



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**Antiepileptik İlaç Almayan Epilepsi Hastalarında PON1
Aktivitesi ve MDA Düzeyinin Araştırılması**

Dr. NİLÜFER DÖNMEZDİL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2015



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**Antiepileptik İlaç Almayan Epilepsi Hastalarında PON1
Aktivitesi ve MDA Düzeyinin Araştırılması**

Dr. NİLÜFER DÖNMEZDİL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. MEHMET UĞUR ÇEVİK

DİYARBAKIR-2015

Teşekkür

Bu çalışmada benden desteğini esirgemeyen danışmanım Doç. Dr. Mehmet Uğur Çevik'e nöroloji uzmanlık eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarım, kliniğimdeki hemşire ve personel arkadaşlarıma, desteğini benden hiç esirgemeyen eşime ve aileme gelişiyile bizleri çok mutlu eden oğluma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nilüfer Dönmezdil

Diyarbakır 2015



ÖZET

Antiepileptik İlaç Almayan Epilepsi Hastalarında PON1 Aktivitesi ve MDA Düzeyinin Araştırılması

Dr. Nilüfer DÖNMEZDİL

Uzmanlık Tezi, Nöroloji Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Uğur ÇEVİK

Epilepsi, toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık karşılaşılan kronik hastalıklardandır. Morbidite, mortalite ve iş verimliliğini olumsuz etkileyerek iş gücü kaybına neden olabilmektedir. Tedavide, nöronların uyarılmasını azaltan veya epileptik aktivitenin yayılmasını engelleyen ilaçlardan yararlanır.

Epilepsi hastalığının etyopatogenezi araştırılan pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda etyopatogeneze yönelik oksidatif ve antioksidan belirteçler de incelenmektedir. Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin de epilepsi patogenezinde rol alabileceğine dair sonuçlar olmasının yanında bu stresi epileptik ilaçların oluşturduğuna atıfta bulunan çalışmalar da vardır. Çalışmamızda tedavi almayan epilepsi hastalarını çalışmaya dahil ederek oksidatif belirteçlerdeki yükselmenin, hastalığa bağlı olup olmadığını göstermeyi amaçladık. Dicle Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine ayaktan başvuran 30 non-provoke nöbetle gelen epilepsi hastası ile 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Serum malondialdehit düzeyi (MDA), paraoksonaz 1 aktivitesi (PON1) ölçümü Dicle Üniversitesi Biyokimya laboratuvarlarında yapıldı.

Çalışma sonucunda yapılan analizde hasta grubun MDA düzeyi ($14,34 \pm 3,59$) sağlıklı kontrollerin MDA düzeylerine göre ($13,53 \pm 3,56$) yüksek bulunsa da bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubundan alınan serumlardaki PON1 aktivitesi ($0,65 \pm 0,17$), kontrol grubundan alınan serumlardaki PON1 aktivitesine göre ($0,71 \pm 0,17$) düşük çıkmasına rağmen bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak kontrollerle karşılaştırıldığında hasta grubunda PON1 aktiviteleri düşük ve MDA düzeyleri yüksek çıkmış, bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Oksidatif parametredeki bu yüksekliğin hastalığa bağlı olduğu düşünüldü. Farklı çalışmalardaki istatistiksel olarak anlamlı bulguların antiepileptik

tedaviden kaynaklanabileceği düşünöldü. Daha kapsamlı, örnekleme sayısının fazla olduğu çalışmaları yapılması etyopatogenezin aydınlatılmasına ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Paraoksonaz 1 aktivitesi, Malondialdehit düzeyi

ABSTRACT

The Investigation of PON1 activity and MDA Levels in Patients with Epilepsy Not Receiving Antiepileptic Treatment

Epilepsy is a chronic disease that the societies in the developed and developing countries must face affecting more or less 1 % of the population there. It can affect morbidity, mortality and working performance causing labour loss. The treatment of the disease is based on medicaments that reduce the stimulation of neurons or hinder the expansion of the epileptic activity.

There are many studies realized to research the etiopathogenesis of the Epilepsy disorder. In such researches, oxidative and antioxidant indicators in terms of etiopathogenesis are also put under the scope. While outcomes come to light in these studies pointing out that oxidative stress could also play a role in the pathogenesis of epilepsy seizures, there are some other researches indicating that this stress could be caused by epileptic medicaments. We have tried to evidence in this study, drawing on the patients with epilepsy receiving no treatment, whether or not an increase in oxidative indicators is directly linked with the disorder independently of epileptic medicaments. 30 people in good health and 30 not-tantalized patients with epilepsy who received ambulatory treatment in the polyclinic of the Neurology Department in Dicle University took part in the study. The tests relating to serum malondialdehyde levels (MDA) and paraoxonase 1 activity (PON1) were made in the Biochemistry Laboratory in Dicle University.

In the final analysis, even though the level of MDA in the patient group ($14,34 \pm 3,59$) have turned out be higher compared to the MDA levels of the control group with people in good health ($13,53 \pm 3,56$), it was not a statistically significant level all the same. PON1 activity in the serums taken from people in the patient

group ($0,65 \pm 0,17$) have turned out to be lower in comparison to the PON1 activity emerged in the serums of the control group ($0,71 \pm 0,17$), nonetheless, it wasn't a lowness having significance from statistical point of view.

In conclusion, while PON1 activities were lower and MDA levels were higher in the patient group compared to those of the control group, these findings weren't found to be statistically significant ($p > 0.05$). we have come to the conclusion that such a high level in oxidative parameters should have been related to the disease and statistically significant findings emerged in some other studies could have been bound to an antiepileptic treatment. More comprehensive studies to be realized with more samples would shed more light on the issue of etiopathogenesis.

Key Words: Epilepsy, Malondialdehyde, Paraoxonase 1 Activity

İÇİNDEKİLER TABLOSU

Sayfa Numarası

Teşekkür.....	i
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım:	2
2.2. Tarihçe:.....	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Fizyopatoloji.....	4
2.5. Epileptogenez	5
2.6. Sınıflandırma	6
2.6.1. Parsiyel epilepsi	13
2.6.1.1. Basit Parsiyel Nöbetler.....	13
2.6.1.2. Motor semptomlarla birlikte olan basit parsiyel nöbetler:	14
2.6.1.3. Somatosensoriyel veya özel duyuşal semptomlu nöbetler:	14
2.6.1.4. Otonomik belirti ve bulgularla seyreden nöbetler:	14
2.6.1.5. Psişik belirtilerle seyreden nöbetler:	14
2.6.2. Kompleks Parsiyel Nöbetler	14
2.6.3. Jeneralize Nöbetler	15
2.6.3.1. Absans nöbetler:	15

2.6.3.2.	Myoklonik nöbetler:	15
2.6.3.3.	Jeneralize tonik-klonik nöbetler:	16
2.6.3.4.	Tonik nöbetler:	16
2.6.3.5.	Klonik nöbetler:	16
2.6.3.6.	Atonik nöbetler:	16
2.6.4.	İdiyopatik jeneralize epilepsiler:	16
2.6.5.	Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi (piknolepsi) :	17
2.6.6.	Juvenil Absans Epilepsisi (JAE):	17
2.6.7.	Jüvenil Miyoklonik Epilepsi :	17
2.6.8.	Uyanırken Gelen Jeneralize Konvülsiv Nöbetler:	18
2.6.9.	Spesifik Olmayan İJE'ler:	18
2.6.9.1.	Ailesel erişkin miyoklonik epilepsi (AEME):	18
2.6.9.2.	Göz kapağı miyoklonili absans epilepsisi (GKMA):	19
2.6.10.	Semptomatik Parsiyel Epilepsiler:	19
2.6.10.1.	Frontal lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri:	19
2.6.10.2.	Temporal lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri:	20
2.6.10.3.	Pariyetal lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri:	20
2.6.10.4.	Oksipital lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri :	21
2.7.	Tanı:	21
2.8.	Tedavi:	22
2.9.	Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları	23
2.10.	Oksidatif Stres	24
2.11.	Serbest Radikallerin Etkileri	25
2.11.1.	Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	25
2.11.2.	Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri	25
2.11.3.	Antioksidan Savunma Sistemleri	26

2.11.4.	Oksidatif stres ve Paraoksonaz:	26
2.11.5.	Oksidatif stres ve malondialdehit.....	27
3.	GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	28
3.1.	Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	29
3.2.	Malondialdehit Düzeyi Ölçümü	29
3.3.	İstatistiksel analiz	29
4.	BULGULAR.....	30
4.1.	Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Bulguları:.....	30
4.2.	Hastalarda Görülen Nöbet Tipleri	32
4.3.	Nöbet Tiplerinin Sosyodemografik Verilerle Karşılaştırılması	33
4.4.	Nöbet tipleri ile Nöbet Özellikleri Arasındaki İlişki	35
4.5.	Malondialdehit seviyesi ve Paraoksonaz1 Aktivitesinin Hasta ve Kontrol Grupları Arasındaki İlişki.....	36
4.6.	Malondialdehit ve Paraoksonaz1 Aktivitesi ile Nöbet Tipi Arasındaki İlişki	36
	Tablo 12. Malondialdehit Düzeyi ve Paraoksonaz1 Aktivitesi ile Nöbet Tipi Arasındaki İlişki	36
5.	TARTIŞMA	37
6.	SONUÇ.....	42
	KAYNAKLAR	43

SİMGELER ve KISALTMALAR

GABA: Gama amino bütirik asit

NMDA: N-metil- D-aspartat

Na: Sodyum

K: Potasyum

Cl: Klor

Ca: Kalsiyum

PON: Paraoksonaz

MDA: Malondialdehit

ROS: Reaktif oksijen türleri

RNS: Reaktif nitrojen türleri

$\cdot$ OH: Hidroksil

L(R)OO $\cdot$: Peroksil

HOO $\cdot$ Hidroperoksil

L(R)O $\cdot$: Alkoksil

NO $\cdot$: Nitrik oksit

O $\cdot$ ₂: Süperoksit

GSHPx: Glutasyon Peroksidaz

GR: Glutasyon Redüktaz

GST: Glutation-S-Transferazlar

SOD: Süperoksit Dismutaz

GST: Glutation-S-Transferazlar

TBA: Tiyobarbitürik asit

AEİ: Antiepileptik ilaç

ILAE: Uluslararası epilepsiyle savaş derneği

İJE: İdiyopatik jeneralize epilepsi

ÇÇAE: Çocukluk çağı absans epilepsisi

JME: Juvenil miyoklonik epilepsi

JTKN: Jeneralize tonik-klonik nöbet

AEME: Ailesel erişkin miyoklonik epilepsi

GKMA: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsisi

EEG: Elektroensefalografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Hz: Hertz

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması (ILAE 1981)

Tablo 2. Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989)

Tablo 3. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalamaları

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet, Hastalık Öyküsü ve Sosyokültürel Özellikleri

Tablo 6. Hastalardaki Nöbet Özellikleri (Parsiyel-Jeneralize)

Tablo 7. Hastalardaki Nöbet Özellikleri (Basit-Kompleks)

Tablo 8. Jeneralize Nöbetlerin Tipleri

Tablo 9. Nöbet Tiplerinin Sosyodemografik Verilerle İlişkisi

Tablo 10. Nöbet Tipleri İle Nöbet Özellikleri Arasındaki İlişki

Tablo 11. PON1 Aktivitesi ve MDA Düzeyinin Hasta ve Kontrol Grupları ile İlişkisi

Tablo 12. Malondialdehit Düzeyi ve Paraoksonaz1 Aktivitesi ile Nöbet Tipi Arasındaki İlişki

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi, toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık karşılaşılan kronik hastalıklardandır [1]. Epilepsi, gerek tek başına gerekse diğer hastalıklarla birlikte görülebilir. Morbidite, mortalite ve iş verimliliğini olumsuz etkileyerek gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde iş gücü kaybına neden olabilmektedir [2].

Tedavide, nöronların uyarılmasını azaltan veya epileptik aktivitenin yayılmasını engelleyen ilaçlardan yararlanılır [3]. Tedavinin başlanabilmesi için epilepsi sınıflamasına göre hastalığın tipinin belirlenmesi önemlidir. Uzun yıllar epilepsi ile ilgili dünyada ortak bir sınıflama oluşturulamamış, bu da tanı ve tedavide pek çok farklılıkların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Uluslararası epilepsiyle savaş derneği (ILAE) dünyada epilepsi ile ilgilenen pek çok nöroloji uzmanının bir araya gelerek oluşturduğu sınıflama ile bu karmaşanın önüne geçmeyi amaçlamış, güncellemeler yapılarak sınıflamanın eksiklerinin giderilmesi çalışılmıştır [4].

Tarihi pek çok kaynakta epilepsi hastalığı ile ilgili verilere ulaşmak mümkündür. Bu kadar eski bir hastalığın günümüze kadar kesin bir tedavisinin bulunamamasında etyopatogenezinin halen tam aydınlatılamamasının etkisi büyüktür. Etyopatogeneze yönelik yapılan pek çok çalışma mevcuttur. Bunlar içerisinde oksidatif stresin rolünü inceleyen çalışmalar da vardır [5-7]. Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin de epilepsi etyopatogenezinde rol alabileceğine dair sonuçlar olmasının yanında bu stresi antiepileptik ilaçların oluşturduğuna atıfta bulunan çalışmalar da vardır [8, 9]. Çalışmamızda temel amacımız antiepileptik tedavi kullanmayan non-provoke nöbetle gelen epilepsili hastalarda paraoksonaz1 aktivitesi (PON1) ve malondialdehit (MDA) seviyelerini ölçerek oksidatif stresle ilişkisini irdelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım:

Epilepsi beyinde birçok patolojinin yol açtığı kompleks bir semptomdur. Nöronların artmış uyarılabilirliğinin neden olduğu klinik bir durumdur [10].

Epileptik nöbet; nöronal hücrelerde ortaya çıkan anormal, aşırı veya senkron aktiviteye bağlı olarak görülen geçici belirti ve bulgular olarak tanımlanır. Bu bozukluk sonucunda, bilişsel, psikolojik, nörolojik ve sosyal bozulmalar ortaya çıkabilir [11]. Nöbet bir semptom, epilepsi ise nöbetlerle seyreden bir hastalıktır.

Epilepsi sendromu; belli nöbet tipleri ile birlikte nöbete eşlik eden bulguların tümünü tanımlar. Etiyoloji, epileptik odağın lokalizasyonu, tetikleyici faktörler, prognoz, antiepileptik tedaviye yanıt, nöbetin başlama yaşı ve EEG bulguları, sendromun tanımlanmasında önemlidir. Epilepsi hastalığı, tek bir etyolojiye sahip durumu tanımlamaktadır [12].

2.2. Tarihçe:

Tarihi belgeler incelendiğinde epilepsinin, çok eski çağlardan beri bilindiği görülmektedir. Epilepsi sözcüğü eski Yunanca'da "yakalamak, kavramak" anlamına gelen "epilambanein" sözcüğünden türemiştir. Hastalığın tanınmaya başladığı eski çağlarda kimi zaman hastalığın tanrılar tarafından ceza olarak kişiye verildiğine inanılmışsa da, kimi zamanlarda hastalığa sahip olan kişilerin özel güçleri olduğuna inanılmıştır. Epilepsi hastalığı, bilindiği kadarıyla tarihte ilk kez "Hippocrates" tarafından M.Ö. 400'lü yıllarda bir beyin hastalığı olarak tanımlanmış, hastalığın dini yöntemlerle değil, ilaç veya diyet tedavisi ile düzeltilebileceğini savunmuştur. Epilepsi ile ilgili ilk monograf olan "On the sacred disease" (Kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında Hippocrates, hastalığın beyin yerleşimli olduğunu belirtmiş ve epilepsiye "mal caduque" adını vermiştir [13, 14].

M.S. 2. yüzyıl başlarında Galen, beyinden kaynaklanan idyopatik nöbetleri ve vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan semptomatik nöbetleri tanımlamıştır. 1870'lerde Hughlings Jackson epileptik nöbetleri, "sinir dokusunun, kas dokusu üzerine zaman zaman zaman aşırı ve düzensiz deşarjı ile oluşan bir semptom" olarak

tanımlamıştır. Bu tanımlama epilepsinin ilk modern tanımı olarak kabul edilmektedir [15].

1929 yılında Hans Berger EEG'yi keşfederek epilepsi fizyopatolojisine yeni boyutlar kazandırmıştır [16]. Bu keşif ile hastalığın tanısında günümüzde de kullanılan cihaz, epilepsi tanı kriterleri arasına girmiştir.

2.3. Epidemiyoloji

Epilepsinin dünya çapında yaklaşık 70 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir. Epilepsi hastalığının prevalansı, gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere göre 2 kat fazla olduğu çalışmalarda bildirilmektedir [17]. Gelişmekte olan ülkelerde, hastalığının prevalansının yükseklik nedenleri tam olarak açıklanamasa da, doğum sırası ve sonrasında ortaya çıkan sorunlar en sık suçlanan nedenlerdir. Bu nedenler içerisinde perinatal enfeksiyonlar, doğumsal sıkıntılar, erken çocukluk döneminde sık karşılaşılan enfeksiyonlar sayılabilir. Gelişmiş ülkelerde yaşla birlikte epilepsi sıklığında artış görülmektedir. Bu artışın nedeni olarak bazı hastalıklara sekonder olarak ortaya çıkan semptomatik epilepsinin ortaya çıkması gösterilmektedir. Bu artış erkeklerde, kadınlara göre 10 yıl erken olmaktadır. Artışın nedenleri, erkeklerde inme riskinin daha erken yaşlarda başlaması, erkeklerin sosyal ortamda travma vb durumlarla sık karşılaşılması gibi nedenlerle açıklanmaya çalışılmaktadır [18].

Gelişmiş ülkelerin epilepsi insidansı 20-70/100.000 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelere insidans 64-122/100.000 olarak görülmektedir [18]. Çok farklı sonuçlar olmasına karşın gelişmiş ülkelere ortalama epilepsi prevalansının 6/1000 olduğu ve WHO protokolü ile gerçekleştirilen prevalans çalışmalarında gelişmekte olan ülkelere bu oranın 18.5/1000 olduğu hesap edilmektedir [19].

Ülkemizde yapılmış epilepsi insidansı çalışması bulunmamaktadır. Bölgesel prevalans çalışmaları vardır. Bunlardan Denizli ilinde yapılan çalışmada aktif epilepsi prevalansı 5.7/1000, yaşam boyu prevalans 7.2/1000, İstanbul'da yapılan

çalışmada aktif epilepsi prevalansı 5.9/1000, Trabzon’da yapılan çalışmada 5/1000 bulunmuştur [20-23].

2.4. Fizyopatoloji

Sinir hücrelerinde eksitasyon ile inhibisyon arasında bir denge vardır. Bu dengenin eksitasyon lehine bozulması ile nöbet oluşur. Nöbet oluşumunda patofizyoloji tam olarak ortaya konamamış olsa da 3 madde ile bu bozulmaları özetlemek mümkün olabilir [24].

1. Nöronal mebran ve molekuler kanal defektleri sonucu iyon iletiminde bozukluk (voltaja duyarlı sodyum veya kalsiyum kanallarında patoloji, potasyum iletiminde bozukluk)
2. Eksitator nörotransmitterlerin aşırı, inhibitor nörotransmitterlerin yetersiz salınımı (GABA, aspartat, glutamat)
3. Nöronların ve glial hücrelerin iyon pompalama ve repolarizasyonlarını düzenleyen genetik kontrollü hücre içi enzim yetersizliği.

Epileptik nöbetlerin oluşumdan sorumlu tutulan nörotransmitterlerden biri gama amino bitürik asittir (GABA). İnhibitör özelliğe sahip olan bu nörotransmitterin eksikliği veya fonksiyon görememesi durumunda sinir hücresindeki denge eksitasyon lehine bozulur. GABA’nın beyinde üç önemli reseptörü bulunmaktadır. İyonotropik GABA_A ve GABA_C (Cl⁻ kanalı ile ilişkilidir) ve metabotropik GABA_B (G proteinlerine bağlıdır, K⁺’nın hücre içi geçirgenliğini arttırırken adenilat siklazı ve buna bağlı Ca²⁺’nın hücre içi akışını inhibe eder) bilinen üç GABA reseptörüdür [25]. Pek çok bağlanma yerlerine sahip olan GABA_A, birçok ilaç için hedef reseptördür. Örneğin benzodiazepinler GABA_A reseptörü üzerinden etki ederek hücre içine Cl⁻ akışını arttırır ve bu yolla güçlü anksiyolitik, miyorelaksan, sedatif ve antikonvülzan etkiler oluşur [26].

GABA'nın inhibitör etkisi iki yolla olmaktadır. Bunlardan birincisi GABA_A'nın direk inhibitör etkisi, ikincisi ise GABA_B aracılığı ile eksitatör nörotransmitterin presinaptik salınımının indirekt olarak inhibe edilmesi şeklindedir [27, 28].

Nöbet sırasında ortaya çıkan değişiklikleri inceleyen çalışmalarda, nöronlarda eksitatör bir nörotransmitter olan asetilkolin miktarının arttığı saptanmıştır. Asetilkolinin nöron hücresi içindeki dengesinden GABA da etkili olduğundan, GABA'da ortaya çıkan disregülasyon asetilkolinin artmasına neden olmaktadır [29].

Glutamat santral sinir sistemindeki önemli eksitatör transmitterlerdendir. Hem iyonotropik (NMDA, AMPA ve Kainat reseptörleri) hem de metabotropik (G-proteinine bağlı) reseptörlere etki eder [30]. Bunlardan NMDA ve AMPA hızlı, metabotropik reseptörler ise geç ve uzun etki sürelidir [31].

Sonuç olarak epilepsi patofizyolojisinden, bozulmuş GABA inhibisyonu, nöronların bozulmuş aktivasyonu, eksitatör nörotransmitterlerde artış sorumludur.

2.5. Epileptogenez

Epileptogenez, yineleyici spontan nöbetlerin olduğu uzun süreli beyin transformasyonudur. Patolojik olmayan bir beynin zamanla bir dizi moleküler, yapısal, fonksiyonel değişikliklere maruz kalıp epileptik bir beyine dönüşmesi, kalıcı bir şekilde ve kendiliğinden nöbet oluşturabilme yeteneği kazanmasını ifade eder [32].

Epileptogenezden sorumlu hücrel mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Tüm epilepsi nöbetlerinde aynı mekanizmadan söz edilmemekle birlikte hepsinde artmış nöronal uyarılabilirlik ve senkronite gibi ortak özellikler mevcuttur. Epileptojenik odak adını verdiğimiz beyin bölgelerindeki hücreler tam açıklanamayan nedenlerle artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliği gösterirler ve etraflarındaki normal hücreleri de bu duruma ortak ederler [33].

Bazı epileptik sendromlarda genetik faktörle ilişki gösterilmiştir. Gendeki mutasyonlar patolojik iyonik kanal fonksiyonlarına neden olmakta ve anormal ağ bağlantılarının etkilerini arttırabilmektedir. Birçok epileptik tabloda kompleks veya

poligenik kalıtım söz konusudur. Tek gen epilepsilerinin çoğu, nöronal iyon kanallarının kodlandığı genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır [34]. İyon kanallarındaki mutasyonlar eksitator ve inhibitör nörotransmisyonun etkinliğinin değişmesine neden olmakta; böylelikle eksitator nörotransmisyonun artışına veya inhibitör fonksiyonun azalmasına neden olmaktadır. Epileptogeneizde genetik mekanizmaların yanında edinsel epileptogeneiz mekanizmalarından da bahsedilmektedir. Çevresel faktörlerin neden olduğu hücre hasarının epilepsiye yol açması için kişinin genetik yatkınlığı olması gerektiği düşünülmektedir

Daha önceleri epileptogeneizin kronik bir süreç olduğu düşünülmekteyken, son zamanlarda yapılan çalışmalarla sürecin akut olarak da ortaya çıkabileceği izlenimi oluşmuş ve akut epileptogeneiz denilen dakikalar-saatler içinde gelişen bir tanımlama yapılmıştır. Akut epileptogeneizin geri dönüşlü olabileceği belirtilmektedir [18].

2.6. Sınıflandırma

Uzun süre epilepsi sınıflaması ile ilgili tam bir fikir birliği sağlanamamış, 1960'lı yıllarda International League Against Epilepsy (ILAE)'nin toplanması ile 1981 yılında epileptik nöbetlerle ilgili bir sınıflama ortaya çıkmıştır. (Tablo 1). Bu sınıflama epileptik nöbetlerin klinik ve ensefalografik sınıflaması şeklinde bildirilmiş, 1989 yılında epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırması olarak yeni bir sınıflama yayınlanmıştır [35, 36]. Bu sınıflama ile dünyada epilepsi ile ilgili ortak bir dil oluşturulmaya ve ülkeler arası farklar ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. En son güncelleme ise 2010 yılında yapılmıştır [4].

Epilepsi sınıflaması iki temel özelliğe göre yapılmaktadır. Bu özelliklerden birincisi 3 aşamada ele alınır. Başlangıçtaki klinik bulgular ile EEG değişikliklerinin beynin bilateral hemisferlerinin etkilendiği jeneralize nöbetlerle seyreden epilepsiler “jeneralize epilepsiler ” olarak adlandırılır. Nöbetle ilgili bulguların lokalize bir bölgeyi gösterdiği parsiyel nöbetlerle seyreden epilepsiler ise “parsiyel epilepsiler” olarak adlandırılır. Bir diğer grup ise bir arada veya birden fazla parsiyel ve jeneralize nöbetlerinin izlendiği, EEG bulgularının olduğu bir başka duruma da “parsiyel mi jeneralize mi olduğu belirsiz epilepsiler ” denir. Sonuçta kaynaklandığı ve yayıldığı beyin bölgesi ve semptomu göre 3'e ayrılmış olur.

Sınıflandırmanın ikinci temel özellik etyoloji ile ilişkili olmasıdır. Bu ilişkide herediter yatkınlık dışında bir sebebi olmayan epilepsilere “idyopatik epilepsiler”, sebebi bulunan epilepsilere “semptomatik epilepsiler”, semptomatik olduğu düşünüldüğü halde sebep bulunamayan epilepsilere de “kriptojenik epilepsiler” denilmektedir [37].

Tablo 1- Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması (ILAE 1981)

1-Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler

A-Basit parsiyel nöbetler(bilinçte bozulma olmaksızın)

1-Motor belirtilerle seyreden

a. Fokal motor nöbetler

b. Yayılan motor nöbetler (jaksonien yayılım)

c. Versif (Uzun süreli, zorlamalı bir göz, baş ve/veya gövde dönmesi veya orta hattın yana kayma)

d. Postural

e. Fonatuar (vokalizasyon ya da konuşmanın durması)

2-Somatosensoryal veya özel duyuşal belirtilerle giden (basit hallüsinasyonlar; iğnelenme, ışık çakmaları, vızıltı v.b)

a. Somatosensoryel

b. Görsel

c. İşitsel

d. Koku

e. Tat

f. Vertiginöz

3-Otonomik semptomlu (epigatrik his, solukluk, terleme, kızarıklık, piloereksiyon, pupilla dilatasyonu)

4-Psişik semptomlu (yüksek serebral fonksiyonların bozulması)

a. Disfazik

b. Dismnezik(déjà vu, jamais vu)

- c. Bilişsel
- d. Afektif
- e. İlizyonlar
- f. Yapılanmış halusinasyonlar

B-Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç kaybı ile giden)

- 1-Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu
 - a. Basit parsiyel özellikleri takiben bilinç kaybı
 - b. Otomatizmalarla birlikte
- 2-Başlangıçta bilinç kaybının olması
 - a. Sadece bilinç kaybının varlığı
 - b. Otomatizmalarla birlikte

C-Sekonder jeneralize nöbetlere dönüşen parsiyel nöbetler

- 1. Basit parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi
- 2. Kompleks parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi
- 3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete, daha sonra jeneralize nöbete dönüşmesi

2-Jeneralize Nöbetler (Konvülsif veya Nonkonvülsif)

- A- 1. Absans nöbetler
 - a- Sadece bilinç kaybı ile
 - b- Hafif klonik bileşenle birlikte
 - c- Atonik bileşenle birlikte
 - d- Tonik bileşenle birlikte
 - e- Otomatizmalarla birlikte
 - f- Otonomik bileşenle birlikte
- 2. Atipik Absans
 - a- Tonus değişiklikleri belirgin
 - b- Başlangıcı ve bitişi ani olmayan
- B- Myoklonik nöbetler
- C- Klonik nöbetler
- D- Tonik nöbetler

- E- Tonik-klonik nöbetler
- F- Atonik nöbetler(astatik)

3-Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

Tablo 2- Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989)

1-Lokalizasyon bağı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

A- İdiopatik (yaşa bağı başlangıç)

- Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizmlı çocukluk çağı epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

B- Semptomatik

- Temporal lob epilepsisi
- Frontal lob epilepsisi
- Pariyetal lob epilepsisi
- Oksipital lob epilepsisi
- Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası (Kojewnikow Sendromu)
- Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

C- Kriptojenik

2-Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

A- İdyopatik (yaşa bağı başlangıç)

- 1- İyi huylu ailesel yenidoğan konvulziyonları
- 2- İyi huylu yenidoğan konvulziyonları
- 3- İyi huylu Süt çocuğunun selim myoklonik epilepsisi
- 4- Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
- 5- Juvenil absans epilepsisi
- 6- Juvenil myoklonik epilepsi
- 7- Uyanma sırasında jeneralize tonik klonik nöbetlerle giden epilepsi
- 8- Spesifik aktivasyon yöntemleriyle uyarılan nöbetlerle giden epilepsiler

9- Yukarıda tanımlanmayan diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler

B- Kriptojenik veya Semptomatik

1. West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe)
2. Lennox-Gastaut sendromu
3. Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
4. Miyoklonik absans epilepsisi

C. Semptomatik

1.Nonspesifik etyoloji

- a. Erken miyoklonik ensefalopati
- b. Erken infantil epileptik ensefalopati (baskılanma-boşalım paterni ile)
- c. Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2. Spesifik sendromlar (Aicardi send, liensefali-pakigiri, sturge weber send vb)

3-Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler ve sendromlar

A- Jeneralize ve fokal nöbetlerin birlikte görüldüğü epilepsiler ve sendromlar

Yenidoğan konvulziyonları

Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi

Yavaş dalga uyku sırasında devamlı diken dalgalı epilepsi

Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)

Diğer belirlenemeyen epilepsiler

B- Jeneralize veya fokal özelliği belirlenemeyen epilepsiler veya sendromlar

4-Özel sendromlar

A. Duruma bağlı nöbetler

1. Febril konvülsiyonlar
2. İzole nöbet veya izole status epileptikus
3. Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

Elektrokllinik Sendromlar ve Diğer Epilepsiler (ILAE-2010)

A- Başlangıç yaşına göre sıralanmış elektoklinik sendromlar

- a. Yenidoğan dönemi
 - i. İyi huylu ailesel yenidoğan epilepsisi (BFNE)
 - ii. Erken miyoklonik ensefalopati (EME)
 - iii. Ohtahara sendromu
- b. Süt çocukluğu
 - i. Süt çocuğunun yer değiştiren fokal nöbetli epilepsisi
 - ii. West sendromu
 - iii. Süt çocuğunun miyoklonik epilepsisi (MEI)
 - iv. İyi huylu süt çocukluğu epilepsisi
 - v. Dravet sendromu
 - vi. İlerleyici olmayan hastalıklardaki miyoklonik ensefalopati
- c. Çocukluk çağı
 - i. Febril nöbet artı (FS+) sendromlar
 - ii. Panayiotopoulos sendromu
 - iii. Miyoklonik atonik (astatik) nöbetli epilepsi
 - iv. Çocukluk ağının iyi huylu setrotemporal dikenli epilepsisi (BCECTS)
 - v. OD nokturnal frontal lob epilepsisi (ADNFLE)
 - vi. Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut Tipi)
 - vii. Miyoklonik absanslı epilepsi
 - viii. Lennox- Gastaut sendromu (LGS)
 - ix. Uykuda sürekli diken dalgalı epileptik ensefalopati (CSWS)
 - x. Landau- Kleffner sendromu (LKS)
 - xi. Çocukluk çağı absans epilepsisi
- d. Ergenlik çağı- erişkinlik
 - i. Juvenil absans epilepsisi (JAE)
 - ii. Juvenil miyoklonik epilepsi
 - iii. Sadece JTKN olan epilepsi
 - iv. Progressif miyoklonik epilepsiler (PME)
 - v. İşitsel özellikleri olan OD epilepsi (ADEAF)
 - vi. Diğer ailevi temporal lob epilepsileri

B- Yaşla ilişkisi daha az olan

- a. Değişken odaklı ailesel fokal epilepsiler
- b. Refleks epilepsiler

C- Karakteristik özellik kümeleri

- a. Hipokampal sklerozlu mezial temporal lob epilepsisi
- b. Rasmussen sendromu
- c. Hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler
- d. Hemikonvülziyon- hemipleji- epilepsi

D- Yapısal- metabolik nedenlere bağlı epilepsiler

- a. Kortikal gelişim anormallikleri
- b. Nörokutanöz sendromlar
- c. Tümör
- d. Enfeksiyon
- e. Travma
- f. Anjom
- g. Perinatal hasarlanma
- h. İnme

E- Nedeni bilinmeyen epilepsiler

F- Geleneksel olarak epilepsinin bir formu kabul edilmeyen epileptik nöbet durumları

- a. Yenidoğanın iyi huylu nöbetleri (BNS)
- b. Febril nöbetler (FS)

ILAE 2010 Nöbet Sınıflaması

1- Jeneralize nöbetler

- a. Tonik klonik
- b. Absans
 - i. Tipik absans
 - ii. Atipik absans
 - iii. Özel belirtili absans
 - 1. Miyoklonik absans

2. Göz kapağı miyoklonisi

c. Miyoklonik

- i. Miyoklonik
- ii. Miyoklonk atonik
- iii. Miyoklonik tonik

d. Klonik

e. Tonik

f. Atonik

2- Fokal nöbetler

a. Bilinç veya uyanıklıkta bozulma olmaksızın

- i. Gözlemlenebilir motor veya otonomik bileşenlerle birlikte (kabaca basit parsiyel nöbet karşılığı)
- ii. Sadece sübjektif duyusal veya psişik fenomenleri içeren (aura kavramının karşılığıdır)

b. Bilinç ve uyanıklıkta bozulma ile birlikte (kompleks parsiyel nöbet karşılığı)

- i. Bilişimde bozulma (diskognitif)
- ii. Bilateral konvülsif nöbete dönüşen (sekonder jeneralize nöbet teriminin yerini almıştır)

3- Bilinmeyen

a. Epileptik spazm

2.6.1. Parsiyel epilepsi

Parsiyel nöbetler, beyin belirli bir lokalizasyonundaki nöron deşarjının EEG bulgularına ve kliniğe yansımalarıyla ortaya çıkar. Bilinç kaybı eşlik ediyorsa kompleks parsiyel, bilinç kaybı yoksa basit parsiyel nöbet denmektedir [4]. Erişkin epilepsi vakalarının %75'ni parsiyel epilepsi ve bu grubun da büyük bir kısmını kompleks parsiyel epilepsi oluşturmaktadır.

2.6.1.1. Basit Parsiyel Nöbetler

2.6.1.2. Motor semptomlarla birlikte olan basit parsiyel nöbetler:

Bu nöbet tipinde etkilenen motor kortikal alana göre semptomlar ortaya çıkmaktadır. Tek ekstremitede fokal motor hareket, distoni, versif nöbet, ani konuşma kaybı vs. şeklinde görülebilir. Basit parsiyel motor nöbetler tek anatomik bölgeyle sınırlı kalabileceği gibi vücut yarısına sırasıyla yayılarak “Jacksonian” nöbet şeklini de alabilir. Motor semptomların görüldüğü alanlarda geçici paralizinin de eşlik etmesi haline Todd paralizi denir ve bu paralizi durumu 48 saate kadar sürebilir [38, 39].

2.6.1.3. Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlu nöbetler:

Karşı vücut yarısında meydana gelen iğnelenme, uyuşma, karıncalanma, elektrik çarpması hissi şeklinde duysal semptomlarla karakterizedir. Uzaysal algılama ve derin duyu muayenesinde bozulma görülebilir.

2.6.1.4. Otonomik belirti ve bulgularla seyreden nöbetler:

Terleme, bulantı, kusma, taşikardi veya bradikardi, inkontinans, piloereksiyon, pupiller dilatasyon, karın ağrısı gibi bulgular gözlenir. Otonomik bulguların aynı zamanda kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerin ilk bulguları da olabileceği de bilinmelidir.

2.6.1.5. Psişik belirtilerle seyreden nöbetler:

Deja vu, jamais vu gibi dismenezik bulgular, kognitif belirtiler, affektif bozukluklar, illüzyon ve halüsünasyonlar ile karakterizedir. Bu psişik semptomlar, kompleks parsiyel nöbetler olarak veya diğer nöbet tiplerinin gelişimi esnasında da görülebilir.

2.6.2. Kompleks Parsiyel Nöbetler

Basit parsiyel nöbetlerden ayıran en önemli özelliği, nöbet sırasında bilinç değişikliği (genellikle bilinç bulanıklığı şeklinde) olmasıdır. Sıklıkla temporal lobdan ve daha az sıklıkla da frontal, parietal, oksipital lobdan kaynaklanırlar. Epileptik aktivite temporo-okspital bölgeden başlarsa visuel semptomlar, temporoparyetal bölgeden başlarsa somestetik semptomlar, superior temporal bölgeden başlarsa odituar semptomlar, girus unsinatustan başlarsa olfaktor semptomlar, insula veya periinsular bölgeden başlarsa gustatuar semptomlar, superior temporal (operkular)

bölgeden başlarsa vertijinöz semptomlar ortaya çıkar. Epileptik aktivite hipokampus ve amigdaloid kompleksi içine alırsa agnozik ilüzyonlar (deja vu, jamais vu) ve rüya hali (dreamy state) tablosu görülür [38]. Bu nöbet tipinde sıklıkla bilinç bulanıklığı ile birlikte olan psikomotor otomatizma görülür. Kompleks parsiyel nöbetlerin süresi 30 saniye ile birkaç dakika arasında değişir (genellikle bir dakikadan fazladır) [39]. Epileptik odağın olduğu hemisferin karşı tarafındaki kolda distonik postür sık görülen bir bulgudur. Bu tip nöbetlerde postiktal konfüzyon ve amnezi görülür [40]. Kompleks parsiyel nöbetler içinde en sık görüleni amigdala-hipokampal orijinli nöbetlerdir (meziyal temporal nöbet).

2.6.3. Jeneralize Nöbetler

Jeneralize epilepsiler, başlangıçtan itibaren simetrik ve senkron olarak tüm serebral korteksi tutan nöbetlerdir. Jeneralize nöbetler, idiyopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Etiyolojik olarak incelendiğinde idiyopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlık suçlanırken, semptomatik jeneralize epilepsilerde ise nöbet oluşumuna neden olan sekonder bir neden bulunmaktadır.

2.6.3.1. Absans nöbetler:

Esas olarak çocukluk çağında sıklıkla 3 yaşından büyük çocuklarda görülür. Büyük çoğunluğunda nöbetler pubertede sona erer veya sıklığı azalır. Kişinin uğraştığı aktiviteyi kesmesi, çevreden gelen uyaranlara yanıt vermeyip sabit bakması şeklindedir. Bu nöbet şeklinde postiktal konfüzyon ve aura gözlenmez Nöbet esnasında EEG’de bilateral 3 cys/sn’lik —burstler şeklinde diken dalga deşarjları kaydedilir. Nöbetler sadece bilincin etkilendiği basit bir nöbet olabileceği gibi, bazen klonik, atonik, tonik, myoklonik komponentlerle beraber otomatizmalar ve otonomik bulgular eşlik edebilir.

2.6.3.2. Myoklonik nöbetler:

Kas gruplarının istemsiz, hızlı, ani kasılmasıdır. Ekstansiyon veya fleksiyon tarzında senkron veya asenkron şekilde olabilir. Özellikle üst ekstremitelerde hakim tüm vücudu veya vücut parçalarını etkileyebilir [41]. Kasılmalar tek veya tekrarlayıcı olabilir. Uykuya dalarken ve uyanırken daha sıktır [42].

2.6.3.3. Jeneralize tonik-klonik nöbetler:

Jeneralize tonik-klonik nöbetler grand mal nöbet olarak adlandırılan en çok bilinen ve en ağır nöbet şeklidir. Ani bilinç kaybı ile beraber yaygın tonik kasılma ve sonrasında tonik-klonik hareketler görülmektedir. Primer jeneralie nöbet şeklinde başlayabildiği gibi sekonder jeneralize nöbet şeklinde de oluşabilir. Sinirlilik, kişilik değişikliği, baş ağrısı gibi prodromal belirtiler olabilir. Ayrıca motor, duysal veya psişik semptomlar nöbetin hemen öncesinde gelebilir (aura). Nöbet başlangıcında hasta çığlık şeklinde ani bir ses çıkarabilir (epileptic cry). Klonik kasılmaların sonrasında hastada derin bir uyku, ajitasyon veya konfüzyon görülebilir (postiktal dönem).

2.6.3.4. Tonik nöbetler:

Özellikle çocukluk çağındaki epilepsilerde ve uykuda ortaya çıkarlar. Klonik faz olmadan yaygın kas tonusu ile seyreder. EEG'de düşük amplitüdlü hızlı aktivite veya 10 Hz'lik ritmik aktivite (rekrüiting ritm) görülür. Unilateral tonik nöbetler daha nadir görülüp, hipokalsemi gibi nöronal hipereksitabilite ve değişik merkezi sinir sistemi hastalıklarında görülür [42].

2.6.3.5. Klonik nöbetler:

Tonik faz olmaksızın tekrarlayıcı klonik jerklerle karakterizedir. Klonik nöbetler çocuklarda, özellikle süt çocuklarında daha sık görülür [42]. Postiktal dönem bu nöbetlerde daha kısa süreli gözlenmektedir.

2.6.3.6. Atonik nöbetler:

Özellikle erken çocukluk döneminde görülür. Ani tonus kaybı sonrası düşmeler olur [43]. Akinetik nöbetler ise ani hareketsiz kalma şeklinde görülüp sıklıkla Lennox-Gastaut sendromunda görülür [44].

2.6.4. İdiyopatik jeneralize epilepsiler:

İdyopatik adı altında pek çok epilepsi sınıflandırılmıştır. Bunlar bilinen bir

nedeni olmayan nöbetler anlamına gelmektedir. İJE sendromlarının çoğunda kompleks kalıtım paterni gösterilmiştir [35]

2.6.5. Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi (piknolepsi) :

Tipik absans nöbetleri ile giden bu tablo İJE'lerin %5-15'ini oluşturur. Sıklıkla 5-7 olmak üzere 3-9 yaşları arasında başlar. Kızlarda daha sık görülür(14). 8-10 sn kadar her çeşit mental aktivitenin aniden durup sonra kaldığı yerden devam etmesi şeklindedir. Basit ve kompleks absans nöbetleri gözlenebilir. Bu nöbetler günde 1-2 kez görülebileceği gibi yüzlerce kez de olabilir. Olguların %30-40'ında jeneralize tonik klonik nöbetler gelişir. ÇÇAE'li kişilerde %10-15 oranında daha sonra JME gelişebilir. EEG'de temel aktivite normaldir, ritmik posterior delta aktivitesi sıktır. Nöbetler sırasında EEG'de genellikle düzenli ve simetrik, bilateral 3(2,5-4) Hz diken dalga, bazen multiple diken –yavaş dalga paroksizmleri görülür. Genellikle zekâ düzeyi normaldir ve tedaviye iyi yanıt elde edilir [45]. Sadece absans nöbeti olanlarda etosüksimid veya valproik asit, jeneralize tonik klonik nöbet olması halinde valproat, dirençli nöbetlerde diğer geniş spektrumlu antiepileptikler tercih edilebilir.

2.6.6. Juvenil Absans Epilepsisi (JAE):

ÇÇAE'sine benzemekle beraber nöbet sıklığı ve şiddeti ÇÇAE'den az, süresi ÇÇAE'den uzundur. ÇÇAE'den daha az sayıda retropulsif hareket içerir. Epilepsiler içinde ÇÇAE'den daha seyrek görülür. Genellikle 10-12 olmak üzere, 8-16 yaşları arasında başlar. Kızlar ve erkekler eşit etkilenir. JTKN ve seyrek miyokloni olabilir. EEG'de temel aktivite normaldir. Diken dalga deşarj süreleri ÇÇAE'de görülenlerden daha uzun ve daha kesintili olup, yavaş dalgalardan önce görülen dikenler 2'li, 3'lü gruplar halinde olabilir [46]. Nöbetler yıllar içinde hafifler ancak ÇÇAE deki gibi remisyon beklenmez, tedavi sonlandırıldığında nüks fazladır [18]. Tedavide ilk seçenek olan valproik asit, hastaların yaklaşık % 70-80'inde nöbetleri kontrol altına alır. Yeterli kontrol sağlanamazsa tedaviye lamotrijin veya etosüksimid eklenebilir [47].

2.6.7. Juvenil Miyoklonik Epilepsi :

Genellikle 8-26 yaşlarda görülür, en sık 12-16 yaşlar arasında başlar. Tipik olarak sabah uyanınca, şuur yerindeyken daha çok üst ekstremitelerde gözlenen,

bilateral, aritmik, düzensiz miyoklonik sıçramalarla başlar. Hastaların yaklaşık 1/3 ünde İJE'ler için tanımlanan her üç nöbet tipi de görülür. Sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN), daha az sıklıkla absans nöbetler eşlik eder. Nöbetler genelde uyandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve yorgunlukla, alkolle, menstürasyonla, televizyon izlemekle, uyku deprivasyonu ile presipite olur. JME'de absans eğer varsa genelde ilk başlayan nöbet tipidir, başlangıç yaşı genelde 5-16 yaş arasında değişmekle beraber ortalama 10 yaş civarındadır. Nadir olarak tüm nöbetler aynı yaş diliminde çıkabilir veya önce JTKN, sonra miyokloni veya absans görülebilir. On bir yaşından daha önce başlayan JME olgularında fotosensitivite daha belirgindir [48].

Juvenil miyoklonik epilepsi, epilepsiler içinde oldukça sık karşılaşılan bir formdur. Tüm epilepsi tipleri içinde %5-10 oranında görülür. İdiyopatik jeneralize epilepsinin (İGE) 1/4 veya 1/5 lik kısmını oluşturur. Çoğunlukla JTKN ortaya çıktıktan sonra doktora başvurulduğundan, miyoklonilerinin uzun zamandır varolduğu ve gözden kaçtığı farkedilir [48]. Juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda %5-10 oranında basit febril konvülsiyon dışında nörolojik öykü yoktur. Farklı çalışmalar olmakla birlikte her iki cinste eşit olduğu kabul gören ortak bir görüştür [48, 49].

EEG temel aktivitesi normaldir. İktal ve interiktal EEG'lerde, hızlı jeneralize, sıklıkla düzensiz diken dalga ve çoklu diken dalga aktiviteleri izlenir. Fotosensitivite siktir (%75). Tedaviye yanıt iyi olmakla birlikte hastaların neredeyse tümü ömür boyu ilaç kullanmak zorunda kalırlar [50]

2.6.8. Uyanırken Gelen Jeneralize Konvülsiv Nöbetler:

10-20 yaş arasında başlayan bu grup puberte civarında pik yapar. Nöbetlerin %90'ı sabahları uyanma döneminde görülmekte uykusuzluk ve alkolle ilişkilidir. Jeneralize tonik klonik nöbetler öncesinde absans veya miyoklonik nöbetler görülebilir. Hastaların EEG'sinde normal zeminde jeneralize epileptiform deşarjlar ve %13-17 hastada fotosensitivite mevcuttur [51].

2.6.9. Spesifik Olmayan İJE'ler:

2.6.9.1. Ailesel erişkin miyoklonik epilepsi (AEME):

Otozomal dominant geçiş göstermekte. Erişkin dönemde başlayan miyoklonus ve nadiren jeneralize tonik klonik nöbetlerle karakterizedir. Kromozom 8q24 ile bağlantısı gösterilmiştir [52].

2.6.9.2. Göz kapağı miyoklonili absans epilepsisi (GKMA):

Göz kapama ile tetiklenen kısa süreli göz kapağı miyoklonisi, bilinç kaybı ve göz kürelerinin yukarıya doğru kayması bu grup için tipiktir. İktal EEG’de göz kapama ile tetiklenen jeneralize 3-5 Hz çoklu diken dalga deşarjları görölmektedir. Tüm hastalarda fotosensitivite görülür. Başlangıç altı yaş civarındır. Çoğunlukla remisyon gözlenmez. Ailesel özellik bariz olmakla birlikte genetik etyolojisi netliğe kavuşmamıştır.

2.6.10. Semptomatik Parsiyel Epilepsiler:

2.6.10.1. Frontal lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri:

Frontal lob kökenli bir nöbeti düşündürecek başlıca semptomlar şunlardır:

-Tonik ve postüral olabilen motor bulgular %50-60 oranında görülür. Bilinç açıkken tonik baş dönmesi bu grup için tipiktir.

-Kompleks hareket şeklindeki otomatizmalar nöbetin başında sık karşılaşılr

- Konuşma durması, post iktal todd paralizisi,bilateral deşarjlar halinde düşme görülebilir

-Uyku esnasında sık olur ve küme şeklinde görülebilir [53].

Orbitofrontal bölgeden kaynaklanan nöbetlerin fasciculus uncinatus veya gyrus cinguli yoluyla temporal loba yayılma göstermesi, temporal kaynaklı nöbetlerle karışmasına neden olabilir. Kallozal veya subkortikal yollarla karşı hemisfere yayılması ise idyopatik jeneralize epilepsilerle karışıklığa neden olmaktadır [54].

2.6.10.2. Temporal lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri:

Parsiyel nöbetlerinin %50 den fazlasını oluşturur, anamnezde febril nöbet ve pozitif aile öyküsü sık görülür. Temporal kaynaklı epilepsiyi düşündürtecek bulgular şunlardır:

- Otonom ve/veya psişik bulgular ve bazı özel duysal fenomenler, örneğin koku ve işitsel illüzyonlarla giden basit parsiyel nöbetler sık görülür.

-Hemen her duysal modalitede basit veya kompleks illüzyon ve halüsinasyon görülebilir. En sık olarak (%20) görsel illüzyon ve halüsinasyonlara rastlanır.

-Sıklıkla motor durma ile başlayıp tipik oroalimanter otomatizmalarla devam eden ve sıklıkla diğer otomatizmaların eklendiği kompleks parsiyel nöbetler görülür.

-Kompleks auralar ve visseral duyumsama şeklinde uyarıcı semptomlar görülmesi önemlidir.

-Dismneziler ("déja vu", "jamais vu" vb.), çeşitli kognitif ve afektif semptomlar gibi çok değişken formlar görülebilmekle birlikte her hasta için stabil olan bir nöbet paterni genellikle vardır.

-Konuşmanın durması, dizatri ve afazi gibi konuşma bozuklukları görülebilir.

-İnteriktal kişilik değişikliği görülebilir [55].

2.6.10.3. Pariyetal lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri:

Sıklıkla kontralateral hemisferden kaynaklanan somatosensoryel nöbetlerden oluşur.

- Somatosensoryel nöbetlerden en sık elementer pareteziler görülür.

-Ağrı, termal algı, tat duyumsaması ve seksüel içerikli nöbetler görülebilir iktal bir semptom olarak görülebilir.

- Vücutun belli bir bölümünü hareket ettirememe hissi şeklindeki nöbetlerin suprasilviyen bölgeden, beden imajı bozukluğu nondominant hemisferden, vertigo hissi de genelde inferior parietal lobdan kaynaklanır [54].

2.6.10.4. Oksipital lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri :

Genellikle görsel belirtilerle giden nöbetlerdir. Bu bulgular tek taraflı olduğunda odağın genellikle kontralateralinde rastlanırlar. İktal görme kaybı sık karşılaşılan bir bulgudur ve migrenle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

-Elementer görsel halüsinasyonlar, kompleks görsel halüsinasyonlar ve görsel ilüzyonlar bu nöbet tipinde görülebilmektedir. Bu belirtiler epileptik orijinli olduklarında genellikle kısa sürerler ve hasta bunların gerçek olmadığını bilincindedir.

-Epileptik nistagmus pariyeto-oksipital korteksten kaynaklanmaktadır. Gözlerin karşı tarafa dönmesi, göz kırpması ve gözlerde hareket hissi oksipital loba ait nöbet semptomları olarak görülebilmektedir.

-Oksipital lob kökenli parsiyel epilepside inferior longitudinal fasikül yoluyla temporal loba yayılım sıktır ve sekonder jeneralizasyon sıklıkla dönüşür [56].

2.7. Tanı:

Epilepsi hastalığının tanısının konulmasında en önemli nokta alınan ayrıntılı anamnezdır [57]. Bunun yanında yapılacak ayrıntılı nörolojik ve genel fizik muayeneye laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin eklenmesi ile tanı kesinleştirilir. Yapılacak kan tetkikleri içerisinde elektrolit, üre, kreatinin, glukoz, düzeyleri ile karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri olmalıdır. İnfantil spazm ve Lennox–Gastaut sendromu düşünülen hastalarda serum aminoasit, organik asit, lizozomal enzim ve amonyak düzeyleri ölçülmelidir [58].

EEG incelemesinin epilepsi tanısının yanında, nöbetleri sınıflandırmak, cerrahi adaylarda epileptik odağı saptamak, antiepileptik tedaviye başlamak ya da tedaviyi sonlandırmak gibi durumlarda da kullanımı bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda hastaların büyük bir kısmında interiktal EEG normal sınırlardadır. Bazı çalışmalarda

interiktal EEG bozukluğunun epilepsi hastalarının %40'ında bozuk olduğu, ardışık çekimlerle bu oranın %90'lara ulaşabildiği gösterilmiştir. Hiperventilasyon, fotik stimülasyon ve uyku deprivasyonu gibi aktivasyon yöntemleri EEG patolojilerini ortaya çıkarmada etkili yöntemler olarak gösterilmektedir. Nöbet tipinin tanımlanamadığı veya gerçek nöbetlerle nonepileptik olayların ayırtedilemediği durumlarda video-EEG monitörizasyonu uygulanmalıdır [58]. EEG ile ortaya çıkan bozukluğun tanı koydurucu özelliği yoktur. Epilepsi hastalığı olmayan insanlarda da skalptan kaynaklanan nedenler, ilaç kullanımı veya metabolik hastalıklardan dolayı epileptiform olarak değerlendirilebilen değişiklikler saptanabilir [59]. Tanının kesinleştirilmesinde görüntüleme yöntemleri ve gerekirse lomber ponksiyon da yapılabilmektedir [60].

2.8. Tedavi:

Epilepsi hastalığının kesin tedavisi günümüzde bulunmamaktadır. Tedavide temel amaç deşarj oluşumunu ve sonucunda nöbet oluşumunu engelleyerek yaşam kalitesini arttırmak ve nöbet komplikasyonlarından korumaktır. Antikonvülzan tedavi sadece semptomatik etkili olup altta yatan nedeni tedavi etmez [61].

Antiepileptik ilaçlar, epileptogenezis nedeniyle beyin dokusunda ortaya çıkan hipereksitabilite üzerine etkilidir. İdeal bir AEİ'ta olması gereken başlıca özellikler,

- 1- Emiliminin taşıyıcıya bağlı olarak gerçekleşmemesi,
- 2- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaması,
- 3- İlaç etkileşimlerinin olmaması,
- 4- En az yan etkiye sahip olması
- 5- Belli bir epileptik sendrom için etkili olduğunun kanıtlanmış olması şeklinde sıralanabilir [62].

Geleneksel olarak yeni tanı almış epilepsi hastalarına tek antiepileptik (monoterapi) başlanır. Yapılan çalışmalarda monoterapi başlanan epilepsi hastalarının %60-70'inde nöbet kontrolü sağlanabildiği bildirilmiştir. Doğru ve yeterli tedavi başlanabilmesi için nöbet çeşidi ve epilepsi sendromunun doğru belirlenmesi önemlidir [63]. Başlanan AEİ genelde küçük dozlarda başlanır ve artışlarla hedeflenen doza ulaşılır. Tek ilaç ile nöbet kontrolü idealdir ancak, tüm epilepsi hastalarının yaklaşık 1/3'ünde monoterapi nöbet kontrolünde yetersiz

kalabilir ve polifarmasi ya da diğer tedavi yöntemleri gerekebilmektedir. İlk AEİ ile nöbetsiz hale gelinmediği koşulda hastanın başka bir monoterapiye yönlendirilmesi bir yöntemdir, ancak bu tedavi değişikliği kötüleşme riskini de beraberinde getirir, dolayısıyla mevcut tedaviye ikinci bir ilaç ilave edilmesi de tercih edilebilmektedir [64].

2.9. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

Birçok antiepileptik ilaç, etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir. Bazı ilaçların birden çok etki mekanizması vardır. Aşağıdaki tabloda antiepileptik olarak kullanılan ilaçların etki mekanizmaları ve itrah yolları verilmiştir [65].

Tablo 3. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları

İlaç	Etki Mekanizması	İtrah Yolu
Fenobarbital	Glutamat mik. azaltılması, GABA-A reseptörü aktivite artışı, Na, K, Ca ileti azaltma	Hepatik ve renal
Fenitoin	Na kanal inh, Na, K, Cl ileti azalması	Büyük miktarda hepatik
Karbamazepin	Ach reseptörleri üzerin etki, Na kanal blokajı	Büyük miktarda hepatik
Okskarbazepin	Yüksek voltajlı Ca kanalı üzerine etki, Na kanal blokajı	Hepatik ve renal
Gabapentin	Ca kanal modülasyonu	Renal
Pregabalin	Voltaja bağlı Ca kanalı üzerine	Büyük miktarda renal
Etosüksimid	T tipi Ca kanalı inhibisyonu	Yüksek miktarda hepatik, az miktarda renal
Felbamat	NMDA reseptör blokajı,	Hepatik ve renal

	Na kanalı üzerine etki	
Lamotrijin	Eksitator aminoasit salınımı düzenlenmesi, voltaja bağlı Na iletiminin engellenmesi	Büyük miktarda hepatik
Levetirasetam	Sinaptik veziküldeki 2A proteinine bağlanma	Renal
Lakosamid	Na kanalı yavaş inaktivasyonu	Az miktarda renal
Topiramet	Na kanal blokajı, GABA-A reseptör modülasyonu	Hepatik ve renal
Tiagabin	GABA geri alımının inhibisyonu	Büyük miktarda hepatik
Valproat	Muhtemel GABA üzerine etki, iyon kanal blokajı	Büyük miktarda hepatik
Primidon	GABA-A aktivite artışı, glutamat azalması, Na-K-Ca ileti azalması	Hepatik ve renal
Vigabatrin	GABA transaminasyon inhibisyonu	Büyük miktarda renal
Zonisamid	Glutamat inhibisyonu	Büyük miktarda hepatik

2.10. Oksidatif Stres

Vücut, serbest radikalleri antioksidan mekanizmalar ile dengede tutmaya çalışır. Bu dengenin serbest radikaller lehine bozulması ile oksidatif stres oluşur [66]. Oksidan maddelerin hepsi reaktif oksijen radikali olarak görev yapmazlar. Bunlara örnek olarak; reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNS) ve sülfür merkezli radikaller gösterilebilir. Reaktif oksijen radikali sınıfına girenler;

1- Hidroksil ($\cdot\text{OH}$)

- 2- Peroksil (L(R)OO $\cdot$)
- 3- Hidroperoksil (HOO $\cdot$)
- 4- Alkoksil (L(R)O $\cdot$)
- 5- Nitrik oksit (NO $\cdot$)
- 6- Süperoksit (O $_2^{\cdot-}$)

olarak gösterilebilir.

Oksidatif stresin vücuda zarar vermesini engelleyen madde ve mekanizmalar antioksidan olarak isimlendirilir. Antioksidanlar serbest radikal oluşumuna neden olan kimyasal tepkimelerin sonucunda hücresel bileşenlerin zarar görmesini önlemektir [67].

Serbest radikaller vücutta protein veya yağlara etki ederek hasara yol açabilmektedir. Bu etkileri birkaç başlık altında toplayabiliriz.

2.11. Serbest Radikallerin Etkileri

2.11.1. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Serbest radikaller pek çok aminoasidin hasara uğramasına ve sonucunda karbonil ürün oluşmasına neden olabilir. Serbest radikaller aminoasitlerle etkileştiği gibi hücre membranının yapıtaşı olan membran proteinleri ile de etkileşerek membran yapısının bozulmasına, membran üzerinde protein yapıdaki nörotransmitter ve reseptörlerin de fonsiyon kaybına neden olurlar [68, 69]. Hücre içi reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin artması, hücrenin yaşamı için gerekli enzimlerin inaktivasyonuna, hücre ölümünü indükleyen kinaz ve kaspaz yollarının aktivasyonuna neden olabilirler [70].

2.11.2. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri

Serbest radikallerin lipitler üzerine etkisi ile lipit peroksidasyonu oluşur. Hücre içi organeller ve biyomembranlar, membran fosfolipidlerinde doymamış yağ asitlerinin bulunması nedeniyle oksidatif olaylardan etkilenirler [71].

Beyin dokusu oksijen tüketiminin fazla olması, kolaylıkla peroksitlenebilen fosfolipidleri yüksek oranda içermesi sebebiyle serbest radikal hasarına son derece duyarlıdır. Beyinde antioksidanların daha az bulunması da beyin dokusunu serbest radikal hasarına daha hassas bir duruma getirmektedir [72].

2.11.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve hücre üzerine olumsuz etkilerini önlemek için antioksidan savunma sistemi bulunmaktadır. Savunma sistemleri, serbest radikal tutucularından ve bazı enzimlerden oluşmaktadır. Savunma sistemlerinde öncelikle enzim sistemleri etkili olmaktadır [73]. Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak ikiye ayrılır. Bunlardan enzimatik olanlar. Glutasyon Peroksidaz (GSHPx), Glutasyon Redüktaz, Glutation-S-Transferazlar (GST), Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz ve Glutation-S-Transferazlar (GST) örnek olarak verilebilir. Enzimatik olmayanlar ise; bazı vitaminler (karoten, C ve E vitaminleri), melatonin, Seruloplazmin, albümin, transferin ve laktoferrin olarak örneklendirilebilir.

2.11.4. Oksidatif stres ve Paraoksonaz:

Canlıların yaşamını devam ettirebilmesi için, oksidatif dengenin korunması gerekir. Bu dengenin oksidanlar lehine bozulması ile oksidatif stres ortaya çıkar ve bu durum hücrel hasara yol açabilir [74].

Paraoksonaz pek çok organofosfatı hidroliz edebilme yeteneğine sahip Ca^{+2} bağımlı dimerik bir hidrolazdır. Paraoksonaz oldukça zehirli bir organofosfat tarım ilacının metaboliti paraoksonu hidroliz edebilmesinden dolayı bu isim verilmiştir. [75]. Paraoksonaz gen ailesi, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda lokalize olan ve birbirine komşu PON1, PON2 ve PON3 adlı genleri içermektedir. PON glikoprotein yapıdadır, 43-45 kDa ağırlığında bir enzimdir ve başlıca karaciğer tarafından sentezlenir. PON1, Ca^{+2} bağımlı bir enzim olup, dolaşımda HDL'ye bağlı olarak taşınır [76]. PON1 ve PON3'ün antioksidan etkisinin ise, özellikle HDL ve LDL'yi oksidasyonlardan korumak olduğu bildirilmektedir [77, 78]. Antioksidan etki muhtemelen aktive olmuş fosfolipitleri ve/veya lipid peroksit ürünlerinin hidrolize

olmasından kaynaklanmaktadır. Enzimler, lipoproteinlerde yer alan fosfolipitlerin oksidasyonunu engeller ve oluşmaları ise hidroliz ederek yapıdan uzaklaştırır. HDL'nin antioksidan aktivitesinin, ağırlıklı olarak ilişkili olduğu PON aktivitesinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

PON1 enziminin karaciğer, böbrek, ince barsak ve beyin başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunduğu, enzimin aktivitesinin genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiği belirtilmiştir. Genetik olarak PON1 enzim aktivitesini etkileyen, 192. ve 55. pozisyonundaki aminoasit farklılığından kaynaklanan iki yaygın polimorfizm bulunmaktadır. Diyet, gebelik ve hormonların serum PON1 düzeyini etkilediği bilinmektedir [79, 80].

2.11.5. Oksidatif stres ve malondialdehit

Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilir ya da hücrenin diğer bölümlerine hasar oluştururlar [81]. Bu aldehitlerden en önemlisi malondialdehit (MDA) olarak adlandırılan moleküldür. Malondialdehit düzeyi, lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir [82].

Serbest radikaller vücut için sadece zarar verici etkiler göstermez, fagositozda rol almak gibi faydalı işlevleri de vardır. Fakat üretim miktarları arttığında ve antioksidanlarla dengelenmediği takdirde lipidler ve glikoproteinler gibi hücre yapı taşları üzerine toksik etkiler oluştururlar. MDA mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir ve lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. Poliansature yağ asitlerinin temel sekonder oksidasyon ürünü olması ve serbest radikal hasarıyla ilişkisi olduğu düşünülen pek çok hastalıkta seviyelerinin yükseldiği bilindiğinden, malondialdehit en sık kullanılan oksidatif hasar belirteçidir [83, 84]. Beyin dokusu, çeşitli nedenlerle (yüksek oksijen tüketimi, hızla peroksitlenebilen fosfolipitlerin fazla miktarda bulunması ve nöronların yenilenememesi gibi) serbest radikal hasarına özellikle duyarlıdır ve oluşabilecek hasar miktarı da orantılı olarak fazla olacaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 10.06.2013 tarih ve 293 sayılı onayı ile başlandı

Çalışmaya Haziran 2013- Haziran 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DUTF) hastanesi nöroloji polikliniğine ayaktan epilepsi ön tanısı ile başvuran 37 hasta ile, herhangi bir nörolojik ve kronik hastalığı olmayan sağlıklı 30 gönüllü çalışmaya alındı.. Hastaların anamnezleri alınıp muayenesi yapıldı. Epilepsi tanısı olan veya yeni tanı alan hastalardan interiktal dönemde antekubital venden 5cc kan jelli biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan Rotafix 32-A marka cihazda 5000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi ve -80 derecede DÜTF Biyokimya Anabilim dalında bulunan dolaplarda muhafaza edildi. Epileptik nöbetin sınıflaması, ILAE'nin 1981 yılında yayınladığı epilepsi sınıflamasına göre yapıldı. Çalışma için seçilen hastalardan provoke epileptik nöbeti ekarte etmek ve nonprovake epileptik nöbet tanısı koymak amacıyla rutin biyokimya, EEG, kranial MRG istendi. Kranial MRG'sinde anlamlı patoloji saptanan (sinüs ven trombozu, ensefalit, intrakranial kitle) 7 hasta oksidatif belirteçlerde hatalı değerlendirmeye neden olmamaları için çalışma dışı bırakıldı.

Alınan anamnezde nörolojik ve kronik başka bir hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzer 30 gönüllü, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundaki bireylere bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutularak imzalatıldı.

Çalışma için saklanan kanlar çözüldükten sonra M16 Vortex Mixer marka cihazla vötrexlenerek homojenize edildi.

Hastalarda epilepsi tanısı için istenen EEG, Nihon Kohden marka Neurofox EEG 1200 ve Neurofox 21 channel model EEG cihazları ile çalışıldı.

Çalışma dışı bırakma kriterleri olarak;

*16 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak

*Bilinen nörolojik hastalık varlığı

- *Hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı
- *Bilinen zeka geriliği öyküsü olması
- *Gebelik durumu
- *Antioksidan ilaç veya ajan kullanmak
- *Kardiyojenik senkop
- *Psikojenik non-epileptik nöbet
- *Kontrol amaçlı yapılan tetkiklerde provake epilepsi tanısı almak olarak belirlendi.

3.1. Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

PON1 enzim aktivitesi Reelassay marka hazır kit kullanılarak Architect C 16000 otoanalizator cihazı ile fotometrik olarak çalışıldı. HDL-Kolesterole bağlı lipofilik, hidrofobik yapılı antioksidan bir enzim olan paraoksonaz aktivitesi ticari Reelassay marka kit kullanılarak ölçüldü. Yöntemde paraoksonaz enzimi paraoxon (O,O-diethyl-O-P-nitrophenylphosphate) substratını hidroliz ederek renkli p-nitrophenol ürününün oluşmasına yol açar. Oluşan ürünün absorbanşı 412 nanometre (nm) de kinetik modda izlenerek enzim aktivitesi U/L olarak ifade edildi [85].

3.2. Malondialdehit Düzeyi Ölçümü

MDA düzeyi ise Northwest marka hazır kit ile manuel olarak çalışıldı ve spektrofotometrik olarak okundu. Malondialdehit (MDA) aerobik şartlarda, pH 3,4'te tiyobarbitürik asit (TBA) ile 95°C'de inkübasyonu sonucu pembe renkli bir kompleks oluşturur. Oluşan bu renkli kompleks spektrofotometrede 532nm'de okutularak absorbanşı ölçülür. Ölçülen absorbanş değeri ile Standart MDA grafiğini kullanarak örnekteki MDA konsantrasyonunu hesaplanır [86].

3.3. İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin tümü Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 16.0 programı ile analiz edildi. Kontrol ve hasta grubunun birbiriyle kıyaslanmasında Independent T Test, ve Ki kare testi kullanıldı.. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Bulguları:

Hastalarımızın yaş ortalaması $24,6 \pm 8,15$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $23 \pm 4,83$ olarak hesaplanmıştır. Yaş olarak da iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalamaları

	Kontrol (n=30) Ort±SS	Hasta (n=30) Ort±SS	P
Yaş	23,0±4,83	24,6±8,15	>0.05

Gruplarımız 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Hasta grubunda 14 kadın (%46,7), 16 erkekten (%53,7) oluşmaktayken, kontrol grubumuz ise 13 kadın (%43,3), 17 erkekten (%56,7) oluşmakta ve aralarında istatistiksel olarak bir fark bulunmamaktadır (Tablo 5).

Hasta ve kontrol grubu arasında eğitim durumu ve medeni durum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Yaşam yeri, yaşam durumu, hastalık öyküsü ve ailede geçirilmiş hastalık öyküsü açısından da istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet, Hastalık Öyküsü ve Sosyokültürel Özellikleri

	Toplam (n=60)		Kontrol (n=30)		Hasta (n=30)		p	χ^2
	n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet							0,795	0,067
Kadın	27	45,0	13	43,3	14	46,7		
Erkek	33	55,0	17	56,7	16	53,3		
Eğitim Durumu							0,010	13,262
Okumamış	2	3,3	0	0	2	6,7		
İlkokul	6	10,0	1	3,3	5	16,7		
Ortaokul	13	21,7	5	16,7	8	26,7		
Lise	25	41,7	19	63,3	6	20,0		
Üniversite	14	23,3	5	16,7	9	30,0		
Medeni Durum							0,008	7,051
Bekar	23	38,3	6	20,0	17	56,7		
Evli	37	61,7	24	80,0	13	43,3		
Yaşam Yeri							0,098	4,643
Köy	4	6,7	0	0	4	13,3		
İlçe	9	15,0	4	13,3	5	16,7		
Şehir	47	78,3	26	86,7	21	70,0		
Yaşam Durumu							0,117	4,286
Yalnız	3	5,0	0	0	3	10,0		
Aile ile	56	93,3	30	100	26	46,4		
Diğer	1	1,7	0	0	1	3,3		
Geçirilmiş Hastalık							0,237	3,158
Yok	57	95,0	30	100	27	90,0		
Var	3	5,0	0	0	3	10,0		
Ailede Epilepsi							0,112	4,286
Yok	56	93,3	30	100	26	86,7		
Var	4	6,7	0	0	4	13,3		

4.2. Hastalarda Görülen Nöbet Tipleri

Hastaların epileptik nöbet tipleri ILAE'nin 1981 yılı sınıflamasına göre sınıflandırıldı, hastaların %43,3,'ünde (n:13) parsiyel, %56,7'sinde (n:17) jeneralize nöbet geçirdikleri görülmektedir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalardaki Nöbet Özellikleri (Parsiyel-Jeneralize)

	Hasta (n=30)	
	n	%
Parsiyel	13	43,3
Jeneralize	17	56,7

Hastalardaki parsiyel nöbetlerin dağılımı %30,8 (n:4) basit parsiyel, %69,2 (n:9) kompleks parsiyel nöbet şeklindedir (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalardaki Nöbet Özellikleri (Basit-Kompleks)

	Parsiyel (n=13)	
	n	%
Basit Parsiyel	4	30,8
Kompleks Parsiyel	9	69,2
Sekonder Jeneralize Nöbete Dönüşen	0	0

Jeneralize nöbetlerin dağılımı %26,5 tonik (n:4), %5,9 atonik (n:1), %70,6 tonik klonik (n: 12) şeklindedir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda absans, miyoklonik, klonik nöbet çeşitleri görülmemektedir.

Tablo 8. Jeneralize Nöbetlerin Tipleri

	Jeneralize (n=17)	
	n	%
Absans	0	0
Miyoklonik	0	0
Klonik	0	0
Tonik	4	23,5
Atonik	1	5,9
Tonik klonik	12	70,6

4.3. Nöbet Tiplerinin Sosyodemografik Verilerle Karşılaştırılması

Nöbet tipleri ve sosyodemografik veriler arasındaki ilişki tablo 9’da verilmektedir.

Verilerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 9. Nöbet Tiplerinin Sosyodemografik Verilerle İlişkisi

	Toplam (n=30)		Parsiyel (n=13)		Jenaralize (n=17)		p	χ^2
	n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet							0,484	0,621
Kadın	14	46,7	5	38,5	9	52,9		
Erkek	16	53,3	8	61,5	8	47,1		
Eğitim Durumu							0,558	2,998
Okumamış	2	6,7	0	0	2	11,8		
İlkokul	5	16,7	2	15,4	3	17,6		
Ortaokul	8	26,7	3	23,3	5	29,4		
Lise	6	20,0	4	30,8	2	11,8		
Üniversite	9	30,0	4	30,8	5	29,4		
Medeni Durum							0,283	1,475
Bekar	17	56,7	9	69,2	8	47,1		
Evli	13	43,3	4	30,8	9	52,9		
Yaşam Yeri							0,695	0,727
Köy	4	13,3	1	7,7	3	17,6		
İlçe	5	16,7	2	15,4	3	17,6		
Şehir	21	70,0	10	76,9	11	64,7		
Yaşam Durumu							0,615	0,971
Yalnız	3	10,0	1	7,7	2	11,8		
Aile ile	26	86,7	12	82,3	14	82,4		
Diğer	1	3,3	0	0	1	5,9		
Geçirilmiş Hastalık (Febril Nöbet)							1,0	0,136
Yok	27	90,0	12	92,3	15	88,2		
Var	3	10,0	1	7,7	2	11,8		
Ailede Epilepsi							0,613	0,632
Yok	26	86,7	12	92,3	14	82,4		
Var	4	13,3	1	7,7	3	17,6		

4.4. Nöbet tipleri ile Nöbet Özellikleri Arasındaki İlişki

Çalışmamızda nöbet tipleri ile nöbetin özellikleri arasındaki ilişkide nöbet tipi ile postiktal bulgu varlığı arasında istatistiksel bir anlam bulunmakla birlikte (p:0,003), diğer özelliklerde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 10. Nöbet Tipleri İle Nöbet Özellikleri Arasındaki İlişki

	Toplam (n=30)		Parsiyel (n=3)		Jenaralize (n=17)		p	χ^2
	n	%	n	%	n	%		
Preiktal Bulgu							0,484	,621
Yok	16	53,3	8	61,5	8	47,1		
Var	14	46,7	5	38,5	9	52,9		
Otomatizma							0,138	3,285
Hayır	25	83,3	9	69,2	16	94,1		
Evet	5	16,7	4	30,8	1	5,9		
Postiktal Bulgu							0,003	9,808
Hayır	6	20,0	6	46,2	0	0		
Evet	24	80,0	7	53,8	17	100,0		
Nöbet Sıklığı							0,198	3,239
Nöbetsiz	6	20,0	2	15,4	4	23,5		
Sık	21	70,0	11	84,6	10	58,8		
Günlük	3	10,0	0	0	3	17,6		
EEG							1,0	0,006
Normal	9	30,0	4	30,8	5	29,4		
Epileptiform	21	70,0	9	69,2	12	70,6		

EEG: Elektroensefalografi

4.5. Malondialdehit seviyesi ve Paraoksonaz1 Aktivitesinin Hasta ve Kontrol Grupları Arasındaki İlişki

Çalışmamızda ortaya çıkan PON1 ve MDA düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 11. PON1 Aktivitesi ve MDA Düzeyinin Hasta ve Kontrol Grupları ile İlişkisi

	Kontrol (n=30)	Hasta (n=30)	P
	Ort±SS	Ort±SS	
MDA (nmol/ml)	13,53±3,56	14,34±3,59	>0.05
PON1 (U/l)	0,71±0,17	0,65±0,17	>0.05

MDA: Malondiladehit PON1: Paraoksonaz Değerler Ortalama±Standart sapma olarak girildi.

4.6. Malondialdehit ve Paraoksonaz1 Aktivitesi ile Nöbet Tipi Arasındaki İlişki

Hasta grubunda MDA, PON1, düzeylerinin nöbet tipleri ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir bulguya rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12. MDA Düzeyi ve PON1 Aktivitesi ile Nöbet Tipi Arasındaki İlişki

	Toplam (n=30)	Parsiyel (n=13)	Genaralize (n=17)	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
MDA (nmol/ml)	14,34±3,59	14,41±3,82	14,28±3,53	>0.05 (0,928)
PON1 (U/l)	0,65±0,17	0,69±0,13	0,63±0,20	>0.05 (0,345)

MDA: Malondiladehit PON1: Paraoksonaz Değerler Ortalama±Standart sapma olarak girildi.

5. TARTIŞMA

Tedavi almayan epilepsi hastalarında yaptığımız çalışmada, epilepsi tanısı alan gruptan ölçülen MDA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda kontrol grubuna göre yükselme olmasına rağmen bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı değildi. Epilepsi hastalarında ölçülen PON1 aktivitesi ise kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Epilepsi etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamayan kronik bir nörolojik hastalıktır. Bu hastalığın etyolojisine yönelik pek çok genetik, radyolojik ve biyokimyasal araştırma yapılmaktadır. Yapılan bu çalışmalar içerisinde nöronal epileptogenez nedenlerine ışık tutacak bulgular mevcuttur. Biyokimyasal çalışmalar içerisinde oksidatif belirteçler son yıllarda popüler olmuş ve pek çok oksidatif belirteç çalışılmıştır [87].

Oksidatif stres parametrelerinden malondialdehit düzeyi ve antioksidan mekanizmalardan paraoksonaz 1 aktivitesinin ölçüldüğü pek çok çalışma vardır [88]. Bu çalışmalarla diyabet, epilepsi, obezite, multipl skleroz gibi pek çok kronik hastalığın etyolojisinde oksidatif strese bağlı hasarlar olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur [89-93].

Serbest radikaller vücutta pek çok mekanizma ile ortaya çıkabilmekte ve hücrelere zarar vererek doku hasarına neden olabilmektedir. Santral sinir sistemi serbest radikallerin oksidasyon ile zarara uğratabileceği yağ dokusundan oldukça zengindir. Bu nedenle yağ asidi oksidasyonu ile nöronlarda hasar oluşabileceğinden, beyni etkileyen ve beyinden kaynaklanan pek çok hastalık için oksidatif belirteçler araştırma konusu olmuştur [94]. Epilepsi ve oksidatif stres parametreleri ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, çalışmaların bir kısmında epilepsi hastalarında oksidatif stres parametrelerinin yüksek olduğu, bazı çalışmalarda da ilaç kullanımı ile bu parametrelerde artış olacağı düşünülmüş ve artışa neden olan antiepileptik ilaçlar irdelenmiştir [95, 96]

Epilepsi hastalarında PON1, MDA, arilesteraz, oksidatif stres ve antioksidan kapasite gibi farklı oksidatif belirteçler ve antioksidan savunma mekanizmaları çalışılmıştır [96].

Varoğlu ve arkadaşlarının antiepileptik tedavi alan epilepsi hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada çalışmaya dahil edilen 61 hastadan oluşturulan gruplar (karbamazepin grubu, levetirasetam grubu, valproik asit grubu, valproik asit+karbamazepin grubu, karbamazepin+levetirasetam grubu, valproik asit+levetirasetam grubu) ile kontrol grubu arasında karşılaştırılan paraoksonaz, aril esteraz, 8 hidroksiguanin ve okside LDL arasında antiepileptik tedavi alan grupların hepsinde oksidatif stres belirteçleri yüksek, paraoksonaz düzeyi istatistiksel olarak anlamlı miktarda düşük bulunmuştur. Ancak yapılan bu çalışmada antiepileptik tedavi kullanmayan epilepsi hastalarının bulunmaması oksidatif belirteçlerdeki bu değişimin hastalığa bağlı mı yoksa ilaçların etkisiyle mi oluştuğu sorusuna yanıt getirememektedir [8].

Işık ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çalışmaya 56 epilepsi hastası ve 19 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hastalardan 28'i valproik asit, geri kalan 28'i karbamazepin monoterapisi alan idiyopatik epilepsili hastalardan seçilmiştir. Seçilen hastalardan ve sağlıklı kontrollerden alınan serumdan PON1 aktivitesi, asetilkolinesteraz düzeyi, glutatyon-s transferaz (GST) ve glutatyon (GSH) düzeyleri çalışılmıştır. Yapılan çalışmada elde edilen bulgulara valproik asit grubu ile karbamazepin gruplarının asetilkolin esteraz düzeyi ve PON1 aktivitesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Gruplar arasında karbamazepin tedavisi alanların PON1 ve asetilkolin esteraz düzeyleri valproik asit alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$) [97].

Çevik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 45 epilepsi hastası ve 45 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiş, hasta ve kontrol grubundan alınan kanda serum MDA düzeyleri ve PON1 aktiviteleri ölçülmüştür. Çalışmada elde edilen sonuçlarda hasta grupta MDA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, PON1 aktivitesi anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Çalışmamızda da PON1 aktivitesi ve MDA düzeyleri açısından bu çalışmaya benzer sonuçlar elde etmiş olsak da bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Çevik ve arkadaşlarının çalışmasındaki MDA düzeyindeki yükseklik ile PON1

aktivitesindeki bu düşüklüğünün istatistiksel olarak anlamlı bulunmasında hastaların antiepileptik ilaç kullanımının etkisi ile olduğu düşünülmektedir [98].

Antiepileptik olarak valproik asit (n=16) ve karbamazepin (n=14) kullanan 30 epilepsi hastası ve 25 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada, hasta ve kontrol gruplarının serumundan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peoksidaz, eritrosit glutatyon ve MDA düzeyleri ölçülmüş, çalışma sonucunda eritrosit glutatyonu ilaç kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, glutatyon peroksidaz düzeyleri ise anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. MDA düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, karbamazepin kullanan grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlandırılmamıştır [99].

Kıyıcı ve arkadaşlarının farklı antiepileptik ilaç kullanan 3 grup (fenitoin, karbamazepin ve valproik asit) ve sağlıklı gönüllüler arasında yaptığı karşılaştırmada fenitoin kullanan grupta, sağlıklı gönüllülere göre MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görülmüş, karbamazepin ve valproik asit kullanan grupta ise serum MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında oksidatif belirteçlerde bazı antiepileptiklerin etkili olabileceği, çalışma verilerindeki bu yükselmenin doğrudan hastalığa bağlı olmayabileceğini düşündürmektedir [100].

Kamışlı ve arkadaşlarının 10 yetişkin rat ve bunlardan doğan 20 yenidoğan rat üzerinde yaptığı çalışmada, doğan ratları doğum öncesi yapılan enjeksiyolara göre 5 gruba ayırmış, grupları; kontrol grubu, deneysel epilepsi grubu, lamotrijin grubu, lamotrijin+deneysel epilepsi grubu ve lamotrijin+epilepsi+folik asit grubu olarak belirlemiştir. Gebe ratların karınlarına intraperitoneal olarak yapılan enjeksiyonlarla her bir gruba, gruplandırmalarına göre serum fizyolojik, lamotrijin ve folik asit enjekte etmiş ve doğan yavrularda MDA, GSH, GSH-Px ve SOD seviyelerini ölçmüştür. Yapılan çalışma sonucunda lamotrijin kullanılan 2 grupta (lamotrijin grubu, lamotrijin+deneysel epilepsi grubu) MDA düzeyleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur. Bu çalışma da antiepileptiklerin MDA düzeylerinde yükselme yapabildiğini göstermektedir [101].

Başka bir deney hayvanı çalışmasında ratlara lamotrijin, okskarbazepin, topiramat, pentilentetrazol verilmiş, ayrıca pentilentetrazol ile nöbet geçiren ratlara bu antiepileptikler intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyonlar sonucunda

ratların beyin dokusunda MDA, glutatyon redüktaz, süperoksit dismutaz ve katalaz ölçülmüştür. Yapılan ölçümlerde sadece antiepileptik alan gruplarda MDA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, pentilentetrazol ile nöbet geçiren ve pentilentetrazol ile nöbet geçirip antiepileptik enjekte edilen ratlarda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek MDA seviyeleri bulunmuştur [102].

Tong ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada; ratlar 2 gruba ayrılmış, bir gruba kontrol grubu olarak salin enjeksiyonu yapılmış, diğer gruba her gün bir kez olmak üzere 500 mg/kg dozunda valproik asit enjeksiyonu yapılmıştır. Ratlarda oluşan değişimler için 2, 4, 7, 10 ve 14. günlerde oksidatif stres belirteçlerinden tiyobarbitürik asit ve lipid hidroperoksidaz düzeylerine bakılmıştır. tiyobarbitürik asit düzeyini ölçebilmek için malondialdehit kiti kullanılmış ve malondialdehit düzeyi ile eşdeğer olarak hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda valproik asit enjeksiyonunun 14. gününde MDA düzeyleri salin kullanılan gruptan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur [103].

Yiş ve arkadaşları 24 idiyopatik epilepsi tanılı hasta ile 24 valproik asit tedavisi ile nöbetleri kontrol altında olan epilepsi hastası ve 21 sağlıklı gönüllü arasında bir çalışma yapmıştır. Çalışmada her gruptan alınan kanda glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve MDA çalışılmış, çalışma neticesinde yeni tanı alan grubun MDA düzeyleri, valproik asit tedavisi alan grup ile kontrol grubundan düşük çıkmış, valproik asit tedavisi alan grubun MDA düzeyleri, yeni tanı alan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır [104].

Yıldız ve arkadaşlarının 59 epilepsi hastası ve 23 kontrol grubu arasında yaptığı çalışmada epilepsi hastalarını karbamazepin kullanan, valproik asit kullanan ve bu ikisinin kombinasyonunu kullanan hastalar şeklinde üç gruba ayırmış ve kontrol grubu ile PON1, MDA, nitrik oksit ve total antioksidan kapasite arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışmanın sonucunda PON1 aktivitesi ve MDA düzeyleri açısından ilaç kullanan epilepsi hastaları ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır [105].

Karikas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 32 yeni tanı konan epilepsi hastası ile 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiş, tedavi öncesi epilepsi tanısı konan gruptan kan alınmış ve 60 günlük valproik asit tedavisi başladıktan sonra kan alımı tekrarlanmıştır. Hastalardan alınan kanlar ile sağlıklı gruptan alınan kanlarda PON1 aktivitesi, aril esteraz düzeyleri, TAS ve TOS çalışılmıştır. Çalışmanın sonucunda kontrol grubu ile tedaviye henüz başlanmamış dönemde alınan kanlarda PON1 ve aril esteraz düzeyleri arasında istatistiksel bir fark bulunamazken, tedavi başlanan dönemde alınan kanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bulunan fark valproik asit kullanan grupta PON1 aktivitesinin düşük olduğu şeklindedir [106].

Yukarıda incelenen yayınlarda epilepsi hastalığı ile PON1 aktivitesi ve MDA düzeyleri arasındaki oksidatif parametrelerinin hastalığa bağlı olarak değil, verilen antiepileptik ilaç tedavileri ile yükselme ihtimalinin bulunduğu yönündedir. Literatür taraması sırasında yeni tanı alan ve antiepileptik ilaç tedavisi kullanmayan hastaların bulunduğu çalışmalara pek fazla rastlanmaması, antiepileptik ilaç kullanırken oksidatif parametrelerin çalışılması, oksidatif belirteçlerin yükselme nedeninin tespitini zorlaştırmaktadır. Literatür araştırması sırasında bulunabildiği kadarıyla ilaç kullanmayan epilepsi hastalarının dahil edildiği çalışmalarda, çalışmamızla uyumlu olarak, hastalığa bağlı PON1 aktiviteleri ve MDA düzeylerinin değişmediği veya çok az değiştiği, antiepileptiklerin oksidatif hasarı ve buna bağlı oksidatif belirteçleri yükselttiği, antioksidan belirteçleri azalttığı görülmektedir. Bu bulgular da çalışma sonucu elde ettiğimiz verilerin literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir [104-106].

Çalışmaya dahil edilen epilepsi hastalarının dokuzunda (%30) EEG anormalliği tespit edilmezken, 21'inde (%70) epileptiform bulgulara rastlanmıştır. Yapılan çalışmalarda ilk kez EEG çekimi ile epileptiform EEG elde edilme oranı %50 iken, tekrarlayan EEG'lerle bu oran %90'lara çıkabilmektedir. Çalışmamızda şikayetlerle gelen epilepsi ön tanısı ile EEG çekilen ve çalışmaya dahil edilen hasta oranı %70 olarak bulunmuş ve literatürle uyumludur.

Çalışmamızda preiktal bulgunun bulunduğu 14 hasta (%46,7) olarak bulunmuş, 16 hastada (%53,3) preiktal bulguya rastlanmamıştır. preiktal bulgular parsiyel ve jeneralize nöbetlerde %38,5 (n=5) ve %52,9 (n=9) olarak bulunmuştur. Postiktal bulgu ise 6 hastada (%20) görülmezken, 24 hastada (%80) görülmektedir. Preiktal ve postiktal dönemlerin bu kadar yüksek olması komorbid olarak hastalarda psikiyatrik eştanılar da ortaya çıkarabileceğinden uzun dönem takipleri ve tedavileri önemlidir. Pre ve post iktal dönemlerde depresyon, duygudurum bozuklukları, psikoz gibi eş tanılara rastlanmaktadır [107-109]

Yapılan çalışmalarda epilepsi tanısının yanlış konabileceği durumlar ve oranlarla ilgili değişik bilgiler bulunmaktadır. Bu oranlar %4 ile %30 arasında değişmektedir. Genel kanı yanlış epilepsi tanısının %20-30 oranında konabileceği şeklindedir [110]. Yaptığımız çalışmada epilepsi tanısı için hastalardan anamnezin yanında EEG istenmiş ve bunların hepsi değerlendirildikten sonra tanı konmuştur. Epilepsi sıklığı göz önüne alındığında tanı konan bütün hastalara video EEG çekilmesi uygulanabilecek bir yöntem olarak görülmemektedir. Çalışmamızdaki PON1 aktivitesi ve MDA düzeyini hatalı tanımlar da etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada antiepileptik tedavi almayan epilepsi hastalarında oksidatif belirteçlerden MDA düzeyi ile antioksidan belirteçlerden PON1 aktivitesinin sağlıklı kontrollerle istatistiksel olarak anlamlı bir farklarının bulunmadığını görüldü. Literatürde epilepsi hastalarındaki oksidatif belirteçler incelendiğinde farklı sonuçlar görülmektedir. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda antiepileptik tedavi alımının oksidatif belirteçler üzerindeki etkisi gözardı edilmiştir. Çalışmamıza tedavi almayan epilepsi hastalarını dahil ederek oksidatif belirteçlerdeki yükselmenin hastalığa bağlı değil, ilaç tedavisi ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaştık. Böylece epilepsi etyopatogenezinde oksidatif belirteçlerin etkisini daha iyi inceleme imkanı bulduk. Daha kapsamlı ve geniş

çalışmalar yapılması halinde epilepsi etyopatogenezi hakkında daha net sonuçlara ulaşılabilir.

KAYNAKLAR

1. Oğul, E., Klinik Nöroloji. Epilepsi, ed. İ. Bora. 2002. 131-157.
2. Bilen F, A.F., Antiepileptik ilaç tedavisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi, 2004. **2004**(2): p. 143-148.
3. Bebin, M., Pediatric partial and generalized seizures. J Child Neurol 2002. **17**: p. 65-69.
4. Berg, A.T., 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): p. 676-685.
5. Andersen, J.K., Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? Nat Med, 2004. **10 Suppl**: p. S18-25.
6. Ryan, K., et al., Post-translational oxidative modification and inactivation of mitochondrial complex I in epileptogenesis. J Neurosci, 2012. **32**(33): p. 11250-8.
7. Martinc, B., I. Grabnar, and T. Vovk, The role of reactive species in epileptogenesis and influence of antiepileptic drug therapy on oxidative stress. Curr Neuropharmacol, 2012. **10**(4): p. 328-343.
8. Varoglu, A.O., et al., Effects of valproate, carbamazepine, and levetiracetam on the antioxidant and oxidant systems in epileptic patients and their clinical importance. Clin Neuropharmacol, 2010. **33**(3): p. 155-157.
9. Schulpis, K.H., et al., Valproic acid monotherapy induces DNA oxidative damage. Toxicology, 2006. **217**(2-3): p. 228-332.
10. Hartford, W., American Epilepsy Society, ed. E.B.C. Bromfield, J.E. Sirven, J.I. 2006.

11. Johnson, R.T.G., J.W. McArthur, J.C., Current Therapy in Neurologic Disease., ed. S. J. 2006, Philadelphia: Elsevier. 45-48.
12. Muthugovindan, D. and A.L. Hartman, Pediatric epilepsy syndromes. Neurologist, 2010. **16**(4): p. 223-237.
13. Elçioğlu, Ö., Geçmişte, Günümüzde Epilepsi (sar'a). Yüksek Lisans Tezi, in Sağlık Bilimleri Enstitüsü Deontoloji ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı. 1987, Uludağ Üniversitesi Bursa.
14. Lloyd, G.E.R., The Revolutions of Wisdom: Studies in the Claims and Practice of Ancient Greek Science, Sather Classical Lectures. 1986, Los Angeles: University of California Press. 25-29.
15. Eşkazan, E., Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi. Epilepsi, ed. İ.Y. Bora, S.N. Gürses, C. 2008, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 3-13.
16. Goldensohn, E.S., Historical Perspectives in Epilepsy. 1998, Philadelphia: A Comprehensive Textbook. Lippincott. 15-39.
17. Ngugi, A.K., et al., Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. Epilepsia, 2010. **51**(5): p. 883-890.
18. Emre, M., Nöroloji Temel Kitabı. 2013, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. 1035-1103.
19. Yeni, S.N., Epidemiology of Epilepsy Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics, 2008. **1**(2): p. 9-16.
20. Kılınçer, A., et al., The prevalence of epilepsy in Denizli city center. Pamukkale Tıp Dergisi, 2012. **5**(3): p. 110-114.
21. Onal, A.E., et al., Epilepsy prevalence in a rural area in Istanbul. Seizure, 2002. **11**(6): p. 397-401.
22. Velioglu, S.K., et al., Prevalence of epilepsy in northeast Turkey. Epileptic Disord, 2010. **12**(1): p. 22-37.
23. Celikkas, E., et al., Incidence of epilepsy in a defined area of Central Anatolia, Turkey, after 15 years of age. Neuroepidemiology, 2010. **35**(3): p. 221-225.
24. Stafstrom, C.E. and L. Carmant, Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015. **5**(6).

25. Hernandez, M.S. and L.R. Troncone, Glycine as a neurotransmitter in the forebrain: a short review. *J Neural Transm*, 2009. **116**(12): p. 1551-60.
26. Sucher, N.J. and M.C. Carles, A pharmacological basis of herbal medicines for epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2015.
27. Dibbens, L.M., et al., The role of neuronal GABA(A) receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. *Neurosci Lett*, 2009. **453**(3): p. 162-165.
28. Wallace, R., Mutations in GABA-receptor genes cause human epilepsy. *Lancet Neurol*, 2002. **1**(4): p. 212.
29. Roshan-Milani, S., et al., Regulation of epileptiform activity in hippocampus by nicotinic acetylcholine receptor activation. *Epilepsy Res*, 2003. **56**(1): p. 51-65.
30. Olive, M.F., Metabotropic glutamate receptor ligands as potential therapeutics for addiction. *Curr Drug Abuse Rev*, 2009. **2**(1): p. 83-98.
31. Ritzen, A., J.M. Mathiesen, and C. Thomsen, Molecular pharmacology and therapeutic prospects of metabotropic glutamate receptor allosteric modulators. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005. **97**(4): p. 202-213.
32. Pitkanen, A. and K. Lukasiuk, Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2009. **14 Suppl 1**: p. 16-25.
33. Bambal, G.Ç., D. Ekici, F., Mechanisms of the Occurrence of Epilepsy. *Konularla Tıp Dergisi*, 2001. **3**(3): p. 42-45.
34. Meldrum, B.S. and M.A. Rogawski, Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics*, 2007. **4**(1): p. 18-61.
35. Engel, J., Jr. and E. International League Against, A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001. **42**(6): p. 796-803.
36. Engel, J., Jr., Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*, 2006. **47**(9): p. 1558-68.
37. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989. **30**(4): p. 389-399.

38. Luders, H., et al., Semiological seizure classification. *Epilepsia*, 1998. **39**(9): p. 1006-1013.
39. Engel, J., Jr., Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia*, 1998. **39**(9): p. 1014-7.
40. Nordli, D.R., Jr., et al., Recognition and classification of seizures in infants. *Epilepsia*, 1997. **38**(5): p. 553-560.
41. Fenichel, G.M., *Clinical Pediatric Neurology A Sign And Symptoms Approach*. 3 ed. 1997, Philadelphia: Saunders Co. 1-46.
42. Benbadis, S.R., Epileptic seizures and syndromes. *Neurol Clin*, 2001. **19**(2): p. 251-270.
43. Satow, T., et al., Partial epilepsy manifesting atonic seizure: report of two cases. *Epilepsia*, 2002. **43**(11): p. 1425-31.
44. Egli, M., et al., The axial spasm--the predominant type of drop seizure in patients with secondary generalized epilepsy. *Epilepsia*, 1985. **26**(5): p. 401-415.
45. Loiseau, P.P., C.P. Hirsch, E. , *Childhood absence epilepsy and related syndromes Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* ed. M.B. Roger, M. Dravet, Ch. Genton, P. Tassinari, CA. Wolf, P. . 2002, London: John-Libbey
46. Wolf, P.I., Y. , *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. Juvenile absence epilepsy* ed. M.B. Roger, M. Dravet, Ch. Genton, P. Tassinari, CA. Wolf, P. . 2002, London: John-Libbey.
47. Panayiotopoulos, C.P., Typical absence seizures and their treatment. *Arch Dis Child*, 1999. **81**(4): p. 351-5.
48. Thomas, P.G., P. Gelisse, P. Wolf, P., *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. Juvenile Myoklonic Epilepsy*, ed. J.B. Roger, M. Dravet, Ch. Genton, P. Tassinari, CA. Wolf, P. 2002, London: John Libbey Co Ltd.
49. Panayiotopoulos, C.P., *The Epilepsies. Seizures, Syndromes and Management. Based on the ILAE Classification and Practice Parameter Guidelines*. 2005, UK, Oxfordshire: Bladen Med Publ.

50. Delgado-Escueta, A.V. and F. Enrile-Bacsal, Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*, 1984. **34**(3): p. 285-94.
51. Greenberg, D.A., et al., The genetics of idiopathic generalized epilepsies of adolescent onset: differences between juvenile myoclonic epilepsy and epilepsy with random grand mal and with awakening grand mal. *Neurology*, 1995. **45**(5): p. 942-6.
52. Plaster, N.M., et al., Genetic localization of the familial adult myoclonic epilepsy (FAME) gene to chromosome 8q24. *Neurology*, 1999. **53**(6): p. 1180-3.
53. Bertti, P., et al., Looking for complexity in quantitative semiology of frontal and temporal lobe seizures using neuroethology and graph theory. *Epilepsy Behav*, 2014. **38**: p. 81-93.
54. Rowland, L.P.P., T. A. , Merritt's *Neurology*. Paroksizmal Bozukluklar, Epilepsi, ed. C.W.P. Bazil, T.A. 2012, Philadelphia, USA: Lippincott Williams&Wilkins.
55. Malmgren, K. and M. Thom, Hippocampal sclerosis--origins and imaging. *Epilepsia*, 2012. **53 Suppl 4**: p. 19-33.
56. Adcock, J.E. and C.P. Panayiotopoulos, Occipital lobe seizures and epilepsies. *J Clin Neurophysiol*, 2012. **29**(5): p. 397-407.
57. Hoefnagels, W.A., et al., Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol*, 1991. **238**(1): p. 39-43.
58. Başoğlu, M., *Epileptik Nöbetlerde sınıflama*. *Epilepsiler*. 2001, İzmir: Akal Ofset.
59. Fowle, A.J. and C.D. Binnie, Uses and abuses of the EEG in epilepsy. *Epilepsia*, 2000. **41 Suppl 3**: p. S10-8.
60. Ropper, H.A.B., H.R. , Adams and Victor's *Principles of Neurology* Epilepsy. 2006, İstanbul: Güneş Kitapevi.
61. Loscher, W., New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol*, 1998. **342**(1): p. 1-13.
62. Baykan, B.G., C. Gökyiğit, A. , *Nöroloji Ders Kitabı*. Epilepsi, ed. A.E. Öge. 2004, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 295-304.

63. Marson, A., et al., Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005. **365**(9476): p. 2007-13.
64. Deckers, C.L., et al., Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia*, 2000. **41**(11): p. 1364-74.
65. Yamatogi, Y., Principles of antiepileptic drug treatment of epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2004. **58**(3): p. S3-6.
66. Dündar, Y.A., Oksidan-Antioksidan Denge ve Korunmasında Vitaminlerin Rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 1999. **9**: p. 9-32.
67. Young, I.S. and J.V. Woodside, Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*, 2001. **54**(3): p. 176-186.
68. Bulut, M., İki Uçlu Bozukluk Hastalarında Elektrokonzulzif ve İlaç Tedavileri Esnasında Oksidatif Parametrelerdeki Değişiklikleri, in *Psychiatry*. 2009, Gaziantep Universty: Gaziantep.
69. Reznick, A.Z., et al., Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochem J*, 1992. **286** (Pt 2): p. 607-611.
70. Lieberman, M.M., A., Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach. 3 ed, ed. A. Mark. 2008, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
71. Ni, G., et al., Increased homocysteine levels in valproate-treated patients with epilepsy: a meta-analysis. *BMJ Open*, 2014. **4**(7): p. e004936.
72. Derin, D.Y., A. Erkoç, Ş., Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemi elemanlarının incelenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2001. **11**(3): p. 176-182.
73. Ceballos-Picot, I., et al., Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem*, 1992. **38**(1): p. 66-70.
74. Martinc, B., I. Grabnar, and T. Vovk, Antioxidants as a preventive treatment for epileptic process: a review of the current status. *Curr Neuropharmacol*, 2014. **12**(6): p. 527-550.

75. van Himbergen, T.M., et al., The story of PON1: how an organophosphate-hydrolysing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine. *Neth J Med*, 2006. **64**(2): p. 34-8.
76. Mackness, M.I., et al., Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*, 1996. **7**(2): p. 69-76.
77. Navab, M., et al., Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. *J Clin Invest*, 1997. **99**(8): p. 2005-19.
78. Mackness, M.I., S. Arrol, and P.N. Durrington, Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*, 1991. **286**(1-2): p. 152-4.
79. Deakin, S.P. and R.W. James, Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci (Lond)*, 2004. **107**(5): p. 435-47.
80. Balcı, E.Ö.D., O. Ekmekçi, H. , Paraoksonaz. *Cerrahpaşa Tıp Derg*, 2004. **35**: p. 78-82.
81. McCord, J.M., Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*, 1993. **26**(5): p. 351-7.
82. van Bebber, I.P., et al., Neutrophil function and lipid peroxidation in a rat model of multiple organ failure. *J Surg Res*, 1989. **47**(6): p. 471-5.
83. Mateos, R., et al., Determination of malondialdehyde (MDA) by high-performance liquid chromatography in serum and liver as a biomarker for oxidative stress. Application to a rat model for hypercholesterolemia and evaluation of the effect of diets rich in phenolic antioxidants from fruits. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2005. **827**(1): p. 76-82.
84. Valko, M., et al., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007. **39**(1): p. 44-84.
85. Furlong, C.E., et al., Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterase in hydrolysis of the insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon. *Am J Hum Genet*, 1988. **43**(3): p. 230-8.
86. Ohkawa, H., N. Ohishi, and K. Yagi, Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, 1979. **95**(2): p. 351-8.

87. Peker, E., et al., Nitric oxide, lipid peroxidation, and antioxidant enzyme levels in epileptic children using valproic acid. *Brain Res*, 2009. **1297**: p. 194-7.
88. Ramaekers, V.T., et al., Increased plasma malondialdehyde associated with cerebellar structural defects. *Arch Dis Child*, 1997. **77**(3): p. 231-4.
89. Marseglia, L., et al., Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci*, 2015. **16**(1): p. 378-400.
90. Haider, L., Inflammation, Iron, Energy Failure, and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2015. **2015**: p. 725370.
91. Morel, A., et al., Relationship between the Increased Haemostatic Properties of Blood Platelets and Oxidative Stress Level in Multiple Sclerosis Patients with the Secondary Progressive Stage. *Oxid Med Cell Longev*, 2015. **2015**: p. 240918.
92. Cardenas-Rodriguez, N., et al., Role of oxidative stress in refractory epilepsy: evidence in patients and experimental models. *Int J Mol Sci*, 2013. **14**(1): p. 1455-76.
93. Aguiar, C.C., et al., Oxidative stress and epilepsy: literature review. *Oxid Med Cell Longev*, 2012. **2012**: p. 795259.
94. Singh, R. and D.N. Pathak, Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl₃-induced epileptogenic foci in the rat brain. *Epilepsia*, 1990. **31**(1): p. 15-26.
95. Naziroglu, M. and V.A. Yurekli, Effects of antiepileptic drugs on antioxidant and oxidant molecular pathways: focus on trace elements. *Cell Mol Neurobiol*, 2013. **33**(5): p. 589-99.
96. Menon, B., K. Ramalingam, and R.V. Kumar, Low plasma antioxidant status in patients with epilepsy and the role of antiepileptic drugs on oxidative stress. *Ann Indian Acad Neurol*, 2014. **17**(4): p. 398-404.
97. Isik, M., et al., Changes in the anti-oxidant system in adult epilepsy patients receiving anti-epileptic drugs. *Arch Physiol Biochem*, 2015: p. 1-6.

98. Çevik, M.U.V., S. Yücel Y. Akıl, E Çelepkolu, T Arıkanoglu, A. Yüksel, H. Aluçlu, M.U., Serum paraoxonase-1 activities and malondialdehyde levels in patients with epilepsy. *Dicle Medical Journal*, 2012. **39(4)**: p. 557-560.
99. Cengiz, M., A. Yuksel, and M. Seven, The effects of carbamazepine and valproic acid on the erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children. *Pharmacol Res*, 2000. **41(4)**: p. 423-5.
100. Kıyıcı, A.Y., D., Antiepileptik ilaç kullanımı ve oksidatif stres. *Tıp Araştırma Dergisi*, 2007. **5(2)**: p. 57-62.
101. Kamışlı, Ö.S., H. Doğan, Z. Ekinçi, N. Türköz, Y., Evaluation of Hepatic Oxidative Damage in the Offspring of Pregnant Rats Administered Lamotrigine. *KÜ Tıp Fak Derg*, 2013. **15(1)**: p. 10-14.
102. Agarwal, N.B., et al., Effect of lamotrigine, oxcarbazepine and topiramate on cognitive functions and oxidative stress in PTZ-kindled mice. *Seizure*, 2011. **20(3)**: p. 257-62.
103. Tong, V., et al., Valproic acid I: time course of lipid peroxidation biomarkers, liver toxicity, and valproic acid metabolite levels in rats. *Toxicol Sci*, 2005. **86(2)**: p. 427-35.
104. Yiş, U., Yeni idiyopatik epilepsi tanısı alan ve idiyopatik epilepsi nedeni ile valproik asit tedavisi kullanan hastalarda eritrositlerde lipit peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeylerinin belirlenmesi, in *Pediatric nöroloji bilim dalı*. 2008, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fak: İzmir. p. 33-35.
105. Yildiz, M., et al., Assessment of low-density lipoprotein oxidation, paraoxonase activity, and arterial distensibility in epileptic children who were treated with anti-epileptic drugs. *Cardiol Young*, 2010. **20(5)**: p. 547-54.
106. Karikas, G.A., et al., Early effects of sodium valproate monotherapy on serum paraoxonase/arylesterase activities. *Scand J Clin Lab Invest*, 2009. **69(1)**: p. 31-5.
107. Torta, R. and R. Keller, Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia*, 1999. **40 Suppl 10**: p. S2-20.

108. LaFrance, W.C., Jr., A.M. Kanner, and B. Hermann, Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Neurobiol*, 2008. **83**: p. 347-83.
109. Kanner, A.M., et al., Postictal psychiatric events during prolonged video-electroencephalographic monitoring studies. *Arch Neurol*, 1996. **53**(3): p. 258-63.
110. Chowdhury, F.A., L. Nashef, and R.D. Elwes, Misdiagnosis in epilepsy: a review and recognition of diagnostic uncertainty. *Eur J Neurol*, 2008. **15**(10): p. 1034-42.

