



T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

YENİ EPİLEPSİ TANISI ALMIŞ HASTALARIN SERUM ENDOKAN VE D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Dr. Furkan KUMURCU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Fatma ŞİMŞEK

ERZURUM-2026

ONAY

“Yeni Epilepsi Tanısı Almış Hastaların Serum Endokan ve D Vitamini Düzeyinin Değerlendirilmesi” isimli çalışmamız Nöroloji Anabilim Dalı’nın 25.03.2024 tarihli 1 numaralı kurul kararı ile Doç. Dr. Fatma ŞİMŞEK denetiminde Arş. Gör. Dr. Furkan KUMURCU tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 03.04.2024 tarih 04 numaralı oturum ve 2400118032 numaralı kararı ile çalışmamız onaylanmıştır.

Bu tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi (BAPYB) tarafınca desteklenmiştir (Proje ID: 14286, Proje Kodu: TTU-2024-14286).

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.05.2024 tarih ve 2024-03/15 sayılı kararı ile etik kurallara uygun olduğu kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsi	3
2.1.1. Epilepsinin Tarihçesi	3
2.1.2. Epilepsinin Tanımı	4
2.1.3. Epilepsinin Epidemiyolojisi	5
2.1.4. Epilepsinin Patogenezi	6
2.1.5. Epilepsinin Etiyolojisi	9
2.1.5.1 Genetik Etiyoloji	9
2.1.5.2. Yapısal Etiyoloji	10
2.1.5.3. Enfeksiyöz Etiyoloji	11
2.1.5.4. Metabolik Etiyoloji	11
2.1.5.5. İmmün Etiyoloji	11
2.1.5.6 Bilinmeyen Etiyoloji	12
2.1.6. Epilepsinin Sınıflandırması	12
2.1.6.1 Nöbet Tipine Göre Sınıflandırma	13
2.1.6.1.1 Fokal Nöbet	13
2.1.6.1.2. Jeneralize Nöbet	14
2.1.6.1.3. Bilinmeyen Başlangıçlı Nöbet	14
2.1.6.1.4. Sınıflandırılmayan Nöbet	14
2.1.6.2. Epilepsi Tipine Göre Sınıflandırma	15

2.1.6.2.1. Fokal Epilepsi	15
2.1.6.2.2. Jeneralize Epilepsi.....	15
2.1.6.2.3. Kombine Jeneralize ve Fokal Epilepsi	15
2.1.6.2.4. Bilinmeyen Epilepsi	16
2.1.6.3. Epilepsi Sendromuna Göre Sınıflandırma.....	16
2.2. Çözünebilir Adezyon Molekülleri	16
2.2.1. Endokan.....	17
2.3. Vitamin D.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
3.1. Araştırmanın Dizaynı	24
3.2. Araştırmanın Etik Yönü.....	24
3.3. Araştırma İçin Hasta Seçimi	24
3.4. Araştırmanın Çalışma Yöntemi.....	26
3.4.1. Endokan (ECSM-1).....	26
3.5. Verilerin Analizi	27
4. İSTATİSTİK VE BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	39
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
8. KAYNAKÇA	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması .	29
Tablo 2. Çalışma gruplarının D vitamini ve Endokan düzeylerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 3. Hasta grubunun klinik özelliklerinin incelenmesi	31
Tablo 4. D vitamini düzeylerinin çalışma parametrelerine göre incelenmesi.....	32
Tablo 5. Endokan düzeylerinin çalışma parametrelerine göre incelenmesi.....	33
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı olarak cinsiyete göre D vitamini ve Endokan düzeylerinin incelenmesi.....	35
Tablo 7. Çalışma gruplarında D vitamini ve Endokan düzeylerinin demografik verilerle korelasyonun incelenmesi.....	36
Tablo 8. Çalışma gruplarında ayrı ayrı D vitamini ve Endokan düzeylerinin demografik verilerle korelasyonun incelenmesi	37
Tablo 9. Endokan için hastalık kestiminde ROC analizi sonuçları	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Epilepsinin başlangıcı ve ilerlemesinin ardışık gösterimi.....	7
Şekil 2. Epileptogenez mekanizmaları (33).....	8
Şekil 3. ILAE 2017 yılında yayınladığı yeni rehberden çevrilmiştir (43)......	12
Şekil 4. ILAE 2017 genişletilmiş nöbet tipleri sınıflandırması	13
Şekil 5. Endokanın yapısı (11).	18
Şekil 6. Endokanın fonksiyonları (11).....	20
Şekil 7. Vitamin D moleküler yapısı.....	21
Şekil 8. D vitamini metabolizması.	22
Şekil 9. Çalışma gruplarının Endokan düzeylerinin karşılaştırılması.....	30
Şekil 10. Çalışma grubunun nöbet tipine göre Endokan düzeylerinin karşılaştırılması.....	33
Şekil 11. Endokan için hastalık kestiriminde eşik değeri belirlenmesi için ROC eğrisi analizi	38

KISALTMALAR DİZİNİ

ESM-1	: Endotel Hücrelerine Özgü Molekül-1
MÖ	: Milattan Önce
MS	: Milattan Sonra
ILAE	: International League Against Epilepsy
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyogram
ark.	: Arkadaşları
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTS	: Meziyal Temporal Skleroz
CMV	: Citomegalovirüs
HIV	: Human Immunodeficiency Virüs
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
GAMT	: Guanidinoasetat Metiltransferaz
GLUT-1	: Glukoz Transporter-1
MELAS	: Mitokondriyal miyopati, Ensefalopati, Laktik asidoz ve İnme benzeri epizotlar
MERFF	: Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule 1
PECAM-1	: Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1
ELAM-1	: Endothelial-Leukocyte Adhesion Molecule 1
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1

IL-β	: İnterlökin-Beta
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
IF-γ	: İnterferon-Gama
FGF-2	: Fibroblast Growth Factor 2
MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein 1
APC	: Antigen-Presenting Cell
ESM	: Endotel Spesifik Molekül
VDR	: Vitamin D Reseptör
BAPYB	: Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
KİT	: Klinik İmmünolojik Test
TMB	: Tetrametilbenzidin
VKİ	: Vücut Kitle İndeks

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her daim yanımda olduklarını hissettiğim ve bugünlere gelmemde büyük emekleri bulunan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime;

İlk günden itibaren her konuda desteğini hissettiren, değerli katkıları ve rehberliği için Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer Doç. Dr. Nuray BİLGE hocamıza;

Bilgi ve tecrübesiyle her defasında beni etkileyen, desteğini her zaman samimi bir şekilde yanımda hissettiğim, tüm asistanlık hayatım ve tez sürecim boyunca emeklerini fazlasıyla sunan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Fatma ŞİMŞEK'e;

Bir hocadan ziyade bir baba gibi gördüğüm, eski Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer Doç. Dr. Mehmet Nuri KOÇAK hocamıza;

Vakit fark etmeksizin her aradığımda sabırla yanıt veren, sorduğum her konuda beni dikkatle dinleyen, bilgi ve tecrübelerini içtenlikle paylaşan; bir abi/abla samimiyetiyle her zaman desteklerini sunan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Mustafa CEYLAN, Dr. Öğr. Üyesi Alper EREN, Doç. Dr. Recep YEVGİ, Dr. Öğr. Üyesi Filiz DEMİRDÖĞEN, Dr. Öğr. Üyesi Nazım KIZILDAĞ ve Doç. Dr. Ahmet YALÇIN' a;

İyi günde kötü günde her koşulda yanımda olan, bir ömür yanımda olacağına inandığım, sonsuz sevgi, saygı ve desteğini her zaman hissettiğim yol arkadaşım, değerli eşim Kadriye Elif KUMURCU'ya;

Erzurum'a geldiğim ilk günden bu yana öz abim gibi yanımda olan, nörolojiye duyduğu sevgiyi bana da aşılayan hem mesai içinde hem dışında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, eski kıdemlim, şimdiki uzmanım ve gelecekteki hocam saygıdeğer Uzm. Dr. Yunus Emre AKTAŞ'a;

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığım, nöbetleri, hastaları, nörolojinin zorluklarını ve güzelliklerini birlikte paylaştığım tüm değerli asistan arkadaşlarıma;

Dost, arkadaş her zaman bulunabilir; biri gider biri gelir. Ancak sonradan bir kardeş ya da bir abi kazanmak herkese nasip olmaz ve değeri bilinmelidir. Erzurum'da bu değeri bana kazandıran can dostum, abim Hemşire Himmet KAPAN'a;

Bu süreçte desteklerini her zaman hissettiğim, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, başta servis sorumlusu hemşirelerimiz Zülal ve Fatma abla olmak üzere tüm hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma;

Bir kusurum olduysa affınıza sığınarak, hepinize en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yeni Epilepsi Tanısı Almış Hastaların Serum Endokan ve D Vitamini Düzeyinin Değerlendirilmesi

Amaç: Epilepsi klinik olarak tanısı konulan bir hastalık olup, tanıyı desteklemede kullanılan laboratuvar yöntemleri bulunmaktadır. Fakat tanıda rutin kullanılan hastalığın varlığını destekleyecek bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Bu prospektif çalışmada, epilepsi tanısı yeni konmuş bireyler ve sağlıklı kontrol grubunun endokan ve D vitamininin (25-dihidroksi vitamin D [25(OH)(2)D]) serum düzeyleri karşılaştırılacaktır. Amacımız; endokan ve D vitamini serum düzeylerinin yeni tanı almış epilepsi hastalarında tanıda kullanılabilecek bir biyobelirteç olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız randomize, kontrollü, prospektif ve tek kör bir çalışmadır. Çalışmamıza yeni epilepsi tanısı alan 45 hasta ve 45 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, boy, kilo, EEG bilgisi, ek hastalık durumu, nöbet tipi, nöbet sıklığı gibi özellikleri kayıt altına alındı. Hasta ve kontrol grubundan serum endokan ve vitamin D düzeylerini çalışmak için venöz kan örnekleri alındı. Serum endokan düzeyleri SRB-T-87983 stok kodlu Human endothelial cell-specific molecule 1 (ESM-1) ELISA hazır ticari kit ile ölçüldü. Veriler SPSS 22 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. $P < 0,05$ olan veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Gruplar arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Endokan için kestirimde en uygun eşik değeri ≤ 390 pg/mL olarak belirlenmiş olup bu noktada duyarlılık %66,67; özgüllük %71,11; endokan seviyeleri hastalarda ortalama $428,2 \pm 401,9$ pg/mL, ortanca 259,3 (52,1–1815,0); kontrol grubunda ortalama $955,6 \pm 1153,3$ pg/mL, ortanca 523,3 (121,6–4921,9) olarak ölçülmüş ve kontrol grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$). Vitamin D seviyeleri kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda daha düşük görülmekle beraber

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,862$). Cinsiyet açısından endokan seviyesi kadınlarda daha yüksek çıkmakla beraber hem hasta grubunda ($p=0,242$) hem de kontrol gurubunda ($p=0,779$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Vitamin D seviyeleri her iki cinsiyette toplum ortalamasının altında olduğu görülmekle beraber anlamlı sonuç bulunmadı. Yaş, boy, kilo, VKİ açısından hem endokan hem vitamin D seviyelerinde, hasta ve kontrol gruplarında anlamlı fark görülmedi. Gün bazında tüm hastaların hastalık süreleri ve bu sürede geçirilen nöbet sayıları hesaplandı, endokan düzeyleri ile karşılaştırıldığında; nöbet sıklığı ($Rho=0,189$; $p=0,214$) ve şikâyet süresi ($Rho=0,117$; $p=0,442$) açısından istatikselsel olarak anlamlı sonuç bulunamadı. Nöbet tipleri kendi içinde ($p=0,225$) ve JTK-diğer nöbet tipleri olarak ($p=0,342$) kıyaslandığında endokan seviyeleri açısından anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç: Çalışmamızda yeni tanı, tedavi almamış epilepsi hastalarında endokan seviyesi sağlıklı kontrollerden daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Vitamin D seviyeleri kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda daha düşük görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgular epilepsinin erken döneminde sistemik endotelyal aktivasyonun baskılandığını veya henüz belirginleşmediğini düşündürmektedir. Nöronal yollarda endokanın ve vitamin D'nin rollerinin daha iyi aydınlatılması için epilepsi hastalığının farklı dönemlerinde bu değerlerin incelendiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Endokan, Vitamin D

ABSTRACT

Evaluation of Serum Endocan and Vitamin D Levels in Newly Diagnosed Epilepsy Patients

Objective: Epilepsy is a clinically diagnosed disease, and there are laboratory methods used to support the diagnosis. However, there is no routinely used biomarker to support the existence of the disease in diagnosis. In this prospective study, the serum levels of endocan and vitamin D (25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]) will be compared between newly diagnosed epilepsy individuals and a healthy control group. Our aim is to investigate whether endocan and vitamin D serum levels can be used as a biomarker in the diagnosis of newly diagnosed epilepsy patients.

Material and Method: Our study is a randomized, controlled, prospective, and single-blind study. Forty-five newly diagnosed epilepsy patients and 45 healthy volunteers were included in our study. Characteristics such as age, gender, height, weight, EEG information, presence of comorbidity, seizure type, and seizure frequency of the patient and control groups were recorded. Venous blood samples were taken from the patient and control groups to study serum endocan and vitamin D levels. Serum endocan levels were measured using the Human endothelial cell-specific molecule 1 (ESM-1) ELISA ready commercial kit with stock code SRB-T-87983. Data were evaluated using the SPSS 22 statistical program. Data with $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: No statistically significant difference was found between the groups in terms of gender, age, height, weight, and body mass index (BMI). The optimal cutoff value for endocan was determined as ≤ 390 pg/mL, with a sensitivity of 66.67% and a specificity of 71.11%. Mean serum endocan levels were 428.2 ± 401.9 pg/mL (median: 259.3 [52.1–1815.0]) in the patient group and 955.6 ± 1153.3 pg/mL (median: 523.3 [121.6–4921.9]) in the control group, with significantly higher values in the controls ($p = 0.001$). Although Vitamin D levels

were observed to be lower in the patient group compared to the control group, no statistically significant difference was found ($p=0.862$). Although endocan levels were higher in women in terms of gender, they were not statistically significant in either the patient group ($p=0.242$) or the control group ($p=0.779$). Although Vitamin D levels were observed to be below the population average in both genders, no significant results were found. No significant difference was observed in both endocan and vitamin D levels in the patient and control groups in terms of age, height, weight, and BMI. The disease durations of all patients in days and the number of seizures experienced during this period were calculated and compared with endocan levels; no statistically significant results were found in terms of seizure frequency ($Rho=0.189$; $p=0.214$) and duration of complaint ($Rho=0.117$; $p=0.442$). No significant difference was found in endocan levels when seizure types were compared among themselves ($p=0.225$) and as GTCS-other seizure types ($p=0.342$).

Conclusion: In our study, endocan levels were found to be lower in newly diagnosed, treatment-naïve epilepsy patients compared to healthy controls, and this difference was statistically significant. Although vitamin D levels were also lower in the patient group compared to the control group, no statistically significant difference was found. These findings suggest that systemic endothelial activation is suppressed or has not yet become evident in the early stage of epilepsy. Further studies are needed in which these parameters are examined at different stages of epilepsy in order to better elucidate the roles of endocan and vitamin D in neuronal pathways.

Keywords: Epilepsy, Endocan, Vitamin D

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, çocukluk ve ergenlik döneminde en sık, yetişkinlerde ise serebrovasküler olaylardan sonra ikinci sıklıkta görülen nörolojik bir hastalıktır (1). Kronik bir hastalık olup morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Kişilerin sosyal yaşantısını, eğitimini, hayat kalitesini olumsuz yönden fazlaca etkilemektedir. Popülasyonlar arası farklılık göstermekle birlikte her insanın hayatı boyunca tek nöbet geçirme ihtimalinin yaklaşık %8-10 arası olduğu tahmin edilmektedir (2).

Nöbet, beyindeki nöronların hipersenkronize ve aşırı deşarjları sonucu nörolojik fonksiyonun tekrarlayıcı değişiklikleri olarak ifade edilmektedir (3). Epilepsi nöbeti ise beyindeki anormal aşırı veya senkron nöral aktivite sonucu gelişen geçici semptom ve bulgulardır (4). Beynin sürekli epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlığı ile karakterize bir bozukluğu ise epilepsi olarak tanımlanmaktadır (4). Nöbet esnasında bilinç etkilenebildiği gibi tek bir bulgu şeklinde (fokal) veya tüm vücudu etkileyen jeneralize nöbet şeklinde de olabilmektedir.

Epilepside tanıyı kesin koyduracak spesifik bir test veya yöntem yoktur ancak nöbete şahit olmuş güvenilir bir görgü tanığı, ayrıntılı klinik muayene tanı koymada temel taşlardır. Bundan sonraki adımlarda yapılan testler tanıyı destekleme, etiyolojiyi ve prognozu belirleme de yardımcı olabilir (5). Tedavide antiepileptik ilaçlar kullanılsa da tam nöbet kontrolü her zaman sağlanamamaktadır. Bu nedenle hem tanı hem tedavi için etiyoloji araştırılması ve buna yönelik tedaviler yapılması daha çok önem kazanmaktadır. Genel çerçevede baktığımızda epileptogenezin temel mekanizması beyindeki nöronlarda eksitasyon-inhibisyon dengesinin eksitasyon yönünde kaymasıdır (6). Bu dengeyi bozacak etiyolojik nedenler epileptogenezin gelişmesini sağlamaktadır. Günümüzde artık hem etiyoloji hem de epileptogenezi daha iyi açıklayabilmek için hücresel ve moleküler düzeyde araştırmalar yapılmaktadır.

Etiyolojide ve epileptogeneizde birçok faktör olmakla birlikte vasküler patolojiler, endotel hasarı ve nöroinflamasyon önemli bir alan oluşturmaktadır

(7). Son yıllarda vitamin D'nin beyinde reseptörü olduğu ve nöro inflamasyonda immün modölatör olarak görev alabileceğine dair çalışmalar hızla artmaktadır (8). Nöroinflamasyonda rol alarak beyindeki nöronal yollara etki edebileceği bu yollarla da epilepsinin patogeneze etki edebileceği düşünülmektedir.

Diğer bir etiyolojik neden, vasküler hasara bağlı beyinde nöronal yollarda ve nöronal plastisitedeki değişimdir. Endotel hasarında ve tamirinde birçok adezyon molekülü görev almakta olup bunlardan biri de endokandır. Endotel hücrelerine özgü molekül-1 (ESM-1) veya diğer adı ile endokan hücre yüzeyinde, hücre dışı matrikste ve vücut sıvılarında bulunabilmektedir (9). Bu molekül daha önce bir çok hastalığın tanı ve takibinde biyobelirteç olabilir mi diye çalışılmış hatta epilepsi cerrahisi öncesi ve sonrası kan düzeylerine de bakılmış ve cerrahi sonrası epilepsi hastalarında düzeyi düşük bulunduğu bildirilmiştir (10). Vasküler olaylarda hem pro inflamatuvar hem de anti inflamatuvar etkisi olan endokanın (11), bu şekilde beyindeki vasküler yollar üzerinden epileptogeneze görev alabilir mi düşüncesi doğurmuştur.

Birçok vasküler ve nörolojik hastalıkta bu moleküllerle ilgili çalışma yapılmış ancak literatürde yeni tanı konmuş epilepsi hastalarında serum endokan ve vitamin D düzeyinin araştırıldığı bir çalışma yoktur.

Bizim bu prospektif çalışmada amacımız; epilepsi tanısı yeni konmuş bireyler ve sağlıklı kontrol grubunun ESM-1 (endokan) ve D vitamininin (25-dihidroksi vitamin D [25(OH)(2)D]) serum düzeylerini karşılaştırarak epilepsili hastalarda tanı alırken endokan ve vitamin D'nin biyobelirteç olarak kullanılabilir mi konusunda katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Epilepsinin Tarihçesi

Epilepsi ilk insanlık zamanından beridir farklı şekillerde tasvir edilmekte, ilk nöbet tanımları MÖ 2000 yıllarına dayanmaktadır. Akadca dilinde yazıtlarda insan içine giren şeytanın davranışları olarak boyunda bükülme, gözlerde büyüme, el ve ayaklarda kasılma olarak bahsedilmektedir (12). MÖ 1700 yıllarına gelindiğinde antik mısır döneminde cerrahi papirüsler; nöbetleri “aşırı titreyen” hasta olarak tarif etmektedir. Aynı metinlerde bu semptomların kafa travması sonrası geliştiği belirtilmektedir ve travma sonrası semptomatik nöbet etiolojisinden de ilk defa bahsedilmektedir (13). Sakikku isimli tıbbi Babil metninde (MÖ 1067-1046) nöbeti, nöbet öncesi ve sonrası dönemleri (postiktal durum, parsiyel veya kompleks nöbetler, fokal ve jeneralize nöbetler, narkolepsi vb.) tarifleyen tercümeler yapılmıştır. Bu metinlerde “*antashubba* veya *miqtu*” şeklinde epilepsiyi adlandırmışlardır (14, 15). Antik yunanda ise “ele geçirmek, sahip olmak veya etkilemek” anlamında kullanılan “*epilambanein*” kelimesinden epilepsi kelimesi türemiştir (16).

Epilepsiyi tıbbi anlamda ilk tanımlayan MÖ 400’lerde Hipokrat olmuştur (17). Aura tanımı da ilk kez MS 150 yıllarında, nöbet öncesi belirtileri açıklarken, Galen tarafından yapılmıştır. Thomas Willis ise 1600’lü yıllarda epilepsiyi organik temellerle açıklayan ilk kişi kabul edilmektedir (17).

1849 yılına gelindiğinde Robert Bentley Todd isimli İrlandalı araştırmacı epilepsi nöbeti esnasında beyinde elektriksel deşarjların geliştiğini ileri sürdü ve sonraki yıllarda Richerd Caton yaptığı hayvansal çalışmalar (1875) ile beyindeki elektriksel aktiviteyi göstererek bu öneriyi destekledi (18). 19. yüzyıla geldiğimizde John Hughlings Jackson epileptik hastaları inceleyerek epilepsi tanımı için “sinir dokusunun ara sıra gelen düzensiz ve aşırı boşalımı” ifadesini kullandı (18).

2.1.2. Epilepsinin Tanımı

Nöbet, beyindeki nöronların hipersenkronize ve aşırı deşarjları sonucu nörolojik fonksiyonun tekrarlayıcı değişiklikleri olarak ifade edilmektedir (3). Epilepsi nöbeti ise beyindeki anormal aşırı veya senkron nöral aktivite sonucu gelişen geçici semptom ve bulgulardır (4). Beynin sürekli epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlığı ile karakterize bir bozukluğu ise epilepsi olarak tanımlanmaktadır (4).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (*International League Against Epilepsy-ILAE*) 2014 yılında epilepsiyi şu şekilde kriterleştirmiştir;

- Tekrarlayan provoke olmayan nöbetler; 24 saatten daha uzun arayla 2 veya daha fazla provoke olmayan nöbet ya da,
- Tekrarlayan provoke olmayan nöbetlere yüksek eğilim; 10 yıl içinde tekrar nöbet geçirme riskinin, klinik, elektroensefalografi (EEG) ve nörogörüntüleme ile yüksek (>%60) olduğunun gösterildiği tek nöbet ya da,
- Epilepsi sendromu tanısı varlığı (19).

Burada epilepsi sendromunu daha ayrıntılı açıklayacak olursak; nöbet tipi ve sıklığı, genetik altyapı, çevresel faktörler, EEG paternleri, kronik prognoz ve anti epileptik ilaçlara verilen yanıtlar birlikte değerlendirilerek klinik prezantasyon ifade edilmektedir (3). Ayrıca epilepsiyi; provakatif bir etkenin olmadığı, tekrarlayıcı nöbetlerin olduğu, kronik seyir izleyen klinik bir süreç olarak ifade edebiliriz (20). Bu provakatif etkenlere örnek vermek gerekirse hipoglisemi, ateş, sodyum, potasyum gibi metabolik bozukluklar vb. sayılabilir. Bu süreçleri kısa süreli değişkenler olması ve kronik bir süreç olmaması, geçici ikincil etkenler olması nedeni ile epilepsi tanımı altında değerlendiremeyiz (3). Nöbete şahit olmuş güvenilir bir görgü tanığı ve ayrıntılı klinik muayene, tanı koymada temel taşlardır. Bundan sonraki adımlarda yapılan testler tanıyı destekleme, etiyolojiyi ve prognozu belirlemede yardımcı olabilir (5). Epileptik nöbetin olup olmadığına dair spesifik bir özellik yoktur, bu nedenle belirti ve bulguların kombinasyonuna göre karar verilir (5). Epilepside yanlış teşhis çok

yaygındır bu nedenle benzer taklitçi paroksizmal olaylar dışlanmalıdır (21). Fonksiyonel veya psikojenik nedenlere bağlı gelişen senkoplarda, hastalar en çok geçici bilinç kaybından bahsederler ve bu klinik durum epilepsinin en büyük taklitçilerindendir (22). Özellikle bu klinikle gelen yetişkinlerde elektrokardiyogram (EKG) görülmesi önerilmektedir (23). Ayrıca nöbet esnasında çekilmiş video kaydı bu durumu ayırt etmede fayda sağlayabilir (24). Diğer bir görmemiz gereken tetkik ise elektroensefalografi olup anormal EEG bulgusu tanıyı kesinleştirmez ancak nöbet tipini (fokal veya jeneralize) ve tekrarlama riskini belirlemede destekleyici olabilir (5, 25). Mevcut klinik ve EEG kayıtları ile kesin tanı konamayan hastalarda video-EEG takibi yapılması önerilmektedir (26).

2.1.3. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Popülasyonlar arası farklılık göstermekle birlikte her insanın hayatı boyunca tek nöbet geçirme ihtimalinin yaklaşık %8-10 arası olduğu tahmin edilmektedir (2). Epilepsi nöbeti, nörolojik hastalıklar içinde çocukluk ve ergenlik döneminin en sık, yetişkinlerde ise serebrovasküler olaylardan sonra ikinci sıklıkta görülen rahatsızlığıdır (1). Dünya çapında 70 milyondan fazla kişinin etkilendiği tahmin edilmektedir (5). 2017 yılında yapılan uluslararası bir meta-analiz verilerine göre prevalansı 6.4/1000 vaka, insidansı 67.8/100000 kişi-yıl olarak belirlenmiştir (27). Bu verilerin ülkelerin gelişmişliğine, hastaların doktora ulaşabilirliğine ve tanı almaktan çekinmelerine bağlı olarak değişebileceğini tahmin etmekteyiz.

Gelişmiş ülkelerin insidans verilerine bakıldığında; epilepsi riski hayatın ilk birkaç ayında en yüksek olup ilk yıldan sonra azalmakta, ergenlik çağında düşmeye başlamaktadır. Riskin en aza indiği dönem ise orta erişkinlik dönemidir. 50'li yaşlardan sonra tekrar risk artmaya başlayıp 60'lı yaşlardan sonra belirgin bir artış gözlemlenir (28, 29). Gelişmemiş ülkelere bakıldığında ise epilepsi insidansının en yüksek olduğu dönemin erken yetişkinlik dönemi olduğu görülmektedir (29). Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkeklerin kadınlara göre daha yüksek oranda epilepsi tanısı aldığı görülmektedir (30).

2.1.4. Epilepsinin Patogenezi

Epileptik olay öncesi, etiyolojik nedenlere bağılı meydana gelen değişikliklerin neden olduğu hücresele yapının ve bağlantıların nöbet geçirmeye yatkın hale gelmesine epileptogenez denir. Bu etiyolojik nedenler genetik olabileceği gibi sonradan kazanılmış yani edinsel olabilir. Nörogenez, nörodejenerasyon, aksonal yaralanma, aksonal filizlenme, gliosis, dentritik yapının yeniden şekillenmesi, angiogenez, kanalopatiler, hücreler arası matriksteki metabolik değişiklikler, epileptogenezde meydana gelen hücresele düzeydeki değişiklikler arasında sayılabilir (31).

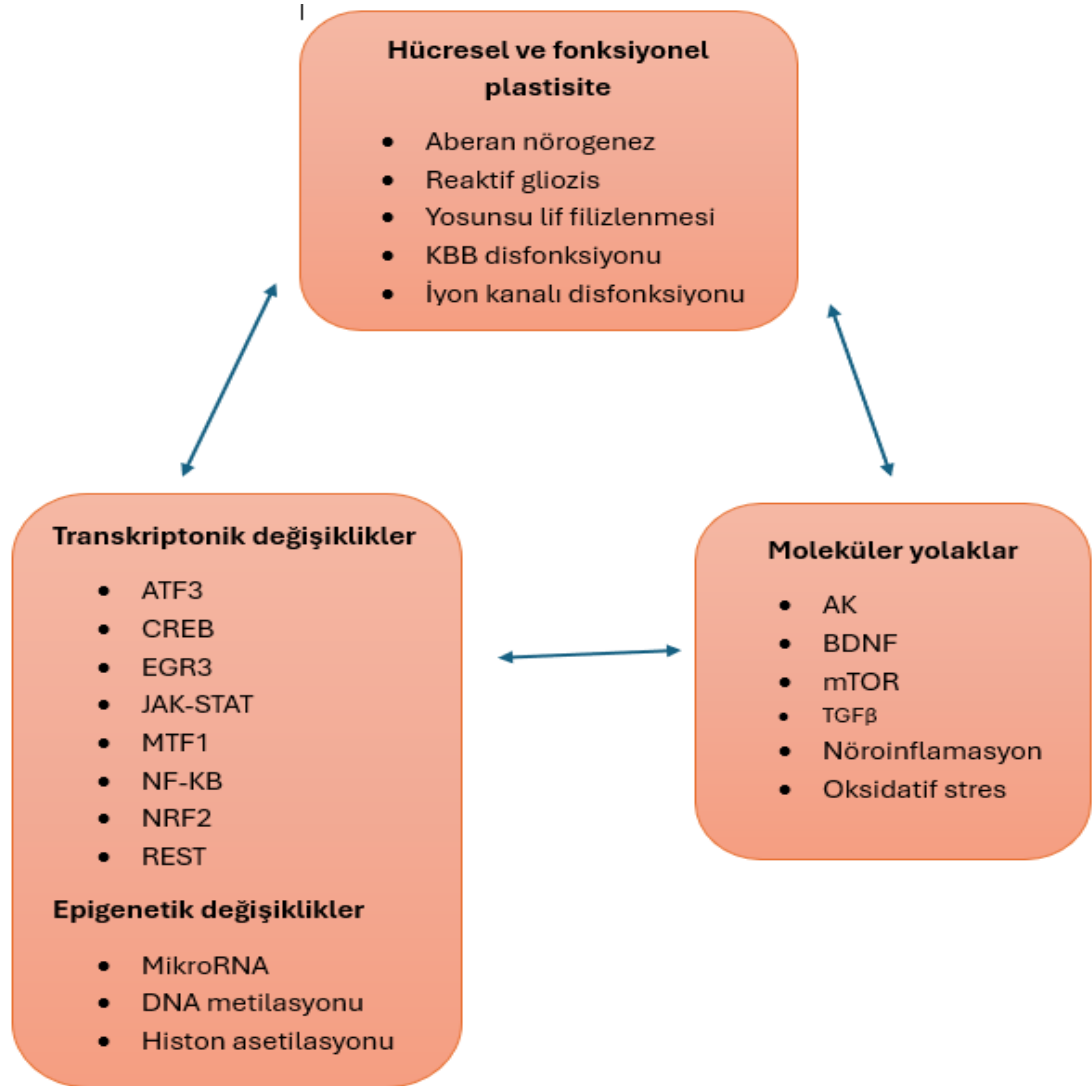
Bu süreci akut, subakut, kronik dönem değişiklikleri şeklinde gruplandırabiliriz. Akut dönem; iyon kanalının çalışmasında ve reseptör tepkisinde değişiklik, fonksiyonel proteinlerin sentezinde değişiklik ve erken gen yapısının uyarılmasını içerir. İnflamatuar sistemin aktivasyonu, nöron kaybı, nörotrofik moleküllerin sentezi, subakut dönemde meydana gelir. Kronik dönem ise gliosis, nörogenez, yosunsu liflerin filizlenmesi ve bunlara bağılı network ağının yeniden yapılandırılmasını içerir. Kronik dönem olaylar epilepsi prognozunun kötüye gitmesine neden olur ve ilaç tedavisine yanıtı azaltır (32).



Şekil 1. Epilepsinin başlangıcı ve ilerlemesinin ardışık gösterimi

(İlke muhtar ve ark.(32) tarafından 2020 yılında yayınlanan Nöbet derlemesinden çevrilerek uyarlanmıştır.)

Epileptogenez; epigenetik ve genetik etkenlerin, nöronlar arası ağda iletişimi bozabilecek moleküllerin, yapısal değişikliklerin, nöronal hücrelerde olduğu kadar nöronal olmayan destek hücrelerde de mikroskobik veya makroskobik düzeyde değişimini veya bozulmasını içerir. Epileptogenezi daha iyi anlayabilmek ve mekanizmalarını çözebilmek için günümüzde hayvansal deneylerle epilepsili hayvanlar oluşturulmaktadır. Bu edinilmiş beyin hasarlarında en çok taklit edilen; status epileptikus, hipoksi, nörotravma, enfeksiyon ve iskemi gibi durumlardır. Tedaviye dirençli epilepsisi olan hastaların beyin biyopsi örneklerindeki glial ve nöronal plastisite ve azalmış nöbet eşiğine bağlı hipereksitabilite durumundaki moleküler yollar, bazı hayvansal deneylerde elde edilen veriler ile uyumlu görülmüştür. Bu deneylerde elde edilen çoğu molekülün birbiri ile etkileşim içinde olduğu görülmüştür (33) (şekil 2).



Şekil 2. Epileptogenez mekanizmaları (33).

Bu veriler yukarıda bahsettiğimiz hayvan deneyleri sonucu elde edilmiştir. Hücresel düzeydeki değişiklikler kan-beyin bariyerinin regülasyonunun bozulmasına yol açar. Bunun sonucunda kan dolaşımındaki makrofajlar beyin parankimine geçerek inflamasyona ve nöronal hücrelerin kaybına neden olur. Epigenetik yolaklar, moleküler yolaklarla birleşerek iyon kanalı sentezi ve reseptör modifikasyonunu yeniden düzenler ve hipereksitabilitenin değişmesine neden olur. Bu değişimler hücrenin uyarılabilirliğini artırarak nöbet eşiğinin düşmesine, buna bağlı spontan nöbetlerin oluşmasına, hücre kaybına ve ek komorbiditelere zemin hazırlanmasına neden olur. AK; adenosin kinaz, BDNF; beyinden sentezlenen nörotrofik faktör, CREB; cAMP' ye cevaplı element bağlayıcı protein, EGR3; erken büyüme reseptör proteini 3, JAK; Janus kinaz, MTF1; metali düzenleyici transkripsiyon faktör 1, mTOR; rapamisin'in mekanik hedefi, NF-κB;

nükleer faktör- κ B, NRF2; nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2, REST; RE1 - susturucu transkripsiyon faktörü, STAT; transkripsiyon yolağının aktivatör ve sinyal dönüştürücüsü, TGF β ; dönüştürücü büyüme faktörü- β . (2018 yılı Devisky ve arkadaşlarının yazdığı epilepsi adlı makaleden çevrilmiştir (33) (Şekil 2).

2.1.5. Epilepsinin Etiyolojisi

Hasta ilk nöbetinden tanı alıp tedavisi düzenlenene ve sonrasında nöbetleri kontrol altına alınana kadar ki süreçte en önemli görev aslında etiyoolojiyi netleştirmektir. Bu nedenle ilk basamakta yapılması gereken, odak bulunabilirliği açısından EEG ve yapısal bir anomali olup olmadığını netleştirmek için MR görüntüleme planlamaktır. Daha sonrasında kalan ek etiyoolojik nedenler için ilgili tetkikler yapılabilir. Genel olarak ILAE'nin 2020 yılında yaptığı güncellemeyi de göz önünde bulundurursak, epilepside etiyoolojileri 6 grup altında sınıflandırabiliriz; genetik, yapısal, enfeksiyöz, metabolik, immün ve bilinmeyen (34).

2.1.5.1 Genetik Etiyoloji

Epilepsi hastalığına neden olabilecek anormal spesifik gen yapısı veya ana semptomlarından biri epileptik nöbet olan hastalığa ait genetik varyantlar, genetik sınıflandırmaya neden olmaktadır. Tipik özelliklere (nöbet semiyolojisi, EEG) ve aile öyküsüne sahip olup moleküler genetik olmadan veya mevcut hastalığa neden olan gen de novo yöntemleriyle tespit edilmiş (kalıtsal olmayan) ancak aile öyküsü olmayan bireyler de bu etiyoolojik gruba dahil edilebilir (35). Yani genetik nedenli epilepsileri, gen veya kromozom anomalilerine bağlı olarak 2 alt gruba kategorize edebiliriz (36).

Kromozomal anormalliklerden en belirgin olanlara; 18q- sendromu, 15q13.3 mikrolezyon sendromu, Down Sendromu (Trizomi 21), Angelman Sendromu, Klinefelter Sendromu (XXY), Miller Dieker Sendromu (Del 17p), Trizomi 12p, Wolf-Hirschhorn Sendromu (DEL 4p) örnekleri verilebilir.

Gen anormalliklerinden ise en çok bilinenlerine; AKT3, ARHGEF9, ARX, CACNB4, CDKL5, CHD2, CHRNA4, CHRNB2, COL4A1, DCX, EFHC1, FKRP, FLNA, FMR1 (Frajil X Sendromu), FOXP1, GABRG2 genleri ve daha nicesi sayılabilir (37). Ancak akılda tutulmalıdır ki genetik temel olması çevresel faktörlerin etkisinin olmayacağı anlamına gelmez (38).

2.1.5.2. Yapısal Etiyoloji

Nörogörüntülemeler sonucu elde edilen görüntülerde, mevcut nöbet kliniğine neden olabilecek veya o yönde etkisi olabilecek lezyonların olması halinde, yapısal etiyojiden bahsedilebilir. Bu lezyonların genetik bir temeli olabileceği gibi sonradan kazanılmış edinsel lezyonlar da olabilir (35).

Acil servise ilk nöbet öyküsü ile başvuran hastalarda akut durum varlığı açısından bilgisayarlı tomografi çekilmesi önerilmektedir, böylece subdural hematoma, inme, tümör, spontan veya travmatik intrakraniyal kanama, beyin apsesi gibi etiyojik durumlara hızlıca tanı konabilmektedir. Akut durum geçtikten sonra etiyojisi bulunamadıysa daha detaylı inceleme için konvensiyonel beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çektilmesi önerilmektedir (39). MRG ile başlıca vasküler malformasyonlar, kortikal gelişim malformasyonları, hipokampal skleroz, travmatik beyin hasarı, hipoksik-iskemik durumlar, kist ve tümörler vb. yapısal hadiseler araştırılır (37).

Bu sebepler arasında özellikle tedaviye dirençli parsiyel epilepsi nöbetlerine neden olan Hipokampal Skleroz (Ammon Boynuzu Sklerozu) ya da diğer ismi ile Meziyal Temporal Skleroz (MTS)'dan bahsedebiliriz. MTS adından da anlaşılacağı üzere unkus, parahipokampal girus, amigdala gibi temporal yapıları etkileyen, gliosis ve nöron kaybı ile giden kronik bir süreçtir. Önemli etiyojik nedenlerinden biri çocukluk döneminde geçirilmiş febril konvülsiyon öyküsüdür (40).

2.1.5.3. Enfeksiyöz Etiyoloji

Bu etiolojide bahsetmek istediğimiz, enfektif durumların kronik bir süreçte yapısal olarak bıraktığı hasarlardır. Bu hasarlar sonucu zemin nöbet geçirmeye yatkın hale gelerek epilepsiye neden olmaktadır (35). Bu nedenlere örnek olarak; Bakteriyel menenjit veya meningoensefalit, serebral toksoplazmozis, CMV, HIV, nörosistisarkozis, tüberküloz, viral ensefalitler (özellikle HSV tip 1) verilebilir. Akut bir enfeksiyonun neden olduğu nöbetin etiolojisinden bahsetmiyoruz çünkü bu durum epilepsiye değil semptomatik provakatif nöbet sınıfına girer.

2.1.5.4. Metabolik Etiyoloji

Metabolik etiolojide nöbet, akut gelişen bir bozukluktan ziyade kronik ve genellikle de genetik varyanta bağlı bir bozukluktan kaynaklanmaktadır (35). Örnek vermek gerekirse; Biotidinaz eksikliği, Holokarboksilaz sentaz eksikliği, Serebral folat eksikliği, Guanidinoasetat metiltransferaz (GAMT) eksikliği, Glukoz transporter-1 (GLUT-1) eksikliği, Mitokondriyal hastalıklar (MELAS , MERFF) sayılabilir (37).

2.1.5.5. İmmün Etiyoloji

Santral sinir sistemi enfeksiyonları sonrası gelişen antikorların, kendi nöronal hücre yüzeyine veya hücre içindeki antijenlere saldırması sonucu epilepsi kliniğinin geliştiği durumlarda immün etiolojiden bahsedilmiştir (41). Voltaj Kapılı Potasyum Kanal Antikorları, NMDA Reseptör Antikorları, AMPA Reseptör Antikorları, GABA-B Reseptör Antikorları, mGluR5 Antikorlarını, hücre yüzey antikorlarına; GAD65 Antikorları, Anti-Nöronal Nükleer Antikor, Ma1 ve Ma2 Antikorlarını, hücre içi antikora örnek olarak verebiliriz (41).

Benzer bir otoimmün mekanizma ile olduğu tahmin edilen ancak mekanizması netleştirilemeyen Rasmussen sendromunda ise dirençli fokal

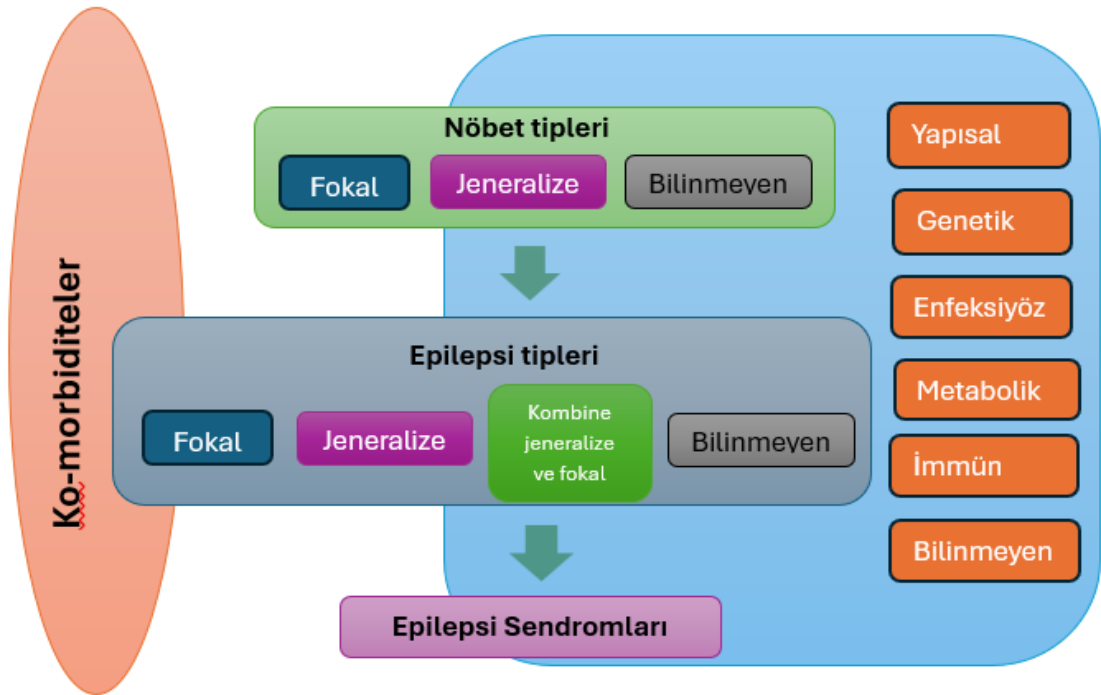
nöbetlerin ve ilerleyici hemiparezinin olduğu görülmektedir. Beyinde atrofiye sebebiyet veren bu sendroma, ilerleyici mental gerilik de eşlik etmektedir (42).

2.1.5.6 Bilinmeyen Etiyoloji

Yukarıda bahsedilen etiyolojik sınıflamaya dahil edilemeyen veya henüz etiyolojisi netleştirilemeyen hastalar, etiyolojik açıdan bu gruba dahil edilir.

2.1.6. Epilepsinin Sınıflandırması

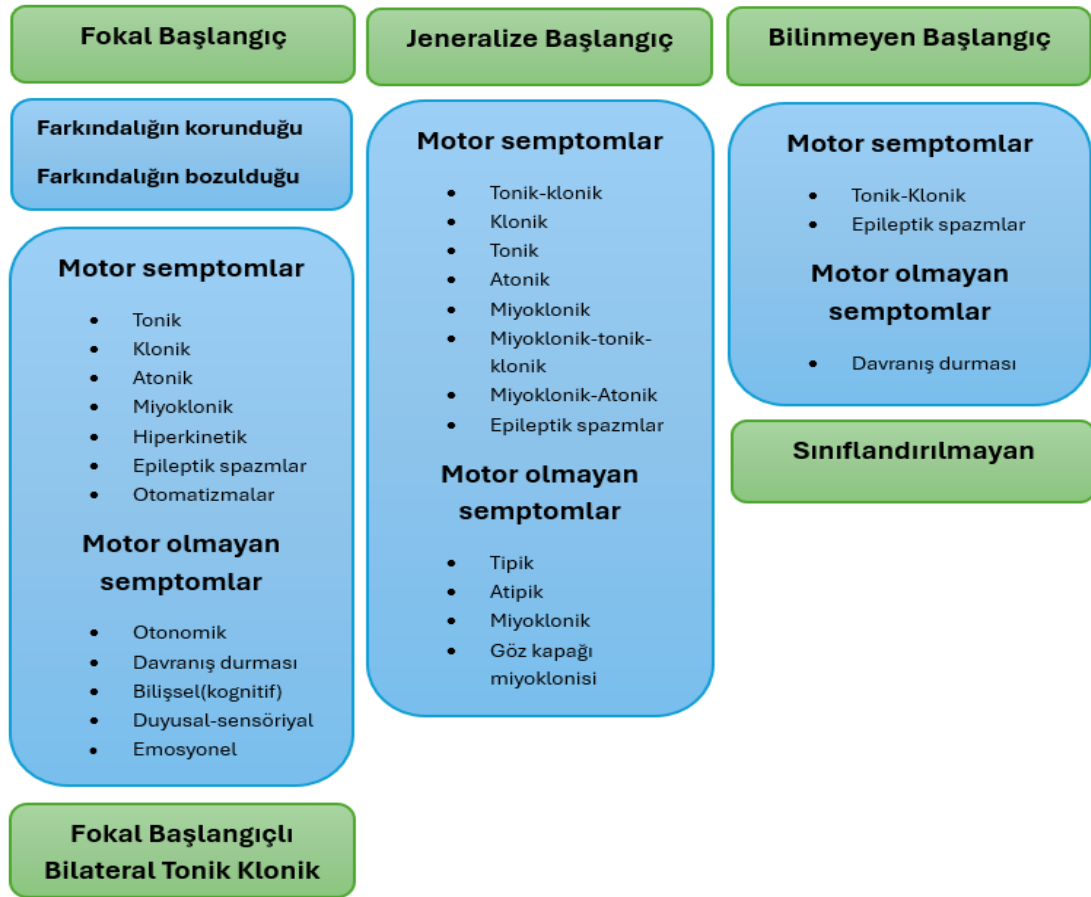
Hasta sayısının ve tıbbi merkezlerin artması üzerine; dünya geneline hitap edecek, daha etkili kullanılabilecek, nöbetleri daha iyi tanımlayacak, gruplandırabilecek ve ortak bir dilde anlaşılabilir sınıflandırmaya ihtiyaç duyulmuştur. Bunun üzerine İLAE ekibi tarafından 2017 de yeniden bir sınıflandırma yayınlanmıştır. Epilepsiyi; Epilepsi tipi, nöbet tipi, epilepsi sendromları olarak sınıflandırmışlardır (43).



Şekil 3. ILAE 2017 yılında yayınladığı yeni rehberden çevrilmiştir (43).

2.1.6.1 Nöbet Tipine Göre Sınıflandırma

Hastalarda epileptik nöbet esnasında, nöbetin beyindeki başlangıç noktası, yayılım paterni ve o sıradaki bilinç (etrafındakilerin farkına varması) durumuna göre nöbetin tipi belirlenir. Bunlar belirlenemiyor ise bilinmeyen gruba dahil edilir. Bir grubun tam olarak özelliklerini yansıtmayan nöbetler, sınıflandırılmayan nöbetler grubuna dahil edilir.



Şekil 4. ILAE 2017 genişletilmiş nöbet tipleri sınıflandırması

2.1.6.1.1 Fokal Nöbet

Beynin tek bir hemisferindeki lokalizasyondan kaynaklanan ve bu bölgede lokalize kalabilen ya da diğer bölgelere yayılabilen nöbetlerdir. Lokalizasyonu belirledikten sonraki adım, hastanın bilinç durumunu yani farkındalığının korunup korunmadığını saptamaktır. Fokal nöbetlerde bilincin korunduğu

durumlarda, hasta nöbet esnasında etrafında olup bitenden haberdardır ve sonrasında hatırlar, eski sınıflandırmada ki basit parsiyel nöbet olarak bahsedilen nöbet tipi budur. Hastanın nöbet esnasında etrafına duyarsız, tepkisiz veya farklı tepki karakterinde olması bilincin bozulduğu fokal nöbet olarak adlandırılır, eski sınıflandırmada kompleks parsiyel nöbet olarak bahsedilen tiptir (43, 44).

Fokal nöbetler klinik başlangıç semptomlarına göre motor ve motor olmayan başlangıç şeklinde alt tiplere ayrılır. Fokal motor başlangıçlı nöbetlerde; uzuv ve gövdede tonik kasılmalar, baş ve boyunda karşı tarafa dönme gibi semptomlar veya otomatizma olarak nitelendirdiğimiz emme, çiğneme, yutkunma gibi oro-bukkal tekrarlayan hareketlerin yer aldığı semptomlarla nöbet başlayabilmektedir. Motor olmayan başlangıçlı nöbet alt tipine ise parestezi, vertigo, koku alma, görsel ya da işitsel anormal duyumların olduğu semptomlar örnek verilebilir (45).

2.1.6.1.2. Jeneralize Nöbet

Hastalar genellikle tüm vücudu etkileyen semptomlarla gelir. Motor veya non-motor semptomlar olabilir. Motor semptomlar bilateralidir. Genellikle farkındalığın bozulduğu nöbetler görülür. Nöronal aktivite bozukluğu, EEG de bilateral hemisferlerde hızla yayılan eş zamanlı dalgalar olarak görülür (38, 43).

2.1.6.1.3. Bilinmeyen Başlangıçlı Nöbet

Nöbetin başlangıcı net ayırt edilemeyen nöbetler bilinmeyen başlangıçlı nöbetler olarak sınıflandırılır (46).

2.1.6.1.4. Sınıflandırılmayan Nöbet

Nöbetin karakteri herhangi bir sınıflandırmaya uymuyor ise bu şekilde isimlendirilir.

2.1.6.2. Epilepsi Tipine Göre Sınıflandırma

2.1.6.2.1. Fokal Epilepsi

Unifokal veya multifokal şekilde beynin tek bir yarım küresinden kaynaklanan nöbetlerin görüldüğü epilepsi grubudur. İnteriktal çekilen EEG de fokal epileptiform dalgalar görülür. Sınıflandırmada ve tanıda bu EEG kayıtlarına ek kliniğin de bilinmesi gerekir. Fokal nöbet tipleri yani farkındalığın korunduğu veya korunmadığı fokal nöbet, motor veya non-motor fokal nöbet türleri bu epilepsi sınıfında görülebilir (34).

2.1.6.2.2. Jeneralize Epilepsi

Hastada tipik olarak EEG de jeneralize diken dalgaları görülür. Jeneralize epilepsisi olan hastalarda miyoklonik, atonik, tonik-klonik ve absans nöbetler gibi nöbet tipleri görülebilir. Jeneralize nöbet kliniği ile gelen hasta, tipik EEG bulguları ile desteklenerek jeneralize epilepsi tanısı alır. Hastanın jeneralize tonik-klonik nöbetleri var ancak EEG si normal kayıtlanıyorsa dikkatli olunmalı, jeneralize epilepsi tanısı koyabilmek için miyoklonik kasılmaları görülmeli veya aile öyküsü gibi destekleyici bulgulara ulaşılmalıdır (34).

2.1.6.2.3. Kombine Jeneralize ve Fokal Epilepsi

Dravet veya Lennox-Gastaut sendromu gibi çocukluk çağında başlayan epilepsilerde görülebilen hem fokal hem jeneralize her iki nöbetin de olduğu epilepsi tipidir. EEG kayıtlarında jeneralize diken ve fokal epileptiform aktiviteler görülebilmektedir (34).

2.1.6.2.4. Bilinmeyen Epilepsi

Fokal veya jeneralize epilepsi ayrımının yapılamadığı, EEG veya ek görüntülerle de yeterli tanı ayrımının yapılamadığı epilepsi hastaları bu sınıfa dahil edilir.

2.1.6.3. Epilepsi Sendromuna Göre Sınıflandırma

Epilepsi rastlantısal bir nöbet rahatsızlığı olmaktan ziyade alttaki etiyoloji, genetik altyapı, ek hastalıklar vb. durumların birlikteliğinin olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Nöbet tipi, hastanın yaşı, klinik belirtiler, MRG bulguları, ek komorbid durumlar, EEG bulguları, nöbet tetikleyicisi, prognozu gibi faktörlerin tipik özelliklerini taşıyan nöbetlerde, epilepsi sendromundan bahsedilir. Dravet sendromu, West sendromu ve Juvenil Myoklonik Epilepsi gibi örnekler verilebilir (34).

2.2. Çözünebilir Adezyon Molekülleri

2 ana grupta sınıflandırılır;

Endotel yüzeyinde eksprese edilen adezyon molekülleri; VCAM-1, PECAM-1, Endotelyal lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1), ICAM-1, ESM-1(endokan)

Lökositlerin yüzeyinde eksprese edilen adezyon molekülleri; LFA-1 ve İntegrinler (CD11, CD18)

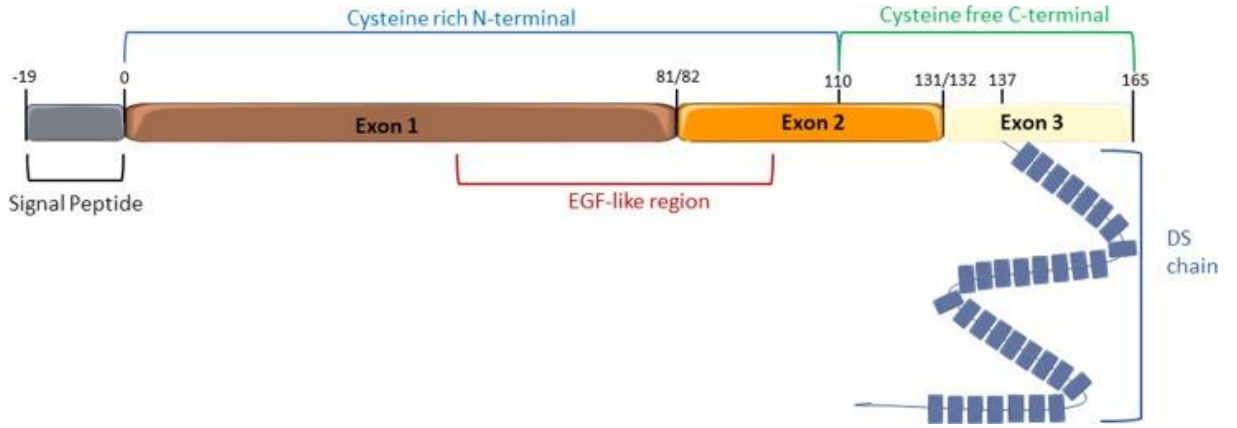
Adezyon molekülleri, bir dokuda hasar geliştiğinde inflamasyonda görev alan hücrelerin, bu bölgeye göç etmesinde rol oynar. Görev alan moleküller; integrinler, selektinler, katerinler, hücre yüzey müsinleri, proteoglikanlar ve immünglobulin süperantijen aileleridir.

İnflamasyon sırasında üç temel basamak vardır; kapiller geçirgenlikte artış, buna bağlı olay bölgesine kan akımında artış ve inflamasyon bölgesine lökosit göçüdür. Bu moleküller lökositlerin ve lenfositlerin inflamasyon alanına gelmesinde, kandan dokuya geçmesinde hücrelerarası bağlantıları sağlayarak görev almaktadır. Hücre adezyonunu sağlayarak lökositlerin bu alana geçmesini sağlayan çok sayıda yolak mevcuttur (47).

İmmün sistem hücrelerinin inflamasyonun olduğu dokuya geçebilmesi için ilk olarak vasküler endotel hücresinin yüzeyine tutunması, oradan da ekstraselüler matriks moleküllerine bağlanması gereklidir. Ayrıca lenfositlerin aktif hale gelip immün yanıtı sağlayabilmeleri için hücre yüzeyine bağlanmaları (APC aracılığıyla) gerekmektedir. Bu olayların gerçekleşebilmesi için adezyon moleküllerine gereksinim vardır. İnflamasyonun yanı sıra anjiyogenez, embriyogenez, metastaz ve yara iyileşmesi gibi olaylarda da adezyon molekülleri görev almaktadır (47, 48).

2.2.1. Endokan

Diğer bir adı ile Endotel Cell Spesifik Molekül-1 (ECSM-1) ilk olarak 1996 yılında endotel hücrelerinin DNA'sından üretilmiştir. 5.kromozomun proksimal kısmında yer alan ESM isimli gen tarafından sentez ettirilir. Genin yapısı 2 intron ve 3 ekzondan oluşmaktadır. Tek zincir yapısında olan molekül, sisteinden zengin proteoglikan yapısındaki dermatan sülfattan oluşmaktadır. 165 adet aminoasitin oluşturduğu polipeptit bir yapıdır (49, 50).



Şekil 5. Endokanın yapısı (11).

DS: dermatan sülfat, EGF: epidermal büyüme faktörü

Endokan; endotel ve umbilikal hücrelerin kültürlerinden ilk olarak üretilmiştir. Renal tübüllerin epitelyal hücrelerinde, karaciğer mukozal bez ve akciğer bronş hücrelerinde, vasküler endotel hücrelerinde üretildiği gösterilmiştir. İnsan serumunda normal düzeyi 1 ng/ml civarındadır. Büyüme faktörleri ve çoğu sitokin, sentez miktarını etkiler. IL- β ve TNF- α gibi sitokinler sentezini artırırken, IF- γ ise sentezini inhibe etmektedir. Bu bilgiler ışığında tümör metastazları, sepsis vb. anjiyogenezi ve inflamasyonu etkileyen durumlarda endokan sentezinde ve serumdaki düzeyinde artış olduğu görülmüştür (9).

Mitojenik ve pro-anjiyogenik özellikleri olan VEGF-C, VEGF-A ve FGF-2 gibi büyüme faktörlerinin de endokan sentez, ifade ve salgılanmasını uyardığı tespit edilmiştir (51, 52).

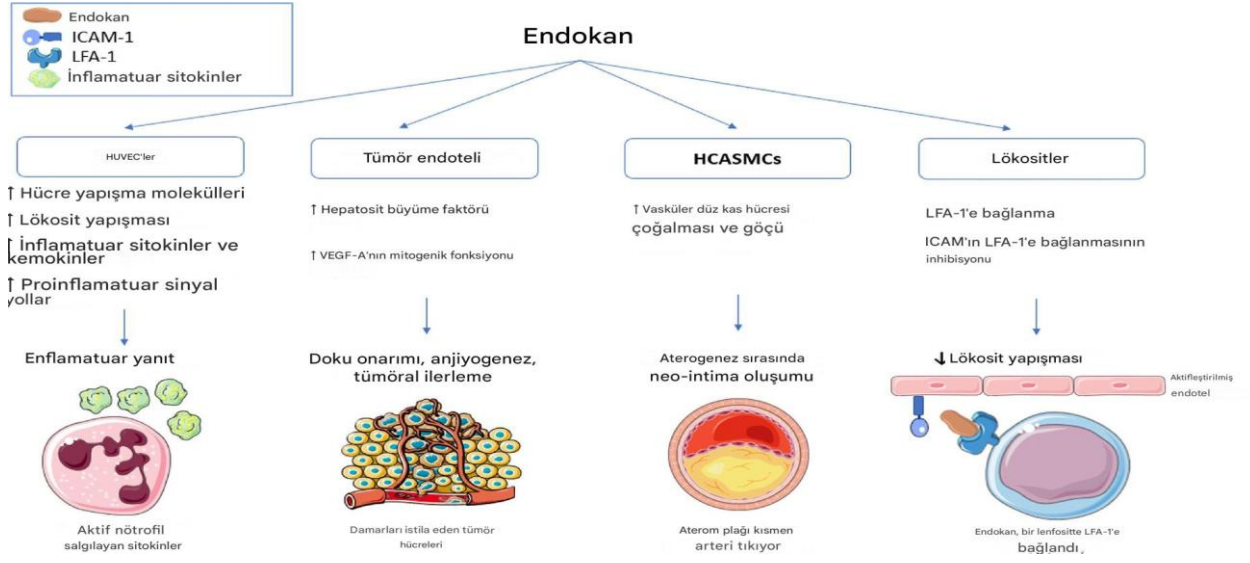
Endokanın temel fonksiyonu lökosit, monosit ve lenfositlerin vasküler yapıdaki endotel hücreleri ile olan etkileşimini düzenlemektir. Klinik araştırmalarda endokanın hem pro-inflamatuar hem anti-inflamatuar etkilerinin olduğu gösterilmiştir (11).

Endokan; ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektinin sentezini, sitokinlerin (TNF- α) ve inflammatuar kemokinlerin (IL-8, MCP-1) sentez ve salgılanmasını indüklemektedir. Ayrıca VEGF-A' nın reseptörü ile olan bağlantısını kolaylaştırmasına ve endotel hücrelerinin kasılmasını indükleyerek sitoskeleton

yapının yeniden düzenleme ile vasküler geçirgenliğin artmasına aracılık etmektedir. Bu etkileri ile pro-inflamatuar etkinlik göstermektedir (11).

Lenfosit yüzeyinde bulunan lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA-1) molekülü, vasküler endotel yüzeyinde bulunan ICAM-1 ile etkileşerek lenfositlerin kandan inflamasyon bölgesine yani dokuya geçişini sağlayan bir integrindir. Endokan burada LFA-1'e bağlanarak LFA-1' in ICAM-1 ile olan bağlantısını engelleyip lenfositlerin dokuya geçişini, lökositlerin endotele yapışmasını ve aktive olmasını engellemektedir. Ayrıca doğal killer hücrelerin ve sitotoksik lenfositlerin, tümör hücrelerini tanıyıp bağlanmasında da görev almaktadır. En son yapılan çalışmalarda doğal killer hücrelerinin vasküler endotelde geçişini, endokanın doza bağlı olarak baskıladığı gösterilmiştir. Bu etkileri ile endokan anti-inflamatuar etkinlik göstermektedir (11).

Dinlenme fazında endotel hücrelerinde endokan normal seviyelerde bulunur iken anjiyogenezin veya inflamasyonun arttığı durumlarda oranının arttığı tespit edilmiştir. Endotelyal aktivasyonu ve vasküler sağlamlığı gösterebilecek bir marker olabileceği belirtilmiştir. Bu sebeple endokan endotel kaynaklı patolojilerde ve vasküler nedenli inflamasyonlarda takip edilebilir bir marker olabilir (51, 52).



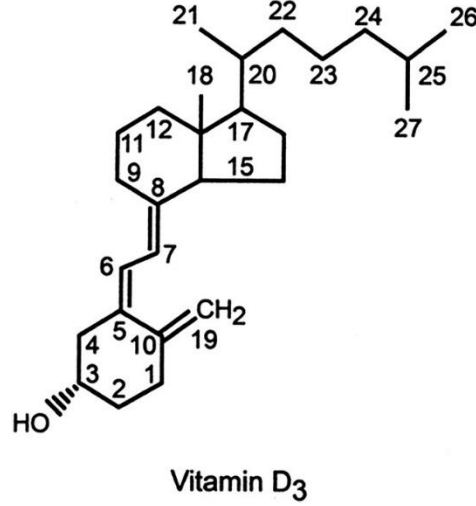
Şekil 6. Endokanın fonksiyonları (11).

HUVEC: İnsan göbek kordonu endotel hücreleri; **HCASMC:** İnsan koroner aort düz kas hücreleri ; **VEGF-A:** vasküler endotel büyüme faktörü A; **LFA-1:** Lenfosit ilişkili antijen 1

2006 yılında yapılan bir çalışmada sepsisli hastalarda, hastalık şiddeti ile kandaki endokan seviyesi arasında kuvvetli ilişki olduğu tespit edilmiştir. 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada Behçet hastalarının serum endokan seviyesinin normal insanlara göre yüksek olduğu ve anlamlı bulunduğu gösterilmiştir. Yine kardiyovasküler hastalık riskinin, serum endokan yüksekliği ile orantılı artmış olduğu ilişkilendirilmiştir (53-55).

2.3. Vitamin D

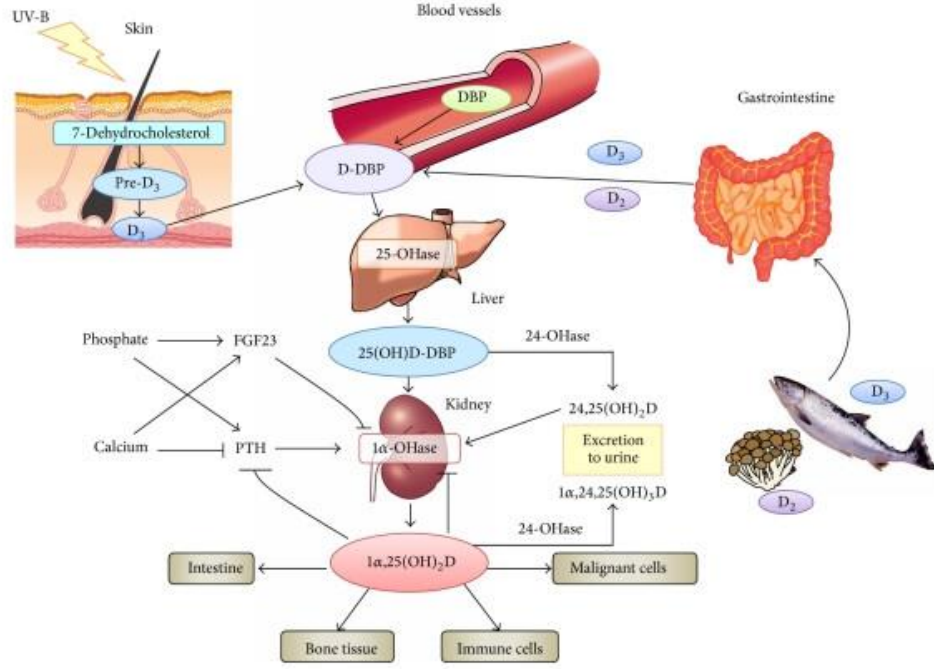
Moleküler yapısı 4 halkadan oluşur. İkinci halkasında 5. ve 6. ile 7. ve 8. karbonları arasında çift bağ içerir. Aynı halkanın 9. ve 10. karbonları açılmış yapıya sahiptir. 1. 3. ve 4. halkalardaki karbon atomları ise doymuş yapıya sahiptir. 8 veya 9 karbon atomundan oluşan yan kolu bulunur (56).



Şekil 7. Vitamin D moleküler yapısı

Besin yoluyla; hayvansal ürünlerde kolekalsiferol (D3 vitamini, 25(OH)D3) , bitkisel ürünlerden ergokalsiferol (D2 vitamini, 25(OH)D2) yapısında vitamin D alınır (57).

Güneş ışığı sayesinde cildimiz 7-dehidrokolesterol öncü molekülünü ultraviyole B(UVB) ışınlarıyla tepkimeye sokarak D3 vitaminini üretir. İnaktive formda bulunan D3 karaciğere taşınarak burada 25-hidroksivitamin D3 (25(OH)D3) formuna dönüştürülür. 25(OH)D3 formu dolaşımila böbreklere taşınarak burada 1,25-dihidroksivitamin D3 (1,25(OH)2D3) formuna yani aktif forma dönüştürülür. Bu dönüşümlerde 1-alfa hidroksilaz enzimi anahtar rol oynamaktadır. Kalsiyum, fosfor, parathormon ve fibroblast growth faktör-23 (FGF-23) kan düzeyleri bu enzimin düzenlenmesinde, dolaylı olarak da D vitamini sentezinin düzenlenmesinde rol oynar. FGF-23 düzeyinin artması enzim çalışmasını azaltırken, parathormonun yüksekliği veya fosfor ve kalsiyumun serumda azalması enzim çalışmasını artırmaktadır (58).



Şekil 8. D vitamini metabolizması.

PTH: paratiroid hormonu; DBP: D vitamini bağlayıcı protein; FGF23: fibroblast büyüme faktörü
23 (Obi ve diğerlerinden uyarlanmıştır (58))

Steroid hormon yapısında olan vitamin D'nin kendine ait nükleer reseptörü mevcuttur ve genomik yapı üzerinden etkilerini gösterir. Beyin, timus dokusu, periferik monositler, periferik T hücreleri, kemik, böbrek ve meme gibi birçok dokuda reseptörler bulunur (59). Vitamin D'nin aktif formu VDR reseptörüne bağlanınca özellikle bağışıklık ve sinir sisteminde gen ekspresyonlarını düzenleyerek işlevini yerine getirmektedir. Gen ekspresyonunda ki değişimle hücrelerin farklılaşması, proliferasyonu ve immün modülasyonunda da değişimler olmaktadır (8). Vitamin D ayrıca TNF alfa ve beta, IFN gama ve bazı interlökinlerin sentezini VDR üzerinden baskılayarak, Th-1 aktivitesini kontrol eder böylece otoimmüniteye de etki etmiş olur (60).

Vitamin D'nin plazmadaki normal düzeyi 40-60 pg/ml (16- 65 pmol/L)dir. Yarılanma ömrü 3-6 saattir. 25-(OH) D vitamini vücuttaki genel D vitamini havuzunu en iyi yansıtan parametredir. Serumdaki yarılanma süresi 21 gündür.

Bu parametrenin serum değeri; 20 ng/ml altında olması eksiklik, 20-32 ng/ml arasında olması yetersizlik, 32 ng/ml üzerinde olması normal kabul edilmektedir (58).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Dizaynı

Çalışmamızı prospektif, randomize kontrollü olarak gerçekleştirdik. Nöroloji kliniğine nöbet şikâyeti ile başvuran hastaların, nöbeti epileptik nöbet ile uyumlu bulunup yeni epilepsi tanısı aldıktan sonra alınan kan örneklerindeki endokan ve D Vitamini düzeyini sağlıklı kontrol grubunun düzeyleri ile karşılaştırdık.

3.2. Araştırmanın Etik Yönü

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden sözlü ve yazılı olarak izinleri alındı. “Özerklik, gizlilik ve gizliliğin korunması” koşuluna bağlı kalınarak çalışma yürütüldü. Gönüllü bireylerin bilgilerinin başkalarına açıklanmayacağı veya paylaşılmayacağı konusunda açıklama yapıldı. “Kimliksizlik ve güvenlik” şartına bağlı kalınarak çalışmadan elde edilen tüm veri ve sonuçların, gönüllülerin kimlikleri gizli tutularak saklanacağı ve bu şekilde çalışmanın yürütüleceği tüm gönüllü bireylere anlatılarak eşit şartlarda davranıldı.

Bu tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi (BAPYB) tarafınca desteklenmiştir (Proje ID: 14286, Proje Kodu: TTU-2024-14286).

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.05.2024 tarih ve 2024-03/15 sayılı karar numarası ile onay alınarak başlanmıştır.

3.3. Araştırma İçin Hasta Seçimi

Haziran 2024–Ekim 2025 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğimize nöbet şikayeti ile başvurup yeni epilepsi tanısı alan 18 yaşından büyük, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 45 hasta ile 18

yaşından büyük, hasta grubuna yaş ve cinsiyet açısından uyumlu ek hastalığı bulunmayan 45 sağlıklı gönüllü seçilmiştir.

Çalışma Dahil Edilme Kriterleri;

- Hastanemizin Nöroloji kliniğine nöbet şikayeti ile başvurması
- Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi tanı kriterleri uyarınca epilepsi tanısı almış olması
- En son nöbetinin üstünden en az 24 saat geçmiş olması
- 18 yaş üstü olması
- Radyolojik görüntülemelerde beyin dokusunda lezyon olmaması
- Çalışmaya gönüllü katılımcı olmak için yazılı ve sözlü onay vermeyi kabul etmiş olması

Çalışma Dışlama Kriterleri;

- 18 yaşından küçük olması
- Nörolojik veya nöroşurijikal ek hastalığı mevcut olması
- Beyin dokusunda edinsel veya genetik lezyonun mevcut olması
- Psikiyatrik tanısı veya psikiyatrik ilaç kullanımı olması
- Vasküler bir hastalık tanısı mevcut olması
- Daha önce epilepsi tanısı almış olması
- Daha önce anti-epileptik ilaç kullanmış olması
- Gebelik döneminde ki kadın bireyler
- Laktasyon döneminde ki kadın bireyler
- Başvurudan 24 saat öncesine kadar ki zaman diliminde herhangi bir ilaç kullanımı olan bireyler
- Alkol veya madde kullanımı öyküsü
- Kronik kalp hastalığı veya Akut Koroner Sendrom öyküsü
- Sigara kullanımı
- Karaciğer, akciğer, böbrek, tiroid gibi organlara ait hastalık öyküsü
- Son 2 haftalık dönem içinde enfeksiyon öyküsü

3.4. Araştırmanın Çalışma Yöntemi

Çalışmaya katılacak gönüllü tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet ve kilo, boy değerleri demografik özellikler olarak kayıt edildi. Hastalık nedeni değişkenler ise; nöbet sıklığı, ilk nöbetinden itibaren geçen süre, nöbet tipi, EEG paterni olarak belirlendi. EEG paterni olarak hastanemizde çekilen EEG kayıtlarında bozukluk var veya yok şeklinde çalışma için kayıt tutuldu.

Hastalara epilepsi tanısı konulmasından hemen sonra önkol venlerinden endokan düzeyi için 10 cc kan örneği alındı ve biyokimya tüpüne konuldu. D vitamini düzeyi ise hastane sisteminde mevcut olan hastalık şüphesinde eş zamanlı rutin istenen kan tetkiklerindeki değerlerden kayıt edildi.

Sağlıklı gönüllü grupta ise yine aynı prosedür uygulandı.

Alınan örnekler NF 1200 R marka santrifüj cihazında 10 dk boyunca 4000 devirde santrifüj işlemi uygulanarak örnekleri ayrıştırıldı. Ayrıştırılan serum eppendorf tüplerine alınarak -80 derecede KİT çalışma gününe kadar saklandı.

3.4.1. Endokan (ECSM-1)

Numunelerimizdeki Human Endothelial Cell Specific Molecule-1 (ESM-1) düzeylerini belirlemek için A.B.T. firmasına ait Human ESM1(Katalog No: ABT1907Hu) ELISA kiti kullanıldı.

Analizin yapılacağı günün bir önceki gününden itibaren dondurulmuş örnekler aşamalı olarak çözündürüldü. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı. Tüm standartlar, kontroller, kitler ve numuneler kullanılmaya başlamadan önce oda sıcaklığına (18-26 °C) getirildi.

Analiz, kit içerisinde yer alan direktiflere göre gerçekleştirildi. Kit içerisinde sağlanan ve öncesinde ESM-1' e özgü bir antikorla kaplanmış 96 kuyucuklu plakaya tüm standart, numune ve biotin eklenip inkübe edildi. Daha sonra Horseradish Peroxidase (HRP) konjuge Avidin eklenip inkübe edildikten

hemen sonra TMB substrat çözeltisi eklendi ve hemen sonra kuyucuklar içerisinde renk değişikliği meydana geldi. Reaksiyon, sülfürik asit çözeltisinin eklenmesi ile sonlandırıldı. Renk değişikliği mikropate okuyucuda (Bio-tek PowerWave XS, The USA) 450 nm de dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Son olarak, örneklerdeki ESM-1 konsantrasyonu, oluşturulan standart eğri grafiğine göre hesaplandı.

3.5. Verilerin Analizi

Çalışmada tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde ile ölçümsel veriler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Ölçümlerin normal dağılım varsayımının incelenmesinde Kolmogrov Smirnow testi ve histogram grafikleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda T testi, normal dağılım göstermeyen ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. İki ölçüm arasındaki korelasyonun incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Endokan için hastalık kestiriminde eşik değerlerin belirlenmesi için ROC eğrisi analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Analizler IBM SPSS 23 istatistik programı ile gerçekleştirilmiştir.

4. İSTATİSTİK VE BULGULAR

Çalışma ve kontrol grupları sosyodemografik özellikler açısından benzer bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı her iki grupta da kadınlarda %62,2, erkeklerde %37,8 olup gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Yaş değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda ortalama $28,5 \pm 9,2$ yıl ve ortanca 25,0 (18,0–50,0) iken; kontrol grubunda ortalama $29,0 \pm 9,4$ yıl ve ortanca 26,0 (18,0–49,0) olarak saptanmış, iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Boy ölçümleri hasta grubunda ortalama $165,6 \pm 8,2$ cm, ortanca 165,0 (150,0–182,0); kontrol grubunda ise ortalama $165,4 \pm 7,8$ cm, ortanca 165,0 (152,0–185,0) olup fark izlenmemiştir. Kilo açısından hasta grubunda ortalama $65,9 \pm 13,3$ kg, ortanca 65,0 (45,0–102,0); kontrol grubunda ortalama $64,7 \pm 10,4$ kg, ortanca 65,0 (45,0–95,0) değerleri elde edilmiştir. VKİ değerleri ise hasta grubunda ortalama $24,0 \pm 4,3$ ve ortanca 23,4 (17,3–34,7), kontrol grubunda ortalama $23,6 \pm 3,1$ ve ortanca 23,7 (17,1–31,2) olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Hasta	Kontrol	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	28 (62,2)	28 (62,2)	>0,999 ^c
	Erkek	17 (37,8)	17 (37,8)	
Yaş*		28,5 ± 9,2	29,0 ± 9,4	0,716 ^m
		[25,0 (18,0-50,0)]	[26,0 (18,0-49,0)]	
Boy (cm)*		165,6 ± 8,2	165,4 ± 7,8	0,722 ^m
		[165,0 (150,0-182,0)]	[165,0 (152,0-185,0)]	
Kilo (kg)*		65,9 ± 13,3	64,7 ± 10,4	0,647 ^t
		[65,0 (45,0-102,0)]	[65,0 (45,0-95,0)]	
VKİ*		24,0 ± 4,3	23,6 ± 3,1	0,952 ^m
		[23,4 (17,3-34,7)]	[23,7 (17,1-31,2)]	

* Sayı ve yüzde yerine ortalama ± standart sapma [ortanca (minimum-maksimum)] değerler sunulmaktadır

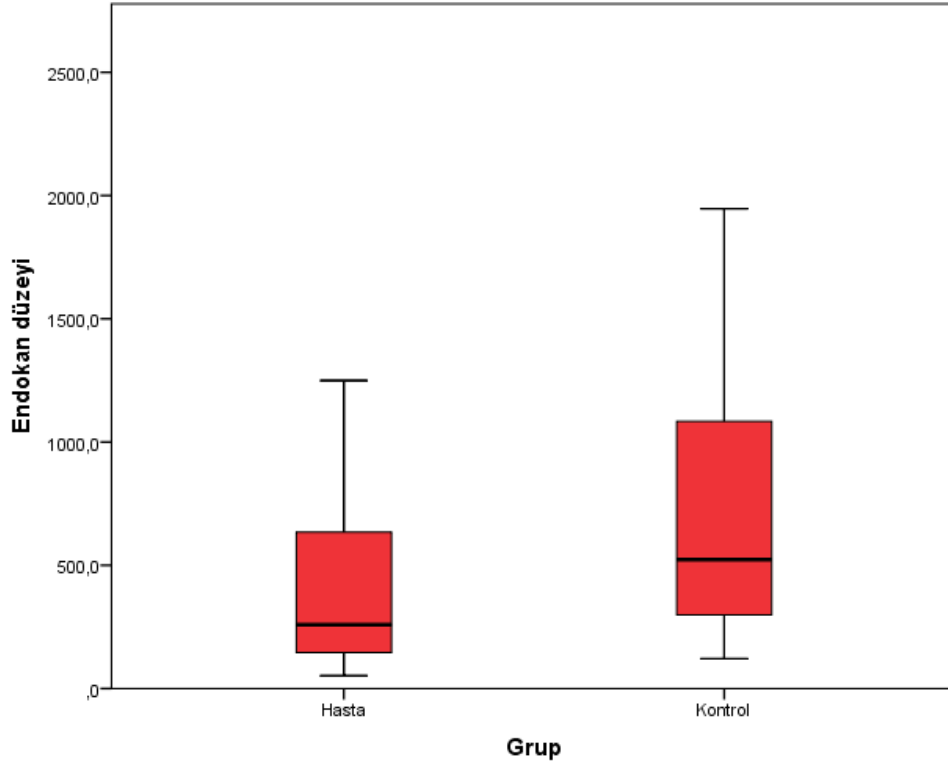
^c Kikare testi, ^m Mann Whitney U testi, ^t Bağımsız Gruplarda T testi

Çalışma ve kontrol gruplarının D vitamini ve Endokan düzeyleri incelendiğinde D vitamini düzeyleri hasta grubunda ortalama 11,6±5,3 ng/mL, ortanca 10,9 (3,6–27,7) iken, kontrol grubunda ortalama 13,7±10,4 ng/mL, ortanca 10,6 (2,7–52,4) bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,862). Endokan düzeyleri ise hasta grubunda ortalama 428,2±401,9 pg/mL, ortanca 259,3 (52,1–1815,0), kontrol grubunda ortalama 955,6±1153,3 pg/mL, ortanca 523,3 (121,6–4921,9) olarak ölçülmüş ve kontrol grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0,001) (Şekil 9) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma gruplarının D vitamini ve Endokan düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
D vitamini düzeyi (ng/mL)	11,6 ± 5,3 [10,9 (3,6-27,7)]	13,7 ± 10,4 [10,6 (2,7-52,4)]	0,862 ^m
Endokan düzeyi (pg/mL)	428,2 ± 401,9 [259,3 (52,1-1815,0)]	955,6 ± 1153,3 [523,3 (121,6-4921,9)]	0,001^m

^m Mann Whitney U testi



Şekil 9. Çalışma gruplarının Endokan düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubunun klinik özellikleri incelendiğinde olguların %73,3'ünde (n=33) jeneralize tonik-klonik nöbet, %11,1'inde (n=5) absans, %8,9'unda (n=4) myoklonik ve %6,7'sinde (n=3) fokal nöbet görülmüştür. Nöbet sıklığı haftada

ortalama $1,7 \pm 3,5$ gün olup, ortanca değer $0,5(0,01-21,0)$ olarak hesaplanmıştır. EEG bulguları değerlendirildiğinde, hastaların %84,4'ünde ($n=38$) anormal bulgular saptanmıştır. Şikâyet süresi ise ortalama $289,4 \pm 385,3$ gün, ortanca $150,0(1,0-1825,0)$ gün olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta grubunun klinik özelliklerinin incelenmesi

		n	(%)
Nöbet tipi	Absans	5	(11,1)
	Fokal	3	(6,7)
	JTK	33	(73,3)
	Myoklonik	4	(8,9)
Nöbet sıklığı (haftada)*		$1,7 \pm 3,5$ [0,5 (0,01-21,0)]	
Şikâyet süresi (gün)*		$289,4 \pm 385,3$ [150,0 (1,0-1825,0)]	

* Sayı ve yüzde yerine ortalama $\pm$ standart sapma [ortanca (minimum-maksimum)] değerler sunulmaktadır

D vitamini düzeylerinin çeşitli klinik ve demografik parametrelere göre dağılımı incelendiğinde; cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, kadınlarda ortalama $13,1 \pm 9,45$ ng/mL [ortanca: $10,9(2,7-52,4)$] ve erkeklerde $11,9 \pm 5,8$ ng/mL [ortanca: $10,8(3,3-33,3)$] olup anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,752$). Nöbet tipine göre incelendiğinde absans nöbeti olanlarda $10,3 \pm 3,8$ ng/mL [$7,9(7,7-16,5)$], fokal nöbeti olanlarda $11,9 \pm 3,8$ ng/mL [$9,8(9,6-16,2)$], jeneralize tonik-klonik nöbeti olanlarda $11,8 \pm 5,3$ ng/mL [$10,9(4,9-27,7)$] ve myoklonik nöbeti olanlarda $11,3 \pm 8,3$ ng/mL [$10,5(3,6-20,9)$] değerleri elde edilmiş, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,937$). Nöbet tipi JTK ve diğer olarak iki kategoriye ayrıldığında da benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,719$) (Tablo 4).

Tablo 4.D vitamini düzeylerinin çalışma parametrelerine göre incelenmesi

		D vitamin düzeyleri (ng/mL) Ortalama $\pm$ Std sapma [Ortanca (Min-Max)]	
Cinsiyet	Kadın	13,1 $\pm$ 9,45 [10,9 (2,7-52,4)]	0,752 ^m
	Erkek	11,9 $\pm$ 5,8 [10,8 (3,3-33,3)]	
Nöbet tipi*	Absans	10,3 $\pm$ 3,8 [7,9 (7,7-16,5)]	0,937 ^k
	Fokal	11,9 $\pm$ 3,8 [9,8 (9,6-16,2)]	
	JTK	11,8 $\pm$ 5,3 [10,9 (4,9-27,7)]	
	Myoklonik	11,3 $\pm$ 8,3 [10,5 (3,6-20,9)]	
Nöbet tipi ² *	JTK	11,8 $\pm$ 5,3 [10,9 (4,9-27,7)]	0,719 ^m
	Diğer	11,0 $\pm$ 5,2 [9,7 (3,6-20,9)]	

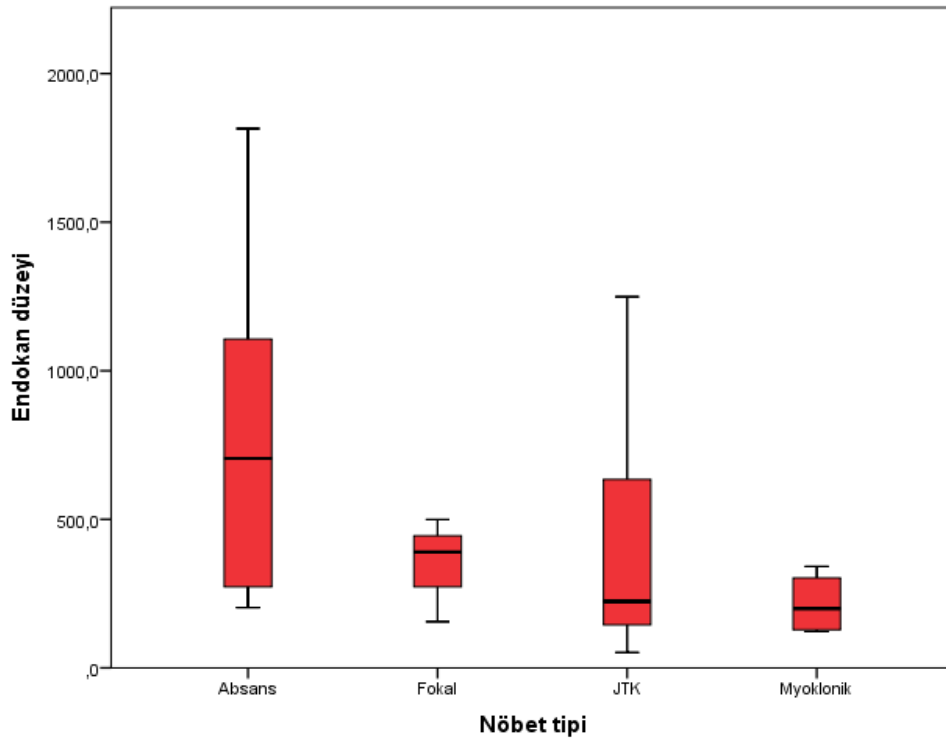
^m Mann Whitney U testi, ^k Kruskal Wallis testi, * Sadece Hasta grubuna ait veriler mevcuttur

Endokan düzeylerinin demografik ve klinik parametrelere göre dağılımı incelendiğinde; cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadınlarda ortalama 727,8 $\pm$ 935,9 pg/mL [ortanca: 456,3 (70,4–4921,9)], erkeklerde ise 632,7 $\pm$ 844,4 pg/mL [ortanca: 319,9 (52,1–4715,7)] olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,339). Nöbet tipine göre incelendiğinde absans nöbeti olanlarda ortalama 820,3 $\pm$ 664,5 pg/mL [705,1 (202,4–1815,0)], fokal nöbeti olanlarda 348,3 $\pm$ 175,4 pg/mL [390,0 (155,9–499,1)], jeneralize tonik-klonik nöbeti olanlarda 401,8 $\pm$ 364,7 pg/mL [223,9 (52,1–1249,2)] ve myoklonik nöbeti olanlarda 215,5 $\pm$ 105,5 pg/mL [199,5 (121,6–341,5)] değerleri saptanmış, ancak gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,225) (Şekil 10). Nöbet tipi JTK ve diğer olarak sınıflandırıldığında da JTK grubunda ortalama 401,8 $\pm$ 364,7 pg/mL [223,9 (52,1–1249,2)], diğer nöbet tiplerinde ise 500,7 $\pm$ 501,5 pg/mL [307,0 (121,6–1815,0)] değerleri elde edilmiş ve anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,342) (Tablo 5).

Tablo 5. Endokan düzeylerinin çalışma parametrelerine göre incelenmesi

		Endokan düzeyleri (pg/mL) Ortalama $\pm$ Std sapma [Ortanca (Min-Max)]	
Cinsiyet	Kadın	727,8 $\pm$ 935,9 [456,3 (70,4-4921,9)]	0,339 ^m
	Erkek	632,7 $\pm$ 844,4 [319,9 (52,1-4715,7)]	
Nöbet tipi*	Absans	820,3 $\pm$ 664,5 [705,1 (202,4-1815,0)]	0,225 ^k
	Fokal	348,3 $\pm$ 175,4 [390,0 (155,9-499,1)]	
	JTK	401,8 $\pm$ 364,7 [223,9 (52,1-1249,2)]	
	Myoklonik	215,5 $\pm$ 105,5 [199,5 (121,6-341,5)]	
Nöbet tipi2*	JTK	401,8 $\pm$ 364,7 [223,9 (52,1-1249,2)]	0,342 ^m
	Diğer	500,7 $\pm$ 501,5 [307,0 (121,6-1815,0)]	

^m Mann Whitney U testi, ^k Kruskal Wallis testi, * Sadece Hasta grubuna ait veriler mevcuttur



Şekil 10. Çalışma grubunun nöbet tipine göre Endokan düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre D vitamini ve Endokan düzeyleri ayrı ayrı incelenmiştir. Hasta grubunda D vitamini düzeyleri kadınlarda ortalama $11,5 \pm 5,5$ ng/mL [ortanca: 10,4 (3,6–27,7)], erkeklerde ise $11,9 \pm 4,9$ ng/mL [ortanca: 11,0 (5,2–22,5)] olup iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,623$). Kontrol grubunda kadınların ortalama D vitamini düzeyi $14,7 \pm 12,1$ ng/mL [ortanca: 11,1 (2,7–52,4)], erkeklerin ise $12,0 \pm 6,7$ ng/mL [ortanca: 10,1 (3,3–33,3)] bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,999$).

Endokan düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda kadınlarda ortalama $478,0 \pm 440,7$ pg/mL [ortanca: 268,0 (70,4–1815,0)], erkeklerde ise $346,1 \pm 324,2$ pg/mL [ortanca: 223,9 (52,1–1245,3)] bulunmuş, anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,242$). Kontrol grubunda kadınların ortalama Endokan düzeyi $977,7 \pm 1208,5$ pg/mL [ortanca: 499,3 (121,6–4921,9)], erkeklerin ise $919,2 \pm 1091,4$ pg/mL [ortanca: 723,9 (144,0–4715,7)] olup gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p=0,779$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı olarak cinsiyete göre D vitamini ve Endokan düzeylerinin incelenmesi

	D vitamini düzeyi (ng/mL)	p
	Ortalama $\pm$ Std sapma [Ortanca (Min-Max)]	
Hasta grubu		
Kadın	11,5 $\pm$ 5,5 [10,4 (3,6-27,7)]	0,623 ^m
Erkek	11,9 $\pm$ 4,9 [11,0 (5,2-22,5)]	
Kontrol grubu		
Kadın	14,7 $\pm$ 12,1 [11,1 (2,7-52,4)]	>0,999 ^m
Erkek	12,0 $\pm$ 6,7 [10,1 (3,3-33,3)]	
	Endokan düzeyi (pg/mL)	p
	Ortalama $\pm$ Std sapma [Ortanca (Min-Max)]	
Hasta grubu		
Kadın	478,0 $\pm$ 440,7 [268,0 (70,4-1815,0)]	0,242 ^m
Erkek	346,1 $\pm$ 324,2 [223,9 (52,1-1245,3)]	
Kontrol grubu		
Kadın	977,7 $\pm$ 1208,5 [499,3 (121,6-4921,9)]	0,779 ^m
Erkek	919,2 $\pm$ 1091,4 [723,9 (144,0-4715,7)]	

^m Mann Whitney U testi,

Çalışma gruplarında D vitamini ve Endokan düzeylerinin demografik verilerle korelasyonu değerlendirilmiştir. D vitamini düzeyi ile yaş (Rho=0,076; p=0,477), boy (Rho=-0,030; p=0,777), kilo (Rho=-0,055; p=0,607) ve VKİ (Rho=-0,090; p=0,398) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde, Endokan düzeyi ile yaş (Rho=0,101; p=0,343), boy (Rho=-0,157; p=0,140), kilo (Rho=-0,118; p=0,268) ve VKİ (Rho=0,016; p=0,878) arasında da anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Ayrıca D vitamini ile Endokan düzeyi arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı değildir (Rho=0,097; p=0,365) (Tablo 7)

Tablo 7. Çalışma gruplarında D vitamini ve Endokan düzeylerinin demografik verilerle korelasyonun incelenmesi

	D vitamini düzeyi		Endokan düzeyi	
	Rho	p	Rho	p
Yaş	0,076	0,477	0,101	0,343
Boy (cm)	-0,030	0,777	-0,157	0,140
Kilo (kg)	-0,055	0,607	-0,118	0,268
VKİ	-0,090	0,398	0,016	0,878
Endokan düzeyi	0,097	0,365		

Rho: Spearman korelasyon analizi katsayısı

Hasta ve kontrol gruplarında D vitamini ile Endokan düzeylerinin demografik ve klinik verilerle korelasyonu ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Hasta grubunda D vitamini düzeyi ile yaş ($Rho=-0,006$; $p=0,970$), boy ($Rho=0,130$; $p=0,394$), kilo ($Rho=0,070$; $p=0,648$), VKİ ($Rho=-0,081$; $p=0,595$), nöbet sıklığı ($Rho=-0,088$; $p=0,564$) ve şikâyet süresi ($Rho=0,117$; $p=0,442$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde Endokan düzeyi ile yaş ($Rho=0,020$; $p=0,895$), boy ($Rho=-0,193$; $p=0,205$), kilo ($Rho=-0,157$; $p=0,304$), VKİ ($Rho=0,028$; $p=0,855$), nöbet sıklığı ($Rho=0,189$; $p=0,214$) ve şikâyet süresi ($Rho=-0,099$; $p=0,519$) arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Kontrol grubunda ise D vitamini düzeyi ile yaş ($Rho=0,122$; $p=0,425$), boy ($Rho=-0,160$; $p=0,294$), kilo ($Rho=-0,157$; $p=0,302$) ve VKİ ($Rho=-0,117$; $p=0,444$) arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Endokan düzeyi açısından da yaş ($Rho=0,126$; $p=0,410$), boy ($Rho=-0,122$; $p=0,424$), kilo ($Rho=-0,085$; $p=0,577$) ve VKİ ($Rho=-0,031$; $p=0,841$) ile anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Ayrıca, kontrol grubunda D vitamini ile Endokan düzeyi arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($Rho=0,237$; $p=0,117$) (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma gruplarında ayrı ayrı D vitamini ve Endokan düzeylerinin demografik verilerle korelasyonunun incelenmesi

	Hasta				Kontrol			
	D vitamini düzeyi		Endokan düzeyi		D vitamini düzeyi		Endokan düzeyi	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p
Yaş	-0,006	0,970	0,020	0,895	0,122	0,425	0,126	0,410
Boy (cm)	0,130	0,394	-0,193	0,205	-0,160	0,294	-0,122	0,424
Kilo (kg)	0,070	0,648	-0,157	0,304	-0,157	0,302	-0,085	0,577
VKİ	-0,081	0,595	0,028	0,855	-0,117	0,444	-0,031	0,841
Nöbet sıklığı (haftada)	-0,088	0,564	0,189	0,214				
Şikayet süresi (gün)	0,117	0,442	-0,099	0,519				
Endokan düzeyi	-0,015	0,924			0,237	0,117		

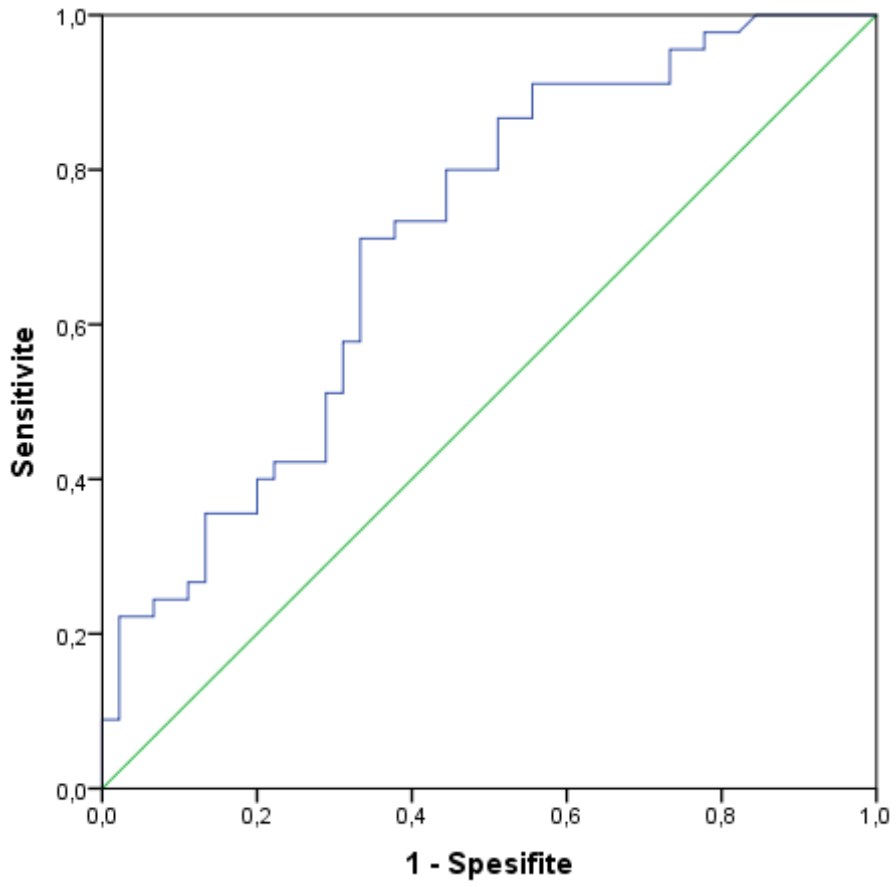
Rho: Spearman korelasyon analizi katsayısı

Endokan için hastalık kestiriminde yapılan ROC analizi sonuçları incelendiğinde; analiz sonucunda eğri altı alan (EAA) 0,711 olarak bulunmuş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır (%95 GA: 0,606–0,802; $p < 0,001$). Endokan için kestirimde en uygun eşik değeri ≤ 390 pg/mL olarak belirlenmiş olup bu noktada duyarlılık %66,67, özgüllük %71,11, pozitif prediktif değeri %69,8 ve negatif prediktif değeri %68,1 olarak hesaplanmıştır (Tablo 9) (Şekil 11).

Tablo 9. Endokan için hastalık kestiminde ROC analizi sonuçları

EAA	%95 GA	p	Eşik Değer	SEN	SPE	+PV	-PV
0,711	0,606 - 0,802	<0,001	≤390	66,67	71,11	69,8	68,1

EAA: Eğri Altı Alan, %95 GA: %95 Güven Aralığı, p: p-değeri, Eşik Değer: Cut-off, SEN: Duyarlılık, SPE: Özgüllük, +PV: Pozitif Prediktif Değer, -PV: Negatif Prediktif Değer



Şekil 11. Endokan için hastalık kestiriminde eşik değeri belirlenmesi için ROC eğrisi analizi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, yeni tanı almış ve daha önce antiepileptik ilaç kullanmamış epilepsi hastalarında serum endokan düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Buna karşılık, serum D vitamini düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Endokan düzeylerinde gözlenen bu azalmanın, epilepsinin patofizyolojisiyle ilişkili olabileceği ve hastalık için potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Scherpereel ve arkadaşları 2006 yılında sepsis nedeniyle yoğun bakımda yatan 63 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların endokan seviyelerini kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak yüksek bulmuşlar, bu yüksekliğe bağlı olarak sepsis patogenezinde endokanın görev alabileceğini, endokan düzeyindeki yüksekliğin kötü prognozla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (54). 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada Balta ve arkadaşları, Behçet hastalarında endokan seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu ve hastalığın aktif döneminde olanların, inaktif dönemde olanlara göre endokan seviyesinin yine yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçların ışığında endokanın, vasküler yapının bozulması durumunda yükselen bir biyobelirteç olabileceğini bildirmişlerdir (55). Çiftçi ve arkadaşlarının romatoid artrit hastalarında, endokan seviyesinin hastalık tanısı olanlarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve bu durumun vasküler yapının kronik olarak inflamasyon nedeni disfonksiyonuna bağlı olabileceği, endokanın da bunun bir göstergesi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (61). Tanış ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; diyabetik hastaların kan-tükürük örneklerindeki endokan seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, endokan düzeyi ile açlık kan şekeri ve HbA1c değerleri arasında negatif korelasyon gözlemlediklerini ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadığını, bu durumun da hastalarda erken dönemde vasküler hasarın gelişmediği ve kronik dönem komplikasyonlarının başlamamış olmasına bağladıklarını bildirmişlerdir (62).

Yapılan bir çalışmada düşük dereceli beyin tümörü olan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası endokan düzeyi kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, ameliyat sonrasında öncesine göre endokan düzeyinin düştüğü ancak ameliyat öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (63). Beyin tümörü ile ilgili başka bir çalışmada yüksek dereceli tümörlerde endokan düzeyinin yüksek olduğu bulunmuş, yine aynı çalışmada tümör nekroz faktör ve fibroblast büyüme faktörü-2'nin endokan düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (64). Birçok çalışmada epilepsi hastalarında TNF-alfa düzeyinin kontrollere göre yüksek olduğu gösterilmiştir (65-67). Epilepsi cerrahisi sonrası kandaki endokan seviyesi ile ilgili yapılan bir çalışmada da sağlıklı gruba göre hastaların endokan seviyelerinin yüksek olduğu ve operasyon sonrası değerin normal aralığa geldiğini göstermişlerdir. Beyindeki vasküler bozukluğa neden olan yapının çıkarılmasının bunda etkili olduğu, serum endokan seviyelerinin anjiyogenezin bir belirteci olduğu, bu durumdan yola çıkarak da epileptogenezde anjiyogenezin ve inflamasyonun rolü olduğunu bildirmişlerdir (10).

Bizim çalışmamızda endokan için kestirimde en uygun eşik değeri ≤ 390 pg/mL olarak belirlenmiş olup bu noktada duyarlılık %66,67, özgüllük %71,11, endokan seviyeleri hastalarda ortalama $428,2 \pm 401,9$ pg/mL, ortanca 259,3 (52,1–1815,0); kontrol grubunda ortalama $955,6 \pm 1153,3$ pg/mL, ortanca 523,3 (121,6–4921,9) olarak ölçülmüş ve kontrol grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Endokan sadece endotel hücreleri tarafından değil böbrek ve akciğer epitel hücreleri, kalp kası tarafından da salınmaktadır. Bu durum da endokanın katıldığı fizyolojik süreçlerin sadece endotel aktivasyonu ile sınırlı olmayacağını düşündürmektedir. Ayrıca endokan düzeyini etkileyen TNF-alfa, fibroblast büyüme faktörü 2, VEGF gibi çeşitli faktörlerin olması da endokan düzeyindeki değişkenliğin birçok faktöre bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Koroner arter hastalıkları vasküler hastalıklar içinde en yaygın ölüm nedenlerinden biridir. Kardiyak sendrom (CSX)'lu hastalarda yapılan çalışmada endokan seviyeleri, hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup yaş ve cinsiyet açısından endokan seviyesinde anlamlı fark çıkmadığı bildirilmiş, CSX patogenezinde endokanın rolü olabileceği sonucu öngörülmüştür (68). Bizim

çalışmamızda endokan seviyeleri; hasta grubunda kadınlarda ortalama $478,0 \pm 440,7$ pg/mL, erkeklerde ise $346,1 \pm 324,2$ pg/mL , kontrol grubunda kadınlarda ortalama $977,7 \pm 1208,5$ pg/mL, erkeklerde ise $919,2 \pm 1091,4$ pg/mL bulunmuştur. Vasküler hastalıkların, kadın cinsiyette erkeklere göre daha yüksek olduğu bilinmekle birlikte bizim çalışmamızda da endokan seviyeleri kadın cinsiyette daha yüksek çıkmış ancak hem hasta grubunda ($p=0,242$) hem de kontrol grubunda ($p=0,779$) anlamlı fark saptanmamış bu sebeple endokan seviyesi ile cinsiyet arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

Yine aynı şekilde endokan düzeyi ile yaş arasındaki korelasyonu incelediğimizde değerlerimiz $Rho=0,101$; $p=0,343$ olarak çıkmış olup anlamlı sonuç bulunamamıştır. Çalışmamızda endokan seviyesi ile yaş arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

Endokanın bir başka üretim yeri de yağ dokularındaki adipositlerdir ancak yapılan bir çalışmada kilo alımı ve obezite ile ters orantılı olarak endokan seviyelerinin düştüğü bunun nedeninin de artan insülin seviyelerinin yağ hücrelerinde ESM-1 üretimini baskılamış olabileceği bildirilmiştir (69). Bizim çalışmamızda endokan düzeyinin istatistiksel açıdan hasta grubunda boy ile $Rho=-0,193$; $p=0,205$, kilo ile $Rho=-0,157$; $p=0,304$, VKİ ile $Rho=0,028$; $p=0,855$, kontrol grubunda boy ile $Rho=-0,160$; $p=0,294$, kilo ile $Rho=-0,157$; $p=0,302$ ve VKİ ile $Rho=-0,117$; $p=0,444$ değerleri elde edilmiş olup bu parametrelerin hiçbirinde ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmamıza dahil edilen katılımcıların vücut kitle indekslerinin 30'un altında olması mevcut sonuçların anlamlı çıkmamasını açıklayabilir.

Hastalıklarda süre arttıkça hastalığın patogenezinin belirginleşmesi ve dokularda kronik dönem hasarlarının arttığı görülmektedir. Vasküler yapılar da aynı şekilde hem fizyolojik olarak yaşlanmakta hem de hastalık etkisi ile inflamasyon ilerlemektedir, bu duruma örnek olarak Sistemik Sklerozisli hastalarda yapılan bir çalışmada hastalık süresinde 3 yıl eşik değer olarak kabul edilmiş ve 3 yılın üstünde olanlarda endokan seviyesi daha yüksek bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Endotel disfonksiyonunun zamanla artmasının bu değerleri açıkladığını bu sebeple de Sistemik Sklerozis

hastalarında hastalığın ileri dönemlerinde endokan seviyelerinin faydalı bilgiler sağlayabileceğini savunmuşlardır (70). Bizim yaptığımız çalışmada gün bazında tüm hastaların hastalık süreleri ve bu sürede geçirilen nöbet sayıları hesaplandığında ve endokan düzeyleri ile karşılaştırıldığında; nöbet sıklığı ($Rho=0,189$; $p=0,214$) ve şikâyet süresi ($Rho=0,117$; $p=0,442$) açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı.

Hayvan modelleri üzerinden yapılan bir çalışmada mezial temporal lop epilepsisi (MTLE) mevcut denek gruplarında pilokarpin ile nöbetler tetikleniyor, grubun birine ise anjiyogenezi inhibe edici ajan veriliyor ve nöbet gelişiminin engellendiği görülüyor ve MTLE de anjiyogenezin rolü olduğu görüşü bildiriliyor (71). Bu bağlamda farklı epilepsi ve nöbet türlerinde anjiyogenezin rolü olabilmekle birlikte derecesi farklı olabilir. Çalışmamızda yeni tanı konan epilepsi hastalarında nöbet tiplerini endokan seviyeleri açısından incelediğimizde; absans nöbeti olanlarda ortalama $820,3 \pm 664,5$ pg/mL, fokal nöbeti olanlarda $348,3 \pm 175,4$ pg/mL, jeneralize tonik-klonik nöbeti olanlarda $401,8 \pm 364,7$ pg/mL ve myoklonik nöbeti olanlarda $215,5 \pm 105,5$ pg/mL değerleri saptanmış; absans nöbetlerde daha yüksek değerler elde edilmiş olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,225$). Nöbet tipi JTK ve diğer olarak sınıflandırıldığında da JTK grubunda ortalama $401,8 \pm 364,7$ pg/mL, diğer nöbet tiplerinde ise $500,7 \pm 501,5$ pg/mL değerleri elde edilmiş ve anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,342$).

Endokanın temel fonksiyonu lökosit, monosit ve lenfositlerin vasküler yapıdaki endotel hücreleri ile olan etkileşimini düzenlemektir. Klinik araştırmalar endokanın hem pro-inflamatuar hem anti-inflamatuar etkilerinin olduğunu göstermiştir.

Endokan; ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektinin sentezini, sitokinlerin (TNF- α) ve inflammatuar kemokinlerin (IL-8, MCP-1) sentez ve salgılanmasını indüklemektedir. Ayrıca VEGF-A' nın reseptörü ile olan bağlantısını kolaylaştırmasına ve endotel hücrelerinin kasılmasını indükleyerek sitoskeleton yapının yeniden düzenleme ile vasküler geçirgenliğin artmasına aracılık etmektedir. Bu etkileri ile pro-inflamatuar etkinlik göstermektedir (11).

Dinlenme fazında endotel hücrelerinde endokan normal seviyelerde bulunur iken anjiyogenezin veya inflamasyonun arttığı durumlarda oranının arttığı tespit edilmiştir. Endotelyal aktivasyonu ve vasküler sağlamlığı gösterebilecek bir marker olabileceği belirtilmiştir. Bu sebeple endokan endotel kaynaklı patolojilerde ve vasküler nedenli inflamasyonlarda takip edilebilir bir marker olabilir (51, 52).

İnflamasyonda IL-1 β , IL-6, TNF- α ve INF- γ gibi pro-inflamatuar sitokinlerin arttığı bilinmektedir ancak INF- γ nın inflamatuvar sitokin olmasına rağmen endokan sentezini baskılayıcı (negatif) etkisi mevcuttur. Farelerin ilaç yoluyla status epileptikus geçirmesi sağlanan bir deneyde, farelerde nöbet sonrası sitokin düzeylerine bakılmış ve IL-1 β , IL-6, TNF- α ve INF- γ düzeylerinde yükseklik görülmüştür (9, 72). Epilepsi hastalarındaki inflamasyon veya nöbet sonrası diğer sitokinlere kıyasla artmış INF- γ düzeyi endokan sentezini baskılayabilir. Bu yolla bizim çalışmamızda olduğu gibi düşük endokan seviyelerine neden olduğu düşünülebilir.

Vasküler-endotelyal yollarda görev alan endokan ile ilgili birçok alanda çalışmalar yapılmış, kandaki endokan seviyesi ile bazı hastalıklar arasında pozitif veya negatif korelasyonlar gözlemlenmiştir. Bu durum etiyolojisinde vasküler olayların olduğu diğer hastalıklarda da bu markerın önemli bilgiler sağlayabileceği görüşünü güçlendirmiştir.

Vaskülarizasyonun yüksek olduğu dokularda endokan seviyesinin ve sentezinin yüksek olduğu gösterilmiş ancak beyin ve karaciğerin vaskülarizasyonu yüksek olmasına rağmen endokan içermediği öne sürülmüştür (73, 74). Vasküler yollarda uyarılma sonucu kaskatın başlayıp, diğer sitokinlerin de katkısıyla endokan sentezinin geliştiğini biliyoruz. Bu yolları uyaran etkenler; travma, tümör, inflamasyon, anjiyogenez vb. durumlar sayılabilir. Benzer şekilde yapılan bir araştırmada, epilepsi cerrahisi öncesi-sonrası endokan düzeyinin ölçülüp operasyon sonrasında düşük bulunması, yukarıda bahsettiğimiz etkenlerden birinin ortadan kaldırılması sonrası endokan seviyesinin düştüğünü desteklemektedir (75). Çalışmamızda belirlenen dahil etme kriterleri doğrultusunda manyetik rezonans görüntülemesi normal olan,

aktif enfeksiyonu bulunmayan, sigara kullanmayan ve ek sistemik hastalığı olmayan bireylerin seçilmiş olması, epilepsi hastalarında endokan düzeylerinin literatürde beklenenin aksine yüksek saptanmamasını açıklayabilecek bir etken olabilir.

Nöroenez, nörodejenerasyon, aksonal yaralanma, aksonal filizlenme, gliosis, dentritik yapının yeniden şekillenmesi, anjienez, kanalopatiler, hücreler arası matriksteki metabolik değişiklikler; epileptogeneizde meydana gelen hücresel düzeydeki değişiklikler arasında sayılabilir (31). Bu değişikliklerin akut, subakut ve kronik dönemleri mevcuttur. Anjienez, hastalık süresi arttıkça ilerlemekte ve kronik döneme geçmektedir. Sistemik sklerosis hastalarında yapılan bir çalışmada Paul Balanescu ve arkadaşları hastalık süreci ilerledikçe endotel disfonksiyonunun arttığını ve buna paralel olarak endokan düzeyinin de artmakta olduğunu bildirmişlerdir (70). Bu bağlamda, çalışmamızdaki hastaların hastalık sürelerinin görece kısa olması, saptanan düşük endokan düzeylerinin olası nedenlerinden biri olarak değerlendirilebilir.

Bizim çalışmamızda hastaları ilk tanı aldığı anda seçmemiz, tekrarlayan nöbetlerle mekanizmanın belirginleşip epileptogeneizde kronik döneme geçmeden yani anjienez mekanizması tam gelişmeden hastaları almış olmamız, endokan düzeyinin hastalarda daha düşük çıkmasının nedeni olabilir. Ayrıca hastalardan ilerleyen süreçte tekrar endokan seviyesi bakmamış olmamız da şu anki çalışmamızda beklentiye uygun istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmamasını açıklayabilir.

Vitamin D'nin aktif formu VDR reseptörüne bağlanınca özellikle bağışıklık ve sinir sisteminde gen ekspresyonlarını düzenleyerek işlevini yerine getirmektedir. Gen ekspresyonundaki değişme sonucu hücrelerde farklılaşma, proliferasyon ve immün modülasyonda da değişmeler olmaktadır (8). 2013 yılında yayınlanan bir makalede; vitamin D'nin immün sisteme ve hücresel genomik yapıya etki etmesi ile Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Amyotrofik lateral skleroz (ALS), Multipl skleroz (MS) gibi nörolojik hastalıkların etiyolojisinde ve etiyopatogenezinde rol alabileceği öne sürülmüştür (76). Aynı yıl Cedric Annweiler ve ark.nın yayınladığı meta-analizde; 7 vaka-kontrol

çalışması incelenmiş, sağlıklı kontrol grubuna göre Alzheimer hastalarında vitamin D seviyeleri düşük bulunmuştur ($p=0,016$). Vitamin D'nin Alzheimer hastalığında ve bilişsel bellek takibinde biyobelirteç olabileceğini düşündüklerini, elde edilen verilerin de bu düşüncüyü güçlü bir şekilde desteklediğini belirtmişlerdir (77). Dönmez ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada; vitamin D seviyesi açısından 45 Multiple Skleroz hastasını kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, hasta grubunda vitamin D seviyesi düşük olmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı sonuç olmadığını, bu durumun nedeni olarak da örneklemin küçük olması, daha fazla kişi ile çalışmalar yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (78).

Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyleri 30 ng/ml'nin (75 nmol/L) üzeri yeterli, 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L) arası yetersizlik, 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) altında eksiklik olarak literatüre uygun şekilde kabul edildi. Hasta grubunda ortalama $11,6 \pm 5,3$ ng/mL iken; kontrol grubunda ortalama $13,7 \pm 10,4$ ng/mL bulundu. Her iki grupta da vitamin D seviye ortalamaları eksiklik sınırının altındaydı. Yeni tanı konan epilepsi hastalarının serumdaki vitamin D seviyesi, kontrol grubuna kıyasla düşük bulunsada gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,862$).

2023 yılında Leandro ve ark. nöroloji polikliniğine başvuran 98 epilepsi hastasında, vitamin D seviyelerini cinsiyet açısından değerlendirmiş; kadın cinsiyete kıyasla erkek cinsiyette daha düşük değerler elde edilmiş ancak istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunamadığını bildirmişlerdir (79). Bizim çalışmamızda hasta grubunda D vitamini düzeyleri kadınlarda ortalama $11,5 \pm 5,5$ ng/mL, erkeklerde ise $11,9 \pm 4,9$ ng/mL, kontrol grubunda kadınların ortalama D vitamini düzeyi $14,7 \pm 12,1$ ng/mL, erkeklerin ise $12,0 \pm 6,7$ ng/mL olarak bulunmuştur. Her iki grupta erkek cinsiyette daha düşük vitamin seviyeleri görülmesine rağmen hasta ($p=0,623$) ve kontrol ($p>0,999$) gruplarında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Leandro ve ark. yaptığı yine aynı çalışmada, bu sefer D vitamin ile yaş karşılaştırılmış ancak anlamlı bir ilişki bulunamadığı belirtilmiştir. Bizim

çalışmamızdan farklı olarak Leandro ve ark. nın yaptığı çalışmada hasta grubundaki kişilerin AEİ kullanırken çalışmaya dahil edildiği görülmüştür.

Çalışmamızda yeni tanı epilepsi hastaları ilaç kullanımına başlamadan önce değerlendirilmiştir. Hasta grubunda D vitaminini demografik veriler açısından karşılaştırdığımızda; yaş ($Rho=-0,006$; $p=0,970$), boy ($Rho=0,130$; $p=0,394$), kilo ($Rho=0,070$; $p=0,648$), VKİ ($Rho=-0,081$; $p=0,595$) açısından anlamlı sonuç bulunamamıştır. Aynı kriterlere kontrol grubunda da baktığımızda; yaş ($Rho=0,122$; $p=0,425$), boy ($Rho=-0,160$; $p=0,294$), kilo ($Rho=-0,157$; $p=0,302$) ve VKİ ($Rho=-0,117$; $p=0,444$) değerleri görülmüş olup anlamlı sonuç bulunamamıştır. Hasta grubuna benzer şekilde sağlıklı grubumuzda da ilişki bulunamaması, D vitamininin bu değerlerden bağımsız olduğunu veya daha birçok faktörün vitamin D seviyesine etki ettiğini bize düşündürmelidir. Ayrıca bu kriterler için daha büyük örnekleme çalışmaları yapılması gerektiği net olarak görülmektedir.

Endonezya'da Pulungan ve arkadaşları, 2025 yılında 30 epilepsi hastasında vitamin D düzeyi ile epilepsi nöbeti arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Hastalarda ortalama D vitamini düzeyi $22,97 \pm 6,41$ ng/mL olarak bulunmuş, genel popülasyona göre düşük seviyede olduğu bildirilmiştir. Hastaların nöbet sıklığı ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı sonuç bulunamamıştır ($p=0,302$). Bunun nedeni olarak nöbet etiyolojisine etki eden birçok faktör olması, hastaların vitamin D ile ilişkisi olabilecek farklı grup antiepileptik ilaçları kullanması ve vitamin D için çevresel etkenlerin de etkili olduğu bildirilmiştir (80).

Bizim çalışmamızda hasta grubunda vitamin D düzeyi ile nöbet sıklığı ($Rho=-0,088$; $p=0,564$) ve şikâyet süresi ($Rho=0,117$; $p=0,442$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamış, ancak D vitamin düzeyi ile nöbet sıklığı arasında negatif bir korelasyon görülmüş olup vitamin seviyesinin yüksek tutulmasının nöbet sıklığında azalma yapabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda epileptik nöbet türlerine göre gruplandırma yapılmış ve bu hastalarda vitamin D düzeyi gruplara göre karşılaştırılmıştır; absans nöbeti olanlarda $10,3 \pm 3,8$ ng/mL, fokal nöbeti olanlarda $11,9 \pm 3,8$ ng/mL, jeneralize

tonik-klonik nöbeti olanlarda $11,8 \pm 5,3$ ng/mL ve myoklonik nöbeti olanlarda $11,3 \pm 8,3$ ng/mL değerleri elde edilmiş, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,937$). Nöbet tipi JTK ve diğerleri olarak iki kategoriye ayrıldığında da benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,719$). Nöbet tiplerinin oluşum mekanizmaları farklı olsa da bu yollarla vitamin D'nin anlamlı bir etkisinin olmadığını veya bu nöbet tiplerinin vitamin D seviyesi üzerinde bir etki yapmadığını, çalışmamız bize düşündürmüştür.

Yapılan çalışmalar, endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun gelişmesinde düşük vitamin D seviyesinin rol alabileceğini göstermiştir (81). Bu nedenle vasküler hasara veya inflamasyona bağlı endokan seviyesindeki yüksekliğin dolaylı olarak vitamin D seviyesindeki düşüklük ile bağlantılı olabileceği düşünülebilir. En az 1 yıl önce böbrek nakli olmuş serum vitamin D düzeyi 20 ng/mL altında olan 38 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; vitamin D tedavisi öncesi-sonrası serum endokan seviyelerine bakılmış, tedavi sonrası endokan seviyelerinde öncekine göre düşüklük olan hastaların ortalama değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada vitamin D tedavisi sonrası endokan seviyesi ile vitamin D seviyeleri arasında orta derecede istatistiksel açıdan anlamlı negatif korelasyon olduğu bildirilmiş (82). Bizim çalışmamızda da tüm katılımcıların endokan seviyeleri ile vitamin D düzeyleri karşılaştırılmış olup istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunamamıştır ($P=0.365$) ancak hasta grubunda serum endokan ile vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı olmayan negatif korelasyon olduğu fark edilmiştir ($Rho=-0.015$; $p=0,924$). Bahsedilen çalışmada ve bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlara bakıldığında vitamin D seviyesindeki düşüklüğün endokan seviyesinde yükselmeye neden olabileceği düşünülebilir.

Vitamin D'nin beyindeki reseptörünün, gen ekspresyonunu düzenlemesi ile hücrelerin farklılaşmasına, proliferasyonuna ve immün modülasyonuna etkileri gösterilmiş olsa da epileptogenezdeki rolü ve etkisi hala net olarak gösterilememiştir. Bu nedenle vitamin D düzeyinin eksikliği veya fazlalığının nöbete etkisi bilinmemektedir. Bizim yaptığımız çalışmada da D vitamini ile yeni

tanı epilepsi hastalarının klinik ve demografik değerleri arasındaki ilişki tam olarak gösterilememiştir. Ayrıca katılımcıların çoğunluğunun bölge şartları (Doğu Anadolu Bölgesi) gereği kırsal veya kentsel karma yaşam biçimi, güneşe maruziyet süresi, giyinme tarzı, ten rengi, fiziksel aktivite oranı ve beslenme biçimi, vitamin D seviyesine etki ederek çalışmamızda kısıtlılıklar yaratmış olabilir. Kontrol daha fazla katılımcının olduğu, dış etkenlerden izole hasta ve kontrol grubunun seçilebileceği ve bu sayede daha fazla verinin elde edilebileceği çalışmalar gerekmektedir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda yeni tanı, tedavi almamış epilepsi hastalarında endokan seviyesi sağlıklı kontrollerden daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Vitamin D seviyeleri kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda daha düşük görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgular epilepsinin erken döneminde sistemik endotelyal aktivasyonun baskılandığını veya henüz belirginleşmediğini düşündürmektedir. Nöronal yollarda endokanın ve vitamin D'nin rollerinin daha iyi aydınlatılması için epilepsi hastalığının farklı dönemlerinde bu değerlerin incelendiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKÇA

1. Akdağ G, Algin D, Erdinç O. Epilepsi/epilepsy. Osmangazi Tıp Dergisi. 2016;38(1).
2. Bergey GK. Management of a first seizure. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2016;22(1):38-50.
3. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2015;5(6):a022426.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-82.
5. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. The lancet. 2019;393(10172):689-701.
6. Laryushkin DP, Maiorov SA, Zinchenko VP, Mal'tseva VN, Gaidin SG, Kosenkov AM. Of the mechanisms of paroxysmal depolarization shifts: generation and maintenance of bicuculline-induced paroxysmal activity in rat hippocampal cell cultures. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(13):10991.
7. Sanz P, Rubio T, Garcia-Gimeno MA. Neuroinflammation and epilepsy: from pathophysiology to therapies based on repurposing drugs. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(8):4161.
8. Narvaez CJ, Zinser G, Welsh J. Functions of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 in mammary gland: from normal development to breast cancer. Steroids. 2001;66(3-5):301-8.
9. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. Vascular Medicine. 2006;11(1):39-47.
10. Ozdemir AF, Kemerdere R, Orhan B, Emre HO, Inal BB, Kayhan A, et al. Serum endocan and preoperative systemic inflammatory markers in patients with epilepsy. Neurochirurgie. 2020;66(1):29-35.
11. Bessa J, Albino-Teixeira A, Reina-Couto M, Sousa T. Endocan: A novel biomarker for risk stratification, prognosis and therapeutic monitoring in human

cardiovascular and renal diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2020 2020/10/01/;509:310-35.

12. Labat R. *Traité akkadien de diagnostics et pronostics médicaux*. 1951.

13. Longrigg J. Epilepsy in ancient Greek medicine—the vital step. *Seizure*. 2000 2000/01/01/;9(1):12-21.

14. Eadie M, Bladin PF. *A Disease Once Sacked: A History of the Medical Understanding of Epilepsy*. 2001.

15. Schurlock J, Andersen B. *Diagnoses in Assyrian and Babilonian Medicine*. University of Illinois Press; 2005.

16. Gottfried H, Eschenbach A, Etsienne H, Gesner J, Tyrwhitt T. *Lithica. Orphica*. 474: Lipsiae; 1805. p. 412-3.

17. GÜNBEY C, TOPÇU M. Epilepsinin Tarihçesi. *Türkiye Klinikleri Pediatric Neurology-Special Topics*. 2020;1(1):1-3.

18. Coşkun A. Beynimizde çakan şimşekler, Epilepsi. *Bilim ve Teknik*. 2011;522:76-80.

19. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671-5.

20. Oğul E. *Temel ve klinik nöroloji*: Uludağ Üniversitesi; 1996.

21. Xu Y, Nguyen D, Mohamed A, Carcel C, Li Q, Kutlubayev MA, et al. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: a systematic review of observational studies. *Seizure*. 2016;41:167-74.

22. Van Dijk JG, Thijs RD, Benditt DG, Wieling W. A guide to disorders causing transient loss of consciousness: focus on syncope. *Nature Reviews Neurology*. 2009;5(8):438-48.

23. Brignole M, Moya A, De Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*. 2018;76(8):1119-98.

24. Hanrahan B, Ghearing G, Urban A, Plummer C, Pan J, Hendrickson R, et al. Diagnostic accuracy of paroxysmal spells: Clinical history versus observation. *Epilepsy & Behavior*. 2018 2018/01/01/;78:73-7.

25. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). *Epileptic Disorders*. 2017;19(4):385-437.
26. Shih JJ, Fountain NB, Herman ST, Bagic A, Lado F, Arnold S, et al. Indications and methodology for video-electroencephalographic studies in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia*. 2018;59(1):27-36.
27. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
28. Vu LC, Piccenna L, Kwan P, O'Brien TJ. New-onset epilepsy in the elderly. *British journal of clinical pharmacology*. 2018;84(10):2208-17.
29. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic disorders*. 2015;17(2):117-23.
30. Lorkiewicz SA, Modiano YA, Miller BI, Van Cott AC, Haneef Z, Sullivan-Baca E. The neuropsychological presentation of women with epilepsy: Clinical considerations and future directions. *The Clinical Neuropsychologist*. 2024;38(6):1382-408.
31. Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2009 2009/01/01/;14(1, Supplement 1):16-25.
32. Mukhtar I. Inflammatory and immune mechanisms underlying epileptogenesis and epilepsy: From pathogenesis to treatment target. *Seizure*. 2020 2020/11/01/;82:65-79.
33. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, Perucca P. Epilepsy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018 2018/05/03;4(1):18024.
34. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
35. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research*. 2018 2018/01/01/;139:73-9.

36. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1333-48.
37. Özcan E. Kadın epilepsi hastalarında öz yönetim ve cinsel fonksiyonlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. 2021.
38. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Wiley Online Library; 2010.
39. Lapalme-Remis S, Cascino GD. Imaging for adults with seizures and epilepsy. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2016;22(5):1451-79.
40. Bora İ. Meziyal Temporal Skleroz.
41. Correll CM. Antibodies in epilepsy. *Current neurology and neuroscience reports*. 2013;13:1-8.
42. Mastrangelo M, Mariani R, Menichella A. Eponym: rasmussen syndrome. *European journal of pediatrics*. 2010;169:919-24.
43. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-21. PubMed PMID: 28276062. Pubmed Central PMCID: PMC5386840. Epub 20170308. eng.
44. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
45. Ighodaro ET, Maini K, Arya K, Sharma S. Focal onset seizure. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2023.
46. Fisher RS, Cross JH, D'souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42.
47. Terekeci MH, Sahan B, Lop C. HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ. *Nobel Medicus Journal*. 2008;4(1).

48. Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Ahn YS. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front biosci.* 2004;9(1):118-35.
49. Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoeze G, Bertheau P, et al. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *Journal of vascular research.* 2000;37(5):417-25.
50. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem.* 1996 Aug 23;271(34):20458-64. PubMed PMID: 8702785. eng.
51. Béchard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsicopoulos A, Aumercier M, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *The Journal of Immunology.* 2001;167(6):3099-106.
52. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer.* 2006;1765(1):25-37.
53. Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2008;112(6):2318-26.
54. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsicopoulos A, Gentina T, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Critical care medicine.* 2006;34(2):532-7.
55. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014;70(2):291-6.
56. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D23. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2004 2004/12/01/;80(6):1689S-96S.
57. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground

cover, aerosols and cloud thickness. *Photochemistry and photobiology*. 2005;81(6):1287-90.

58. Obi Y, Hamano T, Isaka Y. Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Disease markers*. 2015;2015(1):868961.

59. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338(2):143-56.

60. Huang C, Wu M, Wu J, Tsai F. Association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(1):31-4.

61. Ciftci GG, Ciftci IH, Karakece E, Harman H, Kamanlı A, Tekeoglu I. Identification of ESM-1 as a new endothelial biomarker in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2016;30(3):548-52.

62. Tanış A, Uğur K. The investigation of serum and saliva endostatin, endocan levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD*. 2022:32.

63. Tanrıverdi T, Kemerdere R, Inal BB, Yuksel O, Emre HO, Ahmedov M, et al. Serum endocan levels before and after surgery on low-grade gliomas. *Surgical neurology international*. 2017;8:32.

64. Maurage C-A, Adam E, Minéo J-F, Sarrazin S, Debunne M, Siminski R-M, et al. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2009;68(6):633-41.

65. Zhou T, Wang N, Xu L, Huang H, Yu C, Zhou H. Effects of carbamazepine combined with vitamin B12 on levels of plasma homocysteine, hs-CRP and TNF- α in patients with epilepsy. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;15(3):2327-32.

66. Rubio T, Viana R, Moreno-Estellés M, Campos-Rodríguez Á, Sanz P. TNF and IL6/Jak2 signaling pathways are the main contributors of the glia-derived neuroinflammation present in Lafora disease, a fatal form of progressive myoclonus epilepsy. *Neurobiology of disease*. 2023;176:105964.

67. Kamaşak T, Dilber B, Yaman SÖ, Durgut BD, Kurt T, Çoban E, et al. HMGB-1, TLR4, IL-1R1, TNF- α , and IL-1 β : novel epilepsy markers? *Epileptic Disorders*. 2020 (2):183-93.
68. Efe S, Demirci K, Ozturk S, Gurbuz A, Poci N, Kilicgedik A, et al. Serum endocan levels in patients with cardiac syndrome X. *Herz*. 2018;43(4):359-63.
69. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Feldpausch M, Heintze U, Böhnke J, et al. Adipose tissue and circulating endothelial cell specific molecule-1 in human obesity. *Hormone and Metabolic Research*. 2006;38(01):28-33.
70. Bălănescu P, Lădaru A, Bălănescu E, Voiosu T, Băicuș C, Dan GA. Endocan, novel potential biomarker for systemic sclerosis: results of a pilot study. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2016;30(5):368-73.
71. Benini R, Roth R, Khoja Z, Avoli M, Wintermark P. Does angiogenesis play a role in the establishment of mesial temporal lobe epilepsy? *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2016;49:31-6.
72. de Oliveira CV, Grigoletto J, Canzian JM, Duarte MMMF, Duarte T, Furian AF, Oliveira MS. Effect of atorvastatin on behavioral alterations and neuroinflammation during epileptogenesis. *Epilepsy & Behavior*. 2018;78:109-17.
73. Lassalle P, Molet S, Janin A, Van der Heyden J, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 Is a Novel Human Endothelial Cell-specific Molecule Expressed in Lung and Regulated by Cytokines*. *Journal of Biological Chemistry*. 1996 1996/08/23/;271(34):20458-64.
74. Abid MR, Yi X, Yano K, Shih S-C, Aird WC. Vascular endocan is preferentially expressed in tumor endothelium. *Microvascular research*. 2006;72(3):136-45.
75. Faruk Ozdemir A, Kemerdere R, Orhan B, Ozturk Emre H, Bercik Inal B, Kayhan A, et al. Serum endocan and preoperative systemic inflammatory markers in patients with epilepsy. *Neurochirurgie*. 2020 2020/02/01/;66(1):29-35.
76. Yılmaz M, Yılmaz N. D Vitaminin beyindeki rolü ve ilişkili nörolojik hastalıklar. *Journal of Clinical & Experimental Investigations*. 2013;4(3).
77. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013;33(3):659-74.

78. Dönmez R. multipl skleroz hastalarında d vitamini bağlayıcı protein ve serbest d vitamini plazma düzeylerinin kontrol grubuyla kıyaslanması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD. 2019:51-2. türkçe.
79. Leandro-Merhi VA, de Almeida Souza Tedrus GM, Jacober de Moraes GG, Ravelli MN. Interaction between vitamin D level, antiseizure medications (ASM) and seizure control in epilepsy adult patients. *Revue Neurologique*. 2023 2023/12/01/;179(10):1111-7.
80. Pulungan AS, Batubara CA, Fitri A. Hubungan Antara Kadar Vitamin D Dengan Frekuensi Bangkitan Pada Pasien Epilepsi di Rumah Sakit Adam Malik. *Jurnal Sosial dan Sains (SOSAINS)*. 2025;5(4).
81. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(2):186-92.
82. Atis O, Keles M, Cankaya E, Dogan H, Aksoy H, Akcay F. Vitamin D treatment effect on serum endocan and high-sensitivity C-reactive protein levels in renal transplant patients. *Progress in Transplantation*. 2016;26(4):335-9.