

ELİF ŞANLI

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2019

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

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**GLİSİN RESEPTÖR ANTİKORU POZİTİF KRİPTOJENİK
FOKAL EPİLEPSİDE PERİFERİK KAN HÜCRELERİNİN
İMMÜNFENOTİPLENDİRİLMESİ VE ANTİJENİK
YANITLARININ ARAŞTIRILMASI**

ELİF ŞANLI

**DANIŞMAN
PROF. DR. ERDEM TÜZÜN**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
SİNİRBİLİM YÜKSEKLİSANS PROGRAMI**

İSTANBUL- 2019

TEZ ONAYI

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Sinirbilim Programında Yüksek Lisans öğrencisi Elif ŞANLI tarafından Prof. Dr. Erdem TÜZÜN'ün danışmanlığında hazırlanan "Glisin Reseptör Antikoru Pozitif Kriptojenik Fokal Epilepside Periferik Kan Hücrelerinin İmmünfenotiplendirilmesi ve Antijenik Yanıtlarının Araştırılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 08/07/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri-Danışman

Prof. Dr. Prof. Dr. Erdem TÜZÜN

İstanbul Üniversitesi,

Aziz Sancar DENEYSEL Tıp Araştırma Enstitüsü,
Sinirbilim Anabilim Dalı

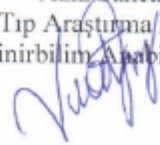
Jüri

Prof. Dr. Betül BAYKAL BAYKAN
İstanbul Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı



Jüri

Doç. Dr. Vuslat YILMAZ
İstanbul Üniversitesi,
Aziz Sancar
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü,
Sinirbilim Anabilim Dalı



Jüri

Prof. Dr. Recai TÜRKOĞLU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Haydarpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Anabilim Dalı



Jüri

Doç. Dr. Özlem ÇOKAR
İstanbul Haseki Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Nöroloji Anabilim Dalı



BEYAN**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



Elif ŞANLI

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü konuda yardımcı olan, bilgi birikimi ve tecrübesiyle yoluma ışık tutan, naif ve mütevazı kişiliği, güler yüzüyle öğrencisi olmaktan gurur duyduğum danışman hocam Prof. Dr. Erdem Tüzün'e bana kazandırdığı her şey için teşekkür ederim.

Sadece akademik hayat değil her zaman her konuda destekleyen, yol gösteren, geliştiren, keyifli sohbeti ile enerjimi yükselten ve babacan tavırlarıyla bende ayrı bir yer edinen sayın hocam Doç. Dr. Cem İsmail Küçükali'ye yardımları ve bana kattığı her şey için teşekkür ederim.

En sıkışık zamanlarında bile yardımını ve desteğini esirgemeyen, her türlü sorunu aşmama yardım eden, her konuda olduğu gibi tez çalışmam boyunca da yoğun ve özverili bir şekilde çalışan ve bana çok şey öğreten sayın hocam Doç. Dr. Vuslat Yılmaz'a teşekkür ederim.

Çalışmamın klinik kısmında yardımını ve desteğini esirgemeyerek bizimle iş birliği yapan, tatlı dili ve güler yüzüyle yanımda olan sayın Prof. Dr. Betül Baykan'a teşekkürlerimi sunarım.

Bölümde vaktimin çoğunu birlikte geçirdiğim laboratuvarı ve kahve molalarımı şenlendiren, her türlü çalışmada benimle birlikte titizlikle çalışan ve tezim sırasındaki özverisini her zaman hatırlayacağım Ece Akbayır, hayatımı kolaylaştırdığın ve bana kattığın her şey için ne kadar teşekkür etsem azdır. Eminim sensiz her şey çok daha zor olurdu. İyi ki varsın!

Sinirbilime adım attığım an karşıma çıkan, sonrasında bütün yolları beraber yürüdüğüm, her zaman yanımda olan, iyi, kötü, eğlenceli, maceralı birçok şeye beraber atladığım, iş arkadaşımдан çok yol arkadaşım olan sevgili Hande Yüceer, Sinirbilimin hayatıma böylesine güzel, kafa dengi bir dost katacağını bilemezdim. Birlikte daha nice keşifli (her anlamda!) günlerimiz olsun. Her şey için teşekkürler. İyi ki varsın!

Her konuda yardımcı olmaya çalışan, birlikte deney yapmaktan büyük keyif aldığım, elisa yaparkenki kahkahalarımın mimarı Canan Ulusoy'a, her zaman farklı konularla gelip yeni şeyler öğrenmemi sağlayan, bakış açımı genişleten, espri anlayışına bayıldığım sevgili Berrak Yetimler'e, geldiğinden beri bitmeyen sorularımla darladığım ve her zaman sabırlı ve

sakin kişiliğiyle açıklamaya çalışan Zerrin Karaaslan’a, sohbeti ve güler yüzüyle her daim enerjimi yükselten Melis Şen’e özel olarak teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca her an yanımda olan, her halimi çeken ve beni motive eden Çağrı Can Makar’a teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, ailem olmasından gurur duyduğum, her kararında arkamda duran ve destekleyen, benim için her türlü fedakarlığı ve özveriği gösteren canım aileme sonsuz teşekkürler.

Sohbetleriyle günümü güzelleştiren, laboratuvarı eğlenceli hale getiren, tüm sıkıntıları birlikte aştığım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen biricik Sinirbilim aileme; eğitim hayatım boyunca yanımda olan, destekleyen, yol gösteren bütün hocalarıma, dostlarıma ve diğer çalışan arkadaşlara teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33592

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	Xİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epilepsi.....	3
2.1.1. Epilepsi Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Epilepsi Etiyolojisi.....	4
2.1.3. Epilepsi Patofizyolojisi.....	5
2.1.4. Epilepsi Sınıflandırması	10
2.1.5. Epilepsi Tanısı	17
2.1.6. Epilepsi Tedavisi	18
2.1.7. İmmün Sistem Elemanları	18
2.2. Epilepsi ve İmmünite	21
2.3. Epilepsi ve Otoimmünite.....	22
2.3.1. Antikor Yapısı, Otoantikorlar ve Otoimmünite.....	22
2.3.2. Epilepsi ve Otoimmün Hastalıklar	23
2.4. Otoimmün Epilepside Rol Oynayan Antikorlar	24
2.4.1. GAD65 Antikoru.....	24
2.4.2. NMDAR Antikoru	24
2.4.3. AMPA Antikoru.....	24
2.4.4. Glisin Reseptörü Antikoru.....	25
2.4.5. CASPR2 Antikoru.....	25
2.4.6. GABA _B Antikoru	25

2.4.7. mGluR5 Antikoru.....	25
2.4.8. Ma (Ma1 ve Ma2) Antikorları	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Örneklem Bilgileri.....	27
3.1.1. İşleme Kriterleri.....	27
3.1.2. Dışlama Kriterleri.....	27
3.2. Çalışma Materyali.....	28
3.3. Kullanılan Yöntemler.....	28
3.3.1. Hastaların Serum Örneklerinde GlyR Antikoru Varlığının Belirlenmesi	28
3.3.2. Gradyan Yöntemi ile Periferik Kan Mononükleer Hücrelerin İzole Edilmesi. 28	
3.3.3. Hücrelerin Akım Sitometresi İçin Florokrom Antikorlar ile İşaretlenmesi:	29
3.4. İstatistik	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Klinik ve Demografik Veriler	31
4.2. Periferik Kan Mononükleer Hücre Fenotiplerinin Karşılaştırılması	31
4.2.1. Periferik Kan B, T ve Doğal Öldürücü Hücrelerin Dağılımı.....	31
4.2.2. Periferik Kan B Hücre İmmünofenotiplerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı ..	32
4.2.3. Periferik Kan T Hücre İmmünofenotiplerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı ..	35
5. TARTIŞMA	38
6. KAYNAKÇA.....	41
ETİK KURUL KARARI	49
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	52
ÖZGEÇMİŞ	53

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Epilepsiyle ilişkili insan iyon kanalları ve fonksiyonları.....	7
Tablo 2.2: Epilepsi Sendromlarının Sınıflandırılması.....	13
Tablo 4.1: Klinik ve demografik veriler	31



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1:Sağlıklı nöronlarda aksiyon potansiyeli oluşumu ve rol alan iyonlar. (E) eksitator nöron, (I) inhibitor nöron.	6
Şekil 2.2:Reaktif astrositler ile uyarılmış nöronlar arasındaki iletişim.	10
Şekil 2.3:Epilepsi sınıflandırma sistemi. *Nöbet başlangıcını ifade eder. (ILAE Epilepsi 2017 sınıflandırma sisteminden modifiye edilmiştir.)	10
Şekil 2.4:Nöbet tiplerinin ILAE 2017'ye göre sınıflandırılması (genişletilmiş versiyonu) ²⁷ ...	11
Şekil 2.5:Doğal ve edinsel immünite elemanları.	19
Şekil 2.6:B hücre alt tipleri ve yüzey belirteç tipleri.....	20
Şekil 2.7:Antikor yapısı.	23
Şekil 4.1:PKMH hücreleri arasında T, B, NK ve NKT doğal öldürücü hücre popülasyonlarının genel dağılımı.....	32
Şekil 4.2:B hücre tiplerinin gruplandırılması için kullanılan kapılama stratejisi	32
Şekil 4.3:Periferik mononükleer B hücresi alt tiplerinin epilepsi hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı	33
Şekil 4.4:Periferik mononükleer B hücresi alt tiplerinin antikor pozitif ve negatif olgular ile sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı.....	34
Şekil 4.5:Plazmablast, plazma hücresi ve regülatör B hücre alt tiplerinin antikor pozitif ve negatif olgular ile sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı.....	35
Şekil 4.6:T hücre alt tiplerinin epilepsy hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı	36
Şekil 4.7:T hücre alt tiplerinin antikor pozitif ve negatif olgular ile sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı	37

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

%: Yüzde

-: Negatif

+: Pozitif

⁰C: Santrigrad derece

μl: Mikrolitre

AED: Antiepileptik ilaç

ANNA-1: Anti-nöronal nükleer antikor

AMPA: α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit

APC: Antijen sunucu hücreler

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Ca: Kalsiyum

CASPR2: Kontaktin-ilişkili protein 2

CD: Farklılaşma kümesi

Cl: Klor

COX-2: Siklooksijenaz-2

DMSO: Dimetilsülfoksit

EEG: Elektroensefalografi

FBS: Fetal Sığır Serum

GABA_A/GABA_B: Gamma aminobütirik asit reseptörleri A/B

GAD: Glutamik asit dekarboksilaz

GLRA1: Glisin reseptörü alfa 1

GluR5: Glutamat reseptör alt ünitesi 5

GlyR: Glisin reseptörü

ICAM: Hücreler arası adezyon molekülü-1

HEK: İnsan embriyonik böbrek hücre hattı

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü

IFN: İnterferon

IFOLE: İdiyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsisi

IgA / IgD / IgG / IgM: İmmünglobulinA/D/G/M

IL: İnterlökin

Epilepsiye Karşı Uluslararası Birliğin (ILAE)

IL-1 β /6: İnterlökin-1 beta/6

IV: İntravenöz

IVIG: İntravenöz immünoglobulin

K: Potasyum

KA: Kainat reseptörü

KBB : Kan-beyin bariyeri

KCNQ2/3: Voltaj-kapılı potasyum kanalı Q alt ailesi üyesi 2/3

LPS: Lipopolisakkaritle

MERRF: Miyoklonik epilepsi ve ragged-red lifleri

MR: Manyetik Rezonans

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MHC: Majör Histokompatibilite Kompleks

MTLE-HS: Hipokampal sklerozla ilişkili mesial temporal lob epilepsisi

NF-kB: Nükleer faktör kappa B

LGI1: Lösin açısından zengin glioma-aktive protein 1

Na: Sodyum

NK: Doğal öldürücü hücreler

NMDA: N-metil-D-aspartat

PBS: Fosfatla tamponlanmış tuz çözeltisi

PERM: Rijidite ve miyoklonusla birlikte progresif ensefalomyelit

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PKMH: Periferik kan mononükleer hücreleri

RPMI1640: Roswell Park Memorial Institute 1640 medium

SCN1A: Voltaj-kapılı sodyum kanal alfa alt birimi 1

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SOCS3: Supresör sitokin sinyali-3

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

SPS: Stiff Person sendromu

TGF: Transformasyon büyüme faktörü

TNF: Tümör nekroz faktörü

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

ULH: Unverricht Lundborg hastalığı

VGKC: Voltaj-kapılı potasyum kanalı

ÖZET

Şanlı, E. (2019). Glisin Reseptör Antikoru Pozitif Kriptojenik Fokal Epilepside Periferik Kan Hücrelerinin İmmüfenotiplendirilmesi ve Antijenik Yanıtlarının Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2019.

Epilepsi, beyindeki spontan, ani elektrik boşalmaları sonucu oluşan nöbetlerle karakterize yaygın bir hastalıktır. Nöbetlerin eşlik ettiği bazı otoimmün hastalıklarda hastaların serum ve serebrospinal sıvılarında saptanan otoantikorların etiyojisi bilinmeyen kriptojenik epilepsilerde T hücre aracılı immün yanıtla ilgili olarak epileptiform aktiviteyi tetiklediği düşünülmektedir. Son yıllarda rijidite ve miyoklonusla birlikte progresif ensefalomyelit (PERM) hastalarında saptanan glisin reseptör (GlyR) antikoru kriptojenik fokal epilepsilerde de rastlanması GlyR antikoru nöbet patogeneğinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

GlyR antikoru pozitif epilepsi olgularının antijen spesifik immün hücre gruplarında ortaya çıkabilecek immünolojik değişikliklerinin belirlenmesi amacıyla çalışmamıza 7 GlyR antikoru pozitif ve 15 antikoru bulundurmeyen olgu olmak üzere toplamda 22 Kriptojenik Fokal Epilepsi hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 25 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların kanlarından periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH) izole edilerek immün sistem hücreleri (NK hücresi, T hücresi ve alt grupları ile B hücre ve alt grupları) florokrom antikoruyla işaretlendi ve akım sitometrisi yöntemi ile immüfenotipleme yapıldı.

Çalışma sonucunda B, T, NK ve NKT hücreleri genel popülasyonunda gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. GlyR antikoru negatif olguların naif B hücrelerinde (CD19⁺IgD⁺CD27⁻) sağlıklı kontrollere göre artış görülürken (p=0,0233), GlyR antikoru pozitif olgularda anlamlı bir fark bulunmamıştır. GlyR antikoru pozitif ve negatif olguların (CD19⁺IgD⁻CD27⁻) immatür B hücrelerinin azaldığı görülmüş ve bunlardan antikoru negatif olgularda anlamlılık bulunmuştur (p=0,0458). Hastaların (CD19⁺CD38⁺CD138⁺) plazma ve (CD19⁺CD38⁺⁺CD138⁻) plazmablast hücrelerinde görülen azalma anlamlı bulunmamıştır. T hücre ve alt tipleri değerlendirildiğinde CD4⁺ yardımcı T hücreler ve CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinde kontrollere göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. GlyR antikoru pozitif hastaların CD3⁺CD4⁺CD25⁺ T hücrelerinde (p=0,0178) ve CD3⁺CD4⁺CD25^{high} regülatör T hücrelerinde (p=0,0101) sağlıklı gönüllere göre artış görülmüştür.

Bulgular, GlyR antikoru nöbet otoimmünite gelişiminde anahtar mekanizma olan T hücre aracılı aktif inflamasyona katkıda bulunarak epilepsi patogeneğinde rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler : Epilepsi, B hücresi, T hücresi, Glisin reseptörü antikoru

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33592

ABSTRACT

Şanlı, E. (2019). Immunophenotyping and Investigation of Antigenic Responses of Peripheral Blood Cells in Glycine Receptor Antibody Positive Cryptogenic Focal Epilepsy. İstanbul University, Institute of Health Sciences, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Department of Neuroscience, Master's Degree Thesis, İstanbul. 2019

Epilepsy is a common disease characterized by seizures caused by spontaneous, sudden electrical discharges in the brain. In some autoimmune diseases accompanied by seizures, it is thought that autoantibodies detected in serum and cerebrospinal fluids trigger epileptiform activity due to T cell mediated immune response in unknown etiology. Recently, the presence of glycine receptor (GlyR) antibodies, which are detected in patients with progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) also in cryptogenic focal epilepsy suggests that GlyR antibodies may play a role in the pathogenesis of seizures.

To determine potential alterations in antigen-specific immune cell subpopulations of GlyR antibody positive epilepsy patients, a total of 22 Cryptogenic Focal Epilepsy patients with 7 GlyR antibody positive, and 15 antibody negative patients and 25 age and sex matched healthy individuals were included in this study. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated from the patients' blood, and immune system cells (NK cells, T cells with subgroups and B cells with subgroups) were labeled with fluorochrome antibodies and immunophenotyping was performed by flow cytometry.

As a result of the study, there was no significant difference between the groups in the general population of B, T, NK and NKT cells. While naive B cells ($CD19^+IgD^+CD27^-$) of GlyR antibody negative cases increased compared to healthy controls ($p=0.0233$), no significant difference was found in GlyR antibody positive cases. Both GlyR antibody positive and negative cases ($CD19^+IgD^-CD27^-$) showed a decrease in immature B cells and significant difference was found in antibody negative cases ($p=0.0458$). The decrease in plasma ($CD19^+CD38^+CD138^+$) and ($CD19^+CD38^{++}CD138^-$) plasmablast cells of patients was not significant. No significant difference was found in $CD4^+$ helper T cells and $CD8^+$ cytotoxic T cells compared to controls. $CD3^+CD4^+CD25^+$ T cells ($p=0.0178$) and $CD3^+CD4^+CD25^{high}$ regulator T cells ($p=0.0101$) increased in GlyR antibody positive patients compared to healthy volunteers.

The findings support the view that GlyR antibodies may play a role in the pathogenesis of epilepsy by contributing to T cell-mediated active inflammation, a key mechanism in the development of autoimmunity.

Key Words: Epilepsy, B cell, T cell, Glycine Receptor antibody

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 33592

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, dünya genelinde 50 milyondan fazla insanı etkileyen, nöbetlerle karakterize, beyin spontan nöbetlere yatkın hale geldiği yaygın bir nörolojik hastalıktır. İdiyopatik ve semptomatik epilepsi sınıflandırmasının dışında kalan kriptojenik epilepsi, semptomatik bir orijini olduğu düşünülen ancak sebebi bilinmeyen epilepsi sınıfını ifade eder. Kriptojenik epilepsiler, yetişkin başlangıçlı epilepsilerin % 40'ından fazlasını oluşturur ve mekanizması henüz aydınlatılamamıştır.

Epileptogenez süresince glial aktivasyonun olduğu ve nöbet esnasında astrosit ve mikrogliaların arttığı bilinmektedir. Beyin parankiminde immünglobulin G (IgG), albümin gibi moleküllerin damar dışına sızdığını gösteren kanıtlar, zamanla hastaların kan beyin bariyerinin bozulduğuna işaret etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar da epilepsi hastalarında interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi pro-inflamatuvar yolakların ve antikor aracılı mekanizmaların aktif olduğunu göstermektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalardan birinde, nöbetle karakterize başka bir hastalık olan Rasmussen ensefalitli hastaların serum ve serebrospinal sıvılarında spesifik nöronal antikorların saptanması, bilim insanlarını nöbetlerin eşlik ettiği diğer hastalıklarda da otoantikor arayışına yönlendirmiştir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda, otoantikor ilişkili farklı ensefalit formlarında, voltaj-kapılı potasyum kanalı (VGKC) kompleksi, glutamat (N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA)) reseptörleri, gamma aminobütirik asit reseptörleri (GABA_A ve GABA_B) ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD) gibi hücre içi ve hücre yüzey reseptörlerine karşı antikorlar saptanmıştır. Bunlardan VGKC, GAD ve NMDA reseptör antikorlarına epilepside de rastlanmıştır.

Rijidite ve miyoklonusla birlikte progresif ensefalomyelit (PERM) hastalarında da hücre içi bir enzim olan GAD'a karşı oluşmuş antikorlar saptanmıştır. Uyarana duyarlı spazmlar, sertlik ve miyoklonus semptomları görülen PERM'de T-hücre aracılı immün yanıt olduğu düşünülmektedir. Plazma değişimi, intravenöz immünoglobulin (IVIG) uygulamalarının hastalığın seyrini iyileştirdiğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, PERM hastalığına sahip ancak GAD antikoru bulundurmayan hastaların, hastalığın farklı evrelerinde alınan serumlarında, glisin reseptörü alfa 1 (GLRA1) alt birimine bağlanan glisin reseptör (GlyR) antikorları

saptanmıştır. Bu antikorların düzeylerinin tedavi sonrasında gözlenen klinik düzelmeye paralel olarak azaldığı ve in vitro deneylerde nöron işlevlerine olumsuz etkilerde bulunduğu gösterilmiştir. Bunun yanında çok sayıda kriptojenik epilepsi olgusunda GlyR antikorı saptanmış ve bu olguların bir kısmında immünsüpresyon sonrasında nöbetlerin gerilediği gözlenmiştir. Bu bulgular GlyR antikorlarının hastalık gelişiminde önemli rolleri olabileceğini düşündürmektedir. GlyR antikorı bulunduran olguların immünolojik özellikleri ile ilgili hiçbir bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışma GlyR antikorı pozitif olguların periferik kanında antijen spesifik edinsel bağışıklık hücresi oranlarının antikor bulundurmayan olgulara kıyasla değişiklik göstereceği varsayımına dayanılarak planlanmıştır. Bu bağlamda çalışmamızın hedefi, patofizyolojisi henüz bilinmeyen Kriptojenik Fokal Epilepside, tanısal belirteç olarak önemli olabileceği öngörülen ve/veya hastalıkta patojenik bir rolü olabileceği düşünülen antijen spesifik edinsel bağışıklıkta rol oynayan hücre gruplarının periferik kandaki oranlarının belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Epilepsi Tanımı ve Epidemiyolojisi

Epilepsi, beyinde spontan bir şekilde gelişen ve tekrarlayan nöbetlerle seyreden nörolojik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır¹. Epilepsi teşhisi 1) 24 saat arayla birbirinden ayrılmış en az iki provoke edilmemiş (ya da refleks) nöbet geçirilmesi, 2) provoke edilmemiş (veya refleks) tek nöbet geçirilmesi ve nöbeti takiben 10 yıl içerisinde meydana gelen provoke edilmemiş iki nöbetten sonra en az % 60 genel nüks riskine benzer başka nöbet olasılığı ve 3) bir epilepsi sendromu teşhisi olması durumlarında konulmaktadır^{2,3}. İlk defa 1867 yılında epilepsi için “ani, düzensiz güç harcaması” ifadesini kullanan J. Hughlings Jackson bu ifadesini şekillendirerek 1879 yılında epilepsiyi “gri maddenin zaman zaman, ani, aşırı, hızlı ve yerel boşalması” şeklinde tanımlamıştır⁴. Epileptik nöbet olarak adlandırılan bu boşalmalar nöronlardaki anormal elektriksel aktiviteye bağlı olarak gelişen, serebral nöronların aniden, aşırı ya da senkronize bir şekilde deşarj olması sonucu oluşur ve hastalarda görsel, bilişsel, motor veya otonomik fonksiyonlarda saniyeler ve dakikalarla sınırlı, kalıcı olmayan değişimler yaratabilir. Bu değişimlerin şiddeti ve klinik tablodaki yansıması; beynin etkilenen bölgesi ve nöbet tipine göre değişiklik gösterir^{1,5}.

Epilepsi, beynin nöbet geçirmeye yatkın hale geldiği kronik bir durumu ifade eder⁵. Normal fizyolojik koşullarda, uyaran olmaksızın nöronların hipereksitabilite yönüne kayan yeni adaptif düzeni “epileptogenez” olarak adlandırılır. Kısaca epileptogenez, beynin nöbet üretme kapasitesinin arttığı bir süreci temsil eder¹.

Epileptik özellikteki nöbetlerin yanı sıra bir takım bulguların ve sendromların eşlik ettiği, homojenik ya da heterojenik etiyoloji gösterebilen farklı klinik tabloların sergilendiği durumlar “Epilepsi Sendromu” olarak adlandırılır. Sendromlar yaşa göre değişiklik göstermekle birlikte benzer nöbet tipleri, kalıtımın rolü, antiepileptik ilaca (AED) yanıt, elektroensefalografi (EEG) bulguları gibi farklı parametreler bakımından değerlendirilir. Zaman içerisinde bazı epilepsi sendromları birinden diğerine dönüşebilir^{1,6}.

Toplulun %1'ini ilgilendiren⁵ ve her yaştan insanı etkileyebilen epilepsi, inme ve demanstan sonra en çok karşılaşılan nörolojik hastalıktır⁷. Ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte her yıl 100.000 kişiden 50-120 kadarında yeni epilepsi vakası görülmektedir. Epilepsi insidansının, gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelerde, az gelişmiş ülkelere oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir^{6,8}. Çocukluk çağı epilepsileri, epilepsi vakalarının %40'ını oluşturmakla birlikte insidansın en yüksek görüldüğü zaman dilimi neonatal dönemdir. İnsidansın yüksek olduğu ikinci dönem ise 60 yaş ve üzeri geç erişkinlik dönemidir^{6,9}. Farklı kaynaklara göre ülkeler ve gelişmişlik düzeylerine bağlı olarak değişen hastalık prevalansı 4-10/1000 arasında iken Türkiye için aktif epilepsi olgu sayısı 7/1000 olarak bildirilmiştir⁸.

2.1.2. Epilepsi Etiyolojisi

Epilepsi, ortaya çıkmasında ve gelişiminde birden fazla faktörün rol oynayabildiği kompleks bir hastalıktır. Genetik, yapısal ve çevresel faktörler tek başına etki edebileceği gibi bunların kombinasyonlar halinde birlikte yer alması sonucu da epilepsi gelişebilir. Bunlar genetik mutasyonlar, yapısal anomaliler gibi doğuştan olabilir. Ya da doğum sırasında, neonatal dönemde veya ilerleyen yaşlarda ortaya çıkabilen enfeksiyöz, metabolik hastalıklar veya travmalar sonucu edinsel olarak kazanılabilir. Hastalık başlangıç yaşı hastalığın etiyolojisi hakkında yol gösterebilir. Örneğin; 60 yaş ve üzerinde daha sık görülen damar hastalıkları ve serebral hastalıklar etiyojioyi oluştururken çocukluk dönemi epilepsileri daha çok konjenital veya genetik kaynaklıdır. Etiyolojik sınıflandırmalar epilepsi oluşum mekanizmasıyla ilgili bilgi verse de patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır⁶.

Epilepsiyle ilgili ortak, ulaşılabilir bir bilgi havuzu oluşturmak ve eldeki bilgiyi standartize etmek amacıyla kurulan Epilepsiye Karşı Uluslararası Birliğin (ILAE) 1989 yılında yayınladığı bildiride epilepsi “idiyopatik”, “semptomatik” ve “kriptojenik” olmak üzere etiyolojik olarak 3 alt başlıkta toplanmıştır¹⁰. *İdiyopatik*; altında yatan sebebin genetik olduğu düşünülen epilepsi grubunu, *semptomatik*; genetik, bilinen ya da varlığı düşünülen bir hastalık sonucu beyinde oluşan yapısal ya da işlevsel bozukluklara bağlı gelişen epilepsi grubunu, *kriptojenik* ise idiyopatik ya da semptomatik olarak sınıflandırılmayan, sebebi bilinmeyen epilepsi grubunu ifade etmektedir^{10,11}.

Zaman içerisinde gelişen görüntüleme teknikleri ve moleküler yöntemlerle eldeki bilgilerin artması sonucu bu sınıflandırmanın farklı klinik tabloları ve

etiyojileri açıklamada yetersiz kaldığı görülmüştür¹². Ayrıca semptomatik ve idiyopatik ifadelerinin hastalık alt yapısının yanı sıra prognozun iyi ya da kötüye gittiği tabloları ifade etmede kullanılması gerçek anlamlarından uzaklaşılmasına neden olmuştur^{12,13}. Bunun üzerine İLAE tarafından 2010 yılında yeni bir bildiri yayınlanarak epilepsi sınıflandırması tekrar düzenlenmiştir. Yeni terminolojide “idiyopatik” kelimesi “genetik” olarak, “semptomatik” kelimesi “yapısal/metabolik” olarak, “kriptojenik” ifadesi ise “bilinmeyen (nedeni belirlenemeyen)” şeklinde değiştirilmiştir¹². Ancak bu sınıflandırma da artan bilgi birikimini ifade etmek için yeterli olmadı ve son makalenin üzerinden kısa bir süre geçmesine rağmen 2017 yılında İLAE tarafından etiyojistik sınıflandırmanın genişletildiği daha ayrıntılı bir bildiri yayınlandı. Son durumda epilepsi “yapısal”, “genetik,” “infeksiyöz”, “metabolik”, “immün” ve “bilinmeyen” olmak üzere 6 ayrı kategoriye ayrılmıştır¹⁴.

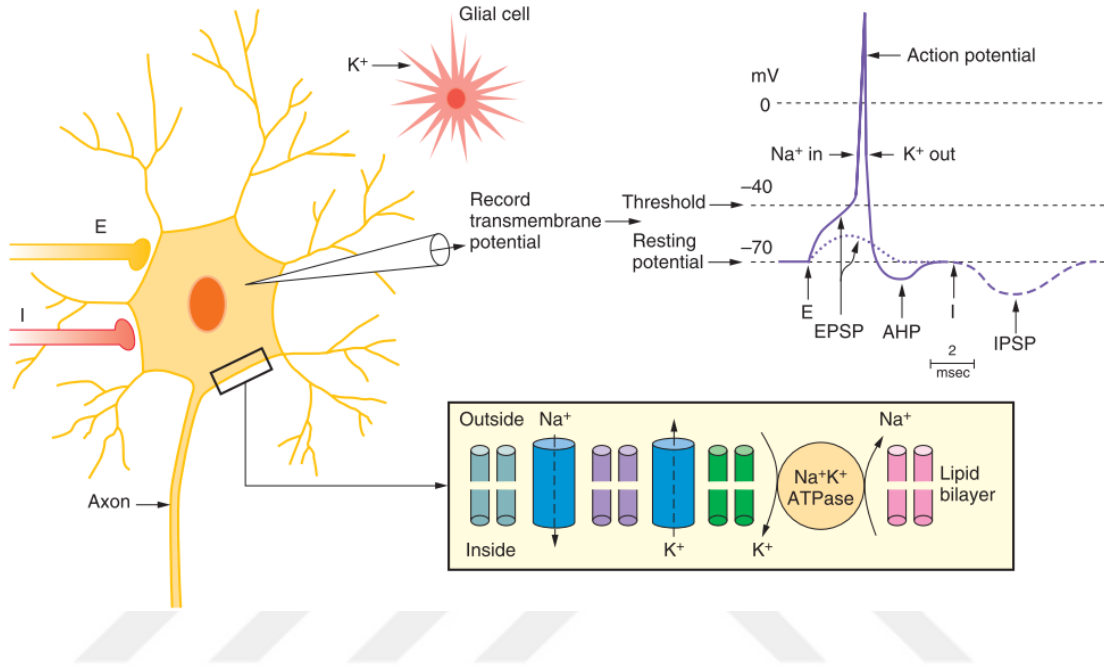
2.1.3. Epilepsi Patofizyolojisi

Epilepsiye dair bilgiler her geçen gün artmakla birlikte epileptogenez sürecine neden olan fizyopatolojik mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Farklı nöbet tipleri ve epilepsi sendromları için farklı patolojik etiyojiler mevcut olsa da nöbet oluşumuna neden olan geçici anormal nöronal eksitasyon ve senkronizasyonun hepsinde ortak olduğu görülmektedir. Sağlıklı bir beyinde nöronların uyarılması ve aksiyon potansiyeli oluşması için gerekli bir eşik değeri vardır. Epileptik beyinlerde bu eşik değerinin düşerek nöronların daha kolay ve şiddetli biçimde uyarılabilir hale gelmesi durumu hipereksitabilite, uyarılan nöronların çevresindeki diğer nöronların da depolarize olarak birlikte ateşlenmesi durumu hipersenkronizasyon olarak tanımlanır. Nöbet oluşumuna neden olan hipereksitasyon ve hipersenkronizasyon durumlarının gerçekleşmesine iyon kanalları mutasyonları, hücresel düzeyde yapısal anomaliler, nörotransmisyon mekanizmasındaki bozukluklar, nörotransmitter sentezi hasarları, hücre içi sinyal yollarının aktiflenmesi ve sinaptik bağlantılardaki değişimler neden olabilmektedir^{15,16}.

A-Eksitasyon-inhibisyon dengesi

Eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengenin korunması herhangi bir fonksiyonun yerine getirilebilmesi ya da stabil durumun sürdürülebilmesi için önemlidir. Eksitasyonun inhibisyondan güçlü olduğu herhangi bir durumda nöbet oluşumu görülebilir. Normal koşullarda sinaptik aktivasyon inhibitör ara nöronlarla iyi

bir şekilde kontrol edilmektedir. Ancak şiddetli eksitasyon veya yetersiz inhibisyon ya da iki olayın birden görülmesi nöbet oluşumunu tetiklemektedir. İnhibitör ve eksitatör fonksiyonun her ikisine de sahip sinapslarda, düzenleyici moleküllerde meydana gelen mutasyonlar da dengenin bozulmasına neden olabilmektedir^{15,17}.



Şekil 2.1:Sağlıklı nöronlarda aksiyon potansiyeli oluşumu ve rol alan iyonlar. (E) eksitatör nöron, (I) inhibitör nöron¹⁷.

B- İyon Kanalları

İyon kanalları, membran potansiyelini değiştirerek hücrenin uyarılmasında ya da uyarının inhibe edilmesinde kritik bir rol oynar. Voltaj-kapılı iyon kanalları, sodyum (Na^+), kalsiyum (Ca^{+2}) ve potasyum (K^+) iyonlarının konsantrasyon gradyanı yönünde kanaldan geçişini sağlayarak depolarizasyon veya hiperpolarizasyona neden olur. Ligand-kapılı iyon kanalları ise reseptörler aracılığıyla bir dizi hücre içi kaskadı başlatarak GABA, glutamat gibi nörotransmisyon için önemli olan nörotransmitterlere cevap oluşturulmasını sağlar. Bu kanallarda meydana gelen mutasyonlar membran potansiyelinde ani ve anormal değişimleri destekleyerek epileptogenez gelişimini tetikleyebilmektedir^{17,18}.

Şu ana kadar elde edilen veriler 977 kadar genin, iyon kanallarıyla ilişkili epilepsi gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Tablo.1’de bilinen iyon kanalları ve reseptör mutasyonları fonksiyonları ile birlikte verilmiştir¹⁸.

Tablo 2.1: Epilepsiyle ilişkili insan iyon kanalları ve fonksiyonları¹⁸.

İyon Kanalları ve Reseptörleri	Fonksiyon	Gen (protein)
Sodyum Kanalları	Aksiyon potansiyeli oluşumu ve yayılması	<i>SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN3A, SCN8A, SCN9A</i>
Potasyum Kanalları		
• Voltaj-Kapılı	Dışarıya K^+ akışının ve aksiyon potansiyellerinin düzenlenmesi, nörotransmitter salınımının modülasyonu	<i>KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCND2, KCND3, KCNH2, KCNH5, KCNQ2, KCNQ3, KCNV2</i>
• Ca^{+2}-aktiflenen	Nöronal ateşlemenin düzenlenmesi ve devre uyarılabilirliği	<i>KCNMA1 (KCa1.1)</i>
• Na^+-aktiflenen	Gecikmeli dışa dönük I_{KNa} akımlarının düzenlenmesi ve atış hızının adaptasyonuna katkısı	<i>KCNT1 (KCa4.1)</i>
Kalsiyum Kanalları	Ca^{+2} iyon giriş-çıkışını düzenleyerek membran potansiyel depolarizasyonunu	<i>CACNA1A, CACNA1H, CACNA2D2#, CACNB4</i>
Klor Kanalları	İstirahat membran potansiyelinin korunması ve hücre hacminin düzenlenmesi	<i>CLCN2 (CLC-2), CLCN4 (CLC-4)</i>
γ-aminobütirik Asit (GABA) Tip A Reseptörü	MSS'de majör inhibe edici fonksiyonların aracılık etmesi	<i>GABRA1 (GABAAα1), GABRA6 (GABAAα6), GABRB1 (GABAAβ1), GABRB2 (GABAAβ2), GABRB3 (GABAAβ3), GABRD (GABAAδ), GABRG2 (GABAAγ2)</i>
İyonotropik Glutamat Reseptörü	MSS'nin uyarıcı sinaptik iletimi, plastisitesi ve eksitotoksitesi	<i>GRIN1 (GluN1), GRIN2A (GluN2A), GRIN2B (GluN2B), GRIN2D (GluN2D)</i>
Nikotinik Asetil Kolin Reseptörü	Na^+ ve K^+ geçirgenliği ve nörotransmitter salınımının modülasyonu	<i>CHRNA2 (nAChRa2), CHRNA4 (nAChRa4), CHRNA7 (nAChRa7), CHRNB2 (nAChRβ2)</i>
Hiperpolarizasyon İle Aktive Olan Siklik Nükleotid Kapılı Kanallar	Na^+ ve K^+ geçirgenliği	<i>HCN1, HCN2</i>

C-Sinaptik Fizyoloji

İnhibitör sinaptik iletim, geribildirim ve ileribildirim mekanizmalarıyla düzenlenmektedir. Negatif geribesleme olarak da adlandırılan geribildirim mekanizması uyarıcı nöronun inhibe edici ara nöronlarla sinaps oluşturması sonucu kendi kendini deaktive etmesidir. İleribildirim mekanizması ise uyarıcı nöronun kendisini inhibe etmek yerine uyarılacak olan sonraki nöronları inhibe eden ara nöronlara sinaps yapması şeklinde çalışır.

GABA inhibisyonundan sorumlu başlıca nörotransmitterdir. Yapıtaşı olan glutamat amino asidinden glutamik asit dekarboksilaz enzimi aracılığıyla üretilir ve hedef membran üzerindeki GABA_A ve GABA_B reseptörlerini uyarır. GABA_A reseptörleri iyon kanalı aracılı inhibisyonda rol oynar ve farmasötik ajanlar ve düzenleyici moleküller için bağlanma bölgelerine sahiptir. Klor (Cl⁻) iyonu geçişini düzenleyerek hücrenin kısa sürede hiperpolarizasyonuna olanak verir ve aksiyon potansiyelinin inhibisyonunu sağlar. Ancak, matürasyonunu tamamlamamış beyinde bazı durumlarda eksitator aktivite gösterdiği de bilinmektedir. GABA_B reseptörleri ise ligandın bağlanmasıyla G-proteinini uyarır. Adenilat siklaz ile birlikte bir dizi kaskadın aktiflenmesi sonucu Ca⁺² ve K⁺ iyonları üzerinden sinyal iletimi inhibe edilir. Presinaptik terminalde de bulunabilen GABA_B reseptörleri GABA salınımını azaltarak da aktivasyona engel olabilmektedir. Bu mekanizmaların herhangi bir basamağındaki bozukluk nöbet oluşumunu tetikleyebilir^{17,19}.

Eksitator sinaptik iletimi, glutamaterjik aktivasyon ile sağlanır ve temel yapıtaşı glutamattır. Bu aktivasyonda iyonotropik ve metabotropik reseptör aileleri rol oynar. İyonotropik reseptörler NMDA ve NMDA olmayan reseptörler olarak iki farklı grupta sınıflandırılır. NMDA reseptörlerine bağlanan glutamat, membrandan Ca⁺² ve Na⁺ geçişini uyararak iyon kanalları üzerinden aktivasyon sağlar. Burada yine ikincil haberciler rol aldığı için yavaş bir depolarizasyon söz konusudur. NMDA olmayan diğer iyonotropik reseptör grubu a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) ve kainat (KA) reseptörlerinden oluşur. Hızlı bir aktivasyon potansiyeli oluşturan AMPA reseptörleri NMDA reseptörlerinin uyarılmasına öncülük eder.

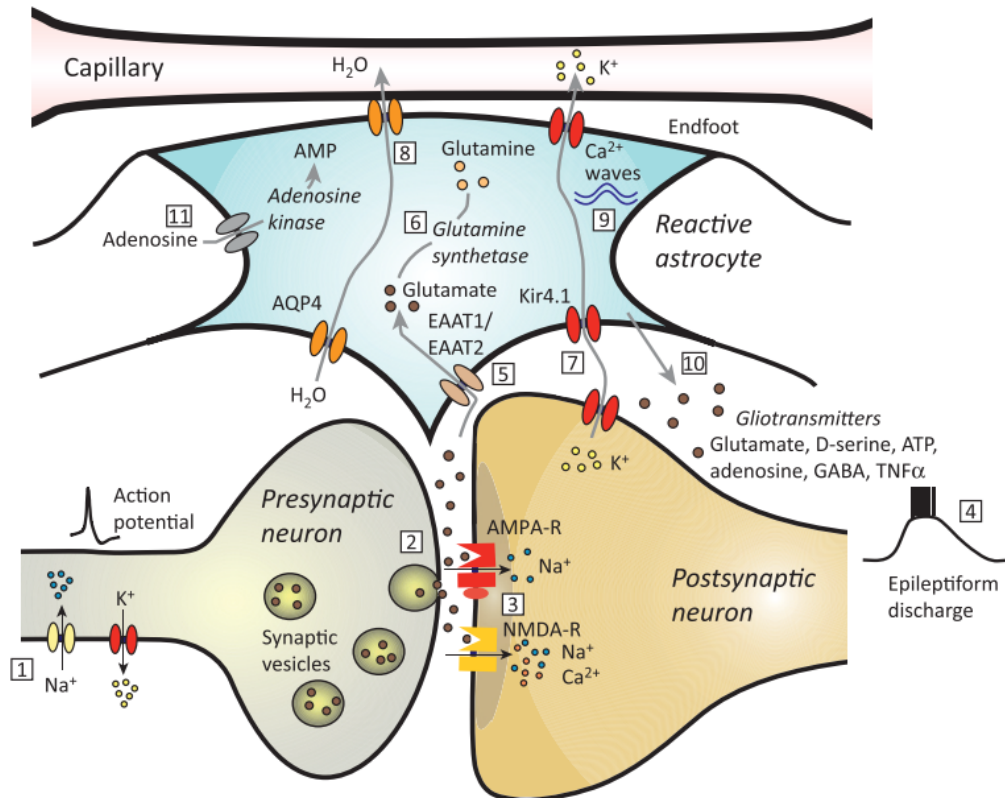
Glutamat salınımını düzenleyebilen metabotropik reseptörler (mGlu1 ve mGlu8), ayrıca G-proteini aracılı farklı sinyal yollarını indükleyerek K⁺ ve Ca⁺² kanallarının manipülasyonunda görev alır. Epileptik nöbetlerin tetiklenmesinde büyük potansiyel teşkil eden bu reseptörler hafıza ve öğrenme yollarının plastisitesi gibi başka önemli fonksiyonlarda da rol oynar^{17,20}.

D-Glial Mekanizmalar

Glia hücreleri nöron gelişimi, plastisite, beyin homeostazisinin ve pH dengesinin sağlanması, kan-beyin bariyerinin korunması, inflamasyon ve akut

travmalarda uygun yanıtın oluşturulması gibi bir çok kritik nörolojik fonksiyonda görev almaktadır. Epileptiform aktivite esnasında ve sonrasında hücre ve hücreler arası homeostazisin değiştiği bilinmektedir. Özellikle akut lezyonlar, inflamasyon ve tümör varlığı gibi durumlarda glial mekanizmaların aktiflenmesi epileptik deşarjlarla da yakından ilişkili olabileceğine işaret etmektedir^{17,21}.

Yapılan çalışmalar epileptik odakta bulunan reaktif astrosit ve mikroglia gibi hücrelerin membran potansiyelinin hipereksitabilite yönünde değişmesine ve inflamasyon yollarının teşvik edilmesiyle nöbet gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir^{17,21,22}. İyon dengesinin korunmasında ve nörotransmitter seviyelerinin modülasyonunda rol oynayan astrositler kontrolsüz olarak aktif olduğunda hücrede biyokimyasal ve yapısal bir dizi değişimlere neden olmaktadır. Astrositler, presinaptik boşluktaki glutamati taşıyıcılar ile içine alarak glutamine çevrilmesini sağlar ve böylece GABA üretiminde azalmaya neden olur. Ayrıca nöronlardan sinaptik alana bırakılan K^+ iyonlarının kılcal damarlara geçişine aracılık eder. Bu süreçte reaktif astrositlerin içindeki Ca^{+2} dalgaları aksiyon potansiyeli oluşturmaya teşvik edebilecek glial transmitterlerin salınmasını indükler. Yine astrosit içine alınan inhibe edici moleküller olan adenosinler de burada yıkılarak sinapsların uyarılabilirliğini artırır^{17,21,23}.

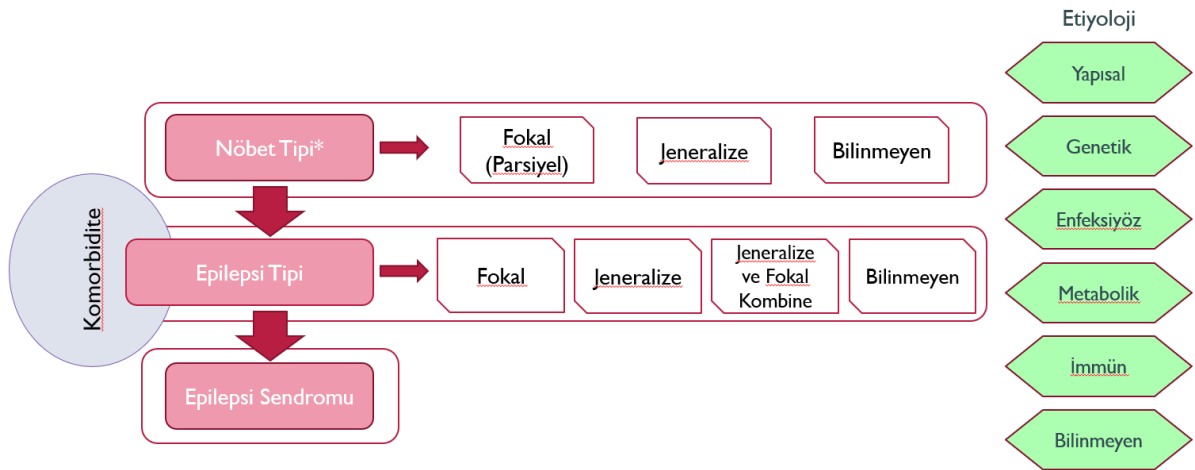


Şekil 2.2. Reaktif astrositler ile uyarılmış nöronlar arasındaki iletişim²¹.

2.1.4. Epilepsi Sınıflandırması

İlk olarak 1964 yılında Henri Gastaut tarafından epileptik nöbetler için ortak bir sınıflandırma sistemi oluşturulması gerekliliği ortaya konulmuştur. 1969 yılında kendisinin önerdiği sınıflandırma tablosu, 1981 ve 1989 yıllarında ILAE tarafından genişletilerek yeniden düzenlenmiştir. Teknolojik imkanlardaki artışla birlikte en son 2017 yılında “ILAE nöbet tipleri ve epilepsilerin operasyonel sınıflandırması” başlığıyla en güncel sınıflandırma sistemi yayınlanmıştır^{24,25}.

Epilepsi nöbetlerinde ve sendromlarında; klinik bulgular açısından bireyler arasındaki farklılıklara bakıldığında geniş bir spektrum gözlenir. Bu nedenle hastalığa yönelik tanı ve tedavinin her birey için hassas ve ayrıntılı bir şekilde ele alınması gerekir. Bu çerçevede tek bir sınıflandırma sistemiyle tanı koymak da mümkün değildir. Hastalığın tanısı EEG bulguları, Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme, genetik testler ve nörolojik incelemeler doğrultusunda güncel sınıflandırma sisteminde, etiyolojik sınıflandırma dışında nöbet tipi, epilepsi tipi ve epilepsi sendromu olmak üzere üç ayrı seviyede daha incelenmelidir¹⁴.

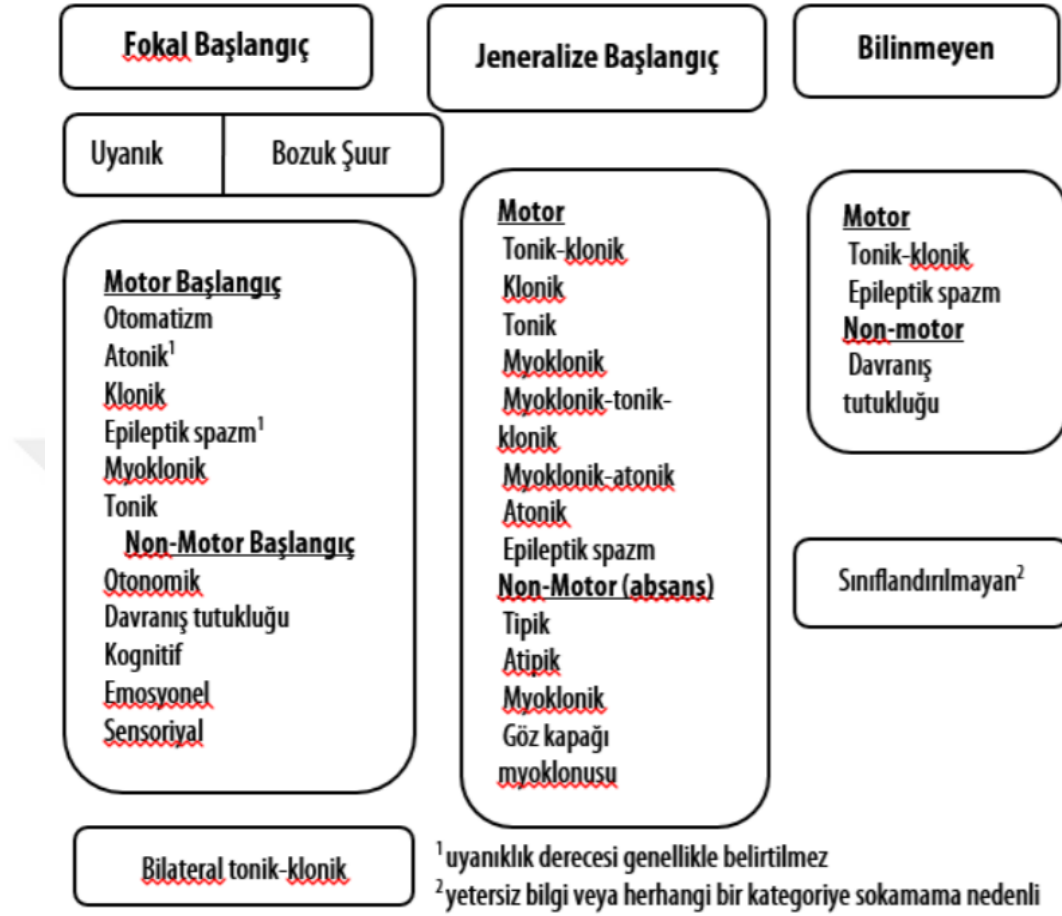


Şekil 2.3. Epilepsi sınıflandırma sistemi. *Nöbet başlangıcını ifade eder. (ILAE Epilepsi 2017 sınıflandırma sisteminden¹⁴ modifiye edilmiştir.)

2.1.4.1. Epilepside Nöbet Tipine Göre Sınıflandırma

Nöbet tipine göre sınıflandırma, beyindeki nöbet başlangıç bölgesine göre parsiyel (fokal), jeneralize ve bilinmeyen nöbetler olmak üzere üçe ayrılır. Unilateral ve bilateral başlangıçlar parsiyel ve jeneralize nöbetleri ayırmada kullanılırken nöbet

odağıyla ilgili yeterli bilgi bulunmadığı durumlarda nöbet tipi “bilinmeyen” olarak sınıflandırılır²⁶.



Şekil 2.4. Nöbet tiplerinin ILAE 2017’ye göre sınıflandırılması (genişletilmiş versiyonu)²⁷

A-Parsiyel (Fokal) Nöbetler

Elektriksel aktivasyon düzensizliğinin tek bir hemisferden orijin aldığı, daha dar bir alanı etkileyen nöbet tipleridir. Nöbet sırasında hastanın kendisinin ve çevresindekilerinin farkında olup bilinçlilik durumunun korunduğu durumlar basit parsiyel nöbetler, bilinçlilik durumunun bozulduğu durumlar ise kompleks parsiyel nöbetler olarak adlandırılır^{25,26}.

Basit parsiyel nöbetlerde odak çıkışına göre etkilenen beyin bölgelerinde (temporal, oksipital, pariyetal veya frontal lob) etkilenen alanın büyüklüğüne ve lokalizasyonuna bağlı olarak motor, duysal ya da psişik fenomenler oluşabilir. Temporal lob kaynaklı basit parsiyel nöbetlerde ani korkular, hoş olmayan tat ve koku algılanması gibi aura adı verilen semptomlar görülebilirken, frontal lob kaynaklı

nöbetler genellikle motor hareketlerde anlık değişen hareket bozuklukları ile seyreder. Pariyetal lobdan odak alan nöbetler ise duysal semptomlara sebep olurken oksipital lob genellikle gözde ışık çakmaları ve farklı renk geçişleri ile görsel semptomlara neden olabilmektedir^{24,28}.

Kompleks parsiyel nöbetlerde, şuur kaybı görüldüğü için hastada kalıcı olmayan hafıza kusurları oluşabilir ve hasta nöbeti hatırlayamaz. Bu tip nöbetlerde donma davranışı ve sonrasında bilinç kaybıyla ortaya çıkabilen kontrolsüz, yarı amaçlı motor davranışların görüldüğü otomatizmler görülebilmektedir. Otomatizm davranışları; dudak emme, yalanma, çiğneme ve yutkunma gibi oral özellik gösterebileceği gibi elbise çekiştirme, ani kalkışla harekete geçme, eşyaları düzenleme, sık kelime ve cümle tekrarları ya da cinsel davranışlarla ilgili olabilir. Bu nöbetler direkt şuur kaybıyla başlayabileceği gibi basit parsiyel nöbet şeklinde başlayıp bilinç bozukluğuyla devam ederek kompleks parsiyel nöbetlere dönüşebilir^{26,28}.

Basit ya da kompleks parsiyel şeklinde başlayan nöbetler daha geniş ağlara yayılarak eski adıyla sekonder jeneralize, yeni terminolojideki adıyla bilateral tonik-klonik nöbetlere dönüşebilir²⁶.

Bilinç farkındalığı hakkında yeterli bilgi olmadığı takdirde motor veya motor olmayan başlangıç şeklinde ayrı bir sınıflandırma yapmak da mümkündür. Motor bulgular klonik kas sıçramaları, myoklonik, tonik, atonik hareketler, epileptik spazmlar veya otomatizmalar şeklinde tezahür edebilir. Motor fonksiyon bozukluğu görülmeyen non-motor başlangıçlı nöbetlerde emosyonel, bilişsel, otonomik ve duysal semptomlar görülebilir^{24,26}.

B-Jeneralize Nöbetler

Elektriksel aktivasyon düzensizliğinin iki hemisfere de projekte olduğu bütün beyni etkileyebilen nöbet tipleridir. Fokal nöbetler gibi motor ve motor olmayan nöbetler olmak üzere ikiye ayrılır. Motor başlangıçlı nöbetlerin en sık görülen tipi tonik-klonik nöbetler olmakla birlikte diğer atonik, myoklonik, myoklonik-atonik vb. Şekil.2’de de belirtilen davranış kalıpları görülebilir.

Tonik-klonik nöbetler, 1 ile 3 dk boyunca seyredebilen tüm vücudun katılışarak kasılma olayının gerçekleştiği tonik evreyle başlayıp kasların gevşemesiyle devam eden

klonik evreden meydana gelir. Hasta nöbet esnasında bilincini kaybeder ve nefessiz kalma, dil ısırma, idrar kaçırma gibi durumlar meydana gelebilir.

Motor başlangıçlı olmayan jeneralize nöbetler, absans nöbetleri olarak adlandırılır. Hastada boşluğa dalma davranışının görüldüğü EEG paterni net olan şuur kaybıyla seyreden kısa süreli nöbetlerdir. Nöbetler gün içerisinde sıklıkla tekrarlayabilir. Genellikle çocukluk çağı epilepsilerinde ve 15 yaşın altındaki çocuklarda görülür²⁴⁻²⁶.

C-Bilinmeyen Başlangıçlı Nöbetler

Nöbete ilişkin yeterli veri bulunmaması durumunda klinik bulgular nöbet olarak tanımlansa da nöbet başlangıcı hakkında net bir yorum yapmak mümkün olmayabilir. Bu gibi durumlarda yeni bir nöbet daha ayrıntılı bir şekilde gözlemlenene kadar nöbet başlangıcı bilinmeyen olarak sınıflandırılır²⁶.

2.1.4.2. Epilepsi Sendromu

Epilepsi sendromu, etiyolojik sınıflandırma ve nöbet tipi sınıflandırmasına ek olarak klinik özellikler, EEG ve nörogörüntüleme bulguları, nöbet başlangıç yaşı, tedaviye yanıt gibi eldeki verilerin bütünsel değerlendirilmesi sonucu ortaya atılan bir terminolojidir ve daha iyi bir kavrama sağlar^{26,29}. Sınıflandırma sistemine son yıllarda dahil edilmesi sebebiyle henüz ILAE tarafından yayınlanmış tam bir epilepsi sendromu listesi yoktur. Ancak bazı iyi bilinen sendromlar mevcuttur ve Tablo.1'de ayrıca tanımlanmıştır²⁶.

Tablo 2.2: Epilepsi Sendromlarının Sınıflandırılması³⁰

<i>Sendrom Grupları</i>	<i>Spesifik Sendromlar</i>
<i>Bebeklik ve çocukluk çağı idiyopatik fokal epilepsiler</i>	Benign infantil nöbetler Sentrotemporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi Erken başlangıçlı benign çocukluk çağı oksipital epilepsisi Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi
<i>Ailesele (otozomal dominant) fokal epilepsiler</i>	Benign ailesele neonatal nöbetler Benign ailesele infantil nöbetler Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi Ailesele temporal lob epilepsisi

	Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi
<i>Semptomatik (veya muhtemelen semptomatik) fokal epilepsiler</i>	<i>Limbik Epilepsiler</i> Hipokampal sklerozla ilişkili mesial temporal lob epilepsisi (MTLE-HS) Spesifik etiyoloji ile tanımlanan mesial temporal lob epilepsisi Lokasyon ve etiyoloji ile tanımlanan diğer tipler <i>Neokortikal Epilepsiler</i> Rasmussen sendromu Hemikonvülziyon-Hemipleji Sendromu Lokasyon ve etiyoloji ile tanımlanan diğer tipler Gezici fokal nöbetler ile seyreden infantil epilepsi
<i>İdiyopatik jeneralize epilepsiler</i>	Bebeklik dönemi benign miyoklonik epilepsisi Miyoklonik astatik nöbetlerle karakterize epilepsi Çocukluk çağı absans epilepsisi Miyoklonik absans epilepsisi Değişken fenotipli idiyopatik jeneralize epilepsi *Juvenil absans epilepsisi *Juvenil miyoklonik epilepsi *Yalnızca jeneralize tonik-klonik nöbetle giden idiyopatik epilepsi Febril nöbetli jeneralize epilepsi
<i>Refleks Epilepsiler</i>	İdiyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsisi (IFOLE) Diğer görsel sensitif epilepsiler Primer okuma epilepsisi İrkilme/Startle epilepsisi
<i>Epileptik ensefalopatiler</i>	Erken miyoklonik ensefalopati Ohtahara sendromu West sendromu Dravet sendromu Lennox-Gastaut sendromu Landau-Kleffner sendromu Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgali epilepsi
<i>Progresif miyoklonik epilepsiler</i>	Nöronal seroid lipofusinozlar Sialidoz Lafora hastalığı

	Unverricht Lundborg hastalığı (ULH) Nöroaksonal distrofi Miyoklonik epilepsi ve ragged-red lifleri (MERRF) Dentatorubropallidoluysian atrofi
<i>Mutlaka epilepsi tanısı gerektirmeyen nöbetler</i>	İyi huylu neonatal nöbetler Ateşli nöbetler Refleks nöbetleri Alkol detoksifikasyon nöbetleri Uyuşturucu veya diğer kimyasal kaynaklı nöbetler Tekli nöbetler veya izole nöbet kümeleri Nadiren tekrarlanan nöbetler (oligoepilepsi)

2.1.4.3. Epilepside Etiyolojik Sınıflandırma

Epilepsi hastalığı güncel haliyle etiyolojik olarak “yapısal”, “genetik,” “infeksiyöz”, “metabolik”, “immün” ve “bilinmeyen” olmak üzere 6 alt başlıkta kategorize edilmiştir¹⁴.

A-Yapısal Etiyoloji

Yapısal etiyolojiye sahip epilepsiler beyindeki lezyonlardan, anatomik veya patolojik bozukluklardan kaynaklanır. Bunlar; beyin tümörleri (gliyomalar, sekonder tümörler), enfeksiyonlar (viral/bakteriyel menenjit ve ensefalitler, İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV)), kazalara bağlı travmalar, gelişimsel bozukluklar, inme, hipokampal skleroz, metabolik bozukluklar, serebrovasküler hastalıklar olabilir. Bu anomaliler konjenital veya edinsel olabileceği gibi genetik kaynaklı malformasyonlar (tek gen mutasyonları, kromozom bozuklukları) da olabilir. Etiyolojinin yapısal olarak nitelendirilebilmesi için EEG bulguları, MR görüntüleri ve diğer destekleyici parametrelerin hastanın anomaliye bağlı olabilecek epilepsi klinik tablosunu doğrulaması gerekir^{6,24,31}.

B-Genetik Etiyoloji

Genetik etiyoloji, epileptik nöbetlerin primer kaynağının bilinen veya varlığı düşünülen genetik bozuklukları işaret ettiği tablolar için kullanılır. Burada aile soy ağacının incelenmesi, genetik testler ve bunları destekleyici elektroklinik verilerin iyi bir şekilde değerlendirilmesi önem taşır. Genetik alt yapı *KCNQ2/KCNQ3* potasyum kanalı genlerindeki mutasyona bağlı görülen Benign Familial İnfantil Epilepsi

Sendromu'nda olduğu gibi otozomal dominant kalıtımla aktarılabilirken Dravet Sendromu'nda *SCN1A* geninde görülen de novo mutasyonları gibi kalıtsal olmadan da gelişebilir. Ayrıca bazı tablolarda bozukluğun fenotipe yansımaları, risk faktörü oluşturan otozomal aktarımın yeni mutasyonlar ile tetiklenmesi sonucu görülebilir. Monogenik kalıtım görülen Dravet Sendromu gibi bazı patolojilerdeki gen mutasyonları iyi bir şekilde biliniyor olsa da yüksek genetik heterojeniteye sahip epilepsi ve sendromlarına neden olan bir çok gen ve mutasyonlar henüz aydınlatılamamıştır^{14,24}.

C-Enfeksiyöz Etiyoloji

Enfeksiyöz epilepsi, Merkezi Sinir Sistemi'nde (MSS) görülen enfeksiyonlara paralel sekonder bir epilepsi gelişimi durumudur ve etiyolojiler arasında en çok rastlanılanıdır. Bu durum ensefalit ve menenjit gibi akut enfeksiyonlar sonucu oluşan kronik bir tabloyu ifade eder. Bu enfeksiyonlar sıtma, nörosistiserkozis gibi parazitik; HIV, sitomegalovirüs, Zika virüsü gibi viral, tüberküloz menenjit gibi bakteriyel kaynaklı olabilir. Her yaşta karşılaşılabilen serebral enfeksiyonlardan konjenital kaynaklı olanlar ayrıca yapısal malformasyonlara da neden olabilmektedir^{14,24,32}.

D-Metabolik Etiyoloji

Epileptik nöbetlere neden olabilen bu tip etiyoloji nöbet gelişiminin bilinen bir metabolik bozukluk sonucu olduğu epilepsi tipidir¹⁴. Metabolik epilepsiler sonradan kazanılabileceği gibi genetik defektler dolayısıyla konjenital kaynaklı da olabilir. Nöbete sebep olabilen durumlar hücre zarı ve metabolizması için gerekli maddelerdeki yetersizlikler, hücre içindeki dengenin değişmesi, hücre içi toksisite gibi anormal biyokimyasal değişiklikler ya da üremi, porfiri gibi metabolizmayla ilgili enzim defektleri olabilir^{3,14}. Hastalığın etiyolojisini belirlemek uygulanacak tedavi ve nöbetlerin önlenmesi açısından önemlidir¹⁴.

E-İmmün Etiyoloji

İmmün etiyoloji, epileptik nöbetlerin MSS'deki inflamasyon yanıtıyla ilişkili immün hastalıklardan köken aldığı düşünülen etiyolojik alt sınıfı tanımlar. Nöbet esnasında ve sonrasında inflamatuvar moleküllerin aktivitesinin değiştiği bilinmekte ve nöbet oluşumunun temelinde bu mekanizmaların yattığı düşünülmektedir. Özellikle son yıllarda nöbetlerle ilişkili bazı ensefalit tiplerinde bulunan otoantikorlar bu alt grubu güçlendirmektedir. Bunların arasında limbik ensefalit, anti-NMDA reseptörü ensefaliti

ve anti-lösin açısından zengin glioma-aktif protein 1 (anti-LGI1) ensefaliti türleri vardır. Etiyolojinin immün olarak tanımlanması nöbetleri önlemede hastalara uygulanabilecek immünoterapi gibi diğer tedavi yöntemlerinin göz önüne alınması açısından önem taşımaktadır^{14,24,33}.

F-Bilinmeyen Etiyoloji

Etiyolojisi aydınlatılamamış epilepsi grubunu ifade eder. En yaygın nörolojik hastalıklardan biri olarak hastaların dörtte üçünde epilepsiye neden olan sebepler hala bilinmemektedir³⁴. Hastalar klinik bulgular doğrultusunda nöbet tipine göre sınıflandırılır ancak diğer etiyolojik sınıflandırma kategorilerine dahil edilemez. Her geçen gün artan bilgiler ışığında varolan nörogörüntüleme tekniklerinin ve moleküler analiz yöntemlerinin gelişmesi, tıbbi kaynaklara ulaşımın artması ile bilinmeyen epilepsilerin de ortaya atılabilecek yeni veya olağan kategorilere dahil edileceği düşünülmektedir^{14,24}.

2.1.5. Epilepsi Tanısı

Epilepsi tanısı, hastalığın prognozunu tayini ve optimal tedavi yönteminin oluşturulması açısından kritiktir. Birincil olarak epizodik semptomun epileptik aktivite olup olmadığının değerlendirilmesi gerekir. İkincil yaklaşım risk etmenlerinin ve sebeplerinin saptanması şeklinde olmalıdır. Üçüncü olarak da olası hastalık tedavisine ilaveten antikonvülzan tedavinin gerekliliği kararının verilmesidir. Epilepsi öyküsü ya da nöbet hikayesi bilinen hastalarda ise tanıya dair yaklaşım allta yatan etiyolojinin saptanması ve hastanın süregelen tedavisinin yeterli olup olmadığını belirlenmesi şeklindedir.

Hasta öyküsünün dinlenmesini takiben tam bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Nöbetlerin metabolik altyapısı olup olmadığı bir takım rutin testler (kan, idrar vs.) ile kontrol edilir. Enfeksiyöz olabileceği düşünülen durumlarda lomber ponksiyon yapılabilir. Epileptik aktiviteler nöbet sırasında ya da normal durumda provoke edilmek kaydıyla EEG ile monitörize edilir. Bazı epilepsi sendromları ve hasta yaşına, nöbet tipine göre spesifik olarak tanımlanmış elektriksel aktivite paternleri (jeneralize diken dalga aktivitesi gibi) mevcuttur ve tanı koymayı kolaylaştırır. Ancak subkortikal odaklarda görülebileceği gibi her zaman anormal EEG paterniyle karşılaşmak mümkün olmayabilir. EEG monitörizasyonu tanıya destek niteliğinde bir araçtır ve tüm hastalarda kesin tanıyı koyamaz. Epileptiform aktivitenin tümör vb. lezyonlar ya da

yapısal anomali varlığı doğrultusunda gelişip gelişmediğini saptamak MR görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT, Pozitron emisyon tomografisi (PET), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)) gibi beyin görüntüleme tekniklerinden yararlanılır^{35,36}.

2.1.6. Epilepsi Tedavisi

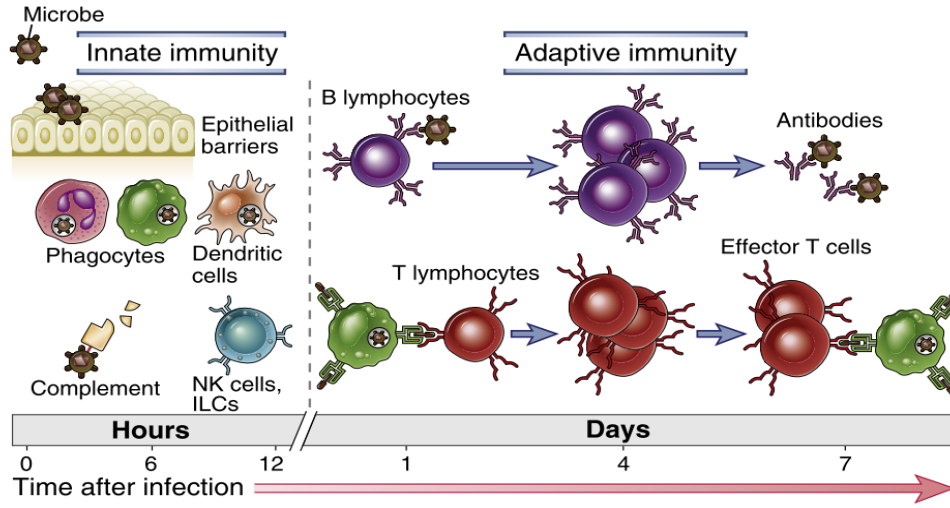
Epilepsi tedavisi bireyler arası değişkenlik göstermekle birlikte iyon kanalları, GABAerjik transdüksiyon, nörotransmitter modülasyonu, presinaptik vezikül sekresyonu üzerinden nörolojik modülasyonu hedef alır. Antiepileptik ajanlar hastalığı tamamen ortadan kaldıracak nitelikte değildir ve çoğunlukla nöbetleri önleyici (antikonvülsan) şekilde çalışır. Bununla birlikte hala hastaların %30'undan fazlasında nöbet oluşumunun önüne geçilememekte ve ilaç direnci görülmektedir. Antikonvülsan nitelikteki ilaçların hastalık başlangıcından itibaren devamlı kullanılması gerekliliği hastalarda ilaç toksisitesine neden olabilmektedir.

Epilepsi tedavisinde birinci nesil ilaçlar olan valproik asit ve etosuksimid (absans nöbetleri için efektif), fenobarbiton, karbamazepin, primidon vb. ilaçları yan etkilerin azaltıldığı levetirasetam, okskarbazepin, gabapentin, lakozamid, topiramet gibi ikinci nesil ve perampanel, brivarasetam ve retigabin gibi üçüncü nesil ilaçlar izlemiştir³⁷⁻³⁹. İlaçların yanı sıra cerrahi müdahale, ketojenik diyetler, immünoterapi ve giyilebilen elektronik stimülasyon cihazı gibi alternatif tedavi yöntemleri mevcuttur^{37,40}. Son yıllarda özellikle ilaca dirençli epilepsilerde ve ensefalit türevlerinde immün mekanizmaların etkisi üzerine immünoterapik ajanlara yönelim artmıştır. TNF-a inhibisyonu ile nöbete karşı koruyucu ve CD4⁺ T hücreleriyle ilişkili mikroglia aktivasyonunu önleyen minosiklin bu ajanlardan biridir³⁸.

2.1.7. İmmün Sistem Elemanları

2.1.7.1. İmmün Sisteme Genel Bakış

Vücut homeostazisini tehdit eden, kendinden olmayan her türlü protein, patojen ve organizmaya karşı oluşturulan koordine, hücresel ve moleküler yanıt mekanizması immünite olarak adlandırılır. İmmün sistemin iki ana bileşeni öncü savunma sistemini oluşturan doğal bağışıklık ve onu takiben daha etkili ve güçlendirilmiş bir savunma sunan adaptif bağışıklıktır. Bu iki yanıt birbirini tamamlayıcı şekilde, bütünsel ve birbiriyle iletişim halinde çalışır⁴¹.



Şekil 2.5. Doğal ve edinsel immünite elemanları⁴¹.

A-Doğal İmmünite

Doğal immün sistem elemanları epitel bariyerler, makrofaj ve nötrofil gibi fagositoz yeteneğine sahip hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreler, dendritik hücreler ve bunları tamamlayıcı şekilde destekleyen kompleman sistemi ve mediyatörlerinden oluşurken karakteri itibariyle patojenleri spesifik olarak ayırmaktan çok çabuk yanıt oluşturulmasını sağlar. İlk savunma mekanizmasıdır ve yabancı maddelere maruz kalmadan önce de dolaşım sistemimizde enfeksiyon ajanlarıyla karşılaşmaya hazır halde bulunur. İlk 0-12 saatte güçlenerek tam kapasitesine ulaşır⁴¹.

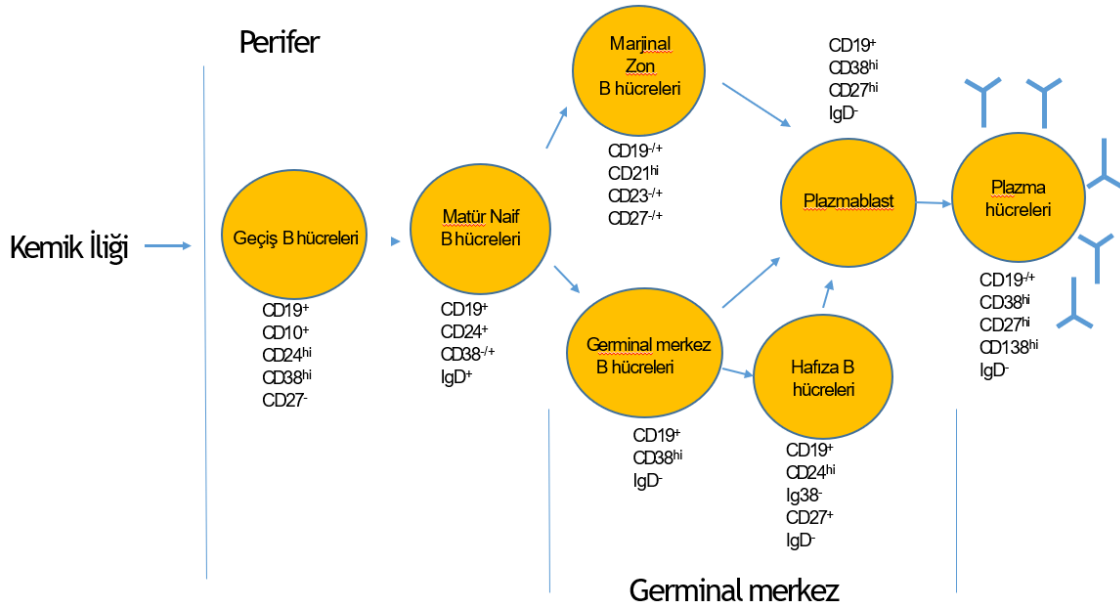
B-Edinsel İmmünite

Edinsel bağışıklık yanıtı patojenik ajanlara maruziyet sonrası gelişmesi sebebiyle kazanılmış/adaptif immünite olarak da adlandırılır. İlk 12 saatte savunmasını yapan doğal bağışıklık sistemi edinsel bağışıklık sistemi elemanlarını uyararak daha uzun süreli güçlü bir savunma hattı oluşturulmasını sağlar. Sürekli patojenik ajana maruz kalan savunma hücreleri ajanlara spesifik adaptasyon geçirir, güçlenir ve proliferer olur. Doğal immünitenin aksine spesifik epitop ve determinantları tanır ve onlara özel cevap geliştirir. Ayrıca aynı patojenleri bir sonraki karşılaşmada daha hızlı cevap oluşturmak üzere hafıza hücrelerine kaydeder⁴¹.

Edinsel cevap, humoral ve hücre-aracılı olmak üzere iki ana mekanizma üzerinden oluşturulur. Bu mekanizmalara B ve T lenfositler, antijen sunucu hücreler (APC) ve efektör hücreler eşlik eder⁴¹.

2.1.7.2. B Hücrelerinin Rolü

B hücreleri antikor üretme yeteneğine sahip tek immün sistem elemanlarıdır. Ekstraselüler mikrop ve toksinlerini tanıyarak nötralize edilmelerini sağlar ve kompleman sistemini aktive ederler. Erken matürasyonlarını kemik iliğinde tamamlayıp lenfoid organlara göçerek burada antijenlerle karşılaşınca aktive olurlar. Matürasyon evresine kadar ve matürasyon süresince başkalaşacakları spesifik hücre alt gruplarına göre farklı zamanlarda farklı yüzey belirteçleri (cluster of differentiation (CD), farklılaşma kümesi) eksprese ederler (Şekil 2.6). Henüz olgunlaşmamış Naif B hücreleri yüzeylerinde eksprese etmeye başladıkları antijen-spesifik reseptörler olan immünoglobulin (Ig) ailesi üyelerinden IgD ve IgM izotopları ile antijenleri tanır. Antijen ile karşılaşılınca yardımcı T hücre stimülasyonu ile birlikte B lenfositleri klonlar halinde çoğalmaya başlar. Böylece aktif faza geçen hücreler ya antikor salgılayan plazma hücrelerine ya da hafıza hücrelerine evrimleşirler. Hafıza hücrelerine dönüşen B hücreleri izotip dönüşümü yeteneği kazanarak IgM ve IgD dışında diğer Ig ailesi izotoplarını (A, G, E) eksprese edebilir hale gelir^{41,42}.



Şekil 2.6: B hücre alt tipleri ve yüzey belirteç tipleri

2.1.7.3. T Hücrelerinin Rolü

Antikor affinitesi yüksek ve geniş bir antijen tanıma rezervuarına sahip T hücreleri, fagositik cep içerisine alınmış mikropları, virüs veya bakteri gibi hücre içi ajanları tanır. Bunun için farklı fonksiyonlarına göre özelleşmiş T hücre tipleri bulunur. Bunlar; salgıladıkları sitokinlerle diğer hücreleri uyaran yardımcı T hücreler, yabancı

antijenleri elimine eden sitotoksik T hücreler, immün yanıtın baskılanmasını düzenleyen regülatör T hücreler ve doğal immünite elemanı NK hücrelerinin T hücresi özellikleriyle birleştiği NKT hücreleridir.

T hücre aracılı bağışıklık yanıtında patojenik antijenlerin tanınması, patojenlerin fagosite edilip peptid haline getirilen parçalarının Antijen Sunucu hücreler (APC) tarafından membran yüzeyine çıkarılması ve T hücrelerine sunulması ile sağlanmaktadır. T hücreleri de APC'ler üzerindeki bu Majör Histokompatibilite Kompleks (MHC) olarak adlandırılan epitoplara tanıyıp onlara bağlanarak efektör mekanizmaları harekete geçirir. En çok bulunan APC hücreleri dendritik hücreler olmakla birlikte B hücreleri, mikrogliya ve makrofajlar da aynı özelliğe sahiptir. $CD4^+$ ve $CD8^+$ gibi T hücresi alt tipleri bu hücre grupları tarafından aktive edilir ve farklılaşma sonrasında bu efektör T hücreleri spesifik sitokinleri salgılama özelliği kazanır⁴¹⁻⁴³. Farklı bir T hücresi tipi olan regülatör T hücreleri ($CD4^+CD25^+$) ise otoimmüniteyi önleyici bir bariyer olarak görev yapar⁴⁴.

2.2. Epilepsi ve İmmünite

Epilepsiyle immünite arasında kurulan ilk bağıntılar ilaca dirençli bazı epilepsilerde steroid ve anti-inflamatuvar ajanların nöbet tablosunu iyileştirmesiyle kurulmuş ve febril nöbetlerdeki inflamatuvar yolların aktivasyonu bu hipotez güçlenmiştir⁴⁴.

MSS, lenfatik sistem müdahaleleri ve periferden gelebilecek herhangi bir tehditten kan-beyin bariyeri KBB ile izole edilmiş olsa da beyni hedef alan sistemik ya da enfeksiyöz hastalıklar ya da akut travmalar sebebiyle lokal olarak doğal ve adaptif immün yanıt geliştirebilmektedir. Ayrıca nöbetler de dahil bu tür travmalar KBB'nin zarar görmesine ve periferel hücre ve moleküllerin MSS'ye sızmasına neden olabilmektedir^{44,45}. KBB'nin de kritik rol oynadığı MSS'de meydana gelen inflamatuvar süreçler astrosit, mikrogliya gibi glial hücrelerce yönetilir ve sitokin, kemokin gibi mediyatörlerle düzenlenir^{44,46}. Bu süreçte başlıca inflamatuvar moleküllere sahip interlökin (IL), interferon (IFN), tümör nekroz faktörü (TNF), transformasyon büyüme faktörü (TGF) aileleri ve nükleer faktör kappa B (NF-kB) gibi transkripsiyon faktörleri etkin rol oynar⁴⁴.

İlk defa Rasmussen ensefalitli hastalarda beyinde aktif inflamasyona rastlanılmıştır^{47,48}. Yapılan deneysel hayvan çalışmaları ve epilepsili hastaların

beyninden elde edilen veriler astrosit, mikrogliya, kan-beyin bariyeri endotel hücreleri ve periferik bağışıklık hücrelerince düzenlenen inflamatuvar süreçlerin faal durumda olduğunu göstermiştir^{22,45}. Nöbetlerin sitokin ve kemokin seviyelerinde değişimlere neden olması, sık nöbet geçiren hastalarda inflamasyonun kronikleşmesine katkı sağlayarak nöbet oluşumunu tetikleyebilmektedir. Araştırmalar epileptik odak ve çevresinde proinflamatuvar moleküller olan TNF- α , IL-1 β , ve IL-6 gibi sitokinlerin ekspresyonunda artış olduğu^{49,50} ve bu moleküllerin reseptörleri ve ilişkili oldukları (GABA, glutamat gibi) nörotransmitterlerdeki modülasyonunun prokonvülsan etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır⁵¹. Sitokin upregülasyonunu takiben immün sistemin kompleman hücreleri ve prostaglandin gibi siklooksijenaz-2 (COX-2) bağımlı yollar aktiflenmektedir. Nöronal hücrelerde sentezlenen kemokinler ise nöbetten sonraki evrelerde ortaya çıkmaktadır. İmmün sistem için önemli olan endotel hücrelerde nöbete bağlı gelişen uyarımlar ise IL-1 β ve reseptörleriyle birlikte hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM), P-selektin gibi adezyon moleküllerini tetikleyerek inflamasyonu desteklemektedir. Vasküler inflamasyon periferdeki lenfositlerin KBB'ye filtrasyonunu da yönlendirebilir. Ayrıca febril nöbetlerin hipokampüsten IL-1 β salınımını artırdığı bilinmektedir.⁴⁴ Lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan sıçan beyinlerinde ise kronik stresin hipokampüste hipereksitasyona ve glutamat reseptörü birimlerinde değişimlere neden olduğu görülmüştür⁵². Deneysel epilepsi fare modeliyle yapılan çalışmada indüklenen nöbet sonrası hipokampus ve kortekste IL-6, IL-1 β , ICAM-1, TNF- α ve supresör sitokin sinyali-3 (SOCS3) moleküllerinin mRNA düzeylerinin arttığı bulunmuştur⁵³.

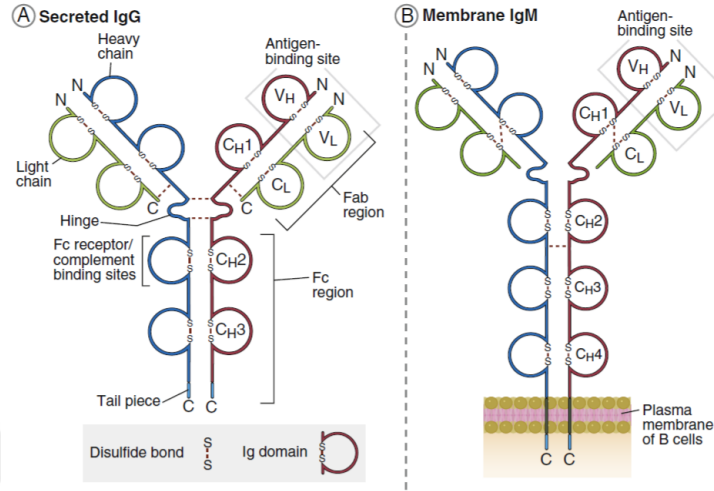
Epilepside adaptif immünitinin rolü üzerine yapılan eski bir çalışmada T hücre alt tiplerinde artış, NK hücrelerinde azalma, makrofaj ve B hücrelerinde ise belirgin değişiklik bulunmadığı bildirilmiştir⁵⁴.

2.3. Epilepsi ve Otoimmünite

2.3.1. Antikor Yapısı, Otoantikorlar ve Otoimmünite

Antikorlar simetrik birbirine eş iki hafif ve iki ağır zincirden oluşan Y şeklinde glikoprotein yapıda moleküllerdir. Her iki tip zincirde de antijen tanıma fonksiyonunu üstlenen amino terminali (V) ve sabit yapıyı oluşturan karboksil uçları (C) bulunur. Tekrarlayan Ig domenleri ile immünoglobulin adını da alan antikorlar çeşitleri arasında yapısal olarak benzer ancak antijen tanıma bölgeleri bakımından farklılık

göstermeleriyle çok sayıda farklı antijeni tanıyabilme kapasitesine sahiptir. Ağır zincirindeki polipeptide göre insanda 5 tip Ig (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD) izotipi bulunur⁵⁵.



Şekil 2.7: Antikor yapısı⁴¹.

Otoimmünite, vücudun kendi hücrelerine karşı oluşturduğu kontrolsüz bağışıklık yanıtıdır. Genetik yatkınlık ya da enfeksiyon temelli self-tolerans mekanizmasında oluşan bozukluklar sebebiyle otoreaktif lenfositlerin proliferasyon olarak efektör faza geçmeleriyle meydana gelir. Bu self reaktif lenfositler otoantikor olarak adlandırılır. Şimdiye kadar elde edilen veriler self tolerans mekanizmasının düzenlenmesinde önemli olan regülatör T ve B hücrelerdeki değişimlerin otoantikor oluşumuna neden olarak epilepsi patogeneğinde kronik inflamasyonda rol oynayabileceğini göstermektedir^{55,56}.

2.3.2. Epilepsi ve Otoimmün Hastalıklar

Son yıllarda nöbetlerle karakterize otoimmün hastalıklarda artan sayıda çeşitli antikorların tespit edilmesi etiyojisi bilinmeyen kriptojenik epilepsilerin patogeneğinde bu otoantikorların rol oynayabileceği düşüncesini kaçınılmaz kılmıştır. Farklı ensefalit formları (limbik ensefalit, Hashimoto ensefalopatisi), sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi sistemik ve nörolojik hastalıklara sahip bireylerin serum ve beyin-omurilik sıvısında antikorlar saptanmıştır^{57,58}.

Otoantikorların eşlik ettiği limbik ensefalitlerde nöbetlerin sebebi antikor yanıtına bağlanmakta ve şimdiye kadar hücre içine spesifik; anti-nöronal nükleer antikor (ANNA-1), GAD65, Ma1 ve Ma2 antikorları, hücre yüzeyine spesifik; VGKC

kompleksi antikorları (kontaklin-ilişkili protein 2 (CASPR2) ve Lgi1, NMDAR, AMPA, GABA-B ve metabotropik glutamat reseptör 5 (GluR5) antikorları tanımlanmıştır⁵⁹⁻⁶¹.

İntravenöz immünglobulin (IVIG), intravenöz (IV) steroidler, IVIG veya IV steroidlerin bir kombinasyonu, siklofosfamid ve plazmaferez gibi VGKC kompleksi, GAD65, Ma2 ve NMDA antikorları görülen hastaların %81 kadarında nöbet sıklığını azalttığı görülmüştür. Erken tedavi uygulananların ise tedaviye daha iyi cevap verdiği bildirilmiştir⁵⁹.

2.4. Otoimmün Epilepside Rol Oynayan Antikorlar

2.4.1. GAD65 Antikoru

Nöronal hücre içi antikordardan olan GAD, GABAerjik nöronlarda bulunan ve pankreatik beta hücrelerde sentezlenen GABA'nın başlıca inhibitörü olarak MSS'de rol alır. Hücre kültürü çalışmalarında antikoru içeren hasta serumu ile inkübe edilen hipokampal nöronlarda GABA aktivitesinin azaldığı görülmüştür. İlk olarak Tip 1 Diyabet'le ilişkisi tanımlanmıştır. Paraneoplastik olmayan limbik ensefalit, serebellar ataksi, ilerleyici rijidite ve kas spazmları ile karakterize Stiff Person sendromu (SPS), palatal miyokloni, beyin sapı disfonksiyonu, otoimmün poliglandüler sendrom ve epilepsi hastalarında da rastlanmaktadır^{57-59,62}. Çalışmalarda özellikle kronik ya da yeni başlangıçlı temporal lob epilepsisi nöbetleriyle ilişkili olduğu görülmektedir⁵⁹. IVIG tedavisinin sadece bazı GAD65 antikor pozitif hastalarda etkili olduğu görülmüştür⁵⁷.

2.4.2. NMDAR Antikoru

Ensefalit ve over teratomları olan hastalarda bulunmuştur. Limbik ensefalitlerde olguların %80'e yakınının NMDA reseptörüne karşı geliştiği bildirilmiştir. Otoantikorlar, sinaptik transmisyon için önemli olan iyonotropik glutamat reseptörü NMDA molekülünün iki farklı alt tipine karşı gelişmektedir. Kanıtlar daha çok temporal lobla bağlantılı olduğu yönündedir^{58,59}.

2.4.3. AMPA Antikoru

İyonotropik glutamat reseptörü olan AMPA'nın GluR1/GluR2 alt birimlerine karşı gelişen antikorların nöbetlerle ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte daha az sayıda ensefalit hastalarında görülmektedir^{58,59}. Öğrenme, bellek fonksiyonları için önemli olması açısından hızlı nörosinaptik eksitasyonda rol oynar⁶³.

2.4.4. Glisin Reseptörü Antikoru

Glisin reseptörleri, beyin sapı ve spinal korddaki nörotransmisyon için önemli inhibitör mekanizmalardan biridir ve iyonotropik reseptörler grubunda yer alır. Alfa 1,2,3,4 ve beta alt ünitelerinden oluşan heteromerik bir yapı görülmekle birlikte antijenik alt ünitesi GlyR α 1 olarak bildirilmiştir. Hücre membranındaki Cl⁻ iyonu transportunu düzenler^{64,65}. Yapılan son çalışmalarda inhibitör fonksiyonu dışında embriyonik nöral hücrelerde eksitator fonksiyonu olduğu da ileri sürülmüştür⁶⁶. Disfonksiyonu sonucu görülen tablolar irkilme refleksi, spazmlar, hipertoni ve rijidite ile ilişkilidir^{64,67}. İlk olarak PERM'li hastalarda GlyR'ye karşı antikor bulunmasıyla birlikte Stiff-person Sendromu, epileptik nöbetlerle karakterize ensefalitler, serebellar ataksi, motor fonksiyon bozuklukları, demiyelinizasyon ve kognitif disfonksiyon görülen olgularda da bu antikora rastlanmıştır^{47,65,67,68}. Standart tedavilerin immünoterapiyle desteklenmesinin hastalık seyrini olumlu yönde etkilediği görülmüştür⁴⁷.

2.4.5. CASPR2 Antikoru

Voltaj-kapılı potasyum kanalı proteinlerinden olan CASPR2'ye karşı gelişen antikor yanıtı ilk olarak periferik sinirlerdeki hipereksitabileteyle karakterize nöromiyotoni ve Morvan sendromu vakalarında saptanmıştır⁵⁹.

2.4.6. GABA_B Antikoru

Limbik fonksiyon bozukluğu bulguları ve refrakter temporal lob nöbetleri olan hastalarda saptanmış ve immünoterapiye iyi yanıt verdikleri gözlenmiştir⁵⁸.

2.4.7. mGluR5 Antikoru

mGluR5, G-protein aracılı ikincil habercilerin aktivasyonunu düzenleyen metabotropik bir glutamat reseptörüdür. Oafelia sendromu olarak bilinen otoimmün ensefalit ve Hodgkin lenfomalı 2 hastada saptanmıştır⁵⁹.

2.4.8. Ma (Ma1 ve Ma2) Antikorları

Apoptotik hücre ölüm ve RNA transkripsiyonu mekanizmalarında fonksiyonu olduğu düşünülen Ma antikorları beyin sapı ensefalitli hastalarda saptanmıştır. Limbik ensefalit ve nöbetlerin bu antikora bağlı geliştiği yapılan çalışmalarla desteklenmiştir⁵⁹.

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızın amacı, patofizyolojisi henüz bilinmeyen Kriptojenik Fokal Epilepside, tanısal belirteç olarak önemli olabileceği öngörülen ve/veya hastalıkta patojenik bir rolü olabileceği düşünölen GlyR'ye karşı gelişen antikor bulunduran periferik kan hücrelerinin (T, NK hücresi, T hücresi alt grupları ile B hücre ve alt grupları) immünfenotiplendirilmesidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem Bilgileri

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Epilepsi Polikliniği'nden takipli, epilepsi etkinlik sınıflaması tablosu (İLAE) kriterlerini sağlayan 22 Kriptojenik Fokal Epilepsi hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 25 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hasta grubu kendi içerisinde Glisin reseptörü (GlyR) antikoru pozitif ve GlyR antikoru negatif olgular olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Epilepsi hastalığına herhangi bir yaşta rastlanabildiğinden hasta ve sağlıklı grubu için 18 yaş ve üstü bireyler seçilmiştir.

Bu çalışma için "İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun" 2012/153937 protokol numaralı "Epilepsi hastalarında otoimmünite ile ilişkili alt tiplerin araştırılması" başlıklı etik kurul onayı alınmış, yine aynı kurum tarafından 2018/301629 numaralı etik kurul kararı ile onaylanmış çalışma grubu ayrıca yine "Epilepsi ile ilişkili Glisin Reseptör Antikorlarının Fizyopatolojik Mekanizmalarının İncelenmesi" başlıklı 2019/103 dosya numaralı etik kurul onayı almış hasta örnekleri kullanılmıştır.

3.1.1. İşleme Kriterleri

Çalışmamızda Kriptojenik Fokal Epilepsi grubu gönüllülerinin araştırmaya dahil edilebilmesi için; 18 yaşını doldurmuş olması, gönüllülük esasını kabul etmesi, klinik ve EEG bulgularıyla İLAE epilepsi sınıflandırma kriterlerine uygun olması koşulları dikkate alınmıştır.

Sağlıklı gönüllülerin araştırmaya dahil edilebilmesi için; 18 yaşını doldurmuş olması, gönüllülük esasını kabul etmesi, 3 ay içerisinde enfeksiyöz hastalık geçirmemiş olması, otoimmün ve nörolojik bir hastalığı olmaması koşulları dikkate alınmıştır.

3.1.2. Dışlama Kriterleri

Epilepsi grubu gönüllülerinde 18 yaşının altında ve İLAE epilepsi sınıflandırma kriterlerine uymayan gönüllüler araştırmaya dahil edilmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde ise 18 yaşının altında kalan bireyler ile otoimmün ve/veya nörolojik başka bir hastalığa sahip olan bireyler araştırmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışma Materyali

Örneklerin toplanması İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda, örnekler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar ise İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar DETAE'de uygulanmıştır. Araştırmanın sorumluluğunu üstlenen bölüm olan Aziz Sancar DETAE Sinirbilim Anabilim Dalı'nda derin dondurucu, +4°C buzdolabı, hassas terazi, santrifüj, vorteks, pipet takımı, otoklav, çeker ocak, sıcak su banyosu, hücre kültürü inkübatörü, spektrofotometre ve distile su cihazı bulunmaktadır. Bağışıklık sistemi hücre alt tiplerinin analizlerinin gerçekleştirileceği akım sitometre cihazı kullanımı ise Aziz Sancar DETAE, İmmünoloji AD'de yapıldı.

3.3. Kullanılan Yöntemler

3.3.1. Hastaların Serum Örneklerinde GlyR Antikoru Varlığının Belirlenmesi

Glisin reseptörü transfekte edilmiş hücre hatlarında, immünohistokimyasal analizler ile serumda özgül otoantikor belirlendi. Glisin reseptörü alfa1-alfa3 ile transfekte edilmiş insan embriyonik böbrek (HEK) 293 hücrelerinin kullanıldığı immünositokimyasal yöntem ile, hasta serumlarındaki otoantikorlar canlı hücre boyaması kullanılarak test edildi. Otoantikorların endojen glisin reseptörü alt birimlerine bağlanmasını test edebilmek için ise ticari nöron hücre soylarının in vitro koşullarda kültürleri yapıldı. Farklılaşan hücrelerin erken aşamalarında immünositokimyasal boyamalar ile GlyR ekspresyonunun gösterilmesi sağlandı. İmmünohistokimyasal boyamalar ticari yetişkin sıçan beyin kesitleri üzerinde yapıldı. Proteini doğal konfigürasyonunda korumak ve optimum boyanma paternini saptayabilmek için nöron hücre soyu yanında dokular da kullanıldı.

3.3.2. Gradyan Yöntemi ile Periferik Kan Mononükleer Hücrelerin İzole Edilmesi

Periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH) “gradyan yöntemi” kullanılarak izole edildi. Bu amaçla EDTA içeren tüplere alınan donör kanları (20 ml), aynı hacimde fosfatla tamponlanmış tuz çözeltisi olan PBS (phosphate buffered saline) ile dilüe edildi. Oluşturulan kan ve PBS karışımı, karışımın 3'te 1'i oranında hücre ayırımı için kullanılan Ficoll (Lympho-paque) içeren medyumun üstüne serolojik pipet yardımıyla yavaşça eklendi. Falconlar 3000 rpm'de 20 dakika 20°C'de fren ayarı 3 olacak şekilde santrifüj edildi. Elde edilen hücre gradyanında serumun hemen altında kalan mononükleer hücre tabakası serolojik pipet aracılığıyla toplanıp üzerine aynı hacimde PBS eklenerek 1800 rpm'de 10 dakika, 4°C'de santrifüje edildi. Santrifüj

sonrasında pelletin üstünde kalan süpernatant kısım uzaklaştırıldı. PBS ile yıkama işlemi ikinci kez tekrar edildi. İkinci yıkamanın ardından hücre pelleti 1 mL fetal sığır serumu (FBS, fetal bovine serum) içerisinde çözülerek hücreler Thoma lamında sayıldı. Ardından hücreler 1 cryo tüp içinde 1×10^6 hücre olacak şekilde 1 mL %10 DMSO (Dimetil sülfoksit) ve %90 FBS karışımı içerisinde dondurularak -80°C derin dondurucuda saklandı.

3.3.3. Hücrelerin Akım Sitometresi İçin Florokrom Antikorlar ile İşaretlenmesi:

Hasta ve sağlıklı donörlerden izole edilerek -80°C 'de saklanan periferik kan mononükleer hücreleri 37°C 'ye ayarlanmış su banyosunda çözündürüldü. Donmuş hücre süspansiyonunda bulunan DMSO toksik bir sıvı olduğundan hücreler hızlıca vitamin, amino asit ve inorganik tuz bakımından zengin olan medyum (RPMI 1640 ve FBS) ile buluşturuldu ve 1800 rpm'de $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üst sıvı uzaklaştırılarak hücreler 1 mL PBS içerisinde çözüldü. Hücrelerin bir kısmı Tripan mavisini ile boyanarak hücre sayıları tespit edildi. Periferik kan mononükleer hücrelerinde farklı hücre alt gruplarını incelemek amacıyla A, B ve C olmak üzere üç ayrı flow sitometri tüpü hazırlandı. Tüplerin içerisinde sırasıyla 5×10^5 , 2×10^6 ve 1×10^6 hücre olacak şekilde hücreler PBS (boyama tamponu olarak) ile karıştırılarak tüplerin içerisine eklendi. Hücreler üzerlerine "floresan işaretli monoklonal antikorlar" eklenerek 20 dakika oda sıcaklığında ve karanlık bir ortamda inkübasyona bırakıldı. A tüpünde anti-insan CD3-FITC, CD16/CD56-PE, CD45-PerCP, CD19-APC (BD Trucount tüp katalog: 340334; BD Trucount mix: 342446BD Multitest™) antikorları kullanılarak T, B ve NK hücrelerinin genel hücre dağılımları belirlendi. B tüpünde anti-insan CD19-APC, CD27-FITC, CD24-PerCP, CD38-Alexa Fluor 700, CD138-PE, IgD-APC/Cy7 (Biolegend) antikorları ile B hücrelerine spesifik hücre alt gruplarına bakıldı. C tüpünde ise anti-insan CD3-Alexa Fluor 700, CD4-PerCP, CD8a-PE/Dazzle, CD127-PE/Cy7 (Biolegend), CD25-APC (BD) antikorları ile T hücrelerine spesifik hücre alt grupları saptandı. Floresanla işaretlenmiş monoklonal antikor miktarları, firmaların kataloglarında önerildiği şekilde uygulanmıştır. İnkübasyon sonrasında hücreler PBS'le 1800 rpm'de $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 10 dakika santrifüj edilerek yıkama işlemi uygulandı. Ardından hücrelerin üst sıvısı uzaklaştırıldı ve duvara yapışan hücreler tüplere vurmak suretiyle kaldırıldı. Üzerlerine 150 µl PBS ve 150 µl %2 paraformaldehid içeren okuma tamponu eklendi. Hazırlanan hücrelerin 6 renkli akım sitometrisi (BD FACSAria II) cihazı ile

okuması yapıldı. Spesifik hücre gruplarının belirlenmesi ve ayrıştırılması için Cell Quest (BD) ve FlowJo7.6.5 programları ile veri analizleri yapıldı.

3.4. İstatistik

Hastaların ve sağlıklı kontrol olgularının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılmasında parametrik veriler için ANOVA testi kullanıldı ve hastalık alt grupları arasındaki ikili karşılaştırmalar Student t-testi veya Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Parametrik olmayan veriler ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Periferik kan hücrelerinin alt gruplarının belirlenmesinde ve verilerinin analizinde FlowJo ve Cell Quest (BD) analiz programları ile çalışıldı. Akım sitometrisi sonuçlarında ikiden fazla grup bulunan durumlarda ANOVA ve Tukey'in post-hoc testi ile, iki grup bulunan durumlarda ise Student t-testi ile karşılaştırma yapıldı.

Hasta ve sağlıklı kontrol olgularının yaşları, standart sapmayla beraber ortalama değer ve aralık ile birlikte ortanca değer olarak verildi. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon testi uygulandı.

İstatistiksel anlamlılık, p değerinin 0,05'ten küçük olması olarak tanımlandı ve analizleri SPSS 21.0 programı ile yapıldı. Grafikler için GraphPad Prism 5 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Demografik Veriler

Gruplara ait klinik ve demografik bilgiler Tablo 4.1’de belirtilmiştir.

Tablo 4.1: Klinik ve demografik veriler

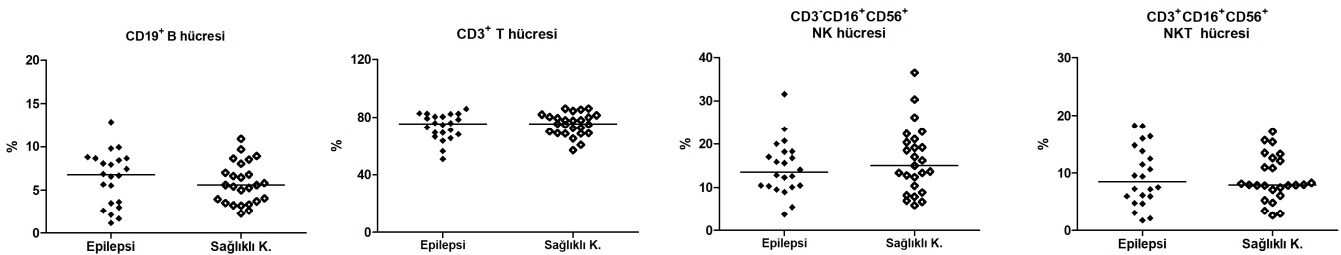
	<i>GlyR Antikoru Pozitif</i> (n=7)	<i>GlyR Antikoru Negatif</i> (n=15)	<i>Sağlıklı Kontrol</i> (n=25)
<i>Cinsiyet (K/E)</i>	3/4	8/7	13/12
<i>Yaş (yıl, SS)</i>	43,71±13,33	35±7,4	37,92±11,80

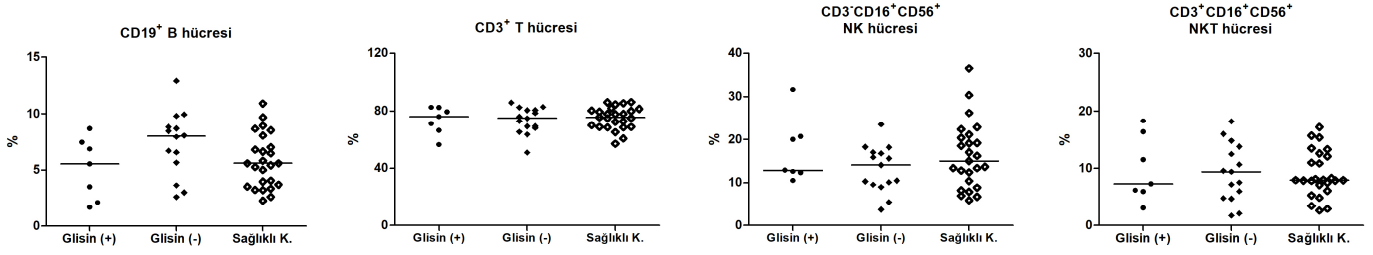
Çalışmamıza katılmayı kabul eden Kriptojenik Fokal Epilepsi hastalarından glisin reseptör antikoru pozitif, antikoru negatif ve sağlıklı bireylerin cinsiyet durumları ki-kare testi ile yaşları ise ANOVA testi ile karşılaştırıldı. GlyR antikoru pozitif 7 hastadan 5 tanesi MTS, 2 tanesi bilinmeyen Kriptojenik Fokal Epilepsi hastasıdır ve hastalık başlangıç yaşları $11,86 \pm 5,05$ olarak hesaplanmıştır. Hastaların 3/7’sinde tedaviye direnç görülmektedir ve 3/7’si cerrahi operasyon geçirmiştir. Hastaların hiçbirinde status öyküsü yoktur ve 7 hastanın da nöbet tipi kompleks parsiyel nöbet olarak belirlenmiştir. Epilepsi hastalarının tamamı antiepileptik ilaç tedavisi altındaydı (levetirasetam, karbamazepin, topiramet, lamotrijin ve okskarbazepin) ama başka bir ilaç kullanma öyküsü ve komorbid hastalık hikayesi yoktu.

4.2. Periferik Kan Mononükleer Hücre Fenotiplerinin Karşılaştırılması

4.2.1. Periferik Kan B, T ve Doğal Öldürücü Hücrelerin Dağılımı

Yedi glisin antikoru pozitif, 15 glisin antikoru negatif olmak üzere toplam 22 epilepsi hastası ve 25 sağlıklı bireyin periferik kan mononükleer hücre popülasyonları incelendiğinde $CD19^+$ B hücresi, $CD3^+$ T hücresi, $CD3^+CD16^+CD56^+$ doğal öldürücü (NK) hücresi ve $CD3^+CD16^+CD56^+$ NKT hücre popülasyon yüzdeleri arasında anlamlı

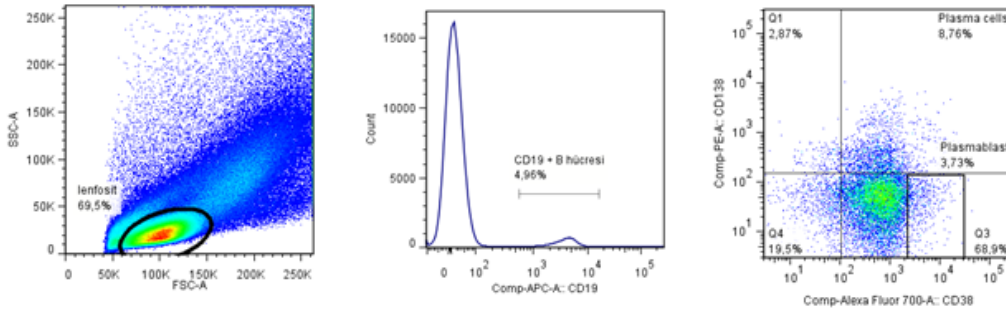




Şekil 4.1: PKMH hücreleri arasında T, B, NK ve NKT doğal öldürücü hücre popülasyonlarının genel dağılımı

4.2.2. Periferik Kan B Hücresi İmmünfenotiplerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı

Perifere ait B hücrelerinin araştırma grupları arasındaki dağılımı B hücre alt tiplerinin yüzeylerindeki belirteçlere (cluster of differentiation; farklılaşma kümesi; CD) göre immünfenotiplendirilmiş ve bunun için “temel kapılama stratejisi” kullanılmıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: B hücre tiplerinin gruplandırılması için kullanılan kapılama stratejisi

Akım sitometresi yönteminde hücrelerin önden saçılım (Forward Scatter-FSC) ve yandan saçılım (Side Scatter-SSC) parametreleri aracılığıyla konumları belirlenip Şekil 4.2’deki oryantasyonda lenfosit hücreleri tanımlanmıştır. CD19 yüzey belirteciye sahip B hücreleri CD3, CD14 ve CD56 yüzey belirteçleri bakımından negatiftir.

Spesifik B hücre alt tipleri, hücre membranı yüzeyinde eksprese edilen farklı tipte belirteçler kullanılarak ardışık kapılama metoduyla tanımlanmıştır. Hücre alt tipleri naif B hücresi, dönüşmüş ve dönüşmemiş (switched ve unswitched) hafıza B hücreleri, plazma hücresi, plazmablast hücresi ile düzenleyici B hücrelerinden oluşmaktadır. Bu hücre tiplerinin tanımlanması antikör üretimi ile antijen sunumunda fonksiyonu olan B hücreleri alt tiplerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi amaçlandı. İncelemesi yapılan spesifik B hücre tipleri ve eksprese ettikleri yüzey belirteçleri aşağıdaki şekildedir:

Naif B Hücresi: $CD19^+IgD^+CD27^-$

İmmatür B Hücresi: $CD19^+IgD^-CD27^-$

Dönüşmemiş Hafıza B Hücresi (Unswitched): $CD19^+IgD^+CD27^+$

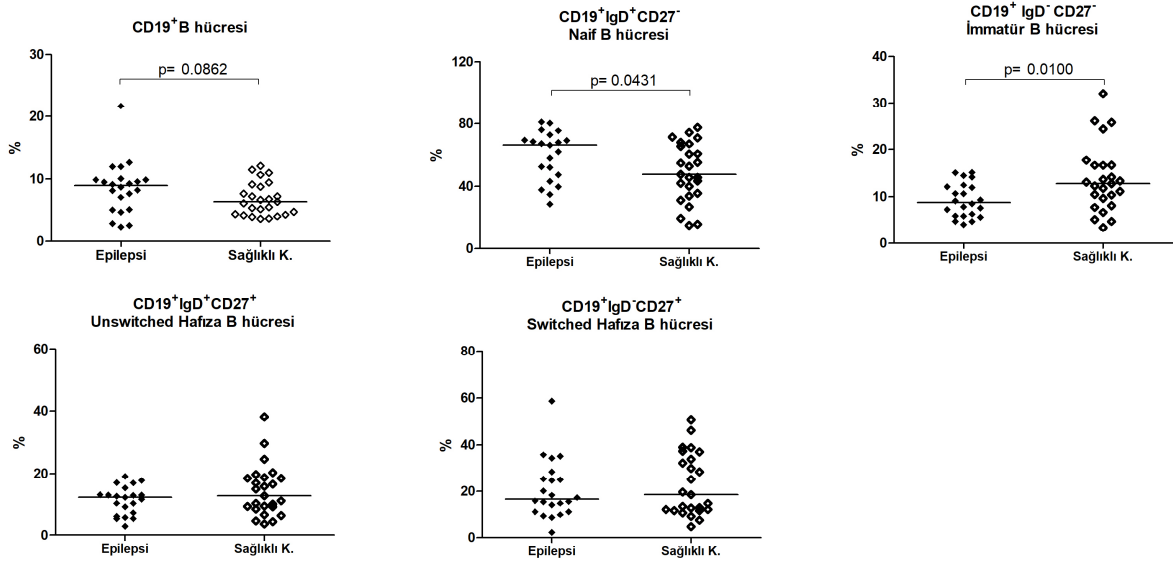
Dönüşmüş Hafıza B Hücresi (Switched): $CD19^+IgD^-CD27^+$

Plazma Hücresi: $CD19^+CD38^+CD138^+$

Plazmablast: $CD19^+CD38^{++}CD138^-$

Düzenleyici B Hücresi: $CD19^+CD24^{++}CD38^{++}$

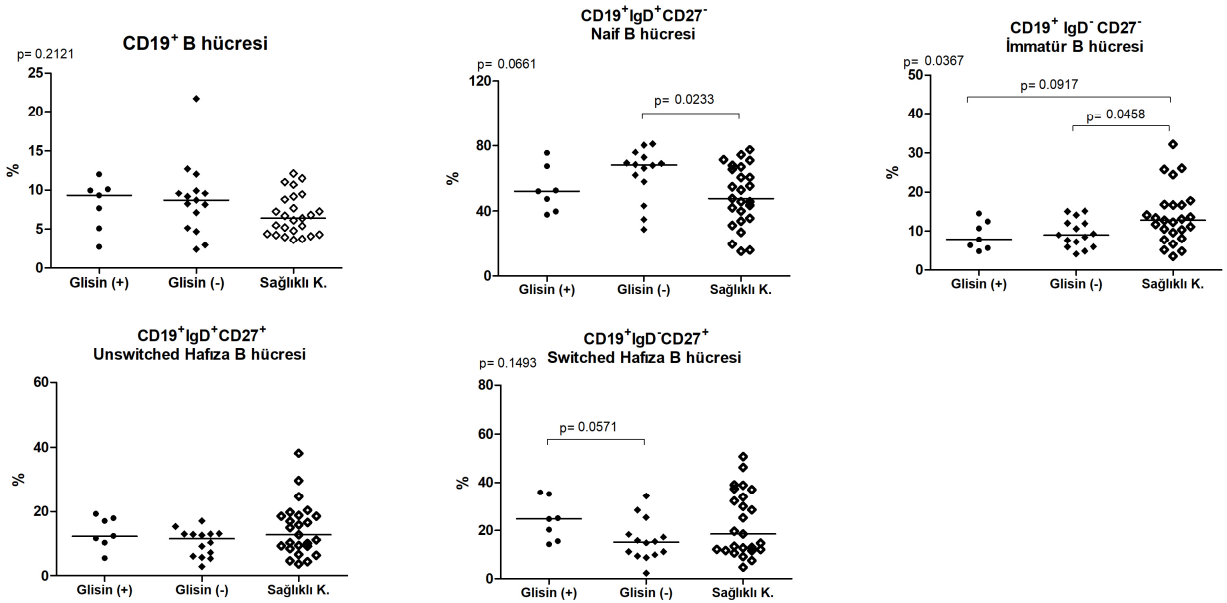
B hücre alt popülasyonlarına bakıldığında epilepsi hasta grubunda sağlıklı bireylere oranla anlamlı olmasa da bir artış olduğu görülmüştür ($p=0.0862$). Antijenle karşılaşmamış naif B hücrelerinde ($CD19^+IgD^+CD27^-$) epilepsi grubunda sağlıklı donörlerle kıyaslandığında anlamlı bir artma ($p=0,431$) görülmekle birlikte immatür B hücrelerinde ($CD19^+IgD^-CD27^-$) sağlıklı donörlerde hastalara oranla anlamlı bir azalma olduğu belirlenmektedir ($p=0,0100$). Hafıza B hücrelerinde ise iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Periferik mononükleer B hücresi alt tiplerinin epilepsi hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı

B hücre popülasyonunun antikör pozitif ve negatif olgular arasında B hücre fenotiplerinin farklı olup olmadığı değerlendirilmiştir. Glisin antikoru pozitif, negatif ve sağlıklı kontrol olguları olarak 3 ayrı grupta incelendiğinde genel B hücresi dağılımında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0.2121$). Naif B hücreleri ($CD19^+IgD^+CD27^-$) açısından gruplar incelendiğinde ise glisin antikoru negatif

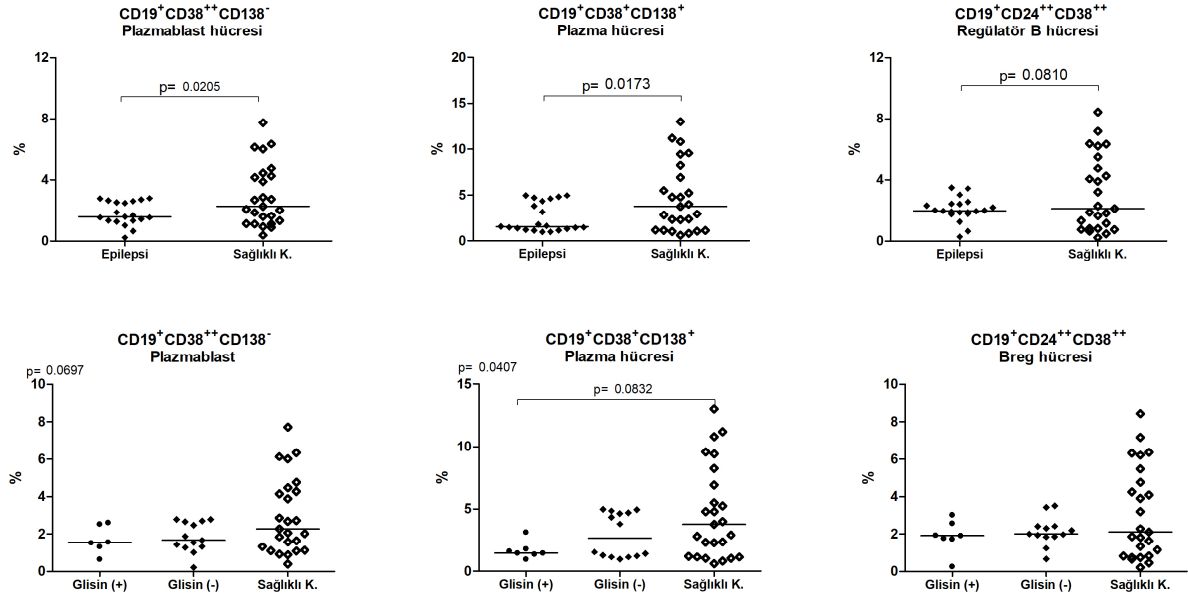
olgularda sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir artış ($p=0,0233$) bulunurken antikor pozitif olgularda görülen artış anlamlı bulunmamıştır. İmmatür B hücrelerinde ($CD19^+IgD^-CD27^-$) ise epilepsi hastalarında sağlıklı donörlere oranla bir azalma görülmektedir. Ancak bu hücrelerdeki azalma glisin antikor negatif olgularda anlamlı iken ($p=0,0458$) antikor pozitif olgularda anlamlılık seviyesine ulaşmamıştır ($p=0,0917$). Hafıza B hücrelerine bakıldığında dönüşmemiş (unswitched) hafıza hücreleri ($CD19^+IgD^+CD27^+$) gruplar arasında birbirine yakın seviyelerdedir. Dönüşmüş (switched) hafıza hücrelerinde ($CD19^+IgD^-CD27^+$) ise glisin antikor pozitif olgularda anlamlı olmamakla birlikte diğer gruplara oranla (glisin negatif olgulara kıyasla daha belirgin, $p=0,0571$) bir artış gözlenmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Periferik mononükleer B hücresi alt tiplerinin antikor pozitif ve negatif olgular ile sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı

Antikor sentezleyen hücre öncülü plazmablast hücreleri ($CD19^+CD38^+CD138^-$) incelendiğinde epilepsi grubunda sağlıklı bireylere göre bir azalma olduğu saptanmıştır ($p=0,0205$). Ancak epilepsi alt grubu olan glisin pozitif ve negatif olgular ayrı ayrı değerlendirildiğinde azalma miktarı anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır ($p=0,0697$). Antikor sentezinden sorumlu plazma hücrelerinin ($CD19^+CD38^+CD138^+$) ise epilepsi hastalarında belirgin şekilde azaldığı görülmektedir ($p=0,0173$). Yine antikor pozitif ve negatif olgular ayrı olarak değerlendirildiğinde antikor pozitif olgularda negatif olgulara oranla daha fazla azalma meydana geldiği ancak anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür.

($p=0.0832$). Regülatör B hücrelerinde ($CD19^+CD24^{++}CD38^{++}$) epilepsi olgularının tamamında gözlenen düşüklük anlamlı değilken üçlü karşılaştırmalarda belirgin bir değişiklik görülmemiştir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: Plazmablast, plazma hücresi ve regülatör B hücre alt tiplerinin antikor pozitif ve negatif olgular ile sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı

4.2.3. Periferik Kan T Hücre İmmünofenotiplerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı

Spesifik T hücre alt tipleri, hücre membranı yüzeyinde eksprese edilen farklı tipte belirteçler kullanılarak ardışık kapılama metoduyla tanımlanmıştır. Hücre alt tipleri $CD4^+$ yardımcı T hücresi, $CD8^+$ sitotoksik T hücresi, ve Treg denilen farklı fenotipte regülatör T hücre ($CD25$, $CD127$ belirteçlerini farklı oranlarda eksprese eden) tiplerinden meydana gelmektedir.

Yardımcı T Hücre: $CD3^+CD4^+$

Sitotoksik T Hücre: $CD3^+CD8^+$

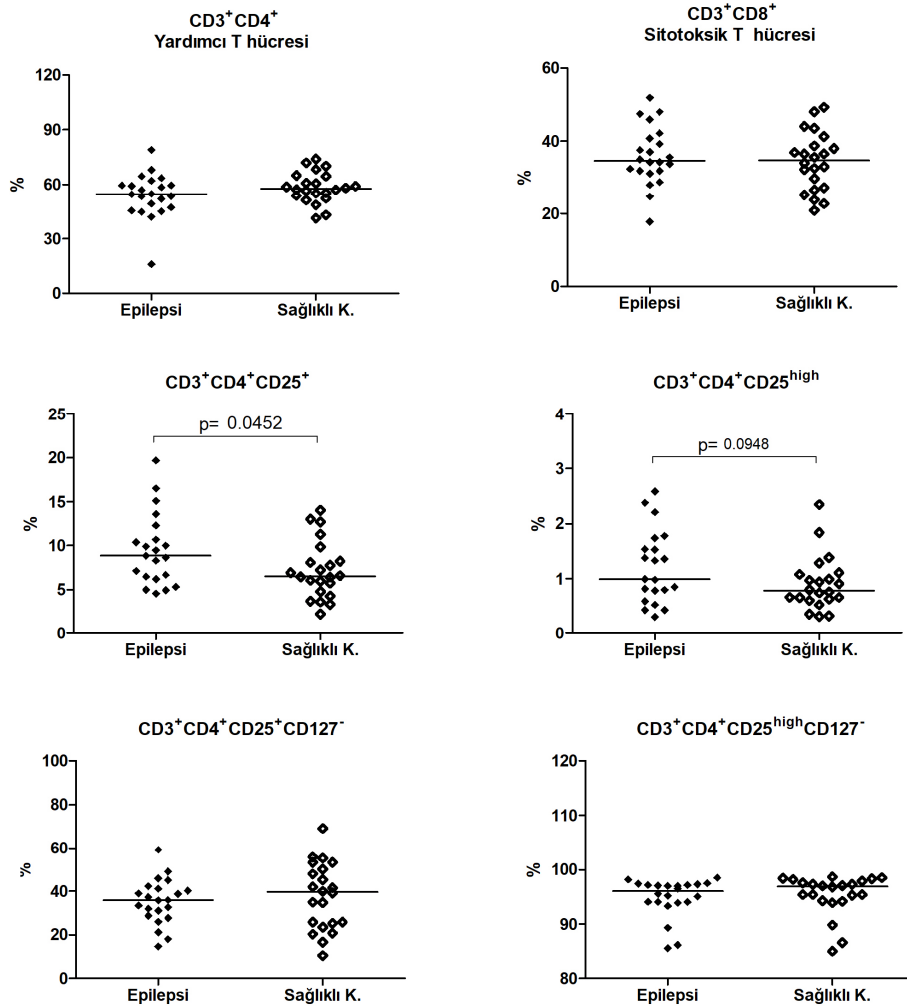
Regülatör T Hücre: $CD3^+CD4^+CD25^{high}$

Doğal Regülatör T Hücre: $CD3^+CD4^+CD25^+CD127^-$

Regülatör T Hücre: $CD3^+CD4^+CD25^{high}CD127^-$

T hücre alt tipleri epilepsi ve sağlıklı kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde sadece $CD3^+CD4^+CD25^+$ T hücresi grubunda anlamlı fark

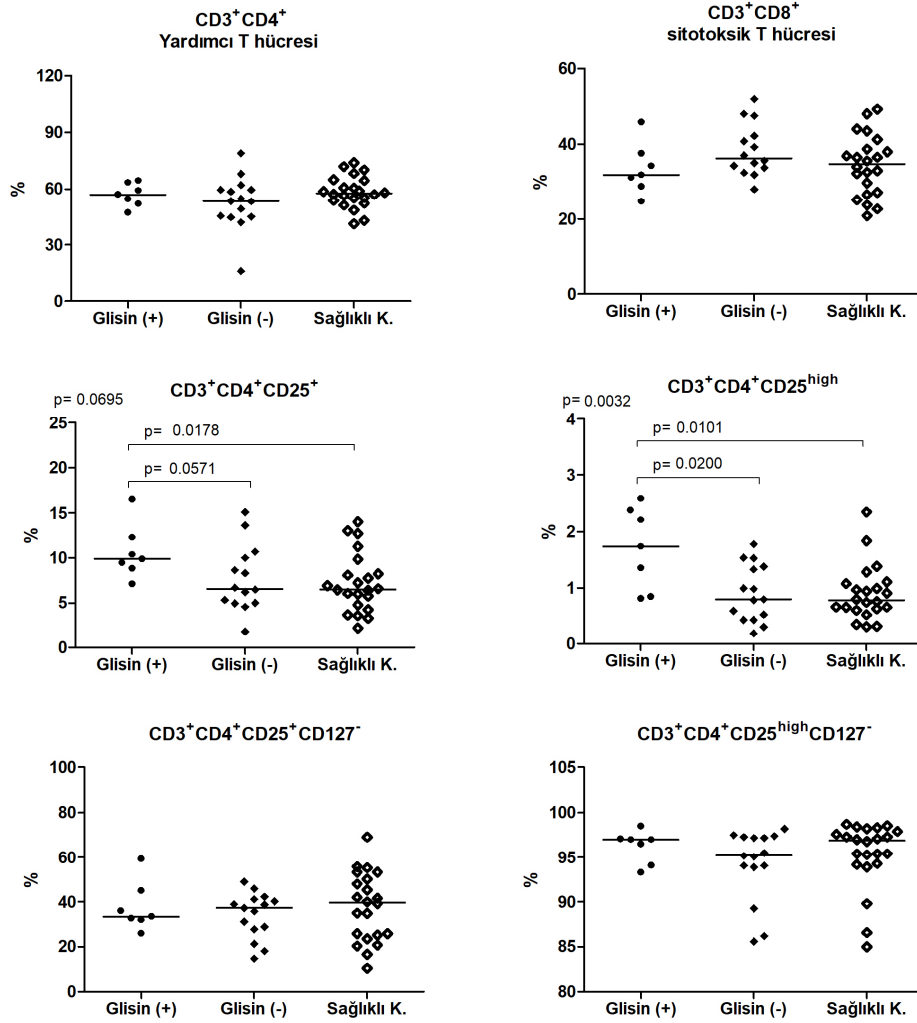
gözlenmiştir ($p=0,0452$). Diğer T hücrelerinde belirgin bir fark görülmemektedir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6: T hücre alt tiplerinin epilepsi hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı

T hücre alt tipleri, epilepsi alt grupları antikor pozitif ve negatif olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde CD4⁺ T hücrelerde fark görülmezken glisin antikor pozitif olgularda anlamlılığa ulaşmamış bir azalma görülmektedir. CD3⁺CD4⁺CD25⁺ yüzey belirteçlerini eksprese eden T hücrelerinde glisin antikoru pozitif olguların sağlıklı kontrollere göre anlamlı biçimde ($p=0,0178$) artmış iken antikor negatif olgulara göre olan artışın ise anlamlılık düzeyine ulaşmadığı belirlenmiştir ($p=0.0571$). CD3⁺CD4⁺CD25^{high} yüzey belirteçlerini eksprese eden Treg hücrelerinde ise glisin antikoru pozitif olgularda hem antikor negatif hem de sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı bir artış görülmüştür (Glisin(+) vs glisin(-), $p=0.0200$)(Glisin(+) vs sağlıklı

kontrol, $p=0.0101$). Diğer regülatör T hücre alt gruplarında ise gruplar arasında belirgin fark görülmemiştir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7: T hücre alt tiplerinin antikor pozitif ve negatif olgular ile sağlıklı kontroller arasındaki dağılımı

5. TARTIŞMA

Epilepsi, dünyada en sık karşılan ilk üç nörolojik hastalıktan biri olarak 50 milyondan fazla insanı etkileyen, nöronların eksitasyon ve senkronizasyonundaki hiper aktiviteye bağlı olarak kendiliğinden gelişen nöbetlerle hastaların motor, otonomik, kognitif fonksiyonlarında kısa süreli kayba neden olan MSS hastalığıdır^{1,5,69}. Hastalık patogenezinde heterojenik yapısı itibariyle farklı etiyolojiler görülse de hastaların büyük bir kısmında hastalığın altında yatan sebep bilinmemektedir^{14,24}. Bu etiyolojisi bilinmeyen kriptojenik epilepsiler içerisindeki fokal epilepsi grubu yetişkin başlangıçlı epilepsilerin %50'sine yakın bir popülasyonu oluşturmaktadır⁷⁰.

Son yıllarda epileptiform aktiviteyle yakın ilişki içerisinde bulunan ensefalit türleri ve epilepsi sendromlarında hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumlarında rastlanan otoantikorlar, iktal aktivite sırasında ve sonrasında değişen sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-1R α , IL-6, IFN- γ , COX-2) ve kemokin düzeyleri ile glial hücrelerdeki kronikleşen aktivasyon anormal deşarjların immüniteyle ilişki içerisinde olduğunu açıkça göstermektedir^{49,51,71}. Son zamanlarda artan çeşitli otoantikorların (GlyR, CASPR2, GAD65 vb.) eşlik ettiği nöbetlerle karakterize sistemik ve nörolojik MSS hastalıklarının nöbet patofizyolojisinde otoimmün mekanizmaların sorumlu olabileceğini önermektedir⁵⁸⁻⁶⁰.

Bu çalışmayla birlikte kriptojenik fokal epilepsi hastalarının bir kısmında saptanmış olan GlyR'ye karşı antikor bulunduran hastaların, otoantikor bulundurmayan hastaların ve sağlıklı bireylerin periferik kan hücrelerinin immünfenotiplendirmesini yaparak NK hücresi, T hücresi, T hücresi alt grupları ile B hücre ve alt gruplarını ayrıntılı olarak inceledik. Literatürde antikor pozitif hastalarda immünfenotiplemeyle ilgili çok az çalışma olmakla birlikte çalışmamız GlyR antikorlu saptanan epilepsi hastalarında yapılan ilk immünfenotipleme çalışmasıdır. Çalışma sonucunda B, T, NK ve NKT hücreleri genel popülasyonunda epilepsi grubu, epilepsi alt grupları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. B hücre ve alt tipleri incelendiğinde epilepsi hastalarının (CD19⁺IgD⁺CD27⁻) naif B hücrelerinde artış, immatür B hücrelerinde ise azalma görülmüştür. GlyR antikorlu pozitif olgularda anlamlı bir fark görülmezken antikor negatif olgularda da kontrole göre naif B hücrelerde artma, (CD19⁺IgD⁻CD27⁻) immatür B hücrelerde ise azalma görülmüştür. Hastaların

(CD19⁺CD38⁺CD138⁺) plazma ve (CD19⁺CD38⁺⁺CD138⁻) plazmablast hücrelerinde azalma görülürken hastalık alt gruplarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. T hücre ve alt tipleri değerlendirildiğinde CD4⁺ yardımcı T hücreler ve CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinde kontrollere göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Regülatör T hücrelerde ise GlyR antikoru pozitif hastalarda CD3⁺CD4⁺CD25⁺ ve CD3⁺CD4⁺CD25^{high} T hücrelerde artış görülmüştür.

Literatürde ilaca dirençli Mezial Temporal Lob epilepsili hastaların CD4⁺ ve CD8⁺ hücrelerine ilişkin yapılan sitokin sekresyonu çalışmasında CD8⁺ hücrelerince salgılanan TNF α , IL-17, IFN- γ gibi inflamasyonla ilişkili moleküllerde azalma görülmektedir⁵⁰. Çalışmamız sonucu GlyR antikoru pozitif grupta kontrole göre CD8⁺ T hücrelerinde anlamlı olmasa da bir azalma görülmesi bu hücrelerin sekresyonundan sorumlu olduğu sitokin miktarlarındaki azalmanın nedeni olabilir. Çalışmanın devamı olarak örneklem sayısı artırılarak bu hücrelerle ilişkili sitokinlerin düzeyleri ve ekspresyonlarına bakılabilir. Proinflamatuvar sitokin artışına örnek olarak Peltola ve arkadaşlarının ilaca dirençli epilepsi hastalarıyla yaptığı çalışmada ise plazmadaki IL-6, IL-1Ra ve IL-1Ra/IL-1 oranlarının yüksek olduğu proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir⁷². Elimizde bulunan çalışma grubuna ait serum örneklerinde plazma sitokin düzeylerine bakılarak karşılaştırma yapılabilir. TLE'li 22 hastayla nöbetten sonraki 24 saat içinde alınan periferik kanda yapılan bir çalışmada hastaların NK hücrelerinde artış görülmüştür⁷³. Aynı hasta sayısı ile yaptığımız çalışmada NK hücrelerinde bir artış görmemekle birlikte anlamlı olmayan azalma da mevcuttur. Bu hasta klinik tablolarının tedaviye yanıt vermesinden kaynaklanıyor olabilir. GABA_B reseptör antikoru bulunduran limbik ensefalitli hastalarda yapılan bir çalışmada ise CD138⁺CD19⁺ plazma hücrelerinde artış görülmüştür⁷⁴. Kendi çalışmamızda CD19⁺CD38⁺CD138⁺ plazma hücreleri ve CD19⁺CD38⁺CD138⁻ plazmablast hücrelerinde artış olduğu doğrultusunda olup bu literatürle uyumludur. Epilepsili çocuklarda yapılan bir araştırmada CD4⁺ hücreler ile CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg hücreler hasta çocuklarda kontrollere göre düşük bulunmuş ve Treg hücrelerinin patogeneze etkisi olabileceği öne sürülmüştür⁷⁵. Çalışmamızda CD3⁺CD4⁺CD25^{high} T hücrelerinde bulduğumuz artışla uyumlu değilken, CD3⁺CD4⁺CD25⁺ hücrelerindeki değişiklikler benzerdir. Yine aynı çalışmada NK ve B hücrelerinde artış görülmesi NK hücrelerinde gördüğümüz azalmayla uyuşmasa da B hücrelerinde gördüğümüz anlamlılığa ulaşmayan artış destekler niteliktedir. Önceki literatürün aksine yine epilepsili

çocuklarda yapılan başka bir çalışmada IL-10 ekspresyonu ve CD25 yüzey belirteci üzerinden Treg hücreleri değerlendirilmiş ve kontrollere göre artış gözlenmiştir⁷⁶. Martin ve arkadaşlarının Rasmussen ensefalitli hastalarda yaptığı çalışma CD8⁺ ve CD4⁺ T hücrelerin periferden beyne sızdığı ve aracılık ettikleri IFN- γ , TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerle inflamasyon aktivitesini sürdürerek hastalığın patogenezinde önemli olduğunu belirtmiştir⁷⁷. Aynı şekilde hipokampal sklerozlu temporal lob epilepsili hastalarda yapılan diğer bir çalışmada geniş bir kohortta beyindeki lenfosit infiltrasyonu ve kronik inflamasyonla ilişkisi CD8⁺ ve CD4⁺ hücreleriyle tanımlanmış ve CD4⁺ hücrelerdeki klonal genişlemenin CD8⁺ hücrelere oranla daha fazla olduğu ortaya konmuştur⁷⁸. Çalışmamızdaki glisin reseptör antikoru pozitif hastalarda CD8⁺ hücrelerde görülen anlamlılık kazanmayan azalma periferdeki hücrelerin beyne olası infiltrasyonu ile açıklanabilir.

Literatürde temporal lob epilepsili hastalarda yapılan bir çalışmada da CD4⁺ T lenfositlerde regülatör T hücreleriyle ilişkili HLA-DR, CTLA-4, CD25, CD69, IL-23R, IFN- γ , TNF- α ve IL-17 ekspresyonları kontrollere göre yüksek bulunmuş ve bu hücrelerin kronik olarak aktif halde olduklarıyla ilişkilendirilmiştir⁷⁹. Elde ettiğimiz sonuçlar bu verileri destekleyici yöndedir. Bunlara ek olarak ilaca dirençli epilepsilerde epileptik lezyonlardan alınan T lenfositlerin incelendiği bir çalışmada Treg hücrelerindeki azalmanın hastalık şiddetini arttırdığı gösterilmiştir⁸⁰. Çalışmamızın devamında Treg hücrelerinin tedavi etkinliği üzerindeki rolü de değerlendirilebilir.

Çalışmada immün hücrelerin sadece immünofenotipleri yapılarak otoantikor gelişimine katkıları irdelenmiştir. Halbuki fonksiyonel olarak bu hücrelerin ürettiği sitokinlerin otoantikor yapımı ve izotip dönüşümüne etkisi bilinmesine rağmen, hücre içi sitokinlerin veya hücre kültürü sonrası üst sıvıda sitokin düzeylerinin değerlendirilmemiş olması çalışmanın sınırlılıkları olarak göze çarpmaktadır.

IL-10 ve TGF- β gibi supresif etkili sitokinlerin aktivasyonu, Treg hücrelerinin otoimmünite gelişimindeki önemli bir mekanizmadır⁷⁹ ve epilepsi patogenezinde katkıda bulunduğu bir çok çalışmayla desteklenmektedir. T hücrelerin spesifik alt gruplarının otoantikor bulunduran ve bulundurmayan olgular arasında farklılık göstermesi otoimmüniteye katkısı açısından önemli olabilir ve daha fazla çalışmayla irdelenmelidir.

6. KAYNAKÇA

1. Stafstrom CE. Recognizing Seizures and Epilepsy: Insights from Pathophysiology. In: *Epilepsy*. ; 2014. doi:10.1002/9781118456989.ch1
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/epi.12550
3. Lee VLL, Choo BKM, Chung YS, Kundap UP, Kumari Y, Shaikh MF. Treatment, therapy and management of metabolic epilepsy: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):1-20. doi:10.3390/ijms19030871
4. York GK, Steinberg DA. Hughlings Jackson's neurological ideas. *Brain*. 2011;134(10):3106-3113. doi:10.1093/brain/awr219
5. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(6). doi:10.1101/cshperspect.a022426
6. Shorvon S, Diehl B, Duncan J, et al. Epilepsy and Related Disorders. In: *Neurology: A Queen Square Textbook: Second Edition*. ; 2016. doi:10.1002/9781118486160.ch7
7. Buchhalter JR. EPILEPSY. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2004;10:42-60. doi:10.1212/01.CON.0000293590.79518.31
8. Neligan A, Sander JW. Epidemiology of Seizures and Epilepsy. In: *Epilepsy*. Oxford: John Wiley & Sons; 2014:28-32. doi:10.1002/9781118456989.ch4
9. Fauser S, Tumani H. Epilepsy. 2018;146:259-266. doi:10.1016/B978-0-12-804279-3.00015-0
10. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-399. doi:10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x
11. Rosati A, Guerrini R. What Causes Epilepsy? In: *Epilepsy*. Oxford: John Wiley & Sons; 2014:15-27. doi:10.1002/9781118456989.ch3
12. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for

- organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
13. Berg AT, Millichap JJ. The 2010 classification of seizures and epilepsy syndromes. *Continuum (Minneap Minn)*. 2010;16(3):15-35.
 14. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Zeitschrift fur Epileptol*. 2018;31(4):296-306. doi:10.1007/s10309-018-0218-6
 15. Stafstrom CE. Epilepsy: A review of selected clinical syndromes and advances in basic science. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(8):983-1004. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600265
 16. Middelheim AZ, Foundation B. Review article Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol.belg*. 2000;(100):201-213.
 17. Stafstrom CE, Rho JM. *Neurophysiology of Seizures and Epilepsy*. Sixth Edit. Elsevier Inc.; 2017. doi:10.1016/B978-0-323-37101-8.00063-1
 18. Wei F, Yan LM, Su T, et al. Ion Channel Genes and Epilepsy: Functional Alteration, Pathogenic Potential, and Mechanism of Epilepsy. *Neurosci Bull*. 2017;33(4):455-477. doi:10.1007/s12264-017-0134-1
 19. González MI, Brooks-Kayal A. Altered GABA(A) receptor expression during epileptogenesis. *Neurosci Lett*. 2011;497(3):218-222. doi:10.1016/j.neulet.2011.02.052
 20. Barker-Haliski M, White HS. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(8):a022863. doi:10.1101/cshperspect.a022863
 21. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle NC, Rogawski MA. Glia and epilepsy: Excitability and inflammation. *Trends Neurosci*. 2013;36(3):174-184. doi:10.1016/j.tins.2012.11.008
 22. Clasadonte J, Haydon PG. Astrocytes and Epilepsy. 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98159/#clasadonte.s1>. Accessed June 19, 2019.

23. Schousboe A, Wellendorph P, Frølund B, Clausen RP, Krogsgaard-Larsen P. Astrocytic GABA Transporters: Pharmacological Properties and Targets for Antiepileptic Drugs. In: ; 2017:283-296. doi:10.1007/978-3-319-55769-4_14
24. Pack BAM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019;(April):306-321.
25. Muro VM, Connolly MB. Classifying Epileptic Seizures and the Epilepsies. *Epilepsy*. 2014:10-14. doi:10.1002/9781118456989.ch2
26. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Zeitschrift fur Epileptol*. 2018;31(4):272-281. doi:10.1007/s10309-018-0216-8
27. Türkeün Ilgınel M, Laflı Tunay D, Güneş Y. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Epilepside Perioperatif Yönetim ve Anestezi Perioperative Management and Anesthesia in Epilepsy. *Arch Med Rev J Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Arch Med Rev J*. 2018;27(1):39-69. doi:10.17827/aktd.330964
28. Kumar A, Sharma S. *Simple Partial Seizure*. StatPearls Publishing; 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763181>. Accessed June 3, 2019.
29. Tafakhori A, Aghamollai V, Faghihi-Kashani S, Sarraf P, Habibi L. Epileptic syndromes: From clinic to genetic. *Iran J Neurol*. 2015;14(1):1-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25874049>. Accessed June 19, 2019.
30. Rudzinski LA, Shih JJ. THE CLASSIFICATION OF SEIZURES AND EPILEPSY SYNDROMES. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2010;16:15-35. doi:10.1212/01.CON.0000368230.11492.d5
31. Aronica E, Mühlebner A. Neuropathology of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2017;145(1):193-216. doi:10.1016/B978-0-12-802395-2.00015-8
32. Carrizosa Moog J, Kakooza – Mwesige A, Tan CT. Epilepsy in the tropics: Emerging etiologies. *Seizure*. 2017. doi:10.1016/j.seizure.2016.11.032
33. Vezzani A, Lang B, Aronica E. Immunity and Inflammation in Epilepsy. 2016:1-21.
34. Thomas RH, Berkovic SF. The hidden genetics of epilepsy—a clinically

- important new paradigm. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(5):283-292. doi:10.1038/nrneurol.2014.62
35. Lowenstein DH. Nöbetler ve Epilepsi. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe*. 17th ed. ; 2013:2498-2512.
 36. Blume WT. Diagnosis and management of epilepsy. *CMAJ*. 2003;168(4):441-448. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591787>. Accessed June 19, 2019.
 37. Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol*. 2017;264(8):1811-1824. doi:10.1007/s00415-017-8394-2
 38. Schulze-Bonhage A. A 2017 review of pharmacotherapy for treating focal epilepsy: where are we now and how will treatment develop? *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(17):1845-1853. doi:10.1080/14656566.2017.1391788
 39. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: New advances. *Lancet*. 2015;385(9971):884-898. doi:10.1016/S0140-6736(14)60456-6
 40. Flynn S, Babi MA. Anticonvulsants * *The authors wish to acknowledge Dr. Vahn A. Lewis for his past contributions to this chapter. *Pharmacol Ther Dent*. 2017:176-192. doi:10.1016/b978-0-323-39307-2.00012-6
 41. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Preceded by: Abbas AK. *Cellular and Molecular Immunology*.
 42. Cota AM, Midwinter MJ. The immune system. *Anaesth Intensive Care Med*. 2015;16(7):353-355. doi:10.1016/j.mpaic.2015.04.006
 43. Languedoc DU, N RDEC, Lili Z, La RUEDE, Romaine C. Overview of the Immune Response David. 2015;125:826-828. doi:10.1016/j.jaci.2009.12.980.Overview
 44. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(1):31-40. doi:10.1038/nrneurol.2010.178
 45. Oby E, Janigro D. The blood-brain barrier and epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(11):1761-1774. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00817.x
 46. Liddelw SA, Barres BA. Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential. *Immunity*. 2017;46(6):957-967.

doi:10.1016/J.IMMUNI.2017.06.006

47. Swayne A, Tjoa L, Broadley S, et al. Antiglycine receptor antibody related disease: a case series and literature review. *Eur J Neurol.* 2018;25(10):1290-1298. doi:10.1111/ene.13721
48. Granata T, Andermann F. Rasmussen encephalitis. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:511-519. doi:10.1016/B978-0-444-52891-9.00054-3
49. Bauer S, Cepok S, Todorova-Rudolph A, et al. Etiology and site of temporal lobe epilepsy influence postictal cytokine release. *Epilepsy Res.* 2009;86(1):82-88. doi:10.1016/j.eplespsyres.2009.05.009
50. Rosa DV, Rezende VB, Costa BS, et al. Circulating CD4 and CD8 T cells expressing pro-inflammatory cytokines in a cohort of mesial temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2016;120:1-6. doi:10.1016/j.eplespsyres.2015.11.011
51. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun.* 2008;22(6):797-803. doi:10.1016/j.bbi.2008.03.009
52. Galic MA, Riazi K, Heida JG, et al. Postnatal Inflammation Increases Seizure Susceptibility in Adult Rats. *J Neurosci.* 2008;28(27):6904-6913. doi:10.1523/JNEUROSCI.1901-08.2008
53. DHOTE F, PEINNEQUIN A, CARPENTIER P, et al. Prolonged inflammatory gene response following soman-induced seizures in mice. *Toxicology.* 2007;238(2-3):166-176. doi:10.1016/j.tox.2007.05.032
54. Wang X, Shen G, Sun B, Su N. Studies on lymphocyte subpopulations and NK cell activities in epileptic patients. *J Tongji Med Univ.* 1989;9(1):25-28. doi:10.1007/BF02933740
55. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology.*
56. Hoeppli RE, Wu D, Cook L, Levings MK. The environment of regulatory T cell biology: cytokines, metabolites, and the microbiome. *Front Immunol.* 2015;6:61. doi:10.3389/fimmu.2015.00061
57. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to

- glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2010;67(4):470-478. doi:10.1002/ana.21917
58. Bien CG, Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(SUPPL. 3):18-22. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03031.x
 59. Correll CM. Antibodies in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(5). doi:10.1007/s11910-013-0348-1
 60. Çoban A, Tüzün E. Epilepsi ile İlişkili Anti-Nöronal Otoantikörler ve İlişkili Nörolojik Sendromlar Anti-Neuronal Autoantibodies Associated with Epilepsy and Related Neurological Syndromes. 2016. doi:10.5505/epilepsi.2015.95866
 61. Bhatia S, Schmitt SE. Treating Immune-Related Epilepsy. 2018.
 62. Liimatainen S, Peltola M, Sabater L, et al. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):760-767. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02325.x
 63. Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*. 2009;65(4):424-434. doi:10.1002/ana.21589
 64. Baer K, Waldvogel HJ, Faull RLM, Rees MI. Localisation of glycine receptors in the human forebrain, brainstem, and cervical spinal cord: an immunohistochemical review. *Front Mol Neurosci*. 2009;2:25. doi:10.3389/neuro.02.025.2009
 65. COBAN A. Anti-Neuronal Autoantibodies Associated with Epilepsy and Related Neurological Syndromes. *J Turkish Epilepsi Soc*. 2016;22:7-13. doi:10.5505/epilepsi.2015.95866
 66. Lynch JW. Molecular Structure and Function of the Glycine Receptor Chloride Channel. *Physiol Rev*. 2004;84(4):1051-1095. doi:10.1152/physrev.00042.2003
 67. Mas N, Saiz A, Leite MI, et al. Antiglycine-receptor encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(12):1399-1401. doi:10.1136/jnnp.2010.229104
 68. Mckeon A, Martinez-Hernandez E, Lancaster E, et al. Glycine Receptor Autoimmune Spectrum With Stiff-Man Syndrome Phenotype. *JAMA Neurol*.

- 2013;70(1):44-50. doi:10.1001/jamaneurol.2013.574
69. Lü Y, Liu S, Yu W. The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1425. doi:10.2147/NDT.S107905
 70. Shorvon SD. The etiological classification of epilepsy. *Causes Epilepsy Common Uncommon Causes Adults Child*. 2011;9780521114(6):21-23. doi:10.1017/CBO9780511921001.004
 71. Fabene PF, Bramanti P, Constantin G. The emerging role for chemokines in epilepsy. *J Neuroimmunol*. 2010;224(1-2):22-27. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.05.016
 72. Hulkkonen J, Koskikallio E, Rainesalo S, Keränen T, Hurme M, Peltola J. The balance of inhibitory and excitatory cytokines is differently regulated in vivo and in vitro among therapy resistant epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2004;59(2-3):199-205. doi:10.1016/j.epilepsyres.2004.04.007
 73. Bauer S, Köller M, Cepok S, et al. NK and CD4+ T cell changes in blood after seizures in temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*. 2008;211(2):370-377. doi:10.1016/j.expneurol.2008.01.017
 74. Golombeck KS, Bönnte K, Mönig C, et al. Evidence of a pathogenic role for CD8 + T cells in anti-GABA B receptor limbic encephalitis. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2016;3(3):1-8. doi:10.1212/NXI.0000000000000232
 75. Li C, Ma W-N, Wang H. [Changes of regulatory T cells in the peripheral blood of children with epilepsy]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2011;13(11):889-892. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099198>. Accessed June 18, 2019.
 76. Yang J, Hu C, Jiang X. [Activation of peripheral T lymphocytes in children with epilepsy and production of cytokines]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2016;32(9):1234-1237. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609580>. Accessed June 18, 2019.
 77. Al Nimer F, Jelcic I, Kempf C, et al. Phenotypic and functional complexity of brain-infiltrating T cells in Rasmussen encephalitis. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2018;5(1):1-9. doi:10.1212/NXI.0000000000000419
 78. Gales JM, Prayson RA. Chronic inflammation in refractory hippocampal

- sclerosis-related temporal lobe epilepsy. *Ann Diagn Pathol*. 2017;30:12-16. doi:10.1016/j.anndiagpath.2017.05.009
79. Vieira ÉLM, de Oliveira GNM, Lessa JMK, et al. Peripheral leukocyte profile in people with temporal lobe epilepsy reflects the associated proinflammatory state. *Brain Behav Immun*. 2016;53:123-130. doi:10.1016/j.bbi.2015.11.016
80. Xu D, Robinson AP, Ishii T, et al. Peripherally derived T regulatory and $\gamma\delta$ T cells have opposing roles in the pathogenesis of intractable pediatric epilepsy. *J Exp Med*. 2018;215(4):1169-1186. doi:10.1084/jem.20171285



ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1622

Konu: Prof. Dr. Erdem TÜZÜN hk.

Tarih : 27.11.2018

Sayın Prof. Dr. Erdem TÜZÜN
Sinirbilim Anabilim Dalı

İlgi: Sinirbilim Anabilim Dalının 24/10/2018 gün ve 301629 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Elif ŞANLI' nın yürüteceği 2018/1592 dosya numaralı "Glisin Reseptör Antikoru Pozitif Kriptojenik Fokal Epilepside Periferik Kan Hücrelerinin İmmünofenotiplendirilmesi ve Antijenik Yanıtlarının Araştırılması" başlıklı çalışma, kurulumuzun 23/11/2018 tarih ve 20 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Glisin Reseptör Antikoru Pozitif Kriptojenik Fokal Epilepside Periferik Kan Hücrelerinin İmmünofenotiplendirilmesi ve Antijenik Yanıtlarının Araştırılması"		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Erdem TÜZÜN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Sinirbilim		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı		
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐	
		Yüksek Doz Araştırması	☐	
		Diğer ise belirtiniz :		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒
				ULUSLAR ARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Glisin Reseptör Antikoru Pozitif Kriptojenik Fokal Epilepside Periferik Kan Hücrelerinin İmmünofenotiplendirilmesi ve Antijenik Yanıtlarının Araştırılması"				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	28.10.2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐				
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 20	Tarih: 23/11/2018				
	İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Erdem TÜZÜN* ün sorumluluğunda ve Elif ŞANLI* nin yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU							
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile ilgili
** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

GLİSİN RESEPTÖR ANTİKORU POZİTİF KRİPTOJENİK FOKAL EPİLEPSİDE PERİFERİK KAN HÜCRELERİNİN İMMÜNFENOTİPLENDİRİLMESİ VE ANTİJENİK YANITLARININ ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 3	% 1	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
2	YILMAZ, Vuslat, ULUSOY, Canan, MERCAN, Özlem, ÇINAR, Suzan Adın and TÜRKOĞLU, Recai. "Remisyonadaki Multipl Skleroz Hastalarında Periferik Kan Hücre İmmünofenotipleri", Haydarpaşa Numune Hastanesi, 2017. Yayın	<% 1
3	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1
4	archneur.jamanetwork.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	discovery.ucl.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
6	acikerisim.deu.edu.tr	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Elif	Soyadı	Şanlı
Doğ.Yeri	Gemlik	Doğ.Tar.	12.12.1994
Uyruğu	T.C	TC Kim No	37237041636
Email	elifsanli12@gmail.com	Tel	0553 807 0012

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim AD, Sinirbilim Yüksek Lisans Programı	2017-
Lisans	Okan Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü (Tam Burslu)	2016
Lise	Eskişehir Anadolu Lisesi	2012

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim AD	2019 -
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	86,25	
Almanca	Orta	Orta	Orta		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	83,19	78,3	72,4
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
C++ Programlama	Orta

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

1. **Sanlı E**, Yalçınkaya N, Tüzün E. Parkinson Hastalığı ve Akciğer Kanserinde PI3K/ Akt Yolağı Faktörlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması. Experimed 2018; 8(2): 52-7.
2. Akbayır E, Şen M, **Sanlı E**, Arsoy E, Türkoğlu R, Tüzün E. Multipl Skleroz Hastalarında Bilgisayarlı Kognitif Rehabilitasyonun Yürütücü İşlevlere Etkisi. 54. Ulusal Nöroloji Kongresi Sözel Sunum ID:485,2018.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

