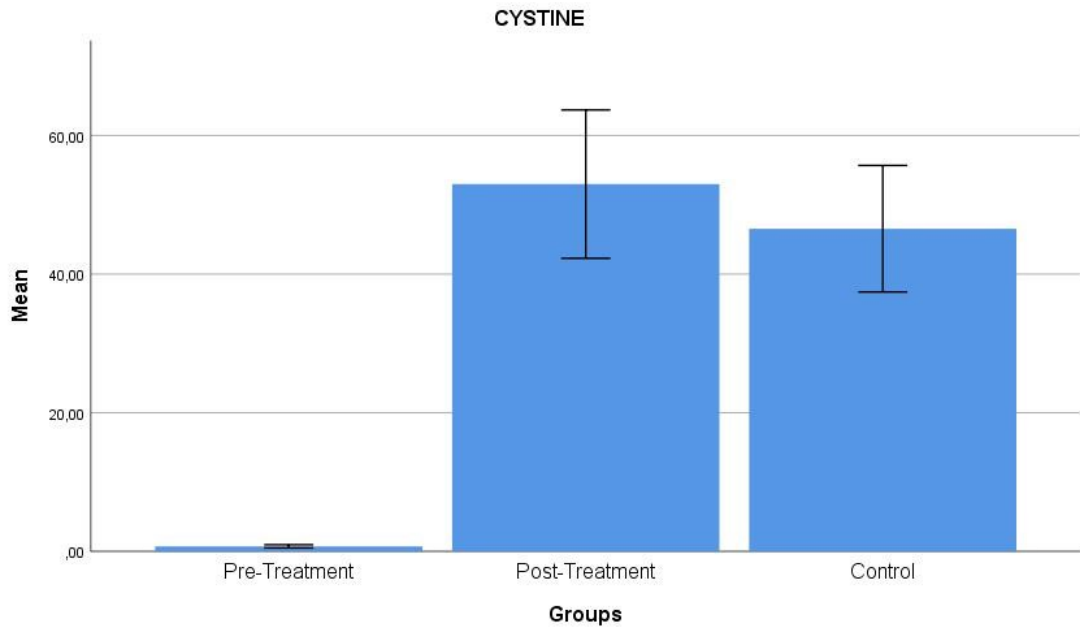


Figure 4.34. Gruplar arasında ortalama sistin düzeyi

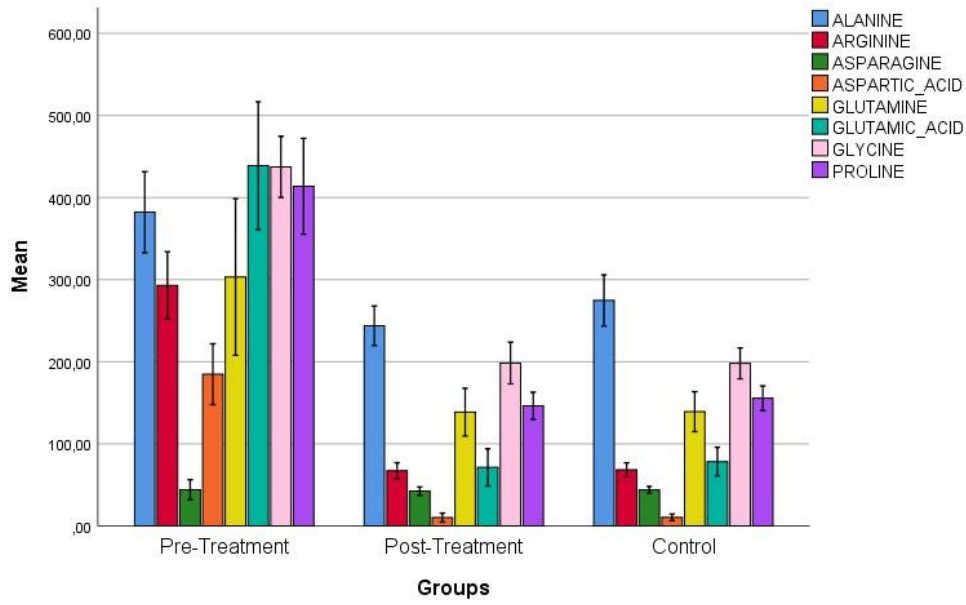


Figure 4.34. Esansiyel olmayan amino asitlerin ortalama düzeyleri

Table 4.1. Asidik Aminoasitlerin istatistiksel analizi

	Pre-Treatment			Post-Treatment			Control			Comparison		
	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Pre-Treatment vs Post-Treatment	Pre-Treatment vs Control	Post-Treatment vs Control
Aspartic_Acid	96,10	434,00	184,87±81,46	1,21	44,62	10,25±11,89	1,21	44,62	10,49±10,83	0,000	0,174	0,681
Glutamic_Acid	267,70	869,00	438,88±171,14	19,76	264,65	71,37±49,83	19,76	264,65	78,31±46,99	0,000	0,000	0,384

Aspartik asit düzeylerinde sadece tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bulunmuş, glutamik asit düzeylerinde hem tedavi öncesi ve sonrası hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$).

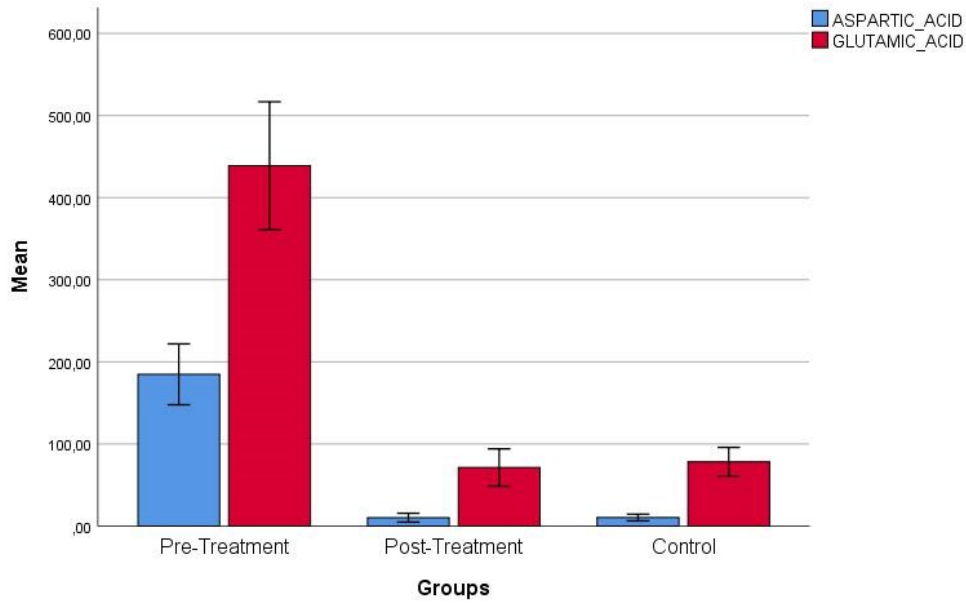


Figure 4.34. Asidik amino asitlerin ortalama değerleri

Table 4.1. Bazık amino asitlerin istatıksel analizi

	Pre-Treatment			Post-Treatment			Control			Comparison		
	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Pre-Treatment vs Post-Treatment	Pre-Treatment vs Control	Post-Treatment vs Control
	66,60	136,60	97,47±23,66	30,69	87,42	56,23±13,51	30,69	87,42	57,52±12,48	0,000	0,000	0,681
Histidine												
	46,20	328,30	221,23±81,33	83,95	179,94	125,73±27,22	43,47	228,72	132,56±36,88	0,000	0,000	0,474
Lysine												
	152,70	431,70	292,99±90,03	34,90	108,74	67,34±21,06	21,32	111,12	68,49±22,42	0,000	0,000	0,854
Arginine												

Ortalama lizin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi 221,23±81,33 tedavi sonrası 125,73±27,22 ve kontrol grubunda 132,56±36,88 bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Histidin, Lizin ve arginin ortalama düzeylerinde gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası, tedavi öncesi ve kontrol grubu anlamlıdır. ($p<0,001$). Tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktur.

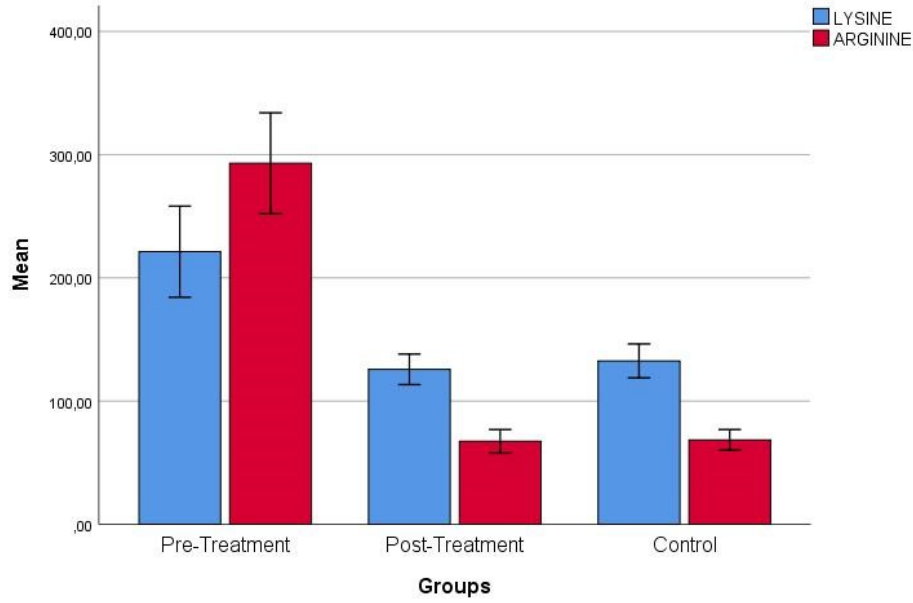


Figure 4.34. Bazik amino asitlerin ortalama düzeyleri

Table 4.1. Kükürt amino asitlerin istatistiksel analizi

	Pre-Treatment			Post-Treatment			Control			Comparison		
	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Pre-Treatment vs Post-Treatment	Pre-Treatment vs Control	Post-Treatment vs Control
Methionine	12,30	77,60	36,68±15,38	15,54	35,71	23,86±6,17	11,50	37,21	24,25±6,27	0,001	0,001	0,811
Cystine	,20	2,00	,73±,53	23,53	107,53	52,98±23,51	13,66	107,53	46,55±24,44	0,000	0,000	0,306
Taurine	188,80	300,70	244,69±27,82	11,93	161,03	75,09±33,88	11,93	161,03	78,29±37,28	0,000	0,000	0,755

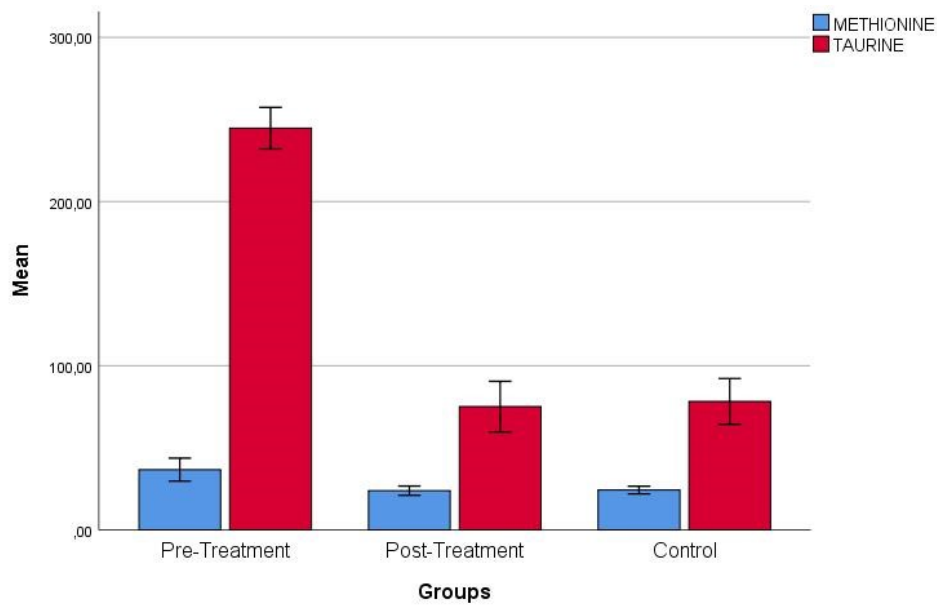


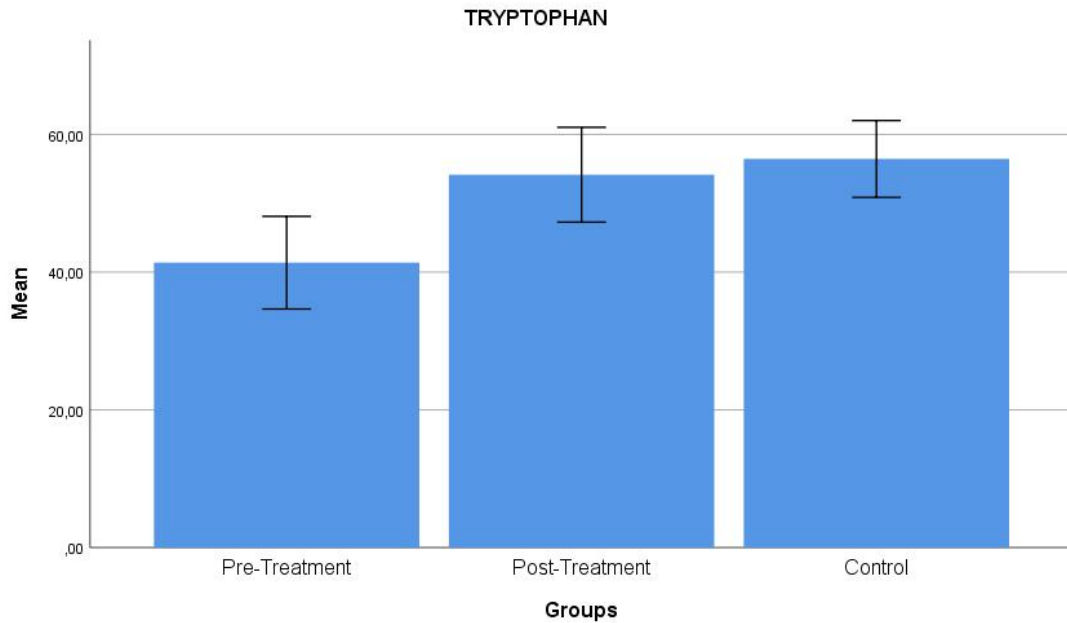
Figure 4.34. Ortalama kükürt amino asitlerin ortalama değerleri

Ortalama taurin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $244,69 \pm 27,82$ tedavi sonrası $75,09 \pm 33,88$ ve kontrol grubunda $78,29 \pm 37,28$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$).

Table 4.1. Azot iyon amino asit istatistiksel analiz

	Pre-Treatment			Post-Treatment			Control			Comparison		
	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Pre-Treatment vs Post-Treatment	Pre-Treatment vs Control	Post-Treatment vs Control
Tryptophan	22,70	80,90	41,37±14,77	26,15	74,33	54,14±15,11	26,15	81,56	56,44±14,93	0,008	0,001	0,709

Ortalama triptofan düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $41,37 \pm 14,77$ tedavi sonrası $54,14 \pm 15,11$ ve kontrol grubunda $56,44 \pm 14,93$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,05$).

**Figure 4.34.** Gruplar arasında ortalama triptofan düzeyi**Table 4.1.** Aromatik amino asitlerin istatistiksel analizi

	Pre-Treatment			Post-Treatment			Control			Comparison		
	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Pre-Treatment vs Post-Treatment	Pre-Treatment vs Control	Post-Treatment vs Control
Phenylalanine	102,60	197,50	155,16±25,49	33,82	67,10	50,74±10,41	33,82	72,58	51,10±10,20	0,000	0,000	0,903
Tyrosine	47,50	111,70	78,18±22,27	33,55	101,63	65,48±13,93	33,55	112,31	68,62±16,83	0,092	0,228	0,653
Tryptophan	22,70	80,90	41,37±14,77	26,15	74,33	54,14±15,11	26,15	81,56	56,44±14,93	0,008	0,001	0,709

Gruplar arasında ortalama fenil alanin ve triptofan düzeyi tedavi öncesi –sonrası ve tedavi öncesi –kontrol grubu arasında anlamlıdır($p<0,001$). ama ortalama tirozin düzeyinde gruplar arasında anlamlılık yoktur. ($p>0,05$)

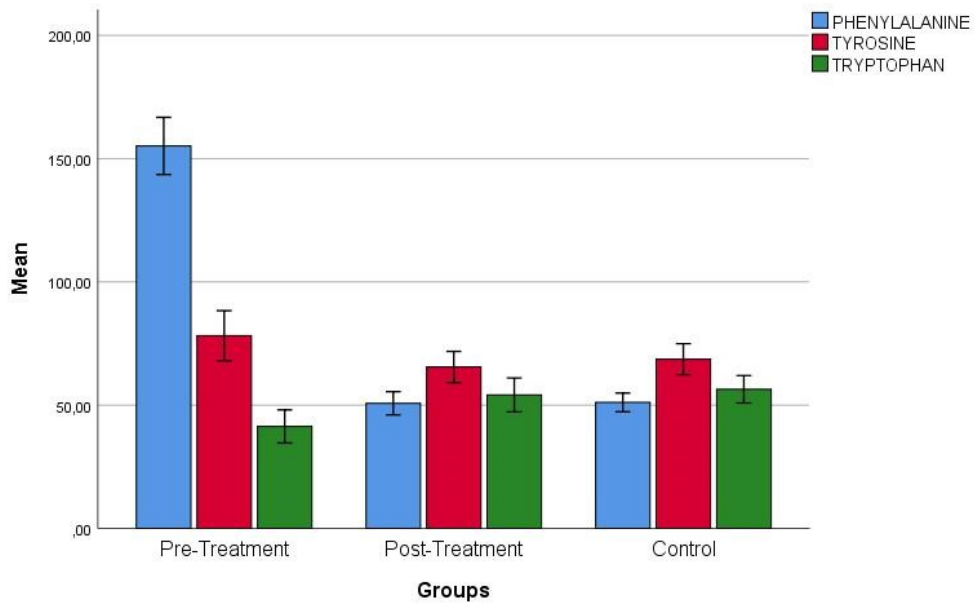


Figure 4.34. Aromatik amino asitlerin gruplar arasında ortalama değerleri

Table 4.1. Dallı zincirli amino asitlerin istatistiksel analiz

	Pre-Treatment			Post-Treatment			Control			Comparison		
	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Pre-Treatment vs Post-Treatment	Pre-Treatment vs Control	Post-Treatment vs Control
Isoleucine	35,30	338,10	127,31±79,60	33,10	91,51	60,59±13,42	10,27	91,51	59,96±15,95	0,000	0,000	0,916
Leucine	180,30	524,50	372,59±113,50	60,75	143,56	95,62±23,60	20,00	149,43	95,27±27,06	0,000	0,000	0,962
Valine	156,50	351,50	245,95±62,15	108,77	253,45	176,12±38,61	48,62	285,22	174,70±47,57	0,000	0,000	0,911

Gruplar arasında ortalama izolösün ,lösün, valin düzeyleri tedavi öncesi-tedavi sonrası, tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0,001$).

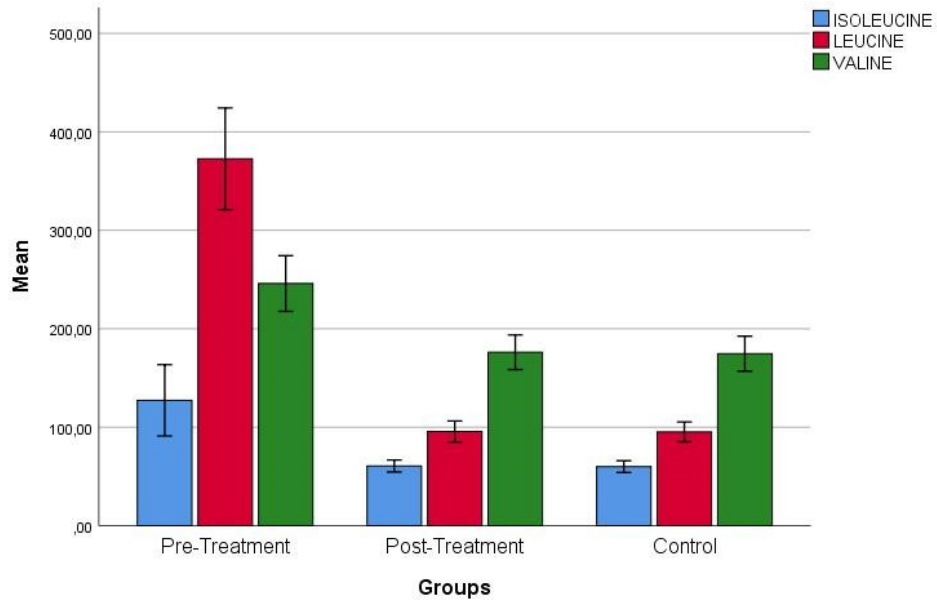


Figure 4.34. Dallı zincirli amino asitlerin gruplar arasında ortalama düzeyleri

Table 4.1. Amino asitler arasında tanımlayıcı istatistik

	Pre-Treatment			Post-Treatment			Control			Comparison		
	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Pre-Treatment vs Post-Treatment	Pre-Treatment vs Control	Post-Treatment vs Control
CITRULLINE	12,20	64,20	42,16±15,87	5,57	31,67	19,74±7,48	5,57	31,67	19,04±7,21	0,000	0,000	0,740
ALLOISOLEUCINE	,90	4,60	1,85±1,01	,17	,48	,32±,09	,06	1,13	,36±,19	0,000	0,000	0,527
ORNITHINE	45,00	297,80	151,77±96,16	40,41	136,72	60,61±21,09	40,41	136,72	67,51±22,88	0,001	0,001	0,224
SERINE	161,80	387,60	254,33±59,10	93,79	193,18	124,90±30,32	90,10	193,18	130,52±31,19	0,000	0,000	0,497
TYROSINE	47,50	111,70	78,18±22,27	33,55	101,63	65,48±13,93	33,55	112,31	68,62±16,83	0,092	0,228	0,653
ALPHAAMINOADIPIC_ACID	,10	19,70	2,79±5,81	,39	2,92	,98±,64	,18	2,92	,94±,57	0,664	0,521	0,856
ALPHAAMINOPIMELIC_ACID	,00	,10	,01±,036	20,67	54,14	42,79±7,61	14,34	54,14	40,46±9,12	0,000	0,000	0,405
ANSERINE	2,20	12,30	4,83±2,87	,09	8,82	2,28±2,50	,09	8,82	2,11±2,31	0,002	0,000	0,738
ARGININOSUCCINIC_ACID	,00	,10	,01±,03	,06	,62	,24±,14	,01	,62	,19±,14	0,000	0,000	0,128
ALPHAAMINOBUTYRIC_ACID	,10	3,30	,84±,95	3,79	24,65	13,72±5,86	2,21	25,04	13,32±6,12	0,000	0,000	0,841
BETAAMINOISOBUTYRIC_ACID	,30	10,10	2,22±2,70	1,02	4,05	2,68±,93	1,00	4,05	2,66±,89	0,014	0,000	0,962
GAMMAMINOBUTYRIC_ACID	4,70	15,60	9,76±3,06	,32	7,08	4,63±1,57	,32	7,72	4,89±1,70	0,000	0,000	0,581
BETA_ALANINE	,90	22,10	4,03±5,94	,15	6,34	3,08±1,20	,15	6,34	3,04±1,05	0,259	0,056	0,931
CYSTATHIONINE	,10	2,00	,35±,51	,01	,37	,11±,10	,01	,50	,12±,12	0,009	0,000	0,789
THIAPROLINE	,00	,10	,04±,05	,00	,18	,07±,05	,00	,23	,08±,06	0,079	0,005	0,546
METHYLHISTIDINE_1	,00	43,70	6,07±12,92	,72	1,92	1,33±,34	,62	1,92	1,30±,37	0,931	0,353	0,886
METHYLHISTIDINE_3	,20	30,30	4,46±6,63	,09	4,85	,64±1,06	,09	4,85	,66±1,15	0,001	0,000	0,503
HYDROXYLYSINE	,00	,00	,00±,00	,01	,60	,16±,16	,01	,60	,15±,14	0,000	0,000	0,916
HYDROXYPROLINE	,10	169,60	84,35±44,70	20,55	38,51	28,37±5,18	1,16	41,45	25,67±10,39	0,000	0,000	0,695
CYSTINE	,20	2,00	,73±,53	23,53	107,53	52,98±23,51	13,66	107,53	46,55±24,44	0,000	0,000	0,306
HOMOCYSTINE	,00	,00	,00±,00	,00	,61	,14±,16	,00	,74	,17±,18	0,000	0,000	0,455
SEROTONIN	,00	,10	,02±,04	,01	1,09	,13±,29	,00	1,09	,10±,25	0,073	0,000	0,449
HISTAMINE	,00	,10	,01±,03	,00	,08	,02±,02	,00	,08	,02±,02	0,056	0,000	0,908
ETANOLAMINE	,00	,00	,00±,00	1,16	35,41	6,86±7,05	1,16	35,41	7,26±6,21	0,000	0,000	0,394
PHOSPHOETANOLAMINE	2,30	13,50	7,88±3,30	,00	75,33	28,26±24,18	,00	85,20	28,38±24,45	0,002	0,000	0,931
5-OH-TRP	,00	4,50	,85±1,34	,00	,50	,04±,11	,00	,50	,04±,09	0,000	0,000	0,253
TAURINE	188,80	300,70	244,69±27,82	11,93	161,03	75,09±33,88	11,93	161,03	78,29±37,28	0,000	0,000	0,755

Ortalama citrulline düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi 42,16±15,87 tedavi sonrası 19,74±7,48 ve kontrol grubunda 19,04±7,21 bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama alloizolösin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi 1,85±1,01 tedavi sonrası 0,32±,09 ve kontrol grubunda 0,36±,19 bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama ornitin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $151,77 \pm 96,16$ tedavi sonrası $60,61 \pm 21,09$ ve kontrol grubunda $67,51 \pm 22,88$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,001$).

Ortalama serin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $254,33 \pm 59,10$ tedavi sonrası $124,90 \pm 30,32$ ve kontrol grubunda $130,52 \pm 31,19$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama alfa amino pimelic asit düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $0,01 \pm 0,036$ tedavi sonrası $42,79 \pm 7,61$ ve kontrol grubunda $40,46 \pm 9,12$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama anserin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $4,83 \pm 2,87$ tedavi sonrası $2,28 \pm 2,50$ ve kontrol grubunda $2,11 \pm 2,31$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$).

Ortalama arginino süksinik asit düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $0,01 \pm 0,03$ tedavi sonrası $0,24 \pm 0,14$ ve kontrol grubunda $0,19 \pm 0,14$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama alfa amino bütirik asit düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $0,84 \pm 0,95$ tedavi sonrası $13,72 \pm 5,86$ ve kontrol grubunda $13,32 \pm 6,12$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama beta amino bütirik asit düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi

2,22±2,70 tedavi sonrası 2,68±,93 ve kontrol grubunda 2,66±,89 bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$).

Ortalama amino bütirik asit düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi 9,76±3,06 tedavi sonrası 4,63±1,57 ve kontrol grubunda 4,89±1,70 bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama sistasyonin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi 0,35±,51 tedavi sonrası 0,11±,10 ve kontrol grubunda 0,12±,12 bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$).

Ortalama thiaprolin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi 0,04±,05 tedavi sonrası 0,07±,05 ve kontrol grubunda 0,08±,06 bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda sadece tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama metil -histidin -3 düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi 4,46±6,63 tedavi sonrası 0,64±1,06 ve kontrol grubunda 0,66±1,15 bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama hidroksilizin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi 0 ,00±,00 tedavi sonrası 0,16±,16 ve kontrol grubunda 0,15±,14 bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama hidroksiprolin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi 84,35±44,70 tedavi sonrası 28,37±5,18 ve kontrol grubunda 25,67±10,39 bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama homosistin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $0,01\pm,0003$ tedavi sonrası $0,14\pm,16$ ve kontrol grubunda $0,17\pm,18$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama serotonin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $0,02\pm,04$ tedavi sonrası $0,13\pm,29$ ve kontrol grubunda $0,10\pm,25$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda sadece tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama histamin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $0,01\pm,0003$ tedavi sonrası $0,02\pm,02$ ve kontrol grubunda $0,02\pm,02$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda sadece tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama etanolamin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $0,01\pm,0005$ tedavi sonrası $6,86\pm,05$ ve kontrol grubunda $7,26\pm,21$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama fosfoetanolamin düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $7,88\pm,30$ tedavi sonrası $28,26\pm,18$ ve kontrol grubunda $28,38\pm,45$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama 5-oh-trp düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi $0,85\pm,34$ tedavi sonrası $0,04\pm,11$ ve kontrol grubunda $0,04\pm,09$ bulunmuştur. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda hem tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu arasında hem de tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Ortalama Treonin, tirozin, alfa amino adipik asit, beta alanin-metil histidin -1, düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Hiçbir amino asit türünde tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. ($p>0,05$)

5. DISCUSSION

Epilepsi, serebral hücre gruplarında aşırı elektrik deşarjının tekrarlayan nöbetlere yol açtığı yaygın bir kronik nörolojik bir hastalıktır. Tekrarlayan elektrografik nöbetler, hem nörodejeneratif hem de patolojik olmak üzere çeşitli serebral değişikliklerle sonuçlanır (Paul, 2020).

Epilepsi, anormal beyin elektriksel aktivitesi ile karakterize yaygın bir merkezi sinir sistemi bozukluğudur. Farklı etiyolojilere, nöbet sıklığına, nöbet tipine ve hasta yaşına göre epilepsili hastalardan alınan plazmanın metabolik profillerini, ortak bozulmuş yolları belirlemeye önemlidir. Bununla birlikte, hedeflenmemiş metabolomik analizin epilepsinin daha erken teşhisinde yardımcı olup olmayacağını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç görülmüştür (Oja, 2023).

30'dan fazla antiepileptik ilacın (ASM) bulunmasına rağmen, "herkese uyan tek bir ilaç" yoktur, bu nedenle yeni ASM'ler için devam eden bir arama vardır. Farklı serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) reseptör alt tiplerinin modülasyonunun epilepsi ve eşlik eden hastalıklarının tedavisinde faydalı olabileceğini gösteren farklı veriler vardır, oysa fenfluramin (FA) gibi sadece birkaç ASM 5-HT yoluyla etki eder. 14 farklı 5-HT reseptör alt tipi vardır ve çoğu epilepsi çalışması farklı hayvan modelleri ve farklı ligandlar kullanarak bu alt tiplerden bir veya birkaçına odaklanır. Temmuz 2021'e kadar MEDLINE kullanarak her 5-HT reseptör alt tipinin mevcut kanıtlarını inceledik. Aramamız, her "5-HT alt tipinin" ayrı ayrı tıbbi konu başlığını (MeSH) ve serbest terimlerini ve "epilepsi veya nöbetler" ile ilişkisini içeriyordu. Çoğu araştırma 5-HT 1A,1D,2A,2C,3 agonizmi ve 5-HT 6 antagonizmasının antiepileptik aktivitesini vurgular. Tutarlı bir şekilde, yakın zamanda Dravet sendromunda nöbetlerin tedavisi için onaylanan FA, 5-HT 1D,2A,2C reseptörlerinin bir agonistidir. Her çalışma belirli bir nöbet/epilepsi tipine odaklansa ve farklı bulguların genelleştirilmesi yanlış yorumlara yol açabilse de, mevcut klinik öncesi ve klinik çalışmaların, özellikle stimülasyon olmak üzere, serotoninergic modülasyonun epilepsi tedavisinde umut verici bir yol olarak rolünü vurguladığına inanıyoruz (Sourbron, 2022).

Stephen M Lasley in yaptığı bir çalışmada, nöbet şiddetiyle ilgili verici amino asit değişikliklerini nöbet deneyimiyle ilişkili olanlardan ayırt etmek için daha önce nöbet geçirmemiş ve nöbet deneyimi olan genetik olarak epilepsiye eğilimli fareleri (GEPR'ler) karşılaştırması yapıldı. Orta ve şiddetli nöbet geçiren erkek GEPR'ler, nöbeti tetikleyen akustik uyaranların 45 ila 60 günlükken sunulup

sunulmadığına bağlı olarak daha önce nöbet geçirmemiş ve nöbet geçirmemiş gruplara ayrıldı ve sonra öldürüldü. γ -Aminobütirik asit (GABA) konsantrasyonları, incelenen her beyin bölgesinde epileptik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında hem GEPR-3'lerde hem de GEPR-9'larda daha düşük olduğu tespit edildi. Aspartat içeriği, epileptik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında GEPR-9'larda 6 beyin bölgesinin 5'inde ve GEPR-3'lere göre GEPR-9'larda 3 bölgede daha yüksek bulundu. Buna karşılık, taurin konsantrasyonları her bölgede epileptik olmayan kontrollerden GEPR-3'lerde daha yüksekti ve 4 alanda GEPR-3'lerde GEPR-9'lardan daha yüksek bulunmuştur. Nöbet deneyiminden kaynaklanan değişiklikler, alt kollikulusta ve motor-duyusal ve frontal kortekslerde daha önce nöbet geçirmemiş gruplara kıyasla nöbet geçirmiş olanlarda aspartat, glutamat ve glisin artışlarından oluşuyordu. Bu bulgular, GEPR-3'lerdeki yüksek taurin seviyelerinin ve GEPR-9'lardaki yüksek aspartat içeriğinin, nöbet şiddetinin belirleyicileri olarak rol oynadığını düşündürmektedir. Her iki GEPR tipindeki düşük GABA konsantrasyonları, bu amino asidin nöbet duyarlılığının belirlenmesindeki rolü ile tutarlıdır. Ayrıca, her iki GEPR tipindeki aspartat ve glutamatta nöbet kaynaklı değişiklikler, bu eksitator amino asitlerin nöbet yatkınlığında değişikliklere aracılık ettiği kavramını destekler (Marc, 2014).

Disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler (DNT'ler) tipik olarak hipometaboliktir ancak pozitron emisyon tomografisinde (PET) artmış amino asit tutulumu gösterebilirler. Epileptojenik DNT'lerde amino asit birikim mekanizmalarını daha iyi anlamak için, kantitatif α -11 C]metil-L-triptofan (AMT) PET'i tümör immünohistokimyası ile birleştirdik. Temporal lob DNT'si olan 11 çocukta AMT ve glikozun standardize tutulum değerleri (SUV'ler) ölçüldü. 9 DNT'de AMT taşınması ve metabolizması için ek kantifikasyon yapıldı. Tümör örnekleri, immünomodülatör kinerenin yolunun önemli bir enzimi olan L tipi amino asit taşıyıcı 1 (LAT1) ve indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) için immünoboyandı. 11 tümörün hepsi glikoz hipometabolizması gösterdi, ortalama AMT SUV'leri ise sekiz DNT'de normal korteksten yüksekti. Daha ileri kantifikasyonlar yedi DNT'de artmış AMT taşınması ve üç DNT'de yüksek AMT metabolik oranları gösterdi. AMT SUV'de tümör dışı kortikal artışlar gösteren iki hastada, tümörün tamamının çıkarılmasına rağmen kalıcı nöbetler görüldü. Çıkarılan DNT'ler orta ila güçlü LAT1 ve hafif ila orta IDO immünoaktivitesi gösterdi ve en güçlü ifade tümör damarlarındaydı. Bu sonuçlar, DNT'lerde triptofan birikiminin, kinüenin yoluyla tümör triptofan metabolizması için substrat sağlayabilen ve epileptojenik metabolitler üretebilen LAT1 tarafından aracılık edilen yüksek amino asit taşınmasıyla yönlendirildiğini göstermektedir. Artmış AMT alımı tümör dışı kortekse

kadar uzanabilir ve bu tür kortikal bölgelerin varlığı, DNT'lerin cerrahi olarak çıkarılmasını takiben tekrarlayan nöbet olasılığını artırabilir (Balint, 2013).

Bizim çalışmamızda ise glisin amino asit seviyesi epilepsili hastalarda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşmüştür. Hasta grubunda kontrol grubuna göre arasında anlamlı bir şekilde yüksektir ($p<0,001$). Benzer şekilde çalışmamızda glutamin seviyesinde de epilepsili hastalarda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşmüştür. Hasta grubunda kontrol grubuna göre arasında anlamlı bir şekilde yüksektir ($p<0,05$).

Evangelidou ve ark. Dallanmış zincirli amino asitlerin ketojenik diyetle tedavi olarak rolüne ilişkin pilot prospektif bir takip çalışması, dirençli epilepsisi olan 2 ila 7 yaş arası 17 çocukta yapıldı. Bu hastaların tümü ketojenik diyet uyguluyordu; hiçbirisi nöbetsiz değildi, sadece 13'ü diyetten az ya da çok fayda görüldüğü fark edildi. Dallı zincirli amino asitlerin eklenmesi 3 hastada %100 nöbet azalması sağlarken, 5 hastada %50 ila %90 arasında azalma fark edildi. Ayrıca hastaların tamamında yağdaki değişikliğe rağmen ketozda azalma kaydedilmedi. Çalışma sonucunda, dallı zincirli amino asitlerin ketojenik diyetin etkinliğini artırabileceğini ve yağın proteine oranındaki değişiklik nedeniyle diyetin hastalar tarafından daha kolay tolere edilebileceğini ileri sürmüşlerdir (Thomas, 2021).

Bizim çalışmamızda dallı zincirli amino asitlerden olan izolösin lösin ve valin seviyeleri incelendiğinde bu üç amino asitte de tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu, tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmüştür. Tedavi öncesi ortalama düzeyleri tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Hans Carlson ve ark. yaptığı çalışmada epilepsi cerrahisi geçiren bir hastada elektrokortikografik kayıtlarla birlikte intraserebral mikrodializ kullanıldı. Hasta 8 dakikalık bir süre boyunca bir dizi kısmi nöbet geliştirdi. Aspartat (79 kat), glisin (21 kat), glutamat (16 kat) ve serin (8 kat) diyalizat konsantrasyonlarında nöbet döneminin başlamasıyla bağlantılı olarak belirgin yükselmeler oldu. Normalleşen amino asit seviyelerine rağmen tekrarlayan nöbetler olduğu gözlemlendi. Analiz edilen diğer amino asitler (aspargin, treonin, arginin, alanin, taurin, tirozin, fenilalanin, izolösin ve lösin) daha az belirgin değişiklikler gösterdi (Gietzen, 2022).

Bizim çalışmamızda da gruplar arasında aspartat glisin glutamat ve serin düzeylerinde anlamlı farklar görülmüştür. ($p<0,001$). Tirozin seviyesinde gruplar

arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$)

Charles L Wilson ve ark. yaptığı çalışmada paroksizmal hipokampal aktivite ile ilişkili uyarıcı ve inhibe edici amino asit salınımına ilişkin son mikrodializ çalışmaları, epileptik hastaların hipokampüsünde önemli artışlar, ancak hayvan modellerinde minimal veya değişken artışlar görülmüştür. Farklılıkların olası bir nedeni, bu çalışmalarda kullanılan hayvan modellerinin insan epilepsisinin patofizyolojisini yeterince yansıtmamış olmasından kaynaklanır. Bu çalışma, insan epileptik hipokampüsünde bildirilen amino asit salınımını doğrulamayı amaçladı ve daha sonra, farelerin hipokampa kainik asit enjeksiyonundan 3 ila 4 ay sonra spontan nöbet aktivitesi sergilediği kronik bir fare epilepsi modeli kullanan hayvan çalışmalarını kullandı. Daha önceki raporlarla uyumlu olarak, insan hipokampüsünde nöbetler sırasında glutamat, aspartat ve GABA'da artışlar bulunmuştur. Ek olarak taurinde daha önce bildirilmemiş artışlar görülmüştür. Kronik sıçan modeli hem spontan nöbetler sırasında hem de deşarj sonrası uyarılma sırasında (AD'ler) insan epileptik hipokampüsünde olduğu gibi aynı amino asitlerde artışlar gösterir. Buna karşılık, kontrol (kainat enjekte edilmemiş) hayvanlarda hipokampal stimülasyon ile minimal artışlar ortaya çıkarmıştır (Dabek, 2020).

Sherwin AL ve ark. yazdığı makalede cerrahi olarak eksize edilmiş fokal olarak epileptik insan beyinde nöroaktif amino asitler ve bunların düzenleyici enzimleri ile ilgili çalışmalar gözden geçirilmiştir. Epileptojenik serebral kortekste glutamat, aspartat ve glisin konsantrasyonları önemli ölçüde artış görülmüştür. Glutamat ve aspartat metabolizmasında yer alan glutamat dehidrojenaz ve aspartat aminotransferaz enzimlerinin aktiviteleri de artar. Epilepsi cerrahisi hastalarında gerçekleştirilen in vivo mikrodializ, spontan nöbetler sırasında hücre dışı amino asit düzeylerinin ölçülmesini sağlar. Glutamat konsantrasyonları epileptik hipokampilerde daha yüksektir ve nöbet başlangıcından önce artarak potansiyel olarak eksitotoksik seviyelere ulaştığı görülür. Frontal veya temporal kortikal epileptojenik odaklar ayrıca özellikle yoğun nöbetler veya status epileptikus sırasında aspartat, glutamat ve serin salgılar. Buna karşılık GABA, muhtemelen GABA taşıyıcılarının sayısındaki ve/veya etkinliğindeki azalmaya bağlı olarak epileptik hipokampusta gecikmeli ve zayıf bir artış sergilediği sonucuna varılmıştır.

Düşük protein miktarları, esansiyel (vazgeçilmez) bir amino asidin (IAA) sınırlayıcı hale gelebileceği ketojenik diyetlerde (KD'ler) kullanılır. Kimyasal olarak duyarlı, nöbet yapıcı, anterior piriform korteks (APC) IAA sınırlamasıyla uyarıldığından, dengesiz bir KD nöbet aktivitesini şiddetlendirebilir.

Dorothea Gietzen ve ark. diyet IAA tükenmesinin, KD'lerle beslenen kemirgenlerde nöbet aktivitesini kötüleştirip kötüleştirmedeğini sorguladığı bir çalışmada Sıçanlarda ve gerbillerde nöbet şiddeti, mekanik çalışmalarla tutarlı olarak hem KD hem de CD ile beslenen hayvanlarda KD'lerden sonra azaldı ve ThrDev tarafından şiddetlendi. KD'lerde tam bir protein profilinin APC'deki IAA dengesini iyileştirebileceğini ve böylece nöbet riskini azaltabileceğini ileri sürüldü (Gietzen, 2018).

Epilepsiyi tedavi etmek için diyeti değiştirme uygulaması, ketojenik diyet 1920'lerden beri kullanılmaktadır. Ketojenik diyetle yanıt olarak beyinde çok sayıda biyokimyasal değişiklik meydana gelir, ancak diyetin hücresel ve moleküler düzeyde nasıl çalıştığı bir muammadır. Journal by Gietzen ve ark.'nın bu sayısında yer alan makalede Dirençli epilepsi tedavisi, ketozis yerine esansiyel amino asitlerin yeniden dengelenmesiyle ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Klasik ketojenik diyet, yüzyıllardır nöbetleri azaltmada faydalı bulunan açlığın yerini almak için kullanıldı. Ketojenik diyet, düşük karbonhidrat ve protein seviyeleri ile yağ oranı yüksektir. Düşük gıda mevcudiyeti dönemlerinin olduğu ve vücudun 'ketosis' olarak bilinen bir süreç olan enerji için yağ yakmaya zorlandığı bir diyet modelidir. Glikoz normalde insan beyni için tek enerji kaynağıdır, ancak ketozda ketonlar üretilir ve enerji için kullanılır. Hem açlık hem de ketojenik diyet ketozise neden olurken, açlık da proteini parçalar ve serbest esansiyel amino asitleri serbest bırakır. Gietzen ve meslektaşları, ketojenik diyetle birlikte düşük protein tüketiminin, esansiyel veya vazgeçilmez amino asitlerin sınırlayıcı seviyelerine yol açıp açmadığına sorgulamıştır. İzolösin, lösin, lizin, metiyonin, fenilalanin, treonin, triptofan ve valin gibi esansiyel amino asitler vücutta üretilmediği için diyetle alınması gerekmektedir. Ek olarak, yaşamın ilk yılında histidin elzemdir. Gietzen ve diğerleri tarafından önceki çalışma. treonin, izolösin ve histidin eksikliklerinin sıçanlarda nöbetleri şiddetlendirdiğini göstermiştir. Gietzen ve ark. Esansiyel amino asit treoninin varlığında ve yokluğunda kontrol ve ketojenik diyetleri incelemek için kimyasal, elektroşok ve genetik kemirgen epilepsi modelleri kullanır ve kemirgenlerde nöbet aktivitesi ketojenik diyetle düzeldi, ancak treonin eksikliği ile şiddetlendi. Diyetin protein fraksiyonuna daha fazla dikkat etmenin ve amino asit profillerini rutin olarak izlemenin yararına ilişkin olarak ketojenik diyetteki hastalar için önemli klinik bir ilgisi bulunmaktadır (Su, 2023).

Bizim çalışmamızda threonin dışındaki tüm ortalama esansiyel amino asit seviyelerinde (İzolösin, lösin, lizin, metiyonin, fenilalanin, tre triptofan ve valin) gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$).

Epilepside serum amino asit (AA) profilleri değişir. Bunun hastalık sürecinin kendisinden mi yoksa nöbet tipi, nöbet sıklığı, hastalık süresi, ilaç veya değişmiş karaciğer fonksiyonu gibi diğer değişkenlerden mi kaynaklandığı net değildir. Rao ve ark. yaptığı çalışmada 73 epileptik hasta ve 90 sağlıklı denekte serum AA profillerini ve karaciğer enzimlerini araştırıldı ve verileri yaş, cinsiyet, nöbet tipi, hastalık süresi, nöbet sıklığı, antiepileptik ilaç (AED) ve artmış serum karaciğeri arasında ayırım yapmak için varyans analizi yapıldı ve enzim seviyeleri ve bunların serum A A profili ile varsayılan etkileşimi. AA profilindeki değişiklikler ile yaş, hastalık süresi, nöbet sıklığı ve nöbet tipi arasında ilişki yoktu. AEİ ile tedavi edilen hastaların yüzde yetmiş ikisinde ve ilaç almayan hastaların %33'ünde bir veya birkaç serum karaciğer enziminde [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve/veya γ -glutamil transferaz (γ -)] artış görüldü. GT); özellikle γ -GT. AEİ ile tedavi edilen hastalarda serum glutamin ve glisin konsantrasyonlarında önemli bir artış ve taurin, treonin, serin, valin, metiyonin, izolösin, lösin, fenilalanin, histidin, triptofan ve arginin düzeylerinde azalma gözlemlendi, ama ilaç almayan hastalarda gözlemledik. Bu sonuçlar, AEİ'lerle tedavi edilen epileptik hastaların serum AA profillerindeki değişikliklerin, serum karaciğer enzimlerinde değişiklik olan hastalarda meydana geldiğini göstermektedir; bunun nedensel bir ilişki ima edip etmediği hala belirsiz olduğunu düşündürmüştür (Liang, 2021).

Amino asitler protein sentezinin yapı taşlarıdır. Normal hücre büyümesi, farklılaşması ve işlevi için gerekli olan hücrelerin yapısal elemanları ve enerji kaynaklarıdır. Amino asit metabolizması bozuklukları metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, bağışıklık hastalıkları ve kanser dahil olmak üzere bir dizi patolojik durumla ilişkilendirilmiştir. Tümörler söz konusu olduğunda, amino asit metabolizmasındaki değişiklikler yalnızca kanser ilerlemesinin klinik göstergeleri olarak değil aynı zamanda tedavi stratejileri olarak da kullanılabilir. Tümörlerin büyümesi ve gelişmesi yabancı amino asitlerin alımına bağlı olduğundan, giderek daha fazla çalışma tümör hücrelerini seçici olarak öldürmek için tümörle ilişkili amino asitlerin metabolizmasını hedef almıştır. Dahası, bağışıklıkla ilgili çalışmalar amino asit metabolizmasının efektör T hücrelerinin ve düzenleyici T hücrelerinin işlevini düzenlediğini ve bağışıklık hücrelerinin işlevini etkilediğini doğrulamıştır. Bu nedenle, hastalıkla ilişkili amino asit metabolizmasını incelemek ve amino asit metabolik yollarındaki hedefleri belirlemek hastalık tedavisi için yararlı olabilir. Bu makale esas olarak tümör odaklı hastalıklarda amino asit metabolizmasının araştırılmasına odaklanmış olup, amino asit metabolizmasıyla ilişkili metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve bağışıklık ile ilişkili

hastalıklardaki araştırma ve klinik araştırma ilerlemelerini gözden geçirerek, amino asit metabolizmasının hedefli tedavisi için teorik bir temel oluşturmayı amaçlamaktadır (Zhe-Nan, 2023).

Epilepsinin mevcut tanı yöntemleri büyük sınırlamalara sahiptir ve daha güvenilir ve daha az zor tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. İlk kez tanı konulan epilepsili (EP) ve nöbet kontrol hastalarının (EPR) serum örneklerini hedeflenmemiş metabolomik tespit için topladık ve her ikisinin de nikotin bağımlılığı, linoleik asit metabolizması, purin metabolizması ve diğer metabolik yolların artmış ifadesiyle önemli ölçüde değiştiğini bulduk. 4 farklı metabolite dayanan tanı modeli, eğitim kohortunda %99,4 ve doğrulama kohortunda %100 tanı verimliliği elde etti. Ek olarak, oral flora, serum metabolizması ve klinik göstergelerin ilişki analizi de epilepsinin mekanizmasını analiz etmek için yeni bir açı sağladı. Sonuç olarak, bu çalışma EP'lerin ve EPR'lerin serum metabolik özelliklerini ve büyük bir kohorta dayalı olarak epilepsi kontrolünden önce ve sonraki değişiklikleri karakterize etti ve metabolitlerin epilepsi için invaziv olmayan tanı araçları olarak potansiyelini gösterdi (Lian, 2024).

Janjua ve ark. yaptığı çalışmada Primer jeneralize epilepsi hastalarında, parsiyel epilepsi hastalarında ve bu kişilerin birinci derece akrabalarında plazma glutamik asit düzeyleri ve lökosit glutamat dehidrogenaz (GDH) aktivitesi incelendi. Sonuçlar, epileptik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında hem hasta hem de yakınlarından oluşan gruplarda plazma glutamik asitte önemli bir artış olduğu görüldü. Hasta ve yakınlarının lökosit GDH aktivitesi kontrollerden farklı değildi. Veriler, hem birincil jeneralize hem de kısmi epilepside plazma glutamik asit artışı için genetik bir temeli destekler ve bu bozuklukların çok faktörlü kalıtım şekliyle uyumlu olduğunu göstermiştir. Bu, bir Japon popülasyonunda epilepside ailesel plazma glutamik asit artışı gösteren ilk çalışma olarak kaydedilmiştir (Leigh, 2021).

Bizim çalışmamızda glutamik asit seviyesi hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrasında ise anlamlı bir şekilde düşüş göstermiştir. ($p<0,001$).

Dünya Sağlık Örgütü, inmeyi vasküler nedenler dışında herhangi bir neden olmaksızın gelişen, fokal serebral fonksiyon kaybı ile karakterize klinik bir sendrom olarak tanımlamaktadır. Semptomlar hızla gelişir, 24 saatten uzun sürer veya ölümle sonuçlanabilir (Sudlow CI ve ark., 2019). İnme sendromunun ağırlığı, birkaç gün

içerisinde tam iyileşmeden ağır özürlülüğe ve ölüme kadar değişkenlik gösterebilir (Çoban O., 2004). Global olarak bakıldığında inme, dünyada ikinci en sık ölüm nedeni olarak kaydedilmiş olup, aynı zamanda endüstrileşmiş toplumlarda birincil özürlülük sebebi ve sağlık harcamalarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır (Rothwell PM ve ark., 2004; Kumral E., 2002). Beyin dokusunun iskemiye olan düşük toleransı, inme geçiren hastaların hızlı ve doğru bir şekilde teşhis edilmesi ve tedavi edilmesini zorunlu kılmaktadır. Özellikle iskemik inme vakalarında, erken teşhis ve tedavi, mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde azaltabilir (Go AS ve ark., 2004; Schnabel RB ve ark.). hastalıklarda terapötik hedef olabileceğini göstermektedir.

6. CONCLUSION

Epilepsi, anormal beyin elektriksel aktivitesi ile karakterize yaygın bir merkezi sinir sistemi bozukluğudur. Farklı etiyolojilere, nöbet sıklığına, nöbet tipine ve hasta yaşına göre epilepsili hastalardan alınan plazmanın metabolik profillerini, ortak bozulmuş yolları belirlemeye önemlidir. Epilepsi hastalığı genel popülasyonda yüksek bir prevalansa sahiptir ve yüksek mortalite ile sonuçlanabilmektedir; bu nedenle teşhis, hastalık ilerlemesinin izlenmesi ve tedavi sınıflandırması için daha iyi biyobelirteçler gereklidir. Serum amino asit seviyeleri, metabolizmadaki değişiklikleri yansıtır ve epilepsi hastalığı ile yakından ilişkilidir. Burada, epilepsili çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası amino asitlerin nasıl değiştiğini gözlemlemeyi ve kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçladık.

7. RECOMMENDATIONS

Bu potansiyel biyobelirteçler ile epilepsi arasındaki ilişkiye ilişkin mevcut çalışmalar sınırlıdır. Bu konudaki çalışmalar yetersizdir ve daha fazla çalışma gereklidir. Bulgularımızın doğrulanması için, daha büyük örnekleme ihtiyaç vardır.

REFERENCES

- Alkonyi, B., Mittal, S., Zitron, I., Chugani, D. C., Kupsky, W. J., Muzik, O., Chugani, H. T., Sood, S., & Juhász, C. (2012). Tryptophan transport in epileptogenic dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, 107(2), 365–372. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0750-y>
- Aroniadou-Anderjaska, V., Fritsch, B., Qashu, F., & Braga, M. F. J. (2008). Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Research*, 78(2-3), 102–116. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.11.011>
- Ayon, N. J., Sharma, A. D., & Gutheil, W. G. (2018). LC-MS/MS-based separation and quantification of Marfey's reagent derivatized proteinogenic amino acid DL-stereoisomers. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 30(3), 448–458. <https://doi.org/10.1007/s13361-018-2024-4>
- Bajestan, S. N., & LaFrance, W. C., Jr. (2016). Clinical approaches to psychogenic nonepileptic seizures. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 14(4), 422–431. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160020>
- Bekele, B. K., Nebieridze, A., Daniel, I. M., Byiringiro, C., Nazir, A., Kibru, E. A., Wojtara, M., & Uwishema, O. (2024). Epilepsy in Africa: A multifaceted perspective on diagnosis, treatment, and community support. *Annals of Medicine and Surgery (London)*, 86(1), 624–627. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001536>
- Boon, P., Santos, S. F., Jansen, A. C., Lagae, L., Legros, B., & Weckhuysen, S. (2021). Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. *Acta Neurologica Belgica*, 121(1), 241–257. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01488-y>
- Bröhl, T., Rings, T., Pukropski, J., von Wrede, R., & Lehnertz, K. (2023). The time-evolving epileptic brain network: Concepts, definitions, accomplishments, perspectives. *Frontiers in Network Physiology*, 3, 1338864. <https://doi.org/10.3389/fnetp.2023.1338864>
- Bröhl, T., Rings, T., Pukropski, J., von Wrede, R., & Lehnertz, K. (2023). The time-evolving epileptic brain network: Concepts, definitions, accomplishments, perspectives. *Frontiers in Network Physiology*, 3, 1338864. <https://doi.org/10.3389/fnetp.2023.1338864>
- Christian, C. A., Reddy, D. S., Maguire, J., & Forcelli, P. A. (2020). Sex differences in the epilepsies and associated comorbidities: Implications for use and development of pharmacotherapies. *Pharmacological Reviews*, 72(4), 767–800. <https://doi.org/10.1124/pr.119.017392>
- Crudgington, H., Rogers, M., Morris, H., Gringras, P., Pal, D. K., & Morris, C. (2020). Epilepsy-specific patient-reported outcome measures of children's health-related quality of life: A systematic review of measurement properties. *Epilepsia*, 61(2), 230–248. <https://doi.org/10.1111/epi.16477>

- Crunelli, V., Lőrincz, M. L., McCafferty, C., Lambert, R. C., Leresche, N., Di Giovanni, G., & David, F. (2020). Clinical and experimental insight into pathophysiology, comorbidity, and therapy of absence seizures. *Brain*, 143(8), 2341–2368. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa072>
- Dąbek, A., Wojtala, M., Pirola, L., & Balcerczyk, A. (2020). Modulation of cellular biochemistry, epigenetics and metabolomics by ketone bodies: Implications of the ketogenic diet in the physiology of the organism and pathological states. *Nutrients*, 12(3), 788. <https://doi.org/10.3390/nu12030788>
- Eriksson, M. H., Prentice, F., Piper, R. J., Wagstyl, K., Adler, S., Chari, A., ... & Baldeweg, T. (2024). Long-term neuropsychological trajectories in children with epilepsy: Does surgery halt decline? *Brain*, 147(8), 2791–2802. <https://doi.org/10.1093/brain/awae121>
- Eriksson, M. H., Prentice, F., Piper, R. J., Wagstyl, K., Adler, S., Chari, A., Booth, J., Moeller, F., Das, K., Eltze, C., Cooray, G., Perez Caballero, A., Menzies, L., McTague, A., Shavel-Jessop, S., Tisdall, M. M., Cross, J. H., Martin Sanfilippo, P., & Baldeweg, T. (2024). Long-term neuropsychological trajectories in children with epilepsy: Does surgery halt decline? *Brain*, 147(8), 2791–2802. <https://doi.org/10.1093/brain/awae121>
- Falco-Walter, J. J., Scheffer, I. E., & Fisher, R. S. (2018). The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research*, 139, 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.01.014>
- Fan, H.-C., Chiang, K.-L., Chang, K.-H., Chen, C.-M., & Tsai, J.-D. (2023). Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: Connection, chance, and challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5270. <https://doi.org/10.3390/ijms24065270>
- Farrokh, S., Tahsili-Fahadan, P., Ritzl, E. K., Lewin, J. J., III, & Mirski, M. A. (2018). Antiepileptic drugs in critically ill patients. *Critical Care*, 22(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2066-1>
- Ferro, M. A., Chin, R. F., Camfield, C. S., Wiebe, S., Levin, S. D., & Speechley, K. N. (2014). Convulsive status epilepticus and health-related quality of life in children with epilepsy. *Neurology*, 83(8), 752-757. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000774>
- Gaillard, W. D., Cross, J. H., Duncan, J. S., Stefan, H., Theodore, W. H., & Task Force on Practice Parameter Imaging Guidelines for the International League Against Epilepsy, Commission for Diagnostic and Epidemiological Committee. (2011). Epilepsy imaging study guideline criteria: Commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia*, 52(9), 1750–1756. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03181.x>
- Galanopoulou, A. S., Löscher, W., Lubbers, L., O'Brien, T. J., Staley, K., Vezzani, A., D'Ambrosio, R., White, H. S., Sontheimer, H., Wolf, J. A., Twyman, R., Whittemore, V., Wilcox, K. S., & Klein, B. (2021). Antiepileptogenesis and disease modification: Progress, challenges, and the path forward—Report of

- the Preclinical Working Group of the 2018 NINDS-sponsored antiepileptogenesis and disease modification workshop. *Epilepsia Open*, 6(2), 276–296. <https://doi.org/10.1002/epi4.12490>
- Gietzen, D. W. (2022). Brain signaling of indispensable amino acid deficiency. *Journal of Clinical Medicine*, 11(1), 191. <https://doi.org/10.3390/jcm11010191>
- Gietzen, D. W., Lindström, S. H., Sharp, J. W., Teh, P. S., & Donovan, M. J. (2018). Indispensable amino acid-deficient diets induce seizures in ketogenic diet-fed rodents, demonstrating a role for amino acid balance in dietary treatments for epilepsy. *The Journal of Nutrition*, 148(3), 480–489. <https://doi.org/10.1093/jn/nxx030>
- Green, L., Ferreira dos Santos, W., & Fontana, C. K. A. (2021). Role of glutamate excitotoxicity and glutamate transporter EAAT2 in epilepsy: Opportunities for novel therapeutics development. *Biochemical Pharmacology*, 193, 114786. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114786>
- Grunze, H. C. R. (2008). The effectiveness of anticonvulsants in psychiatric disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(1), 77–89. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.1/hcrgrunze>
- Harden, J., Black, R., Pickersgill, M., Shetty, J., McLellan, A., Brand, C., Small, M., McDonnell, J., Clarke, L., & Chin, R. F. (2021). Children's understanding of epilepsy: A qualitative study. *Epilepsy & Behavior*, 120, 107994. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107994>
- Harden, J., Black R., Pickersgill, M., Shetty, J., McLellan, A., Brand, C., Small, M., McDonnell, J., Clarke, L., Richard, F. Chin (2021). Children's understanding of epilepsy: A qualitative study. *Epilepsy Behav.* Jul; 120: 107994. doi: 10.1016/j.yebeh.107994
- Ho, S. H. C., Tay, W. N., Wee, N. H., & J, C. (2023). The utility of amino acid metabolites in the diagnosis of major depressive disorder and correlations with depression severity. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2231. <https://doi.org/10.3390/ijms24032231>
- Jareonsettasin, P., & Sander, J. W. (2025). The role of social determinants of health in childhood epilepsy. *Turkish Archives of Pediatrics*, 60(1), 13–21. <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2025.24271>
- Jhaveri, D. J., McGonigal, A., Becker, C., Benoliel, J.-J., Nandam, L. S., Soncin, L., Kotwas, I., Bernard, C., & Bartolomei, F. (2023). Stress and epilepsy: Towards understanding of neurobiological mechanisms for better management. *eNeuro*, 10(11), ENEURO.0200-23.2023. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0200-23.2023>
- Lian, X., Liu, Z., Liu, S., Jin, L., Wu, T., Chen, Y., Li, S., Kang, W., Lian, Y., Jiang, Y., & Ren, Z. (2024). Alterations in serum metabolomics during the first seizure and after effective control of epilepsy. *Scientific Reports*, 14,

19180. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68966-8>

- Liang, M., Zhang, L., & Geng, Z. (2021). Advances in the development of biomarkers for poststroke epilepsy. *Biomed Research International*, 2021, 5567046. <https://doi.org/10.1155/2021/5567046>
- Ling, Z.-N., Jiang, Y.-F., Ru, J.-N., Lu, J.-H., Ding, B., & Wu, J. (2023). Amino acid metabolism in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 345. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01569-3>
- Liu, J., Zhang, P., Zou, Q., Liang, J., Chen, Y., Cai, Y., Li, S., Li, J., Su, J., & Li, Q. (2023). Status of epilepsy in the tropics: An overlooked perspective. *Epilepsia Open*, 8(1), 32-45. <https://doi.org/10.1002/epi4.12686>
- Löscher, W., & Howe, C. L. (2022). Molecular mechanisms in the genesis of seizures and epilepsy associated with viral infection. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 870868. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.870868>
- Löscher, W., Potschka, H., Sisodiya, S. M., & Vezzani, A. (2020). Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacological Reviews*, 72(3), 606–638. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>
- Löscher, W., Potschka, H., Sisodiya, SM, & Vezzani, A. (2020). Epilepside ilaç direnci: Klinik etki, potansiyel mekanizmalar ve yeni yenilikçi tedavi seçenekleri. *Farmakolojik İncelemeler*, 72 (3), 606–638. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>
- Masino, S. A., Ruskin, D. N., Freedgood, N. R., Lindefeldt, M., & Dahlin, M. (2021). Differential ketogenic diet-induced shift in CSF lipid/carbohydrate metabolome of pediatric epilepsy patients with optimal vs. no anticonvulsant response: A pilot study. *Nutrition & Metabolism*, 18, Article 23. <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00524-1>
- Mishra, P., Singh, S. C., & Ramadass, B. (2024). Drug resistant epilepsy and ketogenic diet: A narrative review of mechanisms of action. *World Neurosurg X*, 22, 100328. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2024.100328>
- Oja, K. T., Ilisson, M., Reinson, K., Muru, K., Reimand, T., Peterson, H., et al. (2023). Untargeted metabolomics profiling in pediatric patients and adult populations indicates a connection between lipid imbalance and epilepsy (Version 1). *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.03.29.23287640>
- Operto, F. F., Pastorino, G. M., Viggiano, A., Dell'Isola, G. B., Dini, G., Verrotti, A., & Coppola, G. (2023). Epilepsy and cognitive impairment in childhood and adolescence: A mini-review. *Current Neuropharmacology*, 21(8), 1646–1665. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230529120518>
- Pietrzak, D., Kasperek, K., Rękawek, P., & Piątkowska-Chmiel, I. (2022). The therapeutic role of ketogenic diet in neurological disorders. *Nutrients*, 14(9), 1952. <https://doi.org/10.3390/nu14091952>
- Rho, J. M., & Boison, D. (2022). The metabolic basis of epilepsy. *Nature Reviews*

- Neurology, 18(6), 333–347. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00651-8>
- Rho, J. M., & Boison, D. (2022). The metabolic basis of epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 18(6), 333–347. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00651-8>
- Samia, P., Hassell, J., Hudson, J.-A., Murithi, M. K., Kariuki, S. M., Newton, C. R., & Wilmschurst, J. M. (2019). Diagnosis and management of epilepsy in children in Kenya: A review of the current literature. *Research and Reports in Tropical Medicine*, 10, 91–102. <https://doi.org/10.2147/RRTM.S201159>
- Samia, P., Hassell, J., Hudson, J. A., Murithi, M. K., Kariuki, S. M., Newton, C. R., & Wilmschurst, J. M. (2019). Epilepsy diagnosis and management of children in Kenya: Review of current literature. *Research Reports in Tropical Medicine*, 10, 91–102. <https://doi.org/10.2147/RRTM.S201159>
- Shlobin, N. A., Singh, G., Newton, C. R., & Sander, J. W. (2021). Classifying epilepsy pragmatically: Past, present, and future. *Journal of Neurological Sciences*, 427, 117515. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117515>
- Shlobin, N. A., Singh, G., Newton, C. R., & Sander, J. W. (2021). Classifying epilepsy pragmatically: Past, present, and future. *Journal of the Neurological Sciences*, 427, 117515. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117515>
- Sourbron, J., & Lagae, L. (2022). Serotonin receptors in epilepsy: Novel treatment targets? *Epilepsia Open*, 7(2), 231–246. <https://doi.org/10.1002/epi4.12580>
- Thompson, R., & Simon, P. B. (2024). The amino acid composition of a protein influences its expression. *PLOS ONE*, 19(10), e0284234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284234>
- Turner, T. J., Zourray, C., Schorge, S., & Lignani, G. (2021). Recent advances in gene therapy for neurodevelopmental disorders with epilepsy. *Journal of Neurochemistry*, 157(2), 229–262. <https://doi.org/10.1111/jnc.15168>
- Vikin, T., Lossius, M. I., Brandlistuen, R. E., Chin, R. F., & Aaberg, K. M. (2025). Incidence of childhood and youth epilepsy: A population-based prospective cohort study utilizing current International League Against Epilepsy classifications for seizures, syndromes, and etiologies. *Epilepsia*, 66(3), 776–789. <https://doi.org/10.1111/epi.18238>
- Vincentiis, S., Valente, K. D., Thomé-Souza, S., Kuczinsky, E., Fiore, L. A., Negrão, N. J. E., et al. (2006). Risk factors for psychogenic nonepileptic seizures in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 8(1), 294–298. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.12.003>
- Xiao, M., Wang, T., Tang, C., He, M., Li, Y., & Li, X. (2024). Effects of different drying methods on amino acid metabolite content and quality of *Ophiocordyceps sinensis* by LC-MS/MS combined with multivariate statistical methods. *Metabolites*, 14(8), 459. <https://doi.org/10.3390/metabo14080459>
- Yudkoff, M., Daikhin, Y., Melø, T. M., Nissim, I., Sonnewald, U., & Nissim, I. (2007). The ketogenic diet and brain metabolism of amino acids: Relationship

to the anticonvulsant effect. *Annual Review of Nutrition*, 27, 415–430.
<https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093722>

Zarakoviti, E., Shafran, R., Skuse, D., McTague, A., Batura, N., Palmer, T., Dalrymple, E., Bennett, S. D., & Reilly, C. (2023). Factors associated with the occurrence of epilepsy in autism: A systematic review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 53(10), 3873–3890.
<https://doi.org/10.1007/s10803-022-05672-2>

Zarnowska, I. M. (2020). Therapeutic use of the ketogenic diet in refractory epilepsy: What we know and what still needs to be learned. *Nutrients*, 12(9).
<https://doi.org/10.3390/nu12092654>

Zheng, G., Li, F., Chen, Y., Liu, H., Wang, S., Lao, J., Chen, S., Zhang, Y., Lu, R., Liao, X., Ma, L., & Li, Q. (2021). An epidemiological survey of epilepsy in tropical rural areas of China. *Epilepsia Open*, 6(2), 323–330.
<https://doi.org/10.1002/epi4.12476>

Zhu, Z., Dluzynski, D., Hammad, N., Pugalenth, D., Walser, S. A., Mittal, R., Samanta, D., Brown, M. L., Asadi-Pooya, A. A., Kakooza-Mwesige, A., Spalice, A., Capponi, M., Lekoubou, A., Kumar, A., Paudel, S., Carney, P. R., Mainali, G., & Naik, S. (2023). Use of integrative, complementary, and alternative medicine in children with epilepsy: A global scoping review. *Children (Basel)*, 10(4), 713. <https://doi.org/10.3390/children10040713>