



T.C.  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences



**EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA**  
**SERUM VE TÜKÜRÜK ASPROSİN**  
**DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ASLI TİLKİ**

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**

**Bilim Alan Kodu: 1090**



**BALIKESİR**

**2025**

T.C.  
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA SERUM VE TÜKÜRÜK ASPROSİN  
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ASLI TILKI

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ MERVE AKIŞ YILMAZ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 1090

Proje No: 2024/148-Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR

2025



T.C.  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TEZ KABUL VE ONAY**

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı  
çerçevesinde **Aslı TİLKİ** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“Epilepsili Çocuklarda Serum ve Tükürük Asprosin Düzeylerinin Araştırılması”**

başlıklı tez çalışması,  
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin  
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
olarak kabul edilmiştir.

**Tez Savunma Tarihi:** 05 / 09 / 2025

**TEZ SINAV JÜRİSİ**

Dr. Öğr. Üyesi Merve AKIŞ YILMAZ  
Balıkesir Üniversitesi  
**(Danışman)**  
**(Başkan)**

Prof. Dr. Ali AKBAŞ  
Balıkesir Üniversitesi  
Üye

Doç. Dr. Gamze TUNA  
Dokuz Eylül Üniversitesi  
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,  
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 15 / 09 / 2025 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI  
Enstitü Müdürü

## BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

05/09/2025

Aslı TILKI

## TEŐEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin süresince bilgisini ve desteğini esirgemeyen, tezimin planlanması ve yürütülmesinde destekleriyle yanımda olan, akademik olarak kendisini örnek aldığım kıymetli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Merve AKIŞ YILMAZ başta olmak üzere,

Tezimin klinik basamağının gerçekleşmesindeki değerli katkılarından ve desteğinden dolayı Doç. Dr. Hilal AYDIN'a,

Bana bilimsel katkılarını esirgemeyen öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Ali AKBAŞ, Prof. Dr. Adnan Adil HİŐMİOĞULLARI, Doç. Dr. Özgür BAYKAN, Prof. Dr. Sinan SARAÇLI'ya,

Tez çalışmam süresince desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım Caner YILDIRIM'a,

Ve bu süreçte benim her zaman yanımda olan, sabır ve anlayış gösteren canım aileme ve canımdan çok sevdiğim biricik yeğenim Gülce Deniz'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. Epilepsi .....	4
2.1.1. Epilepsinin Tanımı ve Tarihçesi .....	4
2.1.2 Epilepsinin Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3 Epilepsinin Etiyolojisi.....	5
2.1.4 Epilepsinin Patogenezi.....	6
2.1.4.1. Anormal İyon Kanalları .....	7
2.1.4.2. Anormal Nörotransmitterler .....	7
2.1.4.3. Anormal Nöroglial Hücreler .....	8
2.1.5. Epileptogenez.....	9
2.1.6. Epilepsinin Sınıflandırması.....	9
2.1.7. Epilepsi Tanısı .....	10
2.1.8. Epilepsi Tedavisi.....	11
2.2. Adipokinler.....	12
2.3. Asprosin.....	13
2.3.1. Asprosinin Keşfi .....	13
2.3.2. Asprosinin Gen ve Protein Yapısı.....	13
2.3.3. Asprosinin Fizyolojik ve Metabolik Etkileri .....	14
2.3.3.1. Asprosinin Karaciğer Üzerindeki Etkileri.....	16
2.3.3.2. Asprosinin Beyin Üzerindeki Etkileri .....	16
2.3.3.3. Asprosinin Kardiyovasküler Etkileri.....	17
2.3.4. Asprosin Reseptörleri.....	18
2.3.4.1. OR4M1/OLFR734 reseptörü.....	18

2.3.4.2. Toll-benzeri reseptör 4 reseptörü (TLR4) .....	19
2.3.4.3. Protein tirozin fosfataz reseptör tip d (Ptpd).....	19
2.3.5. Asprosin ve Hastalıklar ile İlişkisi .....	20
2.4. Asprosin ve Epilepsi Arasındaki İlişki .....	21
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>22</b>
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı .....	22
3.2. Çalışma Grupları.....	22
3.3. Çalışma Gruplarının Seçimi .....	22
3.3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri .....	22
3.3.2. Dışlanma Kriterleri .....	23
3.4. Çalışma Materyali.....	23
3.5. Biyokimyasal Analizler .....	24
3.6. Asprosin Analizi .....	25
3.6.1. ELISA Yönteminin Prensipleri .....	25
3.6.2. Asprosin ELISA Kitinin Çalışma Protokolü .....	25
3.7. İstatistiksel Analiz Yöntemi .....	26
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>27</b>
4.1. Demografik ve Antropometrik Verilerin Karşılaştırılması .....	27
4.2. Serum ve Tükürük Asprosin Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	28
4.3. Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması .....	29
4.4. Epilepsi Grubunun Klinik Verileri .....	30
4.5. Epilepsi Tipine Göre Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması .....	31
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>32</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>37</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>38</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>43</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>44</b>
EK-1. Etik Kurul Onayı.....	44
EK-2. Katılımcılar için Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	45

## ÖZET

### EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA SERUM VE TÜKÜRÜK ASPROSİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Epilepsi nöbetler ile seyreden yaygın kronik nörolojik bir bozukluktur. Metabolik süreçlerdeki işlevsel bozukluklar nöronal uyarımların değişmesine neden olabilir. Asprosin enerji metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olan ve merkezi metabolik etkilere sahip yeni bir adipokindir. Bu çalışmanın amacı; epilepsili çocukların serum ve tükürük asprosin düzeylerinin, antropometrik ve biyokimyasal verilerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve epilepsinin tipi açısından biyokimyasal verilerin incelenmesidir.

Çalışmaya 5-17 yaşları arasındaki 34 epilepsi hastası ve 30 sağlıklı çocuk dahil edildi. Katılımcıların antropometrik verileri (boy, kilo, vücut kitle indeksi) kaydedildi. Serum ve tükürük asprosin düzeyleri enzim bağlı immunosorbent analiz (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Serum örneklerinde trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, açlık glukoz ve insülin düzeyleri analiz edildi. İnsülin direncini gösteren HOMA-IR indeksi hesaplandı.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, antropometrik veriler açısından anlamlı fark yoktu. Epilepsi grubunun serum asprosin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken ( $p=0.049$ ), tükürük asprosin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.643$ ). Epilepsi grubunun trigliserid düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken ( $p=0.003$ ), diğer biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında fark yoktu. Epilepsinin tipi (14 fokal başlangıçlı ve 19 jeneralize başlangıçlı) açısından gruplama yapıldığında ise, asprosin ve diğer parametreler açısından anlamlılık bulunamadı.

Çalışmamızın sonuçları serum asprosin düzeylerinin epilepsi tipinden bağımsız olarak epilepsili çocuklarda yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, asprosin ve epilepsi arasındaki olası bağlantı açısından literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Metabolik bir regülatör olan asprosinin epilepsi hastalarında daha detaylı ve büyük gruplarda araştırılmasına ihtiyaç vardır.

*Anahtar Kelimeler: Asprosin, epilepsi, çocuk*

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF SERUM AND SALIVARY ASPROSIN LEVELS IN CHILDREN WITH EPILEPSY

Epilepsy is a common chronic neurological disorder characterised by seizures. Functional disturbances in metabolic processes may cause alterations in neuronal stimulation. Asprosin is a novel adipokine that is an important regulator of energy metabolism and has central metabolic effects. This study aimed to compare serum and salivary asprosin levels, anthropometric and biochemical data of children with epilepsy with healthy controls, and to analyse biochemical data in terms of epilepsy type.

The study included 34 epilepsy patients and 30 healthy children aged 5-17 years. Anthropometric data (height, weight, body mass index) were recorded. Serum and salivary asprosin levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Triglyceride, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, fasting glucose, and insulin levels were analysed in serum samples. The HOMA-IR index, showing insulin resistance, was calculated.

There was no significant difference between the groups in terms of age, gender, and anthropometric data. While serum asprosin levels in the epilepsy group were significantly higher than in the control group ( $p=0.049$ ), no significant difference was found in salivary asprosin levels ( $p=0.643$ ). Triglyceride levels were significantly higher in the epilepsy group ( $p=0.003$ ), but there was no difference between the groups in terms of other biochemical parameters. When grouped according to the type of epilepsy (14 focal onset and 19 generalized onset), no significance was found in terms of asprosin and other parameters.

The results of our study showed that serum asprosin levels were elevated in children with epilepsy regardless of epilepsy type. This result provides an important contribution to the literature in terms of possible link between asprosin and epilepsy. There is a need to investigate asprosin, a metabolic regulator, in epilepsy patients in more detail and in larger groups.

**Keywords:** *Asprosin, epilepsy, children*

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

AgRP : Agouti-ilişkili peptid

ELISA : Enzim Bağlı İmmunosorbent Analiz

FBN-1 : Fibrilin-1

GABA : Gama-aminobütirik Asit

GDM : Gestasyonel Diyabet

HbA1c : Hemoglobin A1c

HOMA-IR : Homeostaz Modeli Değerlendirmesi-İnsülin Direnci

ILAE : International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi Birliği)

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

NGT : Normal Glukoz Toleransı

NPS : Neonatal Progeroid Sendromu

OD : Optik Yoğunluk

PKOS : Polikistik Over Sendromu

POMC : Proopimelanokortin

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

T2DM : Tip 2 Diyabetes Mellitus

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

VPA : Valproik Asit

WHO : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 2.1. Epilepsinin etiyolojik sınıflaması. ....	6
Şekil 2.2. Epilepside nörotransmitter uyarım.....	8
Şekil 2.3. İnsan asprosinin gen ve protein yapısı.....	14
Şekil 2.4. Asprosinin glukojenik etkisi. ....	15
Şekil 2.5. Asprosinin hepatik etkileri.....	16
Şekil 2.6. Asprosinin beyindeki etkileri.....	17
Şekil 2.7. Asprosin OR4M1/OLFR734 reseptörünün sinyal mekanizması. ....	18
Şekil 2.8. Asprosin protein tirozin fosfataz reseptörü.....	19
Şekil 4.1. Epilepsi ve kontrol grubunun serum (A) ve tükürük (B) asprosin düzeyleri.....	28

## TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 2.1.</b> Epilepsi sınıflandırması.....	10
<b>Tablo 4.1.</b> Epilepsi ve kontrol gruplarının demografik ve antropometrik verileri. ....	27
<b>Tablo 4.2.</b> Epilepsi ve kontrol gruplarının serum ve tükürük asprosin düzeyleri. ....	28
<b>Tablo 4.3.</b> Epilepsi ve kontrol gruplarının biyokimyasal verileri.....	29
<b>Tablo 4.4.</b> Epilepsi grubunun klinik verileri.....	30
<b>Tablo 4.5.</b> Epilepsi tipine göre hastaların biyokimyasal verileri. ....	31

## 1. GİRİŞ

Epilepsi, çocuk ve yetişkinlerde dünya çapında yaygın görülen kronik bir nörolojik bozukluktur (Menon ve Cross, 2025). Pediyatrik popülasyonda dünya genelindeki prevalansın %1, ülkemizde ise bölgesel olarak %0.5-0.7 arasında olduğu bildirilmiştir (Demirel ve Okçin, 2020; Shinnar ve Pellock, 2002). Bu, her 150 çocuktan birinin yaşamlarının ilk on yılında epilepsi yaşadığı anlamına gelmektedir (Eslamian ve ark., 2024).

Epilepsi, anormal nöronal uyarımlar nedeniyle ortaya çıkan, jeneralize ya da fokal özellikte olabilen, tekrarlayıcı ve tetiklenmemiş nöbetler ile karakterizedir (Loscher ve Honack, 2000; Milligan, 2021). Etiyolojisi çoğunlukla belirsiz olmak ile birlikte genetik riskler, beyin hastalıkları ve sistemik hastalıklar ön planda bulunmaktadır (Zhang ve ark., 2022). Epilepsi tedavi edilebilir bir hastalıktır. Epileptik nöbetler hastaların hayat kalitesini yalnızca sağlık açısından değil, aynı zamanda sosyal, davranışsal ve ekonomik açıdan da etkilemektedir (Kanemura, 2024; Thijs ve ark., 2019). Bu nedenle, epilepsili kişilerin hayat kalitelerinin iyileştirilmesinde nöbet kontrolü kritik önem taşır (Kanemura, 2024). Tanı alan bireylerin tedavisinde antinöbet ilaçlar kullanılmaktadır. Antinöbet ilaçlar, nöronların elektriksel veya kimyasal uyarılara karşı eşliğini yükselterek veya nöbet deşarjının kaynağından ilerlemesini sınırlayarak anormal nöronal aktivitenin kontrolünü sağlar. Bununla birlikte, bazı antinöbet ilaçların uzun süre kullanımının aşırı kilo alımına neden olduğu da bilinmektedir. Bu nedenle, ilaca bağlı kilo alımı hastaları metabolik sendrom, diyabet, obezite, insülin direnci ve dislipidemi gibi diğer sağlık sorunlarına yatkın hale getirebilmektedir (Ben-Menachem, 2007; Yaryari ve ark., 2022).

Epilepsinin patogenezinde voltaj ve transmitter-kapılı kanallardaki değişiklikler, hücre içi sinyal kaskatları, sinaptik bağlantı, genlerdeki değişiklikler, anormal protein üretimi ve metabolik yolun aktivasyonu/inhibisyonunu içeren patofizyolojik değişiklikler rol oynamaktadır (Shan ve ark., 2023). Metabolik süreçlerdeki işlev bozuklukları nöronal uyarılabilirliği etkileyerek nöbet oluşumunu tetikleyebilmektedir (Gimé Nez-Cassina ve ark., 2012). Nöbet ile ilişkili moleküllerin belirlenmesinde

kullanılan proteomik teknolojiler etkilenen proteinlerin çoğunun enerji metabolizması ve redoks dengesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Grove ve ark., 2020).

Enerji metabolizmasının önemli regülatörlerini içeren adipokin ailesi, endokrin bir organ olan adipoz doku tarafından sentezlenen ve salgılanan biyoaktif bileşiklerdir. Adipokinlerin gıda alımı, vücut ağırlığı, inflamasyon ve bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli rolleri bulunmaktadır (Yaryari ve ark., 2022; Shaikh ve ark., 2024). Adipokin metabolizması bozuklukları özellikle obezite ve tip 2 diyabet (T2DM) gelişimi açısından önem arz etmektedir. Epilepside şimdiye kadar üzerinde durulan iki önemli adipokin leptin ve adiponektindir. Yapılan çalışmalar pek çok sinyal yolağı ile ilişkili bu iki adipokinin epilepsi ile güçlü ilişkisini ortaya koymuştur (Çiçek ve ark., 2018; Hamed ve ark., 2009; Kilic ve ark., 2021; Parveen ve ark., 2024; Shan ve ark., 2023). Leptin ve adiponektinin epilepsi patofizyolojisindeki rollerine dair sorular günümüz literatüründe halen önemli bir yer kaplamaktadır. Bununla birlikte, yeni bir glukojenik oyuncu olan asprosin ile ilgili yapılan araştırmalar oldukça sınırlıdır.

Asprosin, leptin ve adiponektin gibi glukoz metabolizması ile yakından ilişkili bir protein hormondur (Romere ve ark., 2016). Beyaz adipoz doku ana kaynak olmasına rağmen, tükürük bezleri, beyin, pankreatik beta hücreleri, kalp ve iskelet kası gibi diğer dokularda da asprosinin sentez edildiği bilinmektedir (Farrag ve ark., 2023; Kocaman ve Kuloğlu, 2020). Salgılandıktan sonra, dolaşımdaki asprosinin periferik ve merkezi düzenleyici etkiler sergilediği gösterilmiştir (Li ve ark., 2019; Mishra ve ark., 2022). Hepatik glukoz üretimini uyararak glukojenik, iştah artışı sağlayarak da oreksijenik etki sergiler (Farrag ve ark., 2023; Romere ve ark., 2016). Duerrschmid ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, asprosinin kan-beyin bariyerini geçerek hipotalamik beslenme yolağının aktivasyonu aracılığı ile iştah ve vücut ağırlığını arttırdığı gösterilmiştir (Duerrschmid ve ark., 2017). Asprosinin şimdiye kadar keşfedilen diğer etkileri ise; pankreas  $\beta$  hücrelerinde reaktif oksijen türlerini ve pro-inflamatuvar sitokinleri arttırarak inflamasyonun ve apoptozun uyarılması (Lee ve ark., 2019), iskelet kasında inflamasyon ve endoplazmik retikulum stresini artırma aracılığı ile insülin direncinin gelişmesi (Jung ve ark., 2019), kardiyomiyositlerdeki koruyucu etkisi ile oksidatif stresi baskılayarak apoptozu ve hücre ölümünü azaltmasıdır (Feng ve ark., 2018).

Asprosinin hipotalamik nöronlarla olan bağlantısı epilepsi gibi merkezi sinir sistemi ile ilgili hastalıklardaki rolünün araştırılmasına yönelik çalışmaların yolunu

açmaktadır. Literatür asprosin ile epilepsi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar açısından tarandığında, tek bir çalışma karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışma, idiyopatik tonik-klonik generalize epilepsili yetişkin grupta yapılmıştır. Epilepsi grubu kullanılan antinöbet ilaçlarına göre valproik asit (VPA) tedavili, lamotrigine tedavili ve yeni tanıya da tedavi edilmemiş olarak üç gruba ayrılmış, kontrol grubu olarak sağlıklı bireyler seçilmiştir. Çalışmada VPA tedavisi alan epilepsi hastalarında asprosin düzeyleri ve glukoz-lipid metabolizmasının biyokimyasal parametreleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Yaryari ve ark., 2022).

Tüm bu bilgiler ışığında, bu tez çalışmasında asprosin düzeyleri ile epilepsi arasındaki olası ilişkinin ortaya konması hedeflenmiştir. Bu hedef doğrultusunda çalışmanın amacı; epilepsili çocukların serum ve tükürük asprosin düzeylerinin, antropometrik ve biyokimyasal verilerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve epilepsinin tipi açısından tüm biyokimyasal verilerin incelenmesidir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epilepsi**

#### **2.1.1. Epilepsinin Tanımı ve Tarihçesi**

Uluslararası Epilepsi Birliği (ILAE)'ne göre epilepsi, “Epileptik nöbet üretme eğilimi ile karakterize kalıcı bir beyin bozukluğu ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları” olarak tanımlanmaktadır. Epileptik nöbet ise, “Beyindeki anormal, aşırı ya da senkronize nöronal aktiviteye bağlı olarak ortaya çıkan geçici belirti ve/veya semptomlar” olarak ifade edilmektedir (Moshe ve ark., 2015; ILAE, 2014).

Epilepsinin tarihi insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır. “Epilepsia” kelimesi Yunancada “atak” anlamına gelmektedir. Yaklaşık 25 yüzyıl önce, Hipokrat tarafından bu hastalığın altta yatan bir sebebinin olduğuna dikkat çekilmiştir. 1857 yılında ise, Lolock hastalığının seyrinin iyiye gitmesine yardımcı olmak için potasyum bromür kullanmıştır. Epilepsinin bilimsel bir şekilde tanısı, sınıflandırılması ve tedavisinin ortaya konması 20. yüzyıla dayanmaktadır (Kopan ve ark., 2019).

#### **2.1.2 Epilepsinin Epidemiyolojisi**

Epilepsi her yaştan bireyi etkileyebilen en yaygın kronik bozukluklardan biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen bir hastalıktır (Moshe ve ark., 2015; Turan Gürhopur, 2020). Yılda yaklaşık üç buçuk milyon kişiye epilepsi tanısı konmaktadır (Singh ve ark., 2016).

Dünya genelinde epilepsi popülasyonunun %25'i 15 yaş altı çocuklardan oluşmaktadır (Guerrini, 2006). Türkiye’de yapılan çalışmalarda yetişkinlerde

epilepsinin görülme sıklığının %0.6-0.8 olduğu belirtilmiştir (Topbaş ve ark., 2012). Çocuk ve adolesanlarda ise bu oran %0.02-0.124 arasındadır (Çalık ve ark., 2020).

Çocukluk çağı epilepsisinin prevalansı yapılan farklı çalışmalara ve bölgelere göre değişmektedir. Örneğin, Kanada’da yapılan bir çalışmada, epilepsi görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 8.1 iken; Afrika’da bu oran 17.3’lere kadar çıkmaktadır (Eslamian ve ark., 2024).

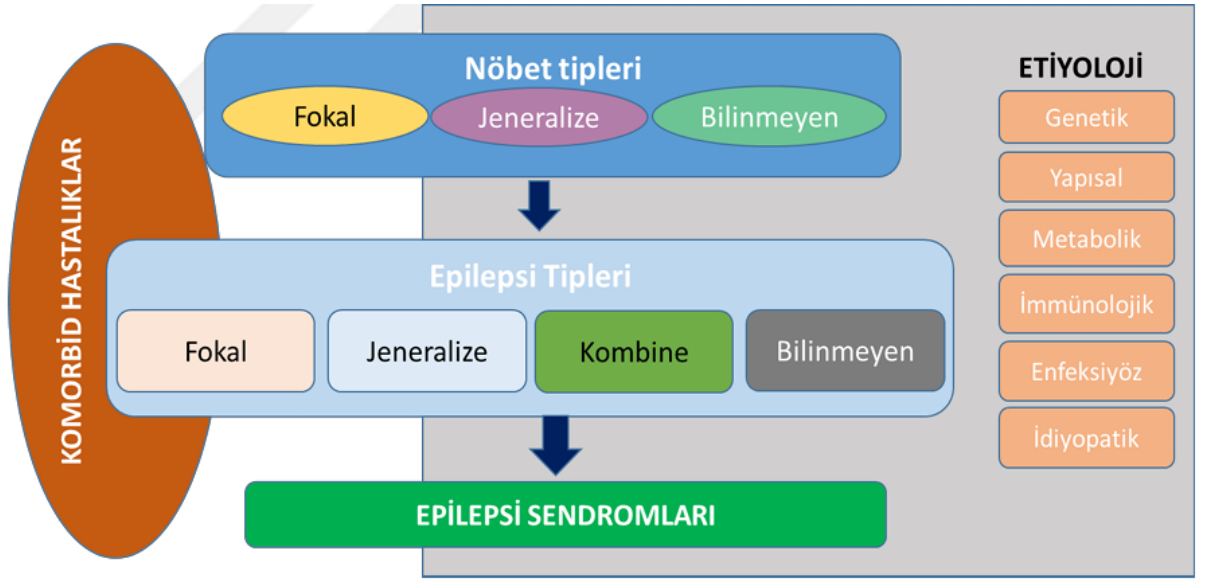
Epilepsinin prevalansı ve insidansı, erkeklerde kadınlara oranla daha yüksektir. Epilepsi hastası bireylerin hemen hemen %80’i düşük ve orta gelir seviyesinde olan ülkelerde yaşamaktadır (Beghi ve ark., 2020).

### **2.1.3 Epilepsinin Etiyolojisi**

Çocuklarda epileptik nöbetlerin altta yatan birçok farklı sebebi vardır. Ancak, dünyada görülen vakaların yaklaşık yarısında hastalığın nedeni bilinmemektedir. (WHO, 2023).

ILAE, epilepsinin nedenlerini ve altta yatan mekanizmalarını çözümlmek, nöbetin oluşmasını önlemek ve buna uygun tedavi planı oluşturmak için güncel rehberler geliştirmektedir (Falco-Walter ve ark., 2018; Scheffer ve ark., 2017). ILAE 2017 yılında epilepsinin etiyolojisini yapısal, genetik, enfektif, metabolik, immün ve bilinmeyen olmak üzere altı kategoriye ayırmıştır (Şekil 2.1) (ILAE, 2017).

Epilepsinin etiyolojisi ile ilgili yapılan araştırmalarda genetik faktörlerin etkisi ön plana çıkmaktadır. Ülkemizde epilepsi hastalığı da dahil olmak üzere birçok monogenik resesif hastalığın insidansındaki artışın başlıca nedeni olarak akraba evliliği gösterilmektedir (Singh ve ark., 2016).



**Şekil 2.1.** Epilepsinin etiyolojik sınıflaması.

(Scheffer ve ark., 2017).

#### 2.1.4 Epilepsinin Patogenezi

Epilepsinin henüz tam olarak aydınlatılmamış son derece karmaşık bir patogenezi bulunmaktadır. Epilepsinin patofizyolojisi eksitator (glutamaterjik sinyalizasyon) ve inhibitör (GABAerjik sinyalizasyon) nöronal aktiviteler arasındaki karmaşık etkileşimleri içerir ve nihayetinde nöronal hipereksitabilite ile sonuçlanır (Shaikh ve ark., 2024). Merkezi sinir sisteminin uyarılması ve inhibisyonu arasındaki bu dengesizliğin epilepsinin temel nedeni olduğu düşünülmektedir (Jiang ve ark., 2023).

Epilepsi tanısı alan hastaların yaklaşık %40'ında hastalığın sebebi bilinmektedir. Bunlar arasında, travmatik beyin hasarı, iskemik inme, beyin içi kanama, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, çeşitli beyin tümörleri ve nörodejeneratif hastalıklar, yüksek ateş, status epileptikus gibi uzun süren nöbetler yer almaktadır (Yin ve ark., 2013). Epilepsinin patogenezinde, voltaj ve transmitter-kapılı iyon kanallardaki değişiklikler, hücre içi sinyal kaskatları, sinaptik bağlantı, genlerdeki değişiklikler, anormal protein üretimi ve metabolik yolun aktivasyonu/inhibisyonunu içeren farklı patofizyolojik değişiklikler rol oynamaktadır (Shan ve ark., 2023).

#### **2.1.4.1. Anormal İyon Kanalları**

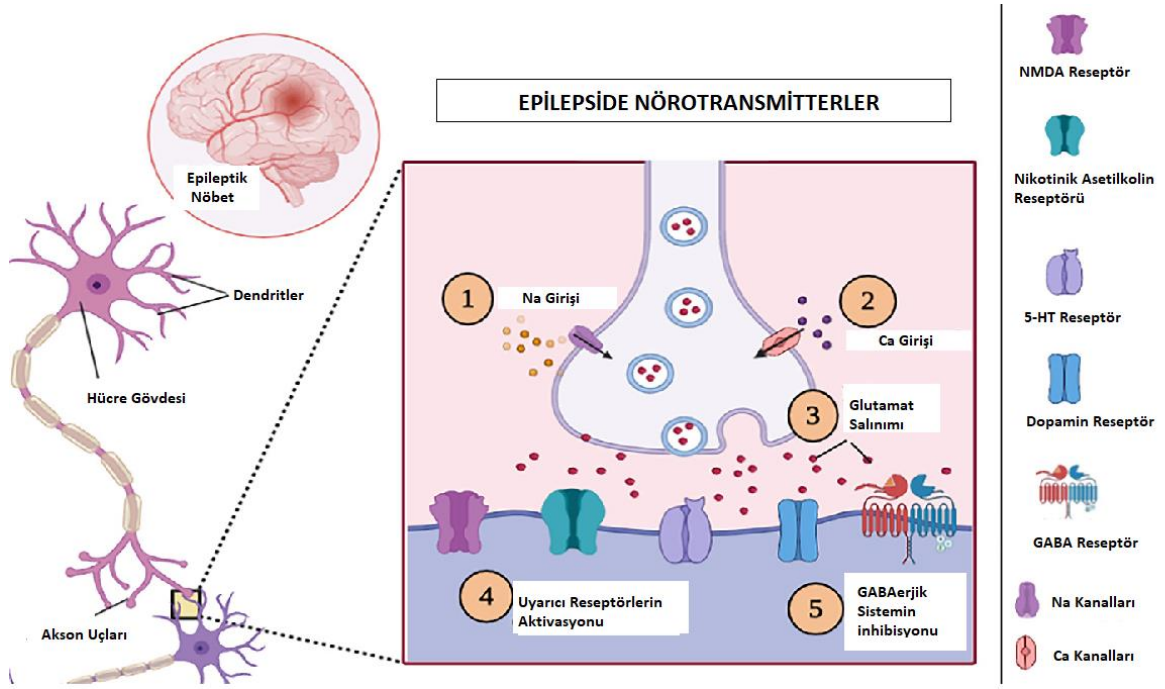
Hücrelerin uyarılmasını kontrol etmenin yapısal temeli, iyon kanallarının düzenlenmesidir. Yapılan araştırmalar, iyon kanallarındaki anormal değişikliklerin sinir dokularının uyarılabilirliğini etkileyerek epilepsi gibi bazı hastalıkların oluşumunda rol oynayabileceğini göstermiştir (Jiang ve ark., 2023). Voltaj bağımlı sodyum ve potasyum kanalları, aksiyon potansiyelinin oluşumu ve yayılması için en önemli iyonik kanallar olarak bilinmektedir. Bu kanalları kodlayan spesifik genlerin merkezi sinir sisteminde ifade edilmesinden dolayı, bu genlerde meydana gelen mutasyonlar, uyarılma ve inhibisyon arasındaki dengeyi bozarak epilepsiye yol açabilmektedir (Moulard ve ark., 2001).

#### **2.1.4.2. Anormal Nörotransmitterler**

Nörotransmitterler, sinaps boyunca sinyallerin iletimini sağlayan ve ilgili reseptörüne bağlanarak uyarıcı nöronal fonksiyonları düzenleyen endojen kimyasallardır. Bu moleküller, akson terminallerinde sinaptik veziküller içinde depolanır ve bir uyarı sonrası sinaptik boşluğa salınır (Akyuz ve ark., 2021).

Epilepsi nöbetleri, anormal nöronal deşarjlar ile ilişkilidir ve bu durum nörotransmitter düzeylerindeki dengesizliklerinden kaynaklanmaktadır. Normal şartlarda uyarıcı ve inhibitör nörotransmitterler arasındaki denge, nöronal membranın stabilitesini sağlar. Ancak nörotransmitterler arasındaki bu dengenin bozulması hücre zarının dengesizleşerek kararsız hale gelmesine ve sonrasında anormal deşarjlara neden olmaktadır (Jiang ve ark., 2023).

Uyarıcı ve inhibitör nörotransmitterler sinir sistemindeki impuls iletiminde rol oynarlar. Nöronlarda, uyarıcı glutamat ile inhibitör gama-aminobütirik asit (GABA) arasındaki dengenin bozulması, hücrenin uyarılabilirliği üzerinde kritik bir rol oynamaktadır (Şekil 2.2) (Paudel ve ark., 2021).



**Şekil 2.2.** Epilepside nörotransmitter uyarım.

(Paudel ve ark., 2021).

### 2.1.4.3. Anormal Nöroglial Hücreler

Nöronların normal uyarılabilirliğinin korunması büyük ölçüde nöroglial hücrelere bağlıdır. Epileptik nöbetlerin oluşumu astrositlerin glutamat veya GABA alım kapasitesindeki değişikliklerden kaynaklanabilmektedir. Bununla birlikte, epilepside rol oynayan mekanizmalardan biri olan nöroinflamasyon, mikrogliaların hızlı aktivasyonu ile ilişkilidir. Mikroglialar aktive edildiğinde, inflamatuvar moleküllerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artışı doku hasarına ve nörotoksisiteye neden olabilmektedir ve bunun bir sonucu olarak da epileptik nöbet gelişmektedir (Jiang, 2023).

### **2.1.5. Epileptogenez**

Epileptogenez, kendiliğinden nöbetler üretebilen dokunun gelişmesi ve genişlemesini içeren bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç, epileptik bir durumun gelişimine ve/veya epilepsinin yerleştikten sonra ilerlemesine neden olur (Pitkänen ve ark., 2010). Epileptogenez sürecinin başlangıcından hastalığın yerleşmesine kadar olan döneme latent dönem denilmektedir. Aslında, epileptogenez devamlı olarak süren patofizyolojik bir olaydır ve nöbet ortaya çıktıktan sonra da ilerleyici olduğu düşünülmektedir (Janigro ve ark., 2001). Enfeksiyonlar, travma ve serebrovasküler olaylar da epileptogenez sürecini başlatabilir.

### **2.1.6. Epilepsinin Sınıflandırması**

Epilepsi sınıflandırmasının sistematik olarak yapılabilmesi için öncelikli olarak nöbet tipinin belirlenmesi gerekmektedir. ILAE, ilk olarak 1981 yılında nöbet tiplerini parsiyel ve jeneralize olarak ikiye ayırmıştır. Ancak bu sınıflandırma bazı nöbet tiplerini kapsamamaktadır. 2017 yılında yapılan son düzenleme ile nöbet tipleri fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı, bilinmeyen ve sınıflandırılmamış olmak üzere dört gruba ayrılmıştır (Tablo 2.1) (Beniczky ve ark., 2025; ILAE, 2017).

**Tablo 2.1.** Epilepsi sınıflandırması.

(Beniczky ve ark., 2025).

<b>Fokal Jeneralize Başlangıçlı</b>	<b>Jeneralize Başlangıçlı</b>	<b>Belirlenemeyen</b>
Farkındalık korunmuş Farkındalık bozulmuş		
<b>Motor semptom</b> Atonik Klonik Epileptik spazmlar Hiperkinetik Miyoklonik Tonik	<b>Motor semptom</b> Tonik-klonik Klonik Tonik Miyoklonik Miyoklonik – tonik – klonik Miyoklonik – atonik Atonik Epileptik spazmlar	<b>Motor semptom</b> Tonik-klonik Epileptik spazmlar
<b>Motor olmayan semptom</b> Otonom Duraklama Bilişsel Emosyonel Duyusal	<b>Motor olmayan semptom</b> Tipik Atipik Miyoklonik Göz kapağı miyoklonisi	<b>Motor olmayan semptom</b> Duraklama
<b>Fokal başlayan bilateral tonik -klonik nöbet</b>		<b>Sınıflandırılmayan</b>

Fokal nöbet, subkortikal yapılardan ve korteksten köken alan, yalnızca bir hemisferle sınırlandırılmış nöbetler için kullanılmaktadır. Jeneralize başlangıçlı nöbetlerde bilinç düzeyi genellikle bozulmaktadır (Fisher, 2017). Bu nöbet tipinde, nöbet başladığından itibaren elektriksel aktivite eş zamanlı olarak hemisferin tüm bölgelerini etkilemektedir. Bazen de fokal nöbetlerde olduğu gibi sınırlı bir alandan başlayıp tüm hemisfere yayılım gösterebilmektedir (Berg ve ark., 2010).

### 2.1.7. Epilepsi Tanısı

Epilepsi tanısı, epilepsi nöbetinin gerçekleşip gerçekleşmediğine dair karar, semptom ve belirtilerin kombinasyonuna dayanmaktadır. Çünkü, epilepsiye özgü tek bir özellik bulunmamaktadır (Roland ve ark., 2019). Epilepsi tanısı için öykü, fiziksel

ve nörolojik muayene, laboratuvar testleri, elektroensefalografi ve nörogörüntüleme bulguları değerlendirilir (Liu ve ark., 2017).

Epilepsi tanısındaki en önemli ayrıntı öyküdür. Öyküde, nöbetten hemen önceki olaylar, son 24 saat içindeki nöbet sayısı, nöbetin uzunluğu ve tanımı, odak yönleri ve nöbet sonrası dönemin uzunluğu yer almaktadır. (Liu ve ark., 2017).

2014 yılında ILAE epilepsi tanısı için klinik bir tanım önermiştir. Bu tanıma göre;

1. 24 saatten uzun bir süre, arayla ortaya çıkan en az iki provoke edilmemiş (veya refleks) nöbet,
2. Tek bir provoke edilmemiş nöbet ve sonraki 10 yıl içinde ikinci nöbetin oluşma olasılığının %60'tan fazla olması,
3. Bir epilepsi sendromu tanısının konmuş olması gerekmektedir. (Wirrell, 2022; ILAE, 2014).

### **2.1.8. Epilepsi Tedavisi**

Epilepsi tedavisinin amacı, nöronlarda meydana gelen kontrolsüz elektriksel uyarımlara son verilmesi ya da engellenmesidir. Tedavi seçiminde ise uzman bir hekim tarafından nöbet tipi belirlenir, antinöbet ilaçların etki mekanizmaları göz önünde bulundurulur en etkin tedaviye karar verilir (Mbuba ve ark., 2008).

Epilepsi tedavisinde kullanılan antinöbet ilaçların temel hedefi herhangi bir yan etki oluşturmadan nöbetlerin önüne geçmektir. Antinöbet ilaçlar, sinapslardaki geçiş engel olarak yüksek frekanslı düzensiz deşarjların primer odaklardan yayılımını durdurur ve böylece nöbet oluşumu engellemiş olurlar (Rodgers, 2015). Tedavide genel yaklaşım antinöbet ilaç tedavisinin ikinci nöbetten sonra başlanması yönündedir. Epilepside uygun antinöbet ilaç tedavisi ile %65-75 oranında nöbet kontrolü sağlanabilmektedir (Akdağ ve ark., 2016).

Epilepsi tanısı almış kişilerde antinöbet ilaç tedavisine başlama kararı verilirken değerlendirilen temel kriterler, epilepsinin nöbet tipi, nöbetlerin gidişatı ve nöbetlerin tekrarlama olasılığıdır. Bununla birlikte, kullanılan diğer ilaçlar, eşlik eden hastalıklar,

yaşam tarzı ve hastanın tercihi gibi faktörler dikkate alınarak ilaç seçimi kişiselleştirilmektedir (Liu ve ark., 2017). Hastanın cinsiyetine, yaşına, ek hastalıklarına, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına, genetik özelliklerine, ilacın kişinin metabolizması üzerindeki etkisi vb. durumlara göre de ilaca olan yanıt değişebilmektedir (Akdağ ve ark., 2016).

## 2.2. Adipokinler

Adipokinler, ağırlıklı olarak adipositler tarafından salgılanan bir biyoaktif molekül sınıfıdır ve yağ dokusunun temel hücresel bileşenleridir (Farkhondeh ve ark., 2020). Adipokinler, yağ dokusu ve diğer organlar arasındaki karmaşık etkileşimlerin hayati araçları olarak bilinmektedir (Fasshauer ve ark., 2015). Bağışıklık, inflamasyon, glukoz metabolizması, insülin duyarlılığı, hücre bağlantıları, anjiyogenez ve açlık ve tokluk düzenlemeleri dahil olmak üzere çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptirler (Blüher, 2009). Glukoz metabolizmasındaki bozukluklar epilepsinin ilerleyişinin önemli nedenlerinden biridir.

Leptin ve adiponektin epilepside sıklıkla çalışılan adipokinlerdir. Bir peptid hormon olan leptin, beslenme ve enerji metabolizmasını kontrol eden kritik bir düzenleyicidir (Diano ve ark., 2008). Hem yenidoğan hem de yetişkin hipokampal nöronlarında ifade edilmektedir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) inflamatuvar süreçlerin, sinaps oluşumunun, nörotrofik aktivitenin ve enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynar. Metabolik dengenin temel bir parçası olarak leptin hem periferik hem de merkezi glukoz dengesini düzenleyici etkilere sahiptir (Shan ve ark., 2023). Epilepsili hastalarda yapılan bir çalışmada, leptin ile vücut kitle indeksi (VKİ) ve insülin arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Parveen ve ark., 2024).

Adiponektin, adipositler tarafından sentezlenen 244 amino asitten oluşan bir polipeptid proteindir. Trimerik, heksamerik veya daha yüksek dereceli kompleksler dahil olmak üzere çeşitli formlarda, düşük, orta ve yüksek oligomerler arasında değişen farklı moleküler ağırlıklara sahip olarak bulunurlar. Adiponektinin farklı formları çeşitli metabolik süreçlerle ilişkilidir (Yanai ve ark., 2019)

Adiponektin, kas ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonu yoluyla glukoz alımını teşvik eder ve insülin duyarlılığının gelişmesi ile ilişkilidir. Adiponektinin MSS'nde geniş kapsamlı bir etkiye sahip olması, eksikliğinin epilepsi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Uzun süreli adinopektin eksikliğine bağlı olarak MSS'nin sürekli aktivasyonu lokal ve sistemik inflamatuvar mekanizmalarını arttırabilmektedir. Antinöbet ilaç kullanımı sonrasında adiponektin eksikliği görülebilir. VPA ile tedavi edilen epilepsili hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların yaklaşık üçte birinde obezite gelişmiş, insülin seviyeleri daha yüksek ve adiponektin seviyeleri önemli ölçüde düşük bulunmuştur (Özbek ve ark., 2022). Benzer şekilde, VPA tedavisinin idiyopatik epilepsili obez çocukları, sadece obez olan yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollere kıyasla insülin direncine ve daha düşük adiponektin düzeylerine yatkın hale getirdiği gösterilmiştir (Sidhu ve ark., 2017).

## **2.3. Asprosin**

### **2.3.1. Asprosinin Keşfi**

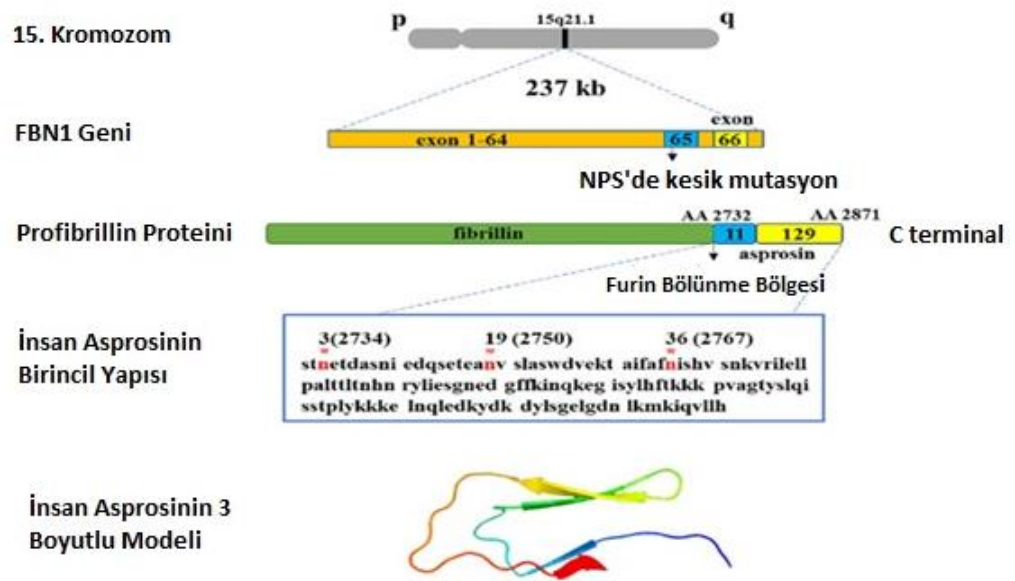
Asprosin ilk olarak Romere ve ark. tarafından 2016 yılında, fibrilin-1 (FBN-1) gen mutasyonu bulunan Neonatal Progeroid Sendrom (NPS) tanılı hastalarda tespit edilmiştir. NPS'li hastaların fenotipi düşük kalori tüketimi, düşük vücut ağırlığı, deri altı yağ kayıpları, kellik, yaşlı kırışık bir cilt ile karakterizedir. Bu sendrom, FBN-1 geninin 65. ekzonundaki mutasyonun sebep olduğu nadir görülen genetik bir hastalıktır (Romere ve ark., 2016).

### **2.3.2. Asprosinin Gen ve Protein Yapısı**

FBN-1 geni 15. kromozoma lokalizedir. 66 ekzondan oluşur (Şekil 2.3). FBN-1 gen mutasyonları, yüksek derecede klinik değişkenliğe sahip sistemik bir bağ dokusu

bozukluğu olan Marfan sendromuna da neden olmaktadır. Marfan sendromu hastalarında uzun boy araknodaktili, ektopia lentis, torasik aort anevrizması görülmektedir (Dietz ve ark., 2022).

FBN-1 geni profibrillin proteinini kodlar. Bu protein daha sonra *Furin* enzimi ile kesilerek ekstraselüler matriksin ana bileşeni olan FBN-1 proteinini ve C-terminal ucundan asprosin oluşturur (Summer ve ark., 2023; Sakai ve ark., 2016). Asprosin proteini 30 kDa ağırlığında ve 140 amino asitten oluşur. (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. İnsan asprosinin gen ve protein yapısı.

(Zhang ve ark., 2023).

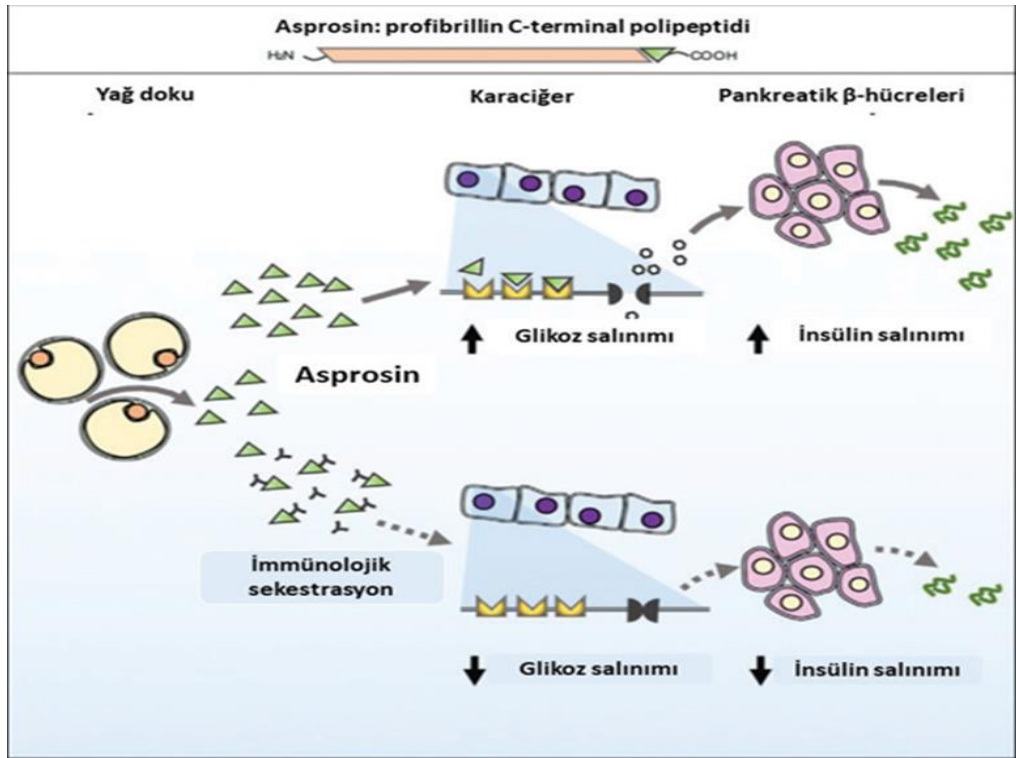
### 2.3.3. Asprosinin Fizyolojik ve Metabolik Etkileri

Asprosin, Yunanca beyaz anlamına gelen “aspros” kelimesinden türetilmiştir. Adipoz dokudan salgılanan bir protein hormondur. Diğer önemli kaynakları ise tükürük bezi, beyin, pankreas, kalp, mide, akciğerler ve plasentadır (Zhang ve ark., 2023).

Asprosinin hedef organı karaciğerdir. Glukojenik ve oreksijenik etki gösterir. Karaciğerde glukoz salınımını uyararak hipotalamusa iştah arttırıcı sinyaller gönderir (Şekil 2.4) (Romere ve ark., 2016). Bu etkileri ile obezite, metabolik sendrom ve diyabet gibi glukoz metabolizmasının bozulduğu hastalıklarda enerji metabolizmasını düzenleyici bir rol üstlenmiştir (Hoffmann ve ark., 2020).

Karaciğerde hepatositlere yüksek afinite ile bağlanır. Yapılan çok sayıdaki klinik araştırmada pre-diyabet ve Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) tanılı hastalarda plazma asprosin düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir (Farrag ve ark., 2023). T2DM hastalarında gözlenen yüksek asprosin düzeylerinin aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların aterosklerotik risk faktörleriyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2019).

Asprosin iştah düzenlemesinde etkili bir hormondur. Kan-beyin bariyerini geçebilen asprosin, hipotalamusun arkuat çekirdeğindeki oreksijenik agouti ile ilişkili peptid nöronlarını (AgRP) aktive ederek iştahın artmasına neden olur (Basu ve ark., 2021).

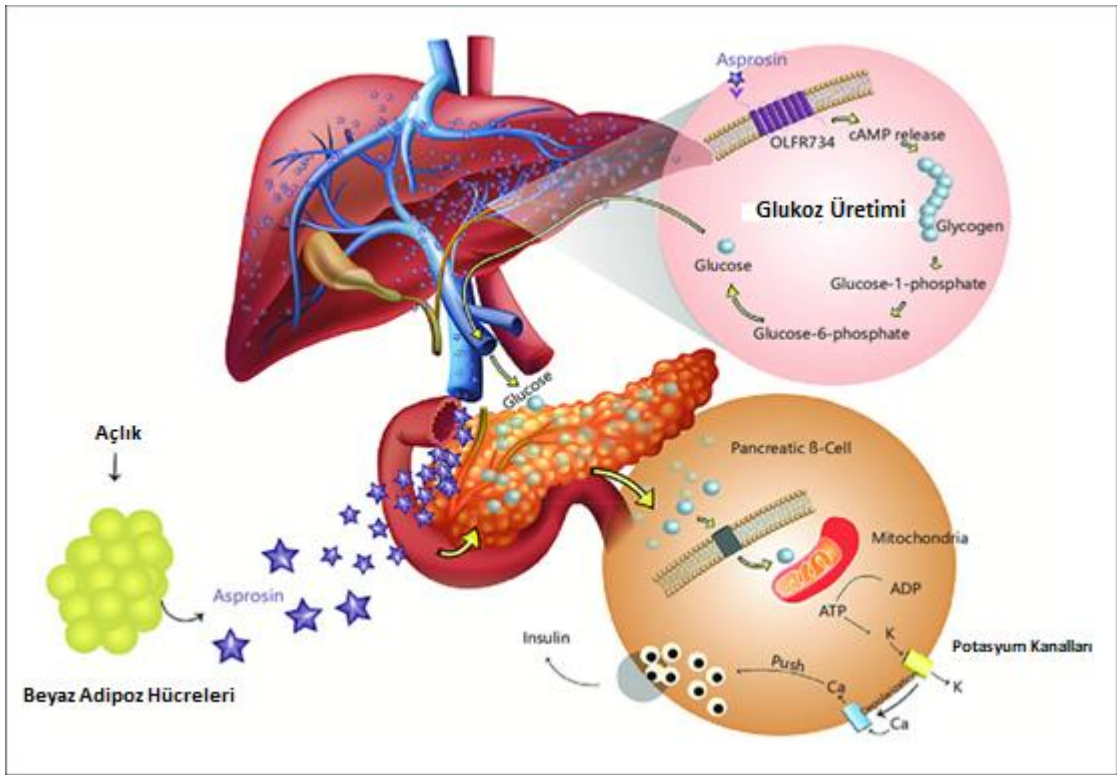


Şekil 2.4. Asprosinin glukojenik etkisi.

(Farrag ve ark., 2023).

### 2.3.3.1. Asprosinin Karaciğer Üzerindeki Etkileri

Adipoz dokudan salınan asprosin hormonu, nanomolar miktarlarda dolaşıma salındıktan sonra başta karaciğer ve beyin üzerinde etki göstermektedir. Bununla birlikte asprosin hormonu iskelet kasını, pankreas beta hücrelerini ve yağ dokusunu da hedefleyebilmektedir. G protein-cAMP- protein kinaz A yolağı aracılığıyla glukozun salınımını uyarır ve bu şekilde hepatositlerde direkt etki gösterir (Şekil 2.5) (Basu ve ark., 2021).



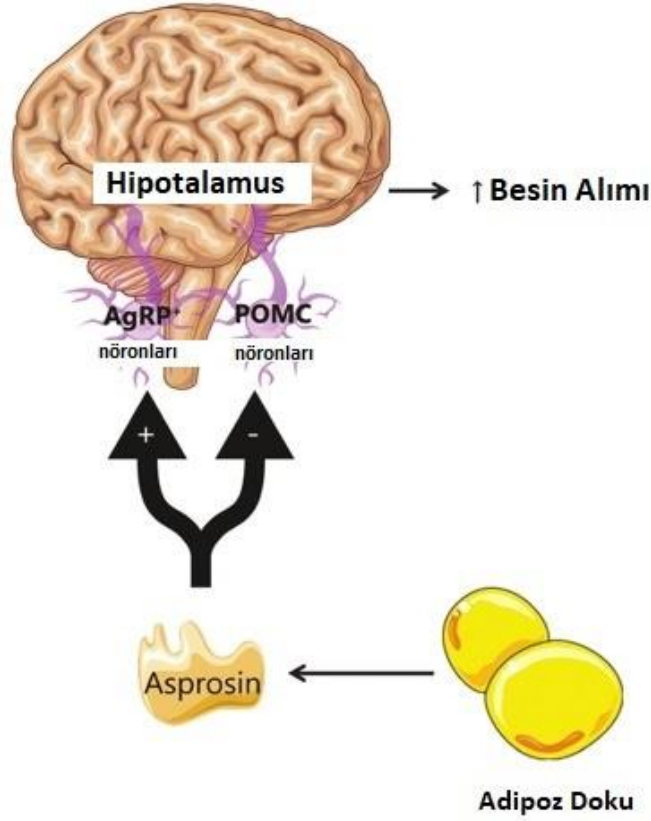
Şekil 2.5. Asprosinin hepatik etkileri.

(Ovalı ve ark., 2022).

### 2.3.3.2. Asprosinin Beyin Üzerindeki Etkileri

Kan-beyin bariyerini geçen asprosin hipotalamustaki oreksijenik agouti ile ilişkili peptit (AgRP) nöronlarına direkt etki edebilirken; dolaylı yoldan da

anoreksijenik pro-opiomelanokortin (POMC) nöronlarını inhibe eder. Bu etkileri aracılığıyla iştahın artmasına neden olur (Şekil 2.6) (Farrag ve ark., 2023).



Şekil 2.6. Asprosinin beyindeki etkileri.

(Carla ve ark., 2020).

### 2.3.3.3. Asprosinin Kardiyovasküler Etkileri

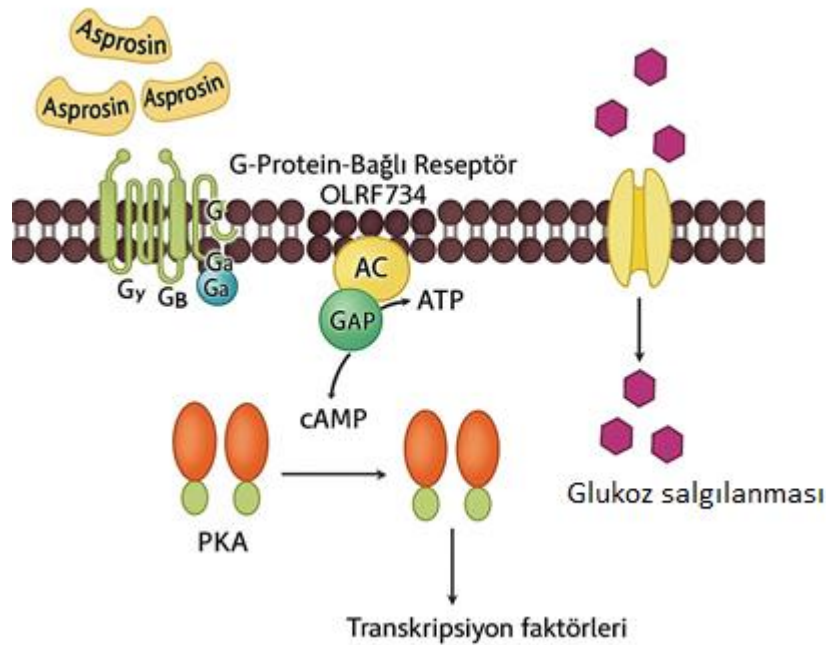
Asprosinin kardiyovasküler hastalıklara karşı kalp dokusunda potansiyel koruyucu bir role sahip olduğu belirtilmektedir. Acara ve ark. yaptığı bir çalışmada, kararsız anjina pektorisli hastalarda koroner patolojinin derecesini tahmin etmek için asprosin önemli bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (Acara ve ark., 2018). Benzer şekilde, dilate kardiyomiyopati hastaları için asprosinin umut verici bir biyobelirteç olduğu ifade edilmiştir. Bu hastalarda, daha düşük asprosin seviyelerinin kötü prognozla

ilişkili olduğu ve daha yüksek asprosin seviyelerinin hipoksi kaynaklı hücre ölümüne karşı koruduğu gösterilmiştir (Wen ve ark., 2020).

## 2.3.4. Asprosin Reseptörleri

### 2.3.4.1. OR4M1/OLFR734 reseptörü

Asprosin için hepatik glukoneogenezin düzenlenmesinde rol oynayan bir reseptör olarak bulunmuştur. OR4M1 reseptörü insanlarda, OLFR734 reseptörü ise farelerde bulunmaktadır. Olfaktör (koku) reseptör ailesinin bir üyesidir. OR4M1 reseptörünün ekspresyonu testis ve karaciğerde yüksek, adipoz dokuda düşüktür (Şekil 2.7) (Li ve ark., 2019).



Şekil 2.7. Asprosin OR4M1/OLFR734 reseptörünün sinyal mekanizması.

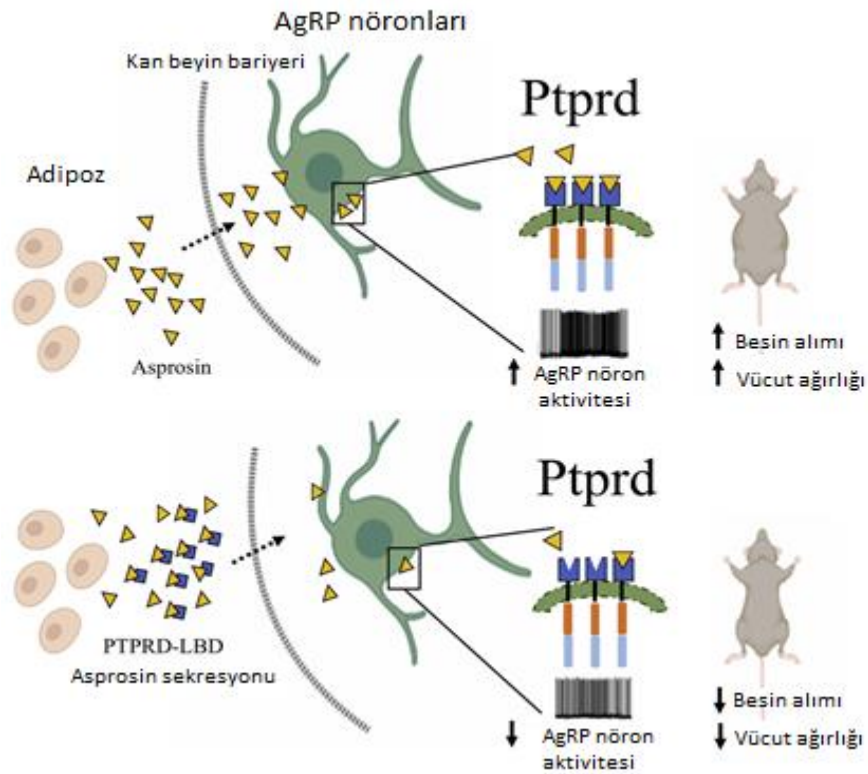
(Luis ve ark., 2020).

### 2.3.4.2. Toll-benzeri reseptör 4 reseptörü (TLR4)

TLR4 reseptörünün pankreas  $\beta$ -hücrelerinde asprosin için bir reseptör olabileceği gösterilmiştir (Lee ve ark., 2019). TLR'lerin insülin direncine ve metabolik sendromun gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (Zhang ve ark., 2023).

### 2.3.4.3. Protein tirozin fosfataz reseptör tip d (Ptprd)

Ptprd reseptörü hipotalamusta bulunmaktadır. Ptprd, AgRP nöronlarında güçlü bir şekilde ifade edilir (Kılınç, 2024). Asprosin, beyinde açlık ile ilişkili nöron uyarımını ve besin alımını arttırarak vücut ağırlığında artışa sebep olmaktadır (Şekil 2.8) (Mishra ve ark., 2022).



Şekil 2.8. Asprosin protein tirozin fosfataz reseptörü.

(Mishra ve ark., 2022).

### 2.3.5. Asprosin ve Hastalıklar ile İlişkisi

Dünya’da çok ciddi bir halk sağlığı sorunu olan obezite giderek yaygınlaşmaktadır. Diyabet, aterosklerotik damar hastalığı, solunum ve sindirim sistemi hastalıkları, kanser, eklem rahatsızlıkları gibi birçok hastalıkla ilişkilidir (Yuan ve ark., 2020). Yapılan birçok çalışmada vücut ağırlığı artmış bireylerde dolaşımdaki asprosin seviyelerinin ciddi düzeylerde yükseldiği gösterilmiştir (Hong ve ark., 2022). Uğur ve ark. yaptığı bir araştırmada hem serum hem de tükürükteki asprosin düzeylerinin VKİ ile doğru orantılı bir şekilde arttığı gözlemlenmiş ve en yüksek asprosin düzeyinin sınıf III obezite hastalarında ( $VKİ > 45 \text{ kg/m}^2$ ) görüldüğü bildirilmiştir (Ugur ve ark., 2019).

Zhong ve ark. erken tanı almış gestasyonel diyabetli (GDM) ve normal glukoz toleransına (NGT) sahip gebeler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, annelerin plazmalarından ve yenidoğanların umbilikal kord kanında asprosin düzeyleri ölçülmüştür. GDM’li gebelerin ve yenidoğanlarının asprosin düzeyleri NGT gebelere göre daha yüksek bulunurken, asprosin düzeyleri anne yaşı ile pozitif korelasyon göstermiştir (Zhong ve ark., 2020).

Polikistik over sendromu (PKOS), menopoz öncesi kadınlarda sıklıkla görülen bir endokrin bozukluktur. PKOS, genellikle insülin direnci başta olmak üzere kardiyovasküler risk faktörleri, obezite gibi metabolik bozukluklarla ilişkilidir. PKOS’un başlıca klinik belirtileri yüksek seyreden androjen seviyeleri, yumurtalıklarda oluşan disfonksiyon ve metabolik disfonksiyondur (Alan ve ark., 2019). Yapılan bir çalışmada, PKOS’lu kadınlar ve sağlıklı kadınlarda plazma asprosin düzeyleri karşılaştırılmış PKOS’lu kadınların asprosin düzeyi daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca plazma asprosin düzeyleri ile HbA1c, LDL kolesterol ve testosteron hormonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Yuan ve ark., 2020).

Adam ve ark. tarafından yapılan hücre kültürü çalışmasında, yüksek glukoz ortamında dorsal kök gangliyon nöronlarında asprosin hormonunun etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, asprosinin hücrenin canlılığını arttırdığı, apoptozisi azalttığı ve miRNA-181a ekspresyonunu modüle ederek diyabete bağlı nörolojik komplikasyonlarda koruyucu bir etki sergilediği gösterilmiştir (Adam ve ark., 2023).

Bir diğer çalışmada, serebral iskemi/reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçan modelinde asprosin hormonunun nöronlar üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Asprosin

uygulamasının beyin dokusunda apoptozisi baskıladığı, otofaji yolunu aktive ettiği ve nöronal hayatta kalımı arttırdığı gösterilmiştir. Elde edilen bu bulgular, asprosinin MSS üzerinde koruyucu etkileri olabileceğini ve nörolojik hastalıklarda potansiyel bir tedavi hedefi olabileceğini göstermektedir (Tanbek ve ark., 2024).

## **2.4. Asprosin ve Epilepsi Arasındaki İlişki**

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde, epilepsi ve enerji metabolizması arasında çift yönlü bir bağlantının varlığını düşünmek kaçınılmazdır. Bir yandan, obezitenin varlığı beyinde inflamasyon ve oksidatif strese neden olarak epileptik nöbeti tetikleyici bir zemini hazır hale getirebilmektedir. Diğer taraftan ise, epilepsi enerji homeostazının hipotalamik nöroendokrin kontrolü üzerindeki etkisi yoluyla potansiyel olarak kilo alımına neden olabilmektedir (Phuong ve ark., 2021). Patolojik olarak artmış asprosin düzeylerinin metabolizma bozukluklarının erken döneminde bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir.

Mevcut literatürde asprosin ile epilepsi arasındaki ilişkiyi inceleyen tek bir çalışma bulunmaktadır (Yaryari ve ark., 2022). İdiyopatik tonik-klonik generalize epilepsili yetişkin kişilerde yapılan bu çalışmada, epilepsi grubu valproik asit (VPA) tedavili, lamotrigine tedavili ve yeni tanılı ya da tedavi edilmemiş olarak üç gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu olarak uyumlu sağlıklı kişiler seçilmiştir. Serum asprosin düzeyleri VPA kullananlarda diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda, VKİ, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, açlık glukoz, hemoglobin A1c (HbA1c), insülin ve insülin direnci indeksi (HOMA-IR) düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Bu veriler sonucunda, asprosinin yüksek düzeylerinin insülin direnci gelişimi ve bununla ilişkili istenmeyen metabolik sonuçlar üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir.

Asprosin hem periferal hem de santral sistemlere etkisi ile çok yönlü metabolik rollere sahip bir glukoz sensörüdür. Asprosinin MSS üzerinde sahip olduğu etkileri ve epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların metabolik etkileri göz önünde bulundurulduğunda, asprosin ve epilepsi arasında potansiyel bir bağlantının olduğu öngörülmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu tez çalışması, Temmuz 2024 – Haziran 2025 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirildi.

#### 3.2. Çalışma Grupları

Çalışma için Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.07.2024 tarih ve E-11811414-050.04-402604 sayılı etik kurul onayı alındı (EK-1). Temmuz 2024 – Haziran 2025 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji-1 polikliniğine başvuran, yaşları 5-17 arasındaki çocuk ve adolesan 34 epilepsi hastası ve 30 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi.

#### 3.3. Çalışma Gruplarının Seçimi

##### 3.3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

##### **Epilepsili çocukların dahil edilme kriterleri;**

- 4-18 yaş arasında olmak
- Yeni tanı almış ve/veya ilaç tedavisi altında olmak
- Epilepsi dışında başka bir nörolojik hastalığa sahip olmamak

##### **Sağlıklı gönüllülerin dahil edilme kriterleri;**

- 4-18 yaş arasında olmak
- Epilepsi ve başka bir hastalığa sahip hastalığı olmamak

### 3.3.2. Dışlanma Kriterleri

#### Epilepsili çocukların dışlanma kriterleri

- Metabolik ve endokrin hastalığı olanlar
- Kanser ve otoimmün hastalığı olanlar
- Mental ve psikiyatrik bozukluğu olanlar
- Akut ve kronik enfeksiyonu olanlar
- Epilepsi tedavisi dışında başka bir ilaç kullananlar

#### Sağlıklı gönüllülerin dışlama kriterleri;

- Kronik hastalığı olanlar
- Kronik ilaç kullanımı olan veya glukoz - lipid metabolizmasını etkileyecek olan ilaçları kullananlar
- Akut veya kronik enfeksiyonu olanlar

### 3.4. Çalışma Materyali

Etik kurul onayını takiben epilepsi ve kontrol gruplarına dahil edilen katılımcıların kendileri ve yasal varisleri çalışma hakkında bilgilendirilerek, çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair onam formu imzalatıldı (EK-2).

Araştırmada kullanılan materyal epilepsi ve kontrol gruplarından alınan kan ve tükürük örnekleridir. Kan örnekleri gece açlığını (10-12 saat) takiben saat 08:00-12:00 arasında alındı. Serum örnekleri için, sarı kapaklı jelli kan tüplerine alınan kanın 20-25 dakika oda sıcaklığında bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandı. 3000 rpm'de 15 dakika santrifüjlenmesinin ardından elde edilen serum kısmı analizler için kullanıldı.

Asprosin çalışması için rutin alınan kanlardan ependorflara serum örneği alıkatlanarak -40 °C'de analize kadar saklandı. Tükürük örnekleri ise (1-2 ml), klinisyen gözetiminde uygun koşullar sağlanarak yaklaşık 2 dakikalık süre içinde falkon tüpe pasif sekresyon yöntemi ile toplandı. Tükürük örnekleri analize kadar -20 °C'de saklandı. Analiz öncesinde 10,000 rpm'de 5 dakika santrifüj (Sigma, 3-30K, Almanya) edildikten sonra çalışma için gerekli miktar ayrıldı. Kalan kısımlar ependorf tüplere alıkatlanarak -20 °C'de saklandı (Gül ve ark., 2024). Asprosin düzeylerinin ölçümü

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların demografik verileri (yaş, cinsiyet), antropometrik verileri (boy, kilo ve VKİ) kayıt altına alındı. Epilepsili katılımcıların klinik verileri (epilepsinin tipi, ilaç kullanımı ve süresi, ilk nöbet yaşı ve nöbetin süresi) kayıt altına alındı.

VKİ, vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile ( $\text{kg/m}^2$ ) hesaplandı. Ayrıca, tüm katılımcıların boy, kilo ve VKİ'leri yaş ve cinsiyet ile uyumlu persantil ve z skoru hesaplanarak kullanıldı (Neyzi ve ark., 2008).

### **3.5. Biyokimyasal Analizler**

Epilepsili hastaların tanı ve takibinde rutin olarak hemogram, biyokimya testleri (glukoz, elektrolit) ve toksikoloji testleri değerlendirilmektedir (Öztura ve ark., 2021). Bu çalışma için, epilepsili hastaların rutin serum açlık glukoz değerleri kullanıldı. Laboratuvar analizleri için alınmış olan serum örneklerinden ayrıca hizmet alımı ile lipid paneli (total trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol) ve insülin ölçümü yapıldı. Sağlıklı kontroller için de aynı tetkikler istendi. Tüm bu analizler Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

HOMA-IR indeksi,  $[\text{açlık glukoz (mg/dL)} \times \text{açlık insülin (mIU/L)}] / 405$  formülünden hesaplandı.

### 3.6. Asprosin Analizi

Serum ve tükürük asprosin düzeylerinin ölçümü ticari olarak satın alınan enzim-bağlı immunosorbent analiz (ELISA) kiti ile gerçekleştirildi. Kit bilgileri aşağıda verilmiştir.

**İnsan asprosin ELISA kiti:** BT-LAB (Kat. No: E4095hu, Zheijiang, Çin)

**Standart eğri aralığı:** 0.5-100 ng/mL

**Duyarlılık:** 0.23 ng/mL

**Çalışma içi varyasyon katsayısı (CV):** <%8

**Çalışmalar arası CV:** <%10

#### 3.6.1. ELISA Yönteminin Prensibi

Asprosin düzeylerinin analizi için sandviç ELISA yöntemi kullanıldı. Sandviç ELISA yönteminin genel prensibi aşağıdaki gibidir.

- Mikro plakanın tabanı ölçülmek istenen özgül antijene karşı üretilmiş spesifik antikor ile kaplıdır.
- Numunedeki antijen, spesifik antikora bağlanır.
- Antijenin farklı bir bölgesine bağlanan, genellikle enzimle konjuge edilmiş (HRP, AP gibi) ikinci bir antikor eklenir.
- İkinci antikora bağlı bulunan enzimin substratı eklenir. Enzim-substrat reaksiyonu sonucunda renkli bir ürün oluşur.
- Renk yoğunluğu, spektrofotometre ile ölçülür ve antijen miktarı bu ölçümle orantılıdır.

#### 3.6.2. Asprosin ELISA Kitinin Çalışma Protokolü

Kit protokolüne göre uygulanan basamaklar aşağıdaki gibidir:

- Çalışmaya başlamadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
- Standartlar seri dilüsyon yöntemi ile dilüe edilerek hazırlandı.

- 50 µL standart, standart kuyucuğuna eklendi.
- Örnek kuyucuklarına 40 µL eklendi ve ardından 10 µL anti – asprosin antikoruna eklendi.
- Örnek kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µL streptavidin – HRP eklendi. Mikroplakanın üzeri kapatılarak 37 °C’de 60 dakika inkübe edildi (Grant-bio, PHMP, İngiltere).
- Mikroplakanın her bir kuyusu 300 µL yıkama tamponu olacak şekilde 5 kez otomatik ELISA yıkayıcı (BioTek ELx50, BioTek Instruments, ABD) ile yıkandı. Her yıkamada kuyular 1 dakika boyunca yıkama tamponunda bekletildi.
- Yıkama sonrası 50 µL Reaktif A ve Reaktif B eklenip üzeri kapatıldı. Mikroplaka karanlıkta 37°C’de 10 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası 50 µL stop solüsyonu ilave edildi. Mavi rengin sarıya dönüşümü gözlemlendi.
- 10 dakika içinde 450 nm’de mikroplaka okuyucu (Varioskan Flash Multimode Reader, Thermo Scientific, ABD) kullanılarak her bir kuyunun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.
- Örnekteki asprosin düzeyleri ng/mL cinsinden, dört parametrelili lojistik eğri ile çizilen standart grafiği kullanılarak hesaplandı.

### 3.7. İstatiksel Analiz Yöntemi

Veri analizi ve sunumu IBM SPSS ver. 22 ve GraphPad Prism ver. 10.5.0 programları ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Analiz edilen verilerin çoğu normal dağılıma uymadığı için tüm veriler parametrik olmayan testler ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı ve sonuçlar sayı (N) ve frekans (%) ile ifade edildi. Bağımsız iki grubun sürekli verilerinin değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi kullanıldı ve analiz sonuçları medyan (çeyreklik arası açıklık, IQR) şeklinde sunuldu. İstatiksel olarak  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik ve Antropometrik Verilerin Karşılaştırılması

Çalışmaya 5-17 yaşları arasındaki 34 epilepsi hastası ve 30 kontrol olmak üzere toplam 64 katılımcı dahil edilmiştir. Epilepsi grubunda 19 kız (%55.9) ve 15 erkek (%44.1) çocuk, kontrol grubunda ise 19 kız (%63.3) ve 11 erkek (%36.7) çocuk bulunmaktaydı (Tablo 4.1). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo ve VKİ değerleri açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

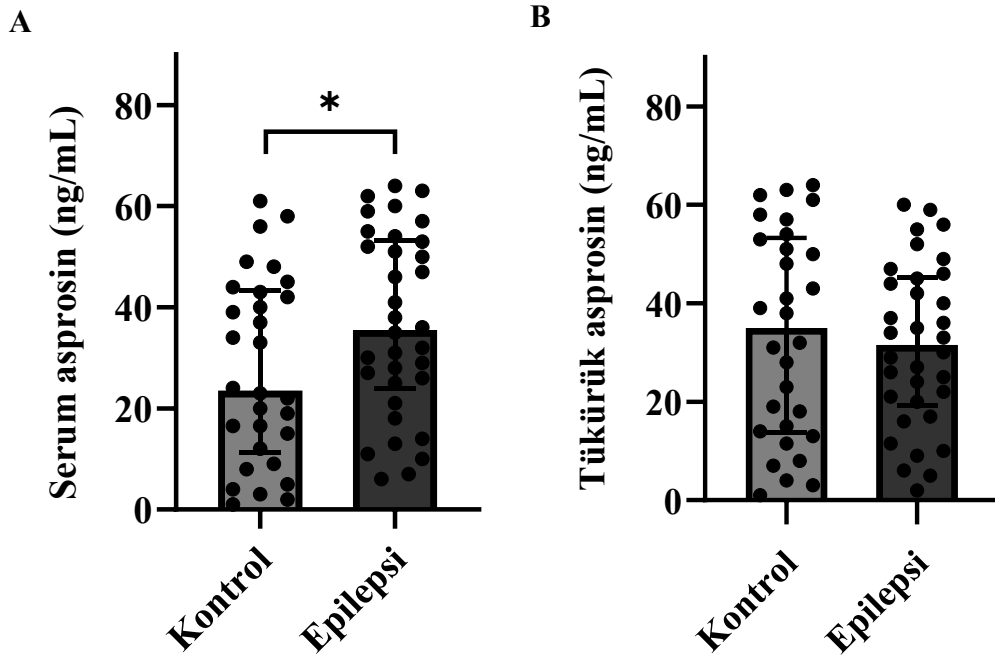
**Tablo 4.1.** Epilepsi ve kontrol gruplarının demografik ve antropometrik verileri.

	<b>Epilepsi grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	34	30	
<b>Yaş (yıl)</b>	12.5 (9.75-15)	12.0 (8.00-15.25)	0.962
<b>Cinsiyet, n (%)*</b>			
Kız	19 (55.9)	19 (63.3)	0.545
Erkek	15 (44.1)	11 (36.7)	
<b>Boy (cm)</b>	152.3 (134.7-164.0)	150.0 (130.0-161.2)	0.711
<b>Boy persantil</b>	53.28 (33.75-71.98)	54.80 (21.29-74.12)	0.809
<b>Boy z skoru</b>	0.08 (-0.42-0.58)	0.12 (-0.79-0.65)	0.798
<b>Kilo (kg)</b>	46.75 (31.87-62.37)	42.50 (30.75-56.47)	0.467
<b>Kilo persantil</b>	69.27 (33.23-91.06)	56.10 (9.48-85.70)	0.313
<b>Kilo z skoru</b>	0.50 (-0.43-1.34)	0.15 (-1.37-1.07)	0.323
<b>VKİ (kg/cm<sup>2</sup>)</b>	20.89 (16.50-24.59)	20.03 (15.82-22.14)	0.339
<b>VKİ persantil</b>	74.62 (25.63-94.03)	65.45 (22.07-87.23)	0.258
<b>VKİ z skoru</b>	0.66 (-0.65-1.56)	0.19 (-0.78-1.14)	0.239

\*Ki-kare testi. Diğer sonuçlar Mann Whitney U testi ile medyan (IQR) şeklinde verilmiştir.

#### 4.2. Serum ve Tükürük Asprosin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Epilepsi ve kontrol gruplarına ait serum ve tükürük asprosin düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 4.1 ve Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Epilepsi grubunun serum asprosin düzeyi 18.34 (15.86-22.55) ng/mL iken, kontrol grubunun 15.69 (13.42-19.30) ng/mL idi. Epilepsi grubunun serum asprosin düzeylerinin kontrole göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.049$ ). Tükürük asprosin düzeylerine bakıldığında ise, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).



Şekil 4.1. Epilepsi ve kontrol grubunun serum (A) ve tükürük (B) asprosin düzeyleri.

Tablo 4.2. Epilepsi ve kontrol gruplarının serum ve tükürük asprosin düzeyleri.

	Epilepsi grubu	Kontrol grubu	p
N	34	30	
Serum asprosin (ng/mL)	18.34 (15.86-22.55)	15.69 (13.42-19.30)	<b>0.049</b>
Tükürük asprosin (ng/mL)	28.09 (25.01-32.30)	29.01 (22.80-33.94)	0.643

### 4.3. Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Epilepsi ve kontrol grupları biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildiğinde, epilepsi grubunun trigliserid düzeyi (83.00 mg/dL) kontrol grubuna göre (57.50 mg/dL) anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.003$ ) (Tablo 4.3). Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, açlık glukoz, insülin ve HOMA-IR açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.3.** Epilepsi ve kontrol gruplarının biyokimyasal verileri

	<b>Epilepsi grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	34	30	
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	83.00 (63.50-121.50)	57.50 (48.00-82.00)	<b>0.003</b>
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	157.00 (141.70-177.20)	158.50 (136.50-184.20)	0.701
<b>LDL kolesterol (mg/dL)</b>	87.50 (70.20-113.00)	87.00 (74.00-102.70)	0.752
<b>HDL kolesterol (mg/dL)</b>	49.50 (44.00-63.70)	59.50 (49.70-67.00)	0.052
<b>Açlık glukoz (mg/dL)</b>	88.50 (80.70-92.00)	87.50 (84.50-91.20)	0.701
<b>İnsülin (mIU/L)</b>	7.30 (5.10-11.35)	7.05 (5.05-8.75)	0.258
<b>HOMA-IR</b>	1.70 (1.11-2.52)	1.53 (1.03-1.99)	0.336

#### 4.4. Epilepsi Grubunun Klinik Verileri

Tablo 4.4’de epilepsi grubunun klinik verileri gösterilmiştir. Hastaların hepsi daha önceden tanı almış ve ilaç tedavisi altındaydı. Grubun %41.2’si fokal başlangıçlı, %55.9’u jeneralize başlangıçlı ve %2.9’u bilinmeyen tipte epilepsi hastasıydı. Hastaların medyan değerine göre ilk nöbet yaşı 8 ay, nöbet süresi ise 2 dakika idi. Hastaların %79.4’ü tekli, %20.6’sı ise çoklu ilaç kullanmaktaydı. İlaç kullanım sürelerinin medyanı 5 yıldır.

**Tablo 4.4.** Epilepsi grubunun klinik verileri.

	<b>N (%)</b>	<b>Medyan (IQR)</b>
<b>Epilepsi tipi</b>		
Fokal	14 (41.20)	
Jeneralize	19 (55.90)	
Bilinmeyen	1 (2.90)	
<b>İlk nöbet yaşı (ay)</b>	32 (94.12)	8.00 (5.00-10.70)
<b>Nöbet süresi (dk)</b>	25 (73.52)	2.00 (0.75-3.50)
<b>İlaç kullanımı</b>		
Tekli	27 (79.4)	
Çoklu	7 (20.6)	
<b>İlaç kullanım süresi (yıl)</b>	34 (%100)	5.0 (3.0-5.5)

#### 4.5. Epilepsi Tipine Göre Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Epilepsinin tipleri arasında yapılan karşılaştırmada, serum asprosin, tükürük asprosin ve diğer biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Epilepsi tipine göre hastaların biyokimyasal verileri.

	<b>Fokal Başlangıç</b>	<b>Jeneralize Başlangıç</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	14	19	
<b>Serum asprosin (ng/mL)</b>	18.40 (16.27-23.01)	17.43 (13.93-22.27)	0.483
<b>Tükürük asprosin (ng/mL)</b>	28.48 (25.21-31.74)	26.67 (24.08-32.30)	0.733
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	86.00 (57.25-135.00)	83.00 (65.00-114.00)	0.843
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	166.00 (141.75-199.75)	155.00 (136.00-176.00)	0.255
<b>LDL kolesterol (mg/dL)</b>	95.00 (84.25-125.00)	83.00 (68.00-108.00)	0.065
<b>HDL kolesterol (mg/dL)</b>	45.50 (41.00-66.50)	50.00 (46.00-63.00)	0.226
<b>Açlık glukoz (mg/dL)</b>	90.00 (86.25-96.25)	85.00 (79.00-92.00)	0.142
<b>İnsülin (mIU/L)</b>	10.40 (5.10-12.80)	7.2 (5.80-11.30)	0.321
<b>HOMA-IR</b>	2.35 (1.11-2.66)	1.51 (1.27-2.51)	0.321

## 5. TARTIŞMA

Epilepsi Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımına göre, küresel bir sağlık sorunu olarak mücadele edilen, bulaşıcı olmayan kronik bir hastalıktır (Kanmounye ve ark., 2022; WHO, 2024). Dünya çapında 65 milyon insanı etkilemektedir (Milligan, 2021). Çocukluk çağı epilepsisi, sık rastlanan kronik hastalıklardan olup epilepsi nöbetlerinin nerede, ne zaman, ne şekilde gerçekleşeceğini tahmin edilmesi zordur (WHO, 2019). Epilepsinin epidemiyolojisini ve altında yatan faktörleri anlamak, etkili müdahaleler geliştirmek, komorbiditeleri ele almak ve bu nörolojik bozukluğa sahip bireylerin yaşam kalitesini iyileştirmek açısından önemlidir. Son yıllarda, adipokinler merkezi sinir sistemindeki düzenleyici işlevleri açısından sıklıkla araştırılmış ve çeşitli patolojilerde tanımlanmıştır (Huber ve ark., 2023; Shaikh ve ark., 2024).

Uzun yıllardır adipoz dokunun açlık sırasında vücudun enerji ihtiyacını karşılayan uzun vadeli bir enerji deposu olarak işlev gördüğü kabul edildi. Son yıllarda ise kompleks metabolik ve endokrin bir organ olarak, serbest yağ asitleri dışında adipokin olarak bilinen aracı proteinlerin sentez ve salınımını gerçekleştirdiği farkedildi. Adipokinler, glukoz ve lipid metabolizması, iştah, inflamasyon, bağışıklık yanıtı ve kardiyovasküler homeostaz dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçleri düzenlemektedir. Beyin dejenerasyonu ve ilişkili nörolojik hastalıkların patofizyolojisinde yer alan oksidatif stres ve nöroinflamasyonda da önemli rol oynarlar (Shaikh ve ark., 2024; Axelsson ve ark., 2005). Bazı adipokinlerin, Alzheimer ve Parkinson hastalığı, beyin kanseri, travmatik beyin hasarı ve mental hastalıklar gibi farklı nörolojik hastalıklar ile ilişkileri gösterilmiştir (Huber ve ark., 2023; Axelsson ve ark., 2005). Beyin omurilik sıvısındaki adipokin düzeylerinin MSS patolojileri ile ilişkisinin gösterilmesi, adipokinlerin biyobelirteç ya da öngörü aracı olarak potansiyellerini ortaya koymuştur (Shaikh ve ark., 2024).

Asprosin beyaz adipoz dokudan salınan ve açlık ile uyarılan bir hormondur. Ana hedef organı olan karaciğerde glukoz sentezini ve salınımını artırır. Aynı zamanda, dolaşımdaki asprosinin kan-beyin bariyerini geçtiği ve doğrudan oreksijenik AgRP+ nöronları aktive ederek hipotalamik iştah uyarımını sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, GABA'ya bağımlı bir yolak aracılığıyla anoreksijenik POMC-pozitif nöronları inhibe ederek de vücut ağırlığını arttırdığı ve iştahı tetiklediği bildirilmiştir (Duerschmid ve ark., 2017). Yeni keşfedilen bir adipokin olarak asprosin ile ilgili yapılan çalışmalar

oldukça sınırlıdır ve çoğu obezite, T2DM ve PKOS gibi metabolik hastalıklarda gerçekleştirilmiştir (Alan ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2023).

Yapılan literatür araştırmasında, karmaşık bir patofizyolojik alt yapıya sahip olan epilepsinin teşhis ve tedavi süreçlerinde günümüzde hala yeni gelişmelere ve katkılara ihtiyaç duyulduğu fark edilmektedir. Klinikteki ve literatürdeki bu gereksinim göz önüne alınarak planlanan bu çalışmada, epilepsili çocuklarda metabolik süreçlerin önemli bir göstergesi olan asprosinin serum ve tükürük düzeyleri ilk kez araştırılmıştır. Bununla birlikte, glukoz ve lipid metabolizmasının serum göstergeleri olan glukoz, insülin, trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol de sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında ayrıca VKİ ve HOMA-IR değerlendirmesi yapılmıştır.

***Epilepsi ve kontrol grupları serum ve tükürük asprosin düzeyleri açısından incelendiğinde;*** çalışmamızda epilepsi grubunda serum asprosin düzeyi yüksek bulunmuş ( $p=0.049$ ), tükürük asprosin düzeyi açısından fark görülmemiştir. Serum asprosin düzeyinde bulduğumuz bu fark, literatürde epilepsili bireylerde yapılan tek çalışma olan Yaryari ve ark.'nın sonuçları ile benzer şekildedir (Yaryari ve ark., 2022).

Yaryari ve ark., serum asprosin düzeylerini ölçtüğü bu çalışmada, yetişkin epilepsi hastalarını tedavi tipine göre (VPA kullanan, lamotrijin kullanan ve ilaç kullanmayan; her grup  $N=22$ ) üç gruba ayırmış ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırmıştır. Bu çalışma sonucunda, yalnızca VPA kullanan epilepsi hastalarının serum asprosin düzeyleri (ort.  $33.36\pm 12.72$  ng/mL) diğer tüm gruplara kıyasla (sırasıyla ort.,  $21.59\pm 9.38$ ,  $23.09\pm 9.65$ , ve  $20.09\pm 8.40$  ng/mL) daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Yüksek asprosin düzeylerinin altında yatan patolojik süreçlerin VPA tedavisi ile ilişkili metabolik sorunlardan (insülin direnci, obezite gibi) kaynaklanabileceği belirtilmiştir.

Epilepsi dışında, nörolojik hastalıklarda serum asprosin düzeylerinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Albayrak ve ark., 2023; Lei ve ark., 2023; Şimşek ve ark., 2024). Akut iskemik inme hastalarında yapılan bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar tutarsızdır. Albayrak ve ark., yaptıkları çalışmada, serebral iskemi hastalarında kontrol grubuna göre yüksek asprosin düzeyleri bulunmuş ve asprosinin hastalığın patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini belirtilmiştir. Lei ve ark.'nın çalışmasının sonuçları da benzer şekilde, akut iskemik inmeli hastalarda bulunan daha yüksek asprosin düzeylerinin hastalığın insidansı ve şiddetinin bağımsız bir belirleyicisi

olabileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışmaların aksine, Şimşek ve ark.'nın yaptıkları çalışmada akut iskemik inme hastalarında asprosin düzeyleri kontrole göre daha düşük bulunmuştur. Ancak, asprosin düzeylerinin iskemik inme riski ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, asprosin düzeylerinin arttırılabileceği yeni tedavi stratejilerinin inme riskini azaltabileceği öngörülmüştür.

Beyaz adipoz doku dışında tükürük bezleri, beyin, pankreas ve kalp gibi diğer bazı organlarda da asprosin sentezi yapılabilmektedir (Uğur ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2023). Uğur ve ark., yetişkin obez gruplarında yaptıkları çalışma ile tükürük bezlerinde asprosin varlığını ilk kez göstermişlerdir (Uğur ve ark., 2019). VKİ'ne göre gruplanan obez ve normal kilolu kişiler serum ve tükürük asprosin düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Hem serum hem de tükürük asprosin düzeyleri VKİ ile orantılı artmış ve normal kilolu kişilere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca, serum ve tükürük asprosin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Erişkin popülasyonda yapılan bir çalışmada, özellikle tip 2 diyabetli bireylerde hem plazma hem de tükürükte asprosin düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (Gozel ve ark., 2021).

Yapılan başka bir çalışmada ise periodontitis evreleri ve VKİ gruplarına göre bireylerin serum ve tükürük asprosin hormon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Katılımcılar, periodontal durumlarına göre ve VKİ değerlerine göre sınıflandırılmıştır. Araştırmanın bulgularına göre ilerlemiş periodontitis evresindeki bireylerde hem serum hem tükürük asprosin düzeyleri belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Asprosin düzeyleri ile periodontal bozulma ve VKİ arasında da pozitif ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlar, asprosinin sadece metabolik durumlarla değil, aynı zamanda periodontal inflamasyonla da ilişkili olabileceğini göstermektedir (Gül ve ark., 2024).

Çalışmamızda ise tükürük asprosin düzeyleri açısından anlamlı bir fark elde edilememiştir. Çalışmamız çocuk hastalarda tükürükte asprosin düzeylerinin incelendiği ilk çalışma olması nedeniyle literatür ile karşılaştırma yapılamamıştır. Yapılan bir çalışmada adolesanlarda santral obezitenin ve ağız içi sağlığının tükürük içeriğini değiştirebileceği belirtilmektedir (Deng ve ark., 2025). Ancak, bu tez kapsamında tükürük içeriğini etkileyebilecek faktörler kapsamlı olarak araştırılmamıştır.

***Epilepsi ve kontrol grupları VKİ ve biyokimyasal analizler açısından incelendiğinde;*** gruplar arasında VKİ değerleri açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Biyokimyasal parametreler açısından bakıldığında ise, epilepsi grubunun trigliserid düzeyi (83.00 mg/dL) kontrol grubuna göre (57.50 mg/dL) anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.003$ ). Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, açlık glukoz, insülin ve HOMA-IR açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Pediyatrik popülasyonda ilaç tedavisinin ve lipit seviyelerinin etkisine ilişkin az sayıda ve çelişkili veriler bulunmaktadır ve çoğunlukla monoterapi alan hastalarda gerçekleştirilmiştir (Sarecka-Hujar ve ark., 2022). Yalnız VPA tedavisi alan epilepsili çocuklarda yapılan bir çalışmada, trigliserid düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (Meral ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda bu verileri destekler niteliktedir. Elde edilen bu anlamlı farkın VPA'nın lipid metabolizması üzerinde olumsuz etkilerinin göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada VKİ ve HOMA-IR artışıyla birlikte adipokin düzeylerinde de belirgin değişiklikler saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda asprosin, VKİ ve HOMA-IR açısından bir fark yoktu.

İki ya da daha fazla antinöbet ilacı kullanan epilepsili çocuklar ile epilepsi olmayan çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada (Sarecka-Hujar ve ark., 2022), lipit parametreleri (trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL) açısından hem gruplar arasında hem de cinsiyet alt gruplarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, trigliserid dışında diğer lipit parametreleri bakımından farklılık yoktu. Ancak bu çalışmada, küçük sayıda gruplarda çalışılması (N=21 ve N=23), kontrollerin epilepsi dışında hastalıklarının olması, otizm, metal retardasyon, Asperger sendromu gibi çeşitli komorbiditelerin dışlanmaması kafa karıştırıcı olabilmektedir. Çalışmamız, hasta ve kontrollerin seçimi konusunda kafa karıştırıcı etkenler olabildiğince dışlanarak planlanmış ve yapılmıştır.

*Epilepsi grubu epilepsi tipine göre “fokal başlangıçlı” ve “jeneralize başlangıçlı” olmak üzere iki gruba ayrıldığında, grupların elde edilen verileri açısından incelendiğinde;* epilepsinin tipleri arasında yapılan karşılaştırmada, serum asprosin, tükürük asprosin ve diğer biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Buradan elde ettiğimiz sonuçlar epilepsinin tipine göre adipokin düzeylerinde ve ilişkili metabolik göstergelerde farklılık olmadığını göstermiştir.

Epilepsinin standart tedavisinde antinöbet ilaçları kullanılmaktadır. Bu ilaçlar epilepsinin tipine ve etki mekanizmalarına göre ayrılırlar. Kullanılan bu ilaçlar serum biyokimyasal parametrelerinin düzeylerini etkileyebilirler (Sarecka-Hujar ve ark., 2022). Jeneralize başlangıçlı epilepsi tipinin tedavisinde kullanılan levetiresetam monoterapisi alan 2-15 yaşları arasındaki yeni tanı 39 epilepsili çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, 6 ve 12 aylık süreçlerde hastaların serum parametreleri takip edilmiştir (Attilakos ve ark., 2019). Tedavi sonrası hem 6.ay hem de 12.ayda trigliserid düzeyleri anlamlı olarak düşmüştür. Diğer parametreler açısından fark gözlemlenmemiştir. Bu çalışmada, yeni tanı almış ve sonrasında takip edilmiş hastalar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda uzun süredir tedavi altında olan (medyan: 5 yıl) hastalar epilepsi tipi açısından karşılaştırıldı. Ayrıca çalışmamızda sadece epilepsinin tipine ait veriler değerlendirildi. Kullanılan ilaçlara ait veriler bu çalışma kapsamında analiz edilemedi. Antinöbet ilaçlarının etki mekanizmalarının göz önüne alınarak serum parametrelerinin analiz edilmesinin daha kapsamlı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Literatürde pediatrik popülasyonda epilepsinin tipine göre ayrılmış gruplarda asprosin düzeylerini ve glukoz-lipit metabolizması ile ilişkili serum parametrelerini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Epilepsi alt gruplaması sonrası küçük veri sayısı ile bu sonuçlar edilmiştir. Ancak, elde edilen bulgularımızın literatüre önemli katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

### *Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:*

- Epilepsili çocuklarda serum asprosin düzeyleri benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocuklara göre daha yüksekti. Tükürük asprosin açısından gruplar arasında fark yoktu. Çalışmamız pediatrik epilepsi hastalarında serum ve ayrıca tükürük asprosin düzeylerini araştıran ilk çalışmadır.
- Çalışmamızda, epilepsili çocukların trigliserid düzeyleri daha yüksekti.
- Antinöbet ilaçlarının metabolik etkileri nedeniyle epilepsi hastalarında VKİ, HOMA-IR ve ilişkili serum parametreleri açısından fark olabilmektedir. Ancak çalışmamızda, iki grup arasında VKİ ve glukoz ve lipit ile ilişkili serum parametreleri açısından fark bulunamadı.
- Epilepsi tipine göre yapılan alt gruplamada asprosin ve serum metabolik parametreleri açısından fark bulunamadı. Çalışmamız pediatrik grupta epilepsi alt gruplarında asprosinin ve bildiğimiz kadarıyla serum metabolik belirtenlerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

### *Çalışma bulgularımızın ışığında sunulan önerilerimiz:*

- Çalışmamız az sayıda örneklemden elde edilen veriler ile gerçekleştirilmiştir. Daha geniş örneklem gruplarında yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.
- Yeni nesil antinöbet ilaçlarının geliştirilmesi için güvenilir biyolojik belirteçlerin keşfedilmesi terapötik olarak hedeflenebilecek yeni mekanizmalar üzerine ışık tutabilir. Elde ettiğimiz sonuçlar serum asprosinin epilepsinin patofizyolojisinde rol oynayabileceğini ve bir biyobelirteç potansiyeli olduğunu gösterdi. Bu nedenle, epilepsili kişilerde asprosinin daha kapsamlı ve geniş popülasyonlu çalışmalarının yapılması gerekmektedir.
- Çalışmamızda tükürük asprosin açısından fark bulunamasada, özellikle pediatrik gruplarda invaziv olmayan bir yöntem olması nedeniyle daha tercih edilebilirdir. Bu nedenle, tükürükte güvenilir analiz çalışmalarının artırılması önerilmektedir.
- Epilepsi hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar farklı etki mekanizmalarına sahiptirler. Bu sebeple epilepsinin tipi dışında nöbet kontrolünde kullanılan ilacın sınıfı da metabolik belirteçlerin değerlendirilmesi açısından göz önünde bulundurulmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Acara, A. C., Bolatkale, M., Kızıloğlu, İ., İbişoğlu, E., & Can, Ç. (2018). A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: Asprosin. *The American journal of emergency medicine*, 36(8), 1504-1505.
- Adam, M., Ozcan, S., Dalkilic, S., Tektemur, N. K., Tekin, S., Bilgin, B., & Ozcan, M. (2024). Modulation of neuronal damage in DRG by asprosin in a high-glucose environment and its impact on miRNA181-a expression in diabetic DRG. *Neurotoxicity Research*, 42(1), 5.
- Akdağ, G., Alđın, D., & Erdinç, O. (2016). Epilepsi/epilepsy. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 38(1).
- Akyuz, E., Polat, A. K., Eroğlu, E., Kullu, I., Angelopoulou, E., & Paudel, Y. N. (2021). Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life sciences*, 265, 118826.
- Albayrak, S., Aydin, M. A., Ugur, K., Hanbeyoğlu, O., Aydin, S., Erol, E., Kilinc, A., Acar, V., Sahin, İ., & Aydin, S. (2023). Subfatin, asprosin, alamandine and maresin-1 in cerebral ischemia, intracranial and subarachnoid hemorrhages. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(10), 4471–4480.
- Attilakos, A., Dinopoulos, A., Tsirouda, M., Paschalidou, M., Prasouli, A., Stamati, A., ... & Garoufi, A. (2019). Effect of levetiracetam monotherapy on lipid profiles and thyroid hormones in children with epilepsy: A prospective study. *Epilepsy Research*, 155, 106162.
- Axelsson, J., Heimbürger, O., Lindholm, B., & Stenvinkel, P. (2005). Adipose tissue and its relation to inflammation: The role of adipokines. *Journal of Renal Nutrition*, 15(1), 131–136.
- Basu, B., Jain, M., & Chopra, A. R. (2021). Caudamins, a new subclass of protein hormones. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 32(12), 1007-1014.
- Beghi, E. (2020). The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54(2), 185-191.
- Begum, M., Choubey, M., Tirumalasetty, M. B., Arbee, S., Mohib, M. M., Wahiduzzaman, M., ... & Mohiuddin, M. S. (2023). Adiponectin: a promising target for the treatment of diabetes and its complications. *Life*, 13(11), 2213.
- Beniczky, S., Trinka, E., Wirrell, E., Abdulla, F., Al Baradie, R., Alonso Vanegas, M., ... & Cross, J. H. (2025). Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 66(6), 1804-1823.
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., & Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 51(4), 676–685.
- Blüher, M. (2009). Adipose tissue dysfunction in obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 117(6), 241–250.
- Chen, Z., Brodie, M. J., Ding, D., & Kwan, P. (2023). Epidemiology of epilepsy and seizures. *Frontiers in epidemiology*, 3, 1273163.
- Çalık, M., Güzelçiçek, A., & Etheoğlu, Ö. (2020). Epilepsinin epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Pediatric Neurology - Special Topics*, 1(1), 4–7.
- Demirel, U., & Okcin, F. (2020). Epilepsi ve Stigma. *Koç Üniv Hemşirelik Eğitim Araşt Derg*, 17(4), 378-382.
- Deng, Q., Wong, H. M., Huang, F., & Peng, S. (2025). Altered salivary profiles in adolescents with dental caries and central obesity: A cross-sectional study. *Journal of Dentistry*, 105979.

- Diano, S., & Horvath, T. L. (2008). Anticonvulsant effects of leptin in epilepsy. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(1), 26–28.
- Dietz, H. (2022). FBN1 ile ilişkili Marfan syndrome. *Human mutation*, 43(7), 815-831.
- Eslamian, M., Shafiei, H., Mojahed, F., & Bahreini, A. (2024). Prevalence of epilepsy in children and adolescents worldwide: A literature overview. *Health Providers*, 4(2), 99–108.
- 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
- Farkhondeh, T., Llorens, S., Pourbagher-Shahri, A. M., Ashrafizadeh, M., Talebi, M., Shakibaei, M., & Samarghandian, S. (2020). An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules*, 25(21), 5218.
- Farrag, M., Ait Eldjoudi, D., González-Rodríguez, M., Cordero-Barreal, A., Ruiz-Fernández, C., Capuozzo, M., ... & Gualillo, O. (2023). Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1101091.
- Fasshauer, M., & Blüher, M. (2015). Adipokines in health and disease. *Trends in pharmacological sciences*, 36(7), 461-470.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... & Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475-482.
- Gozel, N., & Kilinc, F. (2021). Investigation of plasma asprosin and saliva levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients treated with metformin. *Endokrynologia Polska*, 72(1), 37-43.
- Guerrini, R. (2006). Epilepsy in children. *The Lancet*, 367(9509), 499-524.
- Gül, S. N. S., Eminoğlu, D. Ö., Laloğlu, E., Aydın, T., & Dilsiz, A. (2024). Salivary and serum asprosin hormone levels in the 2018 EFP/AAP classification of periodontitis stages and body mass index status: a case-control study. *Clinical Oral Investigations*, 28(1), 91.
- Gürses, C. (2017). Epilepsi patogenezi, epileptogenez. *Türkiye Klinikleri Neurology - Special Topics*, 10(3), 238–242.
- Hoffmann, J. G., Xie, W., & Chopra, A. R. (2020). Energy regulation mechanism and therapeutic potential of asprosin. *Diabetes*, 69(4), 559-566.
- Huber, K., Szerenos, E., Lewandowski, D., Toczyłowski, K., & Sulik, A. (2023). *The Role of Adipokines in the Pathologies of the Central Nervous System. International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14684.
- Jiang, D. (2023). The pathogenesis of epilepsy and its diagnosis and treatment. *Highlights in Science, Engineering and Technology*, 36, 1127–1133.
- Kanemura, H. (2024). Therapeutic strategies in children with epilepsy: a quality-of-life-related perspective. *Journal of Clinical Medicine*, 13(2), 405.
- Kanmounye, U. S., Abu-Bonsrah, N., Shlobin, N. A., & Djoutsop, O. M. (2022). Letter: The World Health Organization's Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and Other Neurological Disorders 2022–2031. *Neurosurgery*, 90(2), e201–e203.
- Karbowska, J., & Kochan, Z. (2006). Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 57, 103.
- Kayıs, E., Yılmaz, R., & Karaaslan, E. (2021). Epilepsi tanılı çocuklarda uzun süreli valproik asit monoterapisinin hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi. *Pediatric Practice and Research*, 9(3), 102–108.

- Keleş, V., Büyükgüzel, K., & Büyükgüzel, E. (2018). Leptin ve metabolik düzenlenmedeki rolü. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 2(1), 17-22.
- Kılınç, A. (2024). Asprosinin obeziteyle ilişkisi ve beslenmenin asprosin seviyelerine etkisi. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 7(3), 83–99.
- Kopan, D. T. (2019). Epilepsi hastalığı olan çocuklarda oksidatif ve nitrosatif stres ile antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi [Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi]. Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi.
- Landmark, C. J., Fossmark, H., Larsson, P. G., Rytter, E., & Johannessen, S. I. (2011). Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy research*, 95(1-2), 51-59.
- Lei, S. F., Zhou, J., Wang, D. K., & Luo, Z. (2023). Serum asprosin levels in patients with acute ischemic stroke. *Neurology Asia*, 28(2), 123–130.
- Liu, G., Slater, N., & Perkins, A. (2017). Epilepsy: treatment options. *American family physician*, 96(2), 87-96.
- Löscher, W., & Hönack, D. (2000). Development of tolerance during chronic treatment of kindled rats with the novel antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia*, 41(12), 1499–1506.
- Luis, C., Fernandes, R., Soares, R., & von Hafe, P. (2020). A state of the art review on the novel mediator asprosin in the metabolic syndrome. *Porto Biomedical Journal*, 5(6), e108.
- Mbuba, C. K., Ngugi, A. K., Newton, C. R., & Carter, J. A. (2008). The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia*, 49(9), 1491-1503.
- Meral, C., Cekmez, F., Vurucu, S., Tascılar, E., Pirgon, O., Canpolat, F. E., Ipcioglu, O. M., Aydemir, G., & Aydınöz, S. (2011). New adipocytokines (vaspin, apelin, visfatin, adiponectin) levels in children treated with valproic acid. *European Cytokine Network*, 22(2), 118–122.
- Menon, R. N., & Cross, J. H. (2025). Childhood epilepsy. *The Lancet*, S0140-6736(25)00773-1.
- Milligan, T. A. (2021). Epilepsy: a clinical overview. *The American Journal of Medicine*, 134(7), 840-847.
- Moshé, S. L., Perucca, E., Ryvlin, P., & Tomson, T. (2015). Epilepsy: new advances. *The Lancet*, 385(9971), 884-898.
- Moulard, B., Picard, F., le Hellard, S., Agulhon, C., Weiland, S., Favre, I., ... & Bertrand, D. (2001). Ion channel variation causes epilepsies. *Brain research reviews*, 36(2-3), 275-284.
- Mula, M. (2013). Emerging drugs for focal epilepsy. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 18(1), 87-95.
- Najm, I., Ying, Z., & Janigro, D. (2001). Mechanisms of epileptogenesis. *Neurologic clinics*, 19(2), 237-250.
- Neyzi, O., Günöz, H., Furman, A., Bundak, R., Gökçay, G., Darendeliler, F., & Baş, F. (2008). Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 51(1), 1-14.
- Ovali, M. A., & Bozgeyik, I. (2022). Asprosin, a C-terminal cleavage product of fibrillin 1 encoded by the FBN1 gene, in health and disease. *Molecular Syndromology*, 13(3), 175-183.
- Ozcan, S., Kelestemur, M. M., Hekim, M. G., Bulmus, O., Bulut, F., Bilgin, B & Ozcan, M. (2022). Asprosin, ağırlı nöropati için yeni bir tedavi adayı: Farelerde deneysel bir çalışma. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 395(3), 325–335.

- Özbek, O., & Işıldak, Ö. (2022). Epilepsi tedavisinde valproik asit kullanımı ve biyolojik matrislerdeki tayini. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42(3), 199–207.
- Parveen, S., Haque, Z., Ahsan, M., Khan, J. U., Zaheer, S., & Azim, S. S. (2024). Serum leptin levels in newly diagnosed epileptic patients. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 74(1 (Supple-2)), S29-S32.
- Phuong, T. H., Houot, M., Méré, M., Denos, M., Samson, S., & Dupont, S. (2021). Cognitive impairment in temporal lobe epilepsy: contributions of lesion, localization and lateralization. *Journal of neurology*, 268, 1443-1452.
- Pitkänen, A. (2010). Therapeutic approaches to epileptogenesis—hope on the horizon. *Epilepsia*, 51, 2-17.
- Pitkänen, A., Lukasiuk, K., Dudek, F. E., & Staley, K. J. (2015). Epileptogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(10), a022822.
- Rho, J. M., & Boison, D. (2022). The metabolic basis of epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 18(6), 333-347.
- Rodgers, C.C. (2015). The child with cerebral dysfunction. Hockenberry, M.J., Wilson, D. (Ed.). Wong's Nursing Care of Infants and Children (10th Ed). In (p.1425-1492). Canada: Elsevier Mosby.
- Romere, C., Duerschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., ... & Chopra, A. R. (2016). Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*, 165(3), 566-579.
- Sarecka-Hujar, B., Szołtysek-Bołdys, I., & Kopyta, I. (2022). Serum levels of lipids and selected aminothiols in epileptic children—A pilot case-control study. *Brain Sciences*, 12(1), 120.
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521.
- Shabir, K., Brown, J. E., Afzal, I., Gharanei, S., Weickert, M. O., Barber, T. M., ... & Randeva, H. S. (2021). Asprosin, a novel pleiotropic adipokine implicated in fasting and obesity-related cardio-metabolic disease: Comprehensive review of preclinical and clinical evidence. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 60, 120-132.
- Shaikh, I., & Bhatt, L. K. (2024). Targeting adipokines: A promising therapeutic strategy for epilepsy. *Neurochemical Research*, 49(11), 2973–2987.
- Shan, Y., Chen, Y., Gu, H., Wang, Y., & Sun, Y. (2023). Regulatory basis of adipokines leptin and adiponectin in epilepsy: From signaling pathways to glucose metabolism. *Neurochemical Research*, 48(7), 2017–2028.
- Shinnar, S., & Pellock, J. M. (2002). Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *Journal of child neurology*, 17(1\_suppl), S4-S17.
- Shorvon, S. D. (2011). The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 52(6), 1052-1057.
- Sidhu, H. S., Srinivas, R., & Sadhotra, A. (2017). Evaluate the effects of long-term valproic acid treatment on metabolic profiles in newly diagnosed or untreated female epileptic patients: A prospective study. *Seizure*, 48, 15-21.
- Singh, A., & Trevick, S. (2016). The epidemiology of global epilepsy. *Neurologic clinics*, 34(4), 837-847.
- Şimşek, F., & Eğilmez, E. (2024). İskemik inme hastalarında serum asprosin ve adiponektin düzeylerinin araştırılması. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 21(3), 540–546.

- Hong, T., Li, J.-Y., Wang, Y., Qi, X.-Y., Liao, Z.-Z., Bhadel, P., Ran, L., Yang, J., Yan, B., Liu, J.-H., & Xiao, X.-H. (2021). High serum asprosin levels are associated with presence of metabolic syndrome. *International Journal of Endocrinology*, 2021, 1–7.
- Tanbek, K., Yüksel, F., Tekin, S., Tekin, C., & Sandal, S. (2024). Asprosin, sıçanlarda MCAO modelinde apoptozu baskılayarak ve otofaji yolunun aktivitesini artırarak nöronal sağlığını iyileştirdi. *Avrupa Tıbbi ve Farmakolojik Bilimler Dergisi*, 28(5).
- Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *The Lancet*, 393(10172), 689–701.
- Topbaş, M., Özgün, Ş., Sönmez, M. F., Aksoy, A., Çan, G., Yavuzylmaz, A., & Çan, E. (2012). Epilepsy prevalence in the 0–17 age group in Trabzon, Turkey. *Iranian Journal of Pediatrics*, 22(3), 344–349.
- Turan Gürhopur, F. D., & İşler Dalgıç, A. (2020). Çocuklarda epilepsi nöbetlerinin hastane dışında yönetilmesine yönelik verilen eğitimlerin etkinliğinin değerlendirilmesi: Randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesi. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsy Society*, 26(2).
- Ugur, K., & Aydın, S. (2019). Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity. *International journal of endocrinology*, 2019(1), 2521096.
- International League Against Epilepsy. (2017). Classification of epilepsy. <https://www.ilae.org/> adresinden 10 Mart 2025 yılında alınmıştır.
- Wang, X., Zhang, S., & Li, Z. (2023). Adipokines in glucose and lipid metabolism. *Adipocyte*, 12(1), 2202976.
- Wen, M. S., Wang, C. Y., Yeh, J. K., Chen, C. C., Tsai, M. L., Ho, M. Y., & Hsieh, I. C. (2020). The role of asprosin in patients with dilated cardiomyopathy. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20(1), 402.
- Wirrell, E. (2022). Evaluation of first seizure and newly diagnosed epilepsy. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 28(2), 230–260.
- World Health Organization. (2024). Epilepsy. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> adresinden 19 Nisan 2025 tarihinde alınmıştır.
- Yaryari, A. M., Mazdeh, M., Mohammadi, M., Haghi, A. R., Ghiasian, M., & Mehrpooya, M. (2022). Evaluation of serum levels of asprosin and other metabolic profiles in patients with idiopathic tonic-clonic generalized epilepsy on treatment with valproic acid. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 78(3), 393-403
- Yin, Y. H., Ahmad, N., & Makmor-Bakry, M. (2013). Pathogenesis of epilepsy: challenges in animal models. *Iranian journal of basic medical sciences*, 16(11), 1119.
- Yuan, M., Li, W., Zhu, Y., Yu, B., & Wu, J. (2020). Asprosin: a novel player in metabolic diseases. *Frontiers in endocrinology*, 11, 64.
- Zhang, Z., Zhu, L., Wang, Z., Hua, N., Hu, S., & Chen, Y. (2023). Can the new adipokine asprosin be a metabolic troublemaker for cardiovascular diseases? A state-of-the-art review. *Progress in Lipid Research*, 91, 101240.
- Zhong, L., Long, Y., Wang, S., Lian, R., Deng, L., Ye, Z., ... & Liu, B. (2020). Continuous elevation of plasma asprosin in pregnant women complicated with gestational diabetes mellitus: A nested case-control study. *Placenta*, 93, 17-22.

## ÖZGEÇMİŞ

<b>Kişisel Bilgiler</b>	
<b>Adı Soyadı</b>	Aslı TILKI
<b>Eğitim</b>	
<b>Lise</b>	Bursa Yıldırım Beyazıt Anadolu Lisesi
<b>Lisans</b>	Kastamonu Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü (2017-2021)
<b>Yüksek Lisans</b>	Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2022-)
<b>Doktora</b>	
<b>Yabancı Dil Bilgisi</b>	
<b>İngilizce</b>	Orta derecede
<b>Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar</b>	
<b>Kuruluş Adı</b>	

## EK-1. Etik Kurul Onayı



T.C.  
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

### KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Epilepsili Çocuklarda Serum ve Tükürük Asprosin Düzeylerinin Araştırılması
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
	KURUL ADRESİ	Balıkesir Üniversitesi Çağış Yerleşkesi 10145 Balıkesir
	TELEFON	(0266) 612 14 18
	FAKS	(0 266) 612 14 17
	E-POSTA	sb.etikkurulu@balikesir.edu.tr
KARAR BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Merve AKIŞ YILMAZ
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi
	VARSA İDARI SORUMLU ÜNVANI, ADI-SOYADI	-
	DESTEKLEYİCİ	-
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ (TÜBİTAK vb kaynaklardan destek alanlar için) ÜNVANI, ADI-SOYADI	-
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI VE BÖLÜMÜ	Doç. Dr. Hilal AYDIN BAUN Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hatalıkları AD., Çocuk Nörolojisi Caner YILDIRIM BAUN Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya A.D
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kesitsel Çalışma
	Karar No: 2024/101	Tarih: 11/06/2024
	Başvuru dosyası ile ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve <b>UYGUN BULUNMUŞ</b> olup usulüne uygun gerçekleştirilmesinde bilimsel ve etik sakınca <b>OLMADIĞINA</b> oy birliğiyle karar verilmiştir. Araştırmanın tüm süreçlerinde ilgili kurum, kuruluş ve kişilerden gereken izinlerin alınmasından araştırmacılar sorumludur.	

### ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı	Adı-Soyadı	Görevi	Araştırma ile İlişkisi		İmza
			VAR	YOK	
Prof. Dr.	Sibel ERGÜN	Başkan		X	
Doç. Dr.	Sevde AKSU	Üye		X	
Doç. Dr.	Selda YÖRÜK	Üye		X	KATILMADI
Doç. Dr.	Özkan IŞIK	Üye		X	KATILMADI
Doç. Dr.	Hilmi BOLAT	Üye		X	
Dr. Öğr. Üyesi	Oğuzhan KORKUT	Üye		X	
Dr. Öğr. Üyesi	Emrah ÖZDEMİR	Üye		X	
Dr. Öğr. Üyesi	Mehmet ÖZÜÇLİ	Üye		X	

## EK-2. Katılımcılar için Bilgilendirilmiş Onam Formu

Epilepsili çocuklarda serum ve tükürük asprosin düzeylerinin araştırılması ile ilgili yeni bir araştırma yapmayı planlıyoruz. Bu araştırmanın amacı “**Epilepsili çocukların serum ve tükürük asprosin düzeylerinin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması ve asprosin düzeylerinin klinik, metabolik ve antropometrik veriler ile ilişkisinin incelenmesi**”dir. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki, bu araştırmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu form aracılığı ile elde edilecek bilgiler gizli kalacaktır ve sadece araştırma amacıyla (veya “bilimsel amaçlar için”) kullanılacaktır. Çalışmaya katılmamayı tercih edebilirsiniz veya anketi doldururken istemezseniz son verebilirsiniz. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz, bu formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, **asprosinin epilepsi hastalığındaki rolünün** ortaya konulmasıdır. **Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda** gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarılı bir şekilde tamamlanabilmesi için önemlidir. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Sorumlu araştırmacı **Dr. Öğr. Üyesi Merve AKIŞ YILMAZ** veya onun görevlendireceği yardımcı araştırmacı **Doç. Dr. Hilal AYDIN** tarafından veri toplanacak ve elde edilen veriler kaydedilecektir. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için **doktorunuz ile görüşme sırasında verileriniz (yaş, cinsiyet, kilo, klinik veriler) kaydedilecek ve tükürük örneğiniz bir tüpe toplanarak asprosin ölçümü için kullanılacaktır. Laboratuvar tetkikleri için verdiğiniz kan örneğinden arta kalan kandan asprosin ölçümü yapılacaktır. Bu ölçüm için ilave bir girişim yapılmayacaktır. Laboratuvar tetkikleriniz Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, asprosin analizi ise Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı’nda yapılacaktır. Asprosin düzeyleri enzim-bağlı immunosorbent analiz (ELISA) yöntemi ile ölçülecektir.** Bu çalışmaya katılmanızı için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan yöntemlerde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Merve AKIŞ YILMAZ** tarafından **Balıkesir Üniversitesi’nin Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda** gerçekleşecek olan ölçüme dayalı bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “**katılımcı**” olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam, araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin gizlilikle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir

zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence araştırmacılar tarafından verildi (*Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim*). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde, Sayın **Doç Dr. Hilal AYDIN'ı 0266 612 1010** no'lu telefonlardan da arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve araştırmacı ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdı iki kopya şeklinde düzenlenir ve bir kopyası katılımcıya verilir.

---

**Tarih:** .... /.... /.....

**Gönüllü Katılımcının**  
**ya da Yasal Temsilcisinin**

**Adı ve Soyadı:**

**Adres:**

**Telefon:**

**İmza:**

**Sorumlu Araştırmacının**

**Adı ve Soyadı:**

**Adres:**

**Telefon:**

**İmza:**