



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**EPİLEPSİ HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
OKSİDATİF VE NİTROSATİF STRES İLE ANTİOKSİDAN
KAPASİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Dila Tuğçe KOPAN
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Doç. Dr. Ayşe Aysima ÖZÇELİK**

GAZİANTEP – 2019

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**EPİLEPSİ HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
OKSİDATİF VE NİTROSATİF STRES İLE ANTİOKSİDAN
KAPASİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Dila Tuğçe KOPAN
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Doç. Dr. Ayşe Aysima ÖZÇELİK**

GAZİANTEP – 2019

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

Epilepsi hastalığı olan çocuklarda oksidatif ve nitrosatif stres ile antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi
Dr.Dila Tuğçe KOPAN

TARİH

15.11.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof.Dr.Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)
Prof.Dr.Metin KILINÇ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç. Dr. Ayşe Aysima ÖZÇELİK
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Ayşe Aysima ÖZÇELİK (imza)
2. Prof.Dr.Metin KILINÇ (İmza)
3. Doç. Dr. Ünal SARIKABADAYI (imza)

I. ÖNSÖZ

Desteğini her zaman hissettiğimiz Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Metin KILINÇ’a,

Tez çalışmam süresince, değerli katkı ve önerilerini aldığım, engin bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ayşe Aysima ÖZÇELİK’e,

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı’ndan Sayın İlkey DOĞAN’a,

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, eğitimime katkıda bulunan saygı değer hocalarıma; çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzmanlarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelere ve yardımcı personellere,

Bugünlere gelmemi sağlayan aileme ve en büyük destekçim sevgili eşim Dr. Mehmet Ali KOPAN’a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dila Tuğçe KOPAN

Gaziantep - 2019

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	V
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR.....	VII
VI. TABLO LİSTESİ	X
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epilepsi	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Genel Bakış ve Tanımlamalar.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.5. Patofizyoloji.....	5
2.1.6. Epilepsi Sınıflandırılması	6
2.1.6.1.Fokal Nöbetler	8
2.1.6.2.Jeneralize Nöbetler	8
2.1.7. Epilepsi ile Karışabilen Paroksizmal Olaylar	8
2.1.8. Epilepsi Tanısı	9
2.1.9. Tedavi	10
2.1.9.1.Sodyum Kanal Blokörleri	11
2.1.9.1.1. Fenitoin	11
2.1.9.1.2. Karbamazepin	11
2.1.9.2.Kalsiyum Kanal Blokörleri.....	12
2.1.9.2.1. Etosüksimid	12
2.1.9.3.Gama Amino Bütirik Asit (GABA) Etkisini Güçlendiren Ajanlar...	12
2.1.9.3.1. Benzodiazepinler	12
2.1.9.3.2. Fenobarbital	13
2.1.9.3.3. Valproik Asit (VPA).....	13

2.1.9.4.Glutamat Blokörleri	14
2.1.9.4.1. Felbamat.....	14
2.1.9.5.Karbonik Anhidraz İnhibitörleri	14
2.1.9.6.Seks Hormonları	15
2.1.9.7.Diğer Mekanizmalarla Etki Gösteren Ajanlar	15
2.1.9.7.1. Levetirasetam.....	15
2.2. Oksidatif Stres	16
2.2.1. Serbest Radikaller	16
2.2.1.1.Reaktif Oksijen Türleri	16
2.2.1.1.1. Süperoksit Radikali.....	17
2.2.1.1.2. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	17
2.2.1.1.3. Hidroksil Radikali (OH•).....	17
2.2.1.2.Reaktif Nitrojen Türleri	18
2.2.1.2.1. Peroksinitrit (ONOO ⁻)	18
2.2.2. Serbest Radikal Kaynakları	20
2.2.2.1.Endojen Kaynaklı Serbest Radikal Kaynakları	20
2.2.2.2.Eksojen Kaynaklı Serbest Radikal Kaynakları.....	20
2.2.3. Serbest Radikallerin Yararları	21
2.2.4. Serbest Radikallerin Zararları.....	21
2.2.4.1.Lipitler	21
2.2.4.2.Proteinler.....	22
2.2.5. DNA Hasarlanması	22
2.2.5.1.8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)	22
2.3. Antioksidan Sistem.....	23
2.3.1. Endojen Antioksidanlar	23
2.3.1.1.Enzimatik Antioksidanlar	23
2.3.1.2.Nonenzimatik Antioksidanlar	24
2.3.2. Eksojen Antioksidanlar.....	24
2.4. Total Antioksidan Kapasite(TAS) / Total Oksidan Durum (TOS).....	25
2.5. Epilepsi ve Oksidatif Stres	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Araştırmaya Alma Kriterleri.....	29

3.2. Araştırmaya Almama Kriterleri.....	30
3.3. TAS/TOS Çalışma Yöntemi.....	30
3.4. OSİ Hesaplanması	30
3.5. 8-OHdG Çalışma Yöntemi	30
3.6. Peroksinitrit Çalışma Yöntemi	31
3.7. İstatistiksel Yöntem	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
7. KAYNAKLAR.....	53



III. ÖZET

EPİLEPSİ HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA OKSİDATİF VE NİTROSATİF STRES İLE ANTİOKSİDAN KAPASİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Dila Tuğçe KOPAN

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Aysima ÖZÇELİK

Aralık - 2019, 66 sayfa

Amaç: Bu çalışma monoterapi ve politerapi tedavi uygulanan epileptik hastalarda nitrosatif stres, total oksidan stres (TOS), total antioksidan kapasite (TAS), oksidatif stres indeksi (OSİ) ve 8-hidroksi 2-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması planlanmıştır. Antiepileptik tedavinin, serbest radikal oluşumu ve nöronlarda oksidatif hasar ile ilişkisinin tartışılması amaçlanmıştır.

Araç ve Gereçler: Çalışmamıza Ocak 2019 - Eylül 2019 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda takip edilen 120 epilepsi tanılı hasta ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran 40 gönüllü katılımcı alınmıştır. Tüm gruplarda TOS, TAS, OSİ, peroksinitrit ve 8-OHdG parametreleri çalışılmıştır.

Bulgular: Kontrol grubunu 19 kız (%47.5) ve 21 erkek (%52.5), monoterapi grubunu 30 kız (%50) ve 30 erkek (%50), politerapi grubunu ise 31 kız (%51.7) ve 29 erkek (%49.3) katılımcı oluşturdu.

TOS ve OSİ gruplar arasında karşılaştırıldığında; politerapi grubundaki TOS ve OSİ değerleri, monoterapi ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,001$). Peroksinitrit gruplar arasında karşılaştırıldığında politerapi grubundaki peroksinitrit değerleri ile monoterapi ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Aynı zamanda monoterapi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında monoterapi grubunda peroksinitrit anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$). 8-OHdG parametresinde gruplar arası fark bulunmamıştır ($p=0,929$).

Sonuçlar: Sonuç olarak politerapi grubunda monoterapi ve kontrol grubuna göre TOS ve OSİ parametrelerinde anlamlı artış görülmüştür. Bu durum antiepileptik tedavinin oksidatif stresi artırdığını düşündürmüştür. 8-OHdG parametresinde gruplar arasında fark gösterilmemesi hastaların etkin tedavi edildiğini ve DNA hasarının henüz oluşmadığını düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan kapasite, DNA hasarı, Epilepsi, Oksidatif stres.

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF OXIDATIVE AND NITROSATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT CAPACITY IN CHILDREN WITH EPILEPSY

Dr. Dila Tuğçe KOPAN

Recidency thesis, Department of Pediatrics

Supervisor: Doc. Dr. Ayşe Aysima ÖZÇELİK

December - 2019, 66 pages

Objective: The aim of this study was to compare nitrosative stress, total oxidant capacity (TAS), total antioxidant capacity (TOS), oxidative stress index (OSI) and 8-hydroxy 2-deoxyguanosine (8-OHdG) levels in epileptic patients receiving monotherapy and polytherapy with healthy control group. The aim of this study is to discuss the relationship between antiepileptic therapy and free radical formation and oxidative damage in neurons.

Methods: Between January 2019 - September 2019, 120 patients who followed in the Department of Pediatric Neurology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, and 40 volunteers who applied to outpatient clinics of Pediatric Health and Diseases Department were included in the study. TOS, TAS, OSI, peroxynitrite and 8-OHdG parameters were studied in all groups.

Results: The control group consisted of 19 girls (47.5%), 21 boys (52.5%), monotherapy groups consisted 30 girls (50%), 30 boys (50%) and polytherapy group consisted 31 girls (51.7%), 29 boys (49.3%).

TOS and OSI in the polytherapy group was significantly higher than monotherapy and control groups ($p=0.001$). Peroxynitrite polytherapy group was significantly lower than monotherapy and control groups. Peroxynitrite was significantly higher in the monotherapy group compared to the control group ($p=0.001$). No difference between the groups of in the 8-OHdG parameter ($p=0.929$).

Conclusion: As a result, parameter of TOS and OSI increased significantly in polytherapy group. This suggests that antiepileptic treatment increased oxidative stress. No difference between the groups in the 8-OHdG parameter suggested that the patients were treated effectively and DNA damage wasn't seen yet.

Keywords: Antioxidant capacity, DNA damage, Epilepsy, Oxidative stress.

V. KISALTMALAR

¹O₂	: Singlet Oksijen
8-OHdG	: 8-hidroksi 2-deoksiguanozin
A	: Adenin
Ach	: Asetilkolin
AEİ	: Antiepileptik İlaç
ATP	: Adenozin Trifosfat
BFN	: Basit Fokal Nöbetler
C	: Sitozin
CAT	: Katalaz
CO₂	: Karbondioksit
DALYs	: Engellik Ayarlı Yaşam Yılı
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EEG	: Elektroensefalogram
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FAD	: Flavın Adenin Dinükleotid
G	: Guanin
GBD	: Global Hastalık Yüğü Çalışması
GABA	: Gama-aminobütirik Asit
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSSG	: Okside Glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HCO₃	: Bikarbonat
HNO₂	: Nitrik Asit
HO₂•	: Hidroperoksil
HOB_r	: Hidrobromöz Asit
HOCl	: Hipoklorik Asit

hOGG1	: 8- oksoguanin DNA Glikosilazı
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
ILAE	: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)
JME	: Juvenil Myoklonik Epilepsi
KC	: Karaciğer
KFN	: Kompleks Fokal Nöbetler
LEV	: Levetirasetam
LOO•	: Lipid Peroksil
MDA	: Malondialdehit
MRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
N₂O₃	: Dinitrojen Trioksit
N₂O₃	: Dinitrojen Trioksit
N₂O₄	: Dinitrojen Tetraoksit
N₂O₄	: Dinitrojen Tetraoksit
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NDD	: Nörodejeneratif Hastalıklar
NEPO	: Non-epileptik Paroksizmal Olaylar
NMDA	: N-Metil D-Aspartik asit
NO⁻	: Nitroksil Anyon
NO⁺	: Nitroksil Katyonu
NO•	: Nitrik Oksit
NO₂	: Nitrojen Dioksit
NO₂⁺	: Nitronyum Katyonu
NO₂Cl	: Nitrit Klorid
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
O₂•	: Süperoksit
O₃	: Ozon
OH	: Hidroksil Radikali
ONOO₂	: Nitroperoksikarbonat
ONOOH	: Peroksinitrik Asit

OONO	: Peroksinitrit
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
PANT	: DNA Polimeraz Aracılı Biyotin- dATP Nick Translasyonu
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RNA	: Ribonükleik Asit
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
RO•	: Alkoksil
ROO•	: Peroksil
ROONO	: Alkil Peroksinitrit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
Se-GPx	: Selenyuma Bağımlı Glutasyon Peroksidaz
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
T	: Timin
TAS	: Total Antioksidan Kapasite
TG	: Epilepsi Tedavi Açığı
TOS	: Total Oksidan Stres
TUNEL	: Terminal Deoksinükleotit- Transferaz Aracılı Nick Uç Etiketleme
VPA	: Valproik Asit
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
XO	: Ksantin Oksidaz

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği Sınıflamaları (1981 ve 2010)	7
Tablo 2. Non Epileptik Paroksizmal Olayların (NEPO) Yenidoğan, Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemine Göre Nedenleri	9
Tablo 3. Reaktif Oksijen Türleri (ROS).....	18
Tablo 4. Reaktif Nitrojen Türleri (RNS).....	19
Tablo 5. Endojen Antioksidanlar	24
Tablo 6. Eksojen Antioksidanlar	25
Tablo 7. Cinsiyete Göre Hastaların Dağılımı.....	32
Tablo 8. Grupların Yaş Ortalamaları	33
Tablo 9. Gruplar Arasında TOS Düzeyleri Karşılaştırılması.....	35
Tablo 10. Gruplar Arasında TAS Düzeyleri Karşılaştırılması.....	36
Tablo 11. Gruplar Arasında OSİ Düzeyleri Karşılaştırılması.....	37
Tablo 12. Gruplar Arasında 8-OHdG Düzeyleri Karşılaştırılması	38
Tablo 13. Gruplar Arasında Peroksinitrit Düzeyleri Karşılaştırılması.....	39
Tablo 14. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Biyokimyasal Parametreler	40
Tablo 15. Monoterapi Grubundaki Hastalarda Nöbet Sürelerine Göre Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması	42
Tablo 16. Politerapi Grubundaki Hastalarda Nöbet Sürelerine Göre Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması	43

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Oksijen Paradoksu: Moleküler Oksijenden Serbest Radikal Oluşumu ve Nitrik Oksitle İlişkisi	20
Şekil 2. Cinsiyete Göre Hastaların Dağılımı	33
Şekil 3. Grupların Yaş Ortalamaları	34
Şekil 4. Gruplar Arası TOS Düzeylerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları	35
Şekil 5. Gruplar Arası TAS Düzeylerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları	36
Şekil 6. Gruplar Arası OSİ Düzeylerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları	37
Şekil 7. Gruplar Arası 8-OHdG Düzeylerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları	38
Şekil 8. Gruplar Arası Peroksinitrit Düzeylerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi; konvulziyonlarla seyreden, kalıcı bir yatkınlıkla karakterize merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Epileptik nöbet, geçici bir semptom olabilir ya da beyindeki anormal, aşırı ve senkron nöronal aktivite belirtisidir (1). Epilepsi, Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği'nin (International League Against Epilepsy-ILAE) epidemiyolojik verileri ile sınıflandırılmıştır (1, 2).

Epilepsi hastalığı, çeşitli toplumlarda değişiklik göstermekle birlikte yılda 20-50/100.000 olarak bildirilmektedir. Aktif epilepsi prevalansı ise 4-10/1000 olarak bildirilmiştir. Epilepsi sıklığında ise yaşamın birinci yılı ile 60 yaş sonrası artış görülür. Epilepsi; erişkinlerde kranial damar hastalıklarının ardından en sık görülmekte iken çocuk ve ergenlerde en sık görülen nörolojik hastalıktır (3).

Oksidatif ve nitrosatif stres; serbest radikallerin vücuttan atılmasında sorun olduğundan oluşur ve oksidatif ve nitrosatif stresin pek çok nörolojik hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülür (4). Oksidatif denge, antioksidanlar tarafından regüle edilir (4). Son yıllarda oksidatif stresin epilepsi hastalığının fizyopatolojisinde etkin rol aldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Yapılan deneysel laboratuvar çalışmalarında; lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan kapasitede görev alan enzim düzeylerinin azalmış olduğu, tekrarlayan nöbetler ardından gösterilmiş olsa da özellikle çocukluk çağı idiyopatik epilepsilerinde bu konu hakkında yapılmış kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Menon B ve ark (5). antiepileptik ilaçların antioksidan kapasite üzerine etkisinin olmadığını, epilepsi hastalığının antioksidan kapasiteyi azalttığını göstermişlerdir.

İnsan vücudunda, serbest radikaller ve antioksidan defans arasında kritik bir denge bulunmaktadır (6). Vitamin E, vitamin C ve beta karoten gibi antioksidan maddeler; lipid peroksidasyonunu, apoptosisi, hücre membranındaki sitotoksik hasarı, deoksiribonükleik asit (DNA) ve proteinler üzerindeki oksidatif hasarı inhibe ederek serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı etki göstermektedir (7). Nour Eldin ve ark.

(8) tarafından yapılan çalışmada; nöbet sıklığı fazla olan hastalarda vitamin E ve A düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.

Reaktif oksijen molekülleri; deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA), lipitler ve proteinler dahil olmak üzere tüm hücrel biyomoleküllere saldırabilir (9). 8-hidroksi- 2' -deoksiguanozinin (8-OHdG) oluşumu; guaninin (G) oksidatif hasarı sonucu oluşur ve oksidatif DNA hasarının en yaygın şeklidir (10). Onarım olmadan adenin (A), sitozin (C) yerine 8 -OHdG ile yanlış eşleşebilir ve G: C ile T: A çapraz mutasyonuna sebep olabilir. İnsan hücrelerinde; 8-OHdG temel olarak bir baz eksizyon onarım mekanizması aracılığıyla 8 -oksoguanin DNA glikosilaz 1 (hOGG1) ile onarılır (9, 10).

Reaktif nitrojen ürünleri; nitrik oksit ($\text{NO}^\bullet$), peroksinit (OONO^-), nitrosoperoksikarbonat (ONOOCO_2^-), nitrojendioksit (NO_2), dinitrojentrioksit (N_2O_3), dinitrojentetraoksit (N_2O_4)tir (11). $\text{NO}^\bullet$ ve karbonmonoksit; senil demans, Parkinson ve Huntington's hastalığında beyinde toksik etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Superoksit anyon ($\text{O}_2^\bullet$); oksijen molekülüne bir fazla elektron eklenmesi sonucu oluşan bir reaktif oksijen molekülüdür. Bu elektron; mitokondrial elektron transport sırasında NADPH oksidaz, ksantin oksidaz ve diğer reaksiyonlar ile oluşur. OONO^- ; $\text{NO}^\bullet$ ve $\text{O}_2^\bullet$ reaksiyonu sonucu oluşur (11). Chaung Y ve ark(12). tarafından yapılan bir çalışmada; epileptik ataklar sırasında oluşan nöronal hasarın temelini mitokondrial apoptotik sinyalin oluşturduğunu ve bu sinyalin kaynağının nitrik oksit, $\text{O}_2^\bullet$ ve OONO^- olduğu bildirilmiş.

Bütün yapılan çalışmalara rağmen, anti-epileptik ilaçların oksidan ve antioksidan sistem üzerindeki etkileri net olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmada; monoterapi ve politerapi alan epileptik hastalarda nitrosatif stres, total oksidan durum, total antioksidan kapasite, oksidatif stres indeksi ve 8-hidroksi 2-deoksiguanozin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması planlanmıştır. Antiepileptik tedavinin, serbest radikal oluşumu ve nöronlarda oksidatif hasar ile ilişkisinin tartışılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Tarihçe

Epilepsinin tarihi insanlık tarihine dayanır. “Epilepsia” kelimesinin anlamı Yunancada “atak” anlamını taşımaktadır. Eskiden basit müdahalelerle ortadan kaldırılamayan hastalıklar doğaüstü etkilere bağlanmış ve bunlara kimi zaman kutsal bir rahatsızlık, kimi zaman da şeytani bir işaret gözüyle bakılmıştır (13). Hipokrates, 25 yüzyıl öncesinde bu hastalığın altta yatan bir nedeni bulunduğuna işaret etmiştir. Lolock, 1857 yılında hastalığı iyileştirmek için potasyum bromür kullanmıştır. Epilepsinin; bilimsel olarak sınıflandırılması, tanı ve tedavisi 20. yüzyılda yapılabilmektedir (13).

2.1.2. Genel Bakış ve Tanımlamalar

Nörolog olan John Hughlings Jackson, 1870 yılında epilepsiyi ilk kez gri cevherin akut ve lokal deşarjları olarak tanımlamıştır. Ayrıca; epileptik nöbetlerin beyin korteksinde ortaya çıktığını ve deşarjların medulla oblongata'da olmadığını öne sürmüştür. Jackson “orijinal” epilepsi ile epileptiform nöbetler arasında temel bir fark olmadığını işaret etmiştir (14).

Konvulziyon; sinir hücrelerinde meydana gelen kontrol edilemeyen ve aşırı elektriksel aktivite sonucu ortaya çıkan ve istem dışı olarak otonom, motor, duyu veya psikolojik bulguların ortaya çıktığı klinik tablodur. Bu bulgular tek başına görülebildiği gibi birlikte de görülebilir (15). Epilepsi; tüm dünyada yaklaşık 70 milyon insanı etkileyen bir hastalıktır. Geçtiğimiz on yılda, hastalığın patofizyolojik mekanizmalarının ve prognozunu etkileyen faktörlerin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu gelişmeler, teşhis ve sınıflandırma için gözden geçirilmiş

kriterler ve terminolojiye dayanır. Ek olarak, epilepsinin yeni kavramsal ve operasyonel tanımlarını geliştirmeyi hedefleyen çok sayıda çalışma devam etmektedir (16, 17).

2.1.3. Epidemiyoloji

Tüm dünyada epilepsi popülasyonunun %25'i 15 yaş altı çocuklardan oluşmaktadır. Bir senede yaklaşık üç buçuk milyon kişi epilepsi hastalığı tanısı alır. Tanı konulan hastaların %40'ını 15 yaş altında çocuklar oluşturmaktadır(18). Son yıllarda yapılan 197 tanesi prevelans, 48 tanesi ise insidans içerikli toplam 222 çalışmanın alındığı geniş kapsamlı uluslararası yapılan bir metaanalizde; aktif epilepsinin nokta prevelansı binde 6,3 iken yaşam boyu prevelansı binde 7,6 olarak, yıllık kümülatif epilepsi insidansı ise yüz binde 61,4 olarak bildirilmiş (19). Yine aynı çalışmada; aktif yıllık epilepsi prevalansı, yaşam boyu epilepsi prevalansı ve epilepsi insidansının düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksek tespit edilmiş (19). Ülkemizde son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda; tüm yaş gruplarında epilepsi prevalansının binde 10,2 olduğu, 0-17 yaş aralığında epilepsi sıklığının yüzde 0,5-0,7 arası olduğu tespit edilmiştir (20, 21).

2.1.4. Etiyoloji

Epilepsilerin etiyolojik sınıflandırılması; idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik şeklindedir. İdiyopatik ya da primer epilepsi; santral sinir sistemi patolojisi bulunmayan ve genellikle genetik yatkınlığı bulunan kişilerde görülen epilepsilerdir. Semptomatik ya da sekonder epilepside araştırıldığında altta yatan patolojik bir durum mevcuttur. Kriptojenik epilepsilerde ise nedeni bilinmeyen bir kazanılmış patoloji mevcuttur (22). Tüm yaş gruplarına bakıldığında zaman etiyolojik dağılım idiyopatik ve/veya kriptojenik %65,5, vasküler %10,9, konjenital %8, travma %5,5, neoplastik %4,1, dejeneratif %3,5, enfeksiyon %2,5 şeklindedir (23). Yakın dönemde epilepsi etiyolojisinde genetik faktörlerin etkisi daha iyi anlaşılmıştır. Epilepsi de dahil olmak üzere, çok sayıda monogenik resesif hastalığın insidansında başlıca artışa neden olan akraba evliliği, ülkemizde sık görülmektedir.

2.1.5. Patofizyoloji

Merkezi sinir sistemi içerisinde eksitator ve inhibitör nörotransmitterler bir denge çerçevesinde çalışmaktadır. İyon kanallarında meydana gelen değişiklikler eksitator ve inhibitör nörotransmisyonun etkinliğini değiştirir. Konvulsiyon durumunda eksitator nörotransmisyonda artış meydana gelirken inhibitörde fonksiyon kaybı görülür. γ -aminobütirik asid (GABA) serebral korteksin ana inhibitör nörotransmitteridir. GABA-A ve GABA-B reseptörleri aracılığıyla etkisini göstermektedir (24, 25). GABA-A reseptörleri; hücre içerisine doğru klor iletkenliğini artırarak nöronu hiperpolarize eden ve hızlı inhibe edici etkiye sahip ligand kaplı iyon kanallarıdır. GABA-A reseptör kompleksi; GABA, barbitüratlar, benzodiazepinler ve nörosteroidler için bağlayıcı bölgeler içeren bir pentamerik heterooligomerdur (24). GABA-B reseptörleri; potasyum iletkenliğini artırarak nöronu hiperpolarize eden G proteinine bağlı reseptörlerdir (26). GABA-B reseptörleri; kalsiyum girişini azaltır ve yavaş inhibe edici bir etkiye sahiptir. GABA-B reseptörleri; hem uyarıcı hem de inhibe edici akson terminallerinde bulunur. Reseptörlerin aktivasyonu, nörotransmitter salınımdaki düşüş ile ilişkilidir. Bu nedenle; bazı durumlarda baklofen gibi GABA-B agonisti ilaçlar, antiepileptik etki gösterebilir (27).

Sekonder epilepsi sendromlarında; glutamaterjik sistem mihenk taşlarından biridir. Glutamaterjik sinaptik iletim bozukluğundan köken alan çok sayıda epilepsi türünün var olduğu düşünülmektedir (28). Glutamat; merkezi sinir sisteminin en önemli eksitator nörotransmitterdir (29). Yapılan araştırmalar neticesinde; çok sayıda epileptik sendromun bulunması ile birlikte, epilepsinin patofizyolojisinin karmaşık olduğu ve epilepsiye neden olabilecek genetik mutasyonların henüz tam olarak aydınlatılamadığı kanısına varılmıştır. Epilepsinin nasıl ortaya çıktığı, hangi sebeplerin nöbetleri tetiklediği, bu tetiklenen nöbetlerin merkezi sinir sistemi yapılarını ne derecede etkilediği ve gelişen nöbetlerin engellenmesinde en etkili tedavinin nasıl olması gerektiği gibi sorulara hala cevap aranmaktadır. Dolayısıyla; moleküler genetik, farmakogenomik, görüntüleme teknikleri ve hücrel fizyolojinin yer aldığı çalışmalarla, yeni hedef moleküller keşfedilebilir. Tüm bu gelişmeler ışığında tedavide yeni yaklaşımların ortaya konması, epilepsi hastalarının yaşam kalitesinin arttırılmasına katkı sağlayacaktır (30).

2.1.6. Epilepsi Sınıflandırılması

Epilepsi etiyolojisi, hastalığın klinik seyir ve prognozunda temel belirleyicidir. Sınıflandırmanın doğru ve sistematik olarak yapılması için öncelikli olarak nöbet tipinin belirlenmesi gerekir (31). “Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy, ILAE)” 1981 yılında nöbet tiplerini parsiyel ve jeneralize olarak ikiye ayırmıştır. Bu sınıflama özellikle epileptik spazm gibi fokal bir odaktan köken alan fakat jeneralize olarak gözüken nöbet tiplerini sınıflayamamaktaydı. ILAE 2010 yılında yeni bir düzenleme ile nöbet tiplerini fokal, jeneralize ve bilinmeyen olarak üç grupta incelemiştir. Her iki sınıflandırma arasında çeşitli farklar bulunmaktadır (Tablo 1) (32, 33).

Tablo 1. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği Sınıflamaları (1981 ve 2010)

Başlangıç	1981 Nöbet tipleri	2010 Nöbet tipleri
FOKAL	BASİT PARSİYEL	BİLİNÇ BOZUKLUĞUNUN
	.Motor bulgular	OLMADIĞI, FARKINDALIĞIN
	..Duyusal Bulgular	KORUNDUĞU NÖBETLER
	...Otonomik bulgular	.Motor ve otonomik bulgular
	Psşik bulgular	..Sübjektif duyusal ve psşik bulgular
	KOMPLEKS PARSİYEL	BİLİNÇ BOZUKLUĞUNUN
	.Bilinç başlangıçtan itibaren bozuktur.	OLDUĞU, FARKINDALIĞIN
	..Basit parsiyel olarak başlayıp bilincin bozulduğu nöbetler	BOZULDUĞU NÖBETLER
	PARSİYEL BAŞLAYIP SEKONDER JENERALİZE	
	OLAN(TONİK,KLONİK, TONİK-KLONİK)	BİLATERAL KONVULZİF NÖBETE
	.Basit başlayıp jeneralize tonik klonik nöbete dönenler	DÖNÜŞENLER(TONİK, KLONİK, TONİK-KLONİK)
	..Kompleks olarak başlayıp jeneralize tonik klonik nöbete dönenler	
JENERALİZE		TONİK-KLONİK
		MYOKLONİK
	TONİK-KLONİK	.Miyoklonik
	MİYOKLONİK	..Miyoklonik-atonik
	ABSANS	...Miyoklonik-Tonik
	.Eşlik eden diğer bulgular	ABSANS
	..Atipik absans	.Tipik absans
	KLONİK	..Atipik absans
	TONİK	...Miyoklonik absans
	ATONİK	KLONİK
		TONİK
		ATONİK
SINIFLANDIRILAMAYAN	YUKARIDAKİ TANIMA UYMAYAN TÜM NÖBETLER	EPİLEPTİK SPAZMLAR

2.1.6.1. Fokal Nöbetler

Fokal nöbet terimi; subkortikal yapılardan ve korteksten köken alan, ancak bir hemisferle sınırlandırılmış nöbetleri tarif etmek için kullanılmaktadır. Basit fokal nöbetler (BFN); bilinç kaybının olmadığı, kompleks fokal nöbet (KFN) ise bilinç kaybının olduğu nöbetleri tanımlamaktadır (34). BFN bazı durumlarda KFN içerisine dahil edilmektedir ve her iki nöbet türü de sekonder jeneralize nöbet olarak yayılım gösterebilmektedir. BFN ve KFN; köken aldığı yer, (temporal, parietal, oksipital ve frontal lob) klinik ve EEG bulgusu olarak birbirinden değişiklik arz edebilir (32).

2.1.6.2. Jeneralize Nöbetler

Bu nöbet tipinde; elektriksel aktivite başlangıçtan itibaren eş zamanlı olarak hemisferin tüm bölgeleri etkiler ya da parsiyel nöbetlerde olduğu gibi sınırlı bir alandan başlayarak tüm hemisfere yayılım gösterir (32).

2.1.7. Epilepsi ile Karışabilen Paroksizmal Olaylar

Non epileptik paroksizmal olaylar (NEPO); çocuklarda sık görülür ve epilepsiden ayırımı zordur. Genellikle öykü ve yaş aralığı, hastalığı netleştirmek açısından yol göstericidir. Tanı için yardımcı testlerden faydalanılır. Yenidoğan, süt çocukluğu ve çocukluk döneminde farklı nedenler ön plana çıkmaktadır (35) (Tablo 2).

Tablo 2. Non Epileptik Paroksizmal Olayların (NEPO) Yenidoğan, Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemine Göre Nedenleri

Yenidoğan Dönemi;

- Asfiktik reaksiyonlar,
- Hiperpleksiya
- Selim yenidoğan uyku myoklonisi

Süt Çocukluğu Dönemi;

- Selim paroksizmal vertigo
- Selim paroksizmal tortikolis
- Katılma nöbeti (Siyanotik katılma nöbeti, Pallid katılma nöbeti)
- Siklik kusma
- Mastürbasyon
- Uyurgezerlik
- Gece terörü
- Narkolepsi- Katalepsi

Çocukluk Dönemi;

- Psikojenik nöbet
 - Migren
 - Alternan hemipleji
 - Hareket bozuklukları (Tik, Paroksizmal koreatetoz)
 - Senkop (Vazovagal, Kardiyopulmoner, Serebrovasküler, Ortostatik Hipotansiyon)
-

2.1.8. Epilepsi Tanısı

Epilepsi tanısı, yirmi dört saatten uzun sürede iki veya daha fazla sayıda tetiklenmemiş nöbet geçirme sonrası konulabilir. Çocukluk çağında geçirilen nöbetlerin üçte birinden azında neden epilepsidir (36). Eş zamanlı bir hastalık, ateş veya akut merkezi sinir sistemi hasarı ile ilişkili olmayan nöbetler tetiklenmemiş nöbet olarak kabul edilir. Merkezi sinir sisteminin zarar görmesi ya da intoksikasyondan hemen sonra gelişen ve tekrarlayan nöbetler epilepsi olarak nitelendirilemez. İlk tetiklenmemiş nöbet sonrası konvulsiyonun tekrarlama riski yaklaşık olarak %50 iken ikinci nöbet

sonrası bu oran %80'e çıkar (37). Epilepsi; merkezi sinir sisteminin konvulsiyon oluşturmaya olan yatkınlığının bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ile birlikte değerlendirilen klinik bir tablodur (38).

Epilepsi tanısı öncelikli olarak doğru ve detaylı bir anemnez ile başlar. Nöbet öyküsü olan çocuğu değerlendirmede ilk olarak olayın senkop, migren, tik, uyku bozuklukları veya davranışsal olaylar gibi nöbetleri taklit eden olaylardan ayırt edilmesi ve gerçek nöbet olup olmadığının doğrulanması gerekir. Ailelerin nöbetleri video altına alması ve Elektroensefalogram (EEG), nöbet tanımlanmasında ve epileptik olmayan nöbetleri epileptik nöbetlerden ayırt etmede yardımcı olabilir (39).

Elektroensefalogram, 1929 yılında Alman psikiyatrist Hans Berger tarafından icat edilmiştir. Elektroensefalogram, nöbet geçiren hastaların tanı ve yönetiminde son otuz yıldır özellikle yeni tekniklerin de geliştirilmesiyle birlikte merkezi bir rol oynamaya devam etmektedir (40). Elektroensefalogram, tanı konulması için önemli bir yer teşkil etmesine rağmen çocukların %5-8 inde EEG anormalliği tespit edilebilmektedir (41). Nöbetin izlenmediği bir dönemde yani interiktal çekilmiş olan EEG tanısız olarak yol gösterici olmayabilir. Bazı olgularda tanının konulabilmesi için video EEG monitorizasyonu ya da telemerik EEG ile uzun çekimler gerekebilir (42).

Hikaye ve EEG'ye ek olarak, fizik muayene ve görüntüleme bulguları nöbetlerin sınıflandırılması ve sendrom tiplendirmesinde yardımcı olabilir. Yapısal beyin görüntüleme, fonksiyonel ve metabolik görüntüleme (Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) de nedeni tanımlamada yardımcı olabilir. Hayatın ilk altı ayında T2 ağırlıklı MRI serileri kortikal gelişim hakkında bilgi verirken, T1 ağırlıklı MRI serileri myelinizasyon hakkında faydalı bilgiler sağlamaktadır (39, 41).

2.1.9. Tedavi

Epilepsi tedavisinde; antiepileptik ilaçlar, cerrahi tedavi ve ketojenik diyet kullanılmaktadır. Tedavideki amaç; nöronlarda kontrolsüz ve senkronize olan elektriksel uyarıların sonlandırılması veya engellenmesidir. Tedavi seçiminde konvulsiyon tipinin belirlenmesi ve ilaçların etki mekanizması göz önünde bulundurularak en etkin tedaviyi uygulamak esas amaçtır (43).

Seçilecek ilaç düşük yan etki profiline sahip olmalı ve tedaviye uyumu arttırmada uzun serum yarılanma ömrüne sahip ilaçlar seçilmelidir. İdeal ilaç; birden çok epilepsi türüne etkili olmalıdır. İlacın emilimi ve dağılım hacmi yüksek olmalı, ilaç etkileşimi az, tolerans gelişimi az ve uzun yarılanma ömrüne sahip olmalıdır. Epilepsi türüne uygun ilaç seçilmediği durumda antiepileptik ilaçların nöbet sıklığını artıracaağı unutulmamalıdır. Yapılan çalışmalarda, karmapezepin ve fenitoin gibi antiepileptik ilaçların absans ve myoklonik nöbetleri arttırdığı gösterilmiştir (44). Antiepileptik ilaçların hücresel düzeydeki etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması, etiyolojiye göre hangi ilacın seçilmesi gerektiği konusunda yardımcı olabilmektedir (45).

2.1.9.1. Sodyum Kanal Blokörleri

2.1.9.1.1. Fenitoin

Fenitoin; okul aağındaki çocuklarda ve erişkinlerde grand mal epilepsiye karşı en çok kullanılan antiepileptik ilaçtır. Fenitoin; tüm nöronlarda membran stabilizasyonu yaparak uyarı eşiğini artırır, refrakter periyodu uzatır, sinaptik aşırımı baskılar ve posttetanik potansiyalizasyonu yüksek oranda deprese eder. Nöronlar zerine olan etkileri sayesinde deşarjların primer odaktan merkezi sinir sisteminin etkilenmeyen bölgelerine yayılmasının önüne geçerler ve epileptik nöbet gelişimini azaltır. Fenitoinin başlıca yan etkisi; yüksek dozda vestibloserebellar sistemde inhibisyona yol açmasıdır ve en erken gelişen nörolojik göstergesi nistagmustur. Gingiva hipertrofisi de sık görülen yan etkilerinden biridir. Yapılan bazı çalışmalarda; akciğerde bağ dokusu hiperplazisi yaptığı gösterilmiştir. Tedavinin ilk 10 gününde eksfoliatif dermatit ya da Steven-Johnson Sendromu şeklinde alerjik durumlar meydana gelebilir. Uzun süreli kullanım sonucunda folik asit eksikliğine neden olur ve buna bağlı hiperkrom makrositer anemi gelişebilir (46).

2.1.9.1.2. Karbamazepin

Jeneralize ve parsiyel nöbetler, trigeminal nevralji ve diyabetik nöropatiye bağlı nörojenik kaynaklı ağrılar, bipolar hastalık gibi nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların

tedavisinde kullanılır. Nöronal membran stabilizasyonu yaparak nöronun tekrarlayan uyarımlarını engellediği düşünülmektedir. Tedavinin ilk üç ayında lökopeni görülebilir (45, 47).

2.1.9.2. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Talamus bölgesinde yoğun olarak izlenen kalsiyum kanalları, beynin ritmik aktivitelerinin devamı ve yönetimi için ‘pacemaker’ görevi görür. L, N ve T tipinde olan bu kanallardan T tipi kanallar özellikle absans tipi nöbetlerde aktif rol oynar ve tedavide bu kanallara yönelik ilaç seçimi yapılmalıdır (45).

2.1.9.2.1. Etosüksimid

Talamus nöronlarındaki düşük eşikli T tipi reseptörlerde Ca^{+2} akımını azaltır. Gastrointestinal sistemden emilim oranı çok yüksektir ve büyük oranda karaciğerde metabolize olur (48).

2.1.9.3. Gama Amino Bütirik Asit (GABA) Etkisini Güçlendiren Ajanlar

Dört karbonlu, proteinsiz bir aminoasit olan gama-aminobütirik asit (GABA), organizmada serbest amino asit havuzunun önemli bir bileşenidir. GABA iki alt reseptör tipi içerir. Bunlar klor kanalları ile ilişkili olan $GABA_A$ ve potasyum kanalları ile ilişkili olan $GABA_B$ 'dir. GABA; santral sinir sisteminde nöronlar üzerinde baskılayıcı etki oluşturur. Bu gruptaki ilaçlar; GABA yıkımını engelleyerek ya da GABA salınımını arttırarak etkisini gösterir (49).

2.1.9.3.1. Benzodiazepinler

Klasik benzodiazepinlerin; anksiyolitik, hipnotik, antikonvülsan ve kas gevşetici olarak geniş klinik kullanımı vardır. Merkezi sinir sistemindeki gama-aminobütirik asit A ($GABA_A$) reseptör fonksiyonunu artırarak etki ederler (50). Kan beyin bariyerini çok hızlı geçer ve intravenöz uygulama sonrası etkileri hızlıca ortaya çıkar.

Hipersalivasyon, uyku hali, davranış bozukluğu gibi yan etkileri olabileceği gibi yüksek dozlarda solunum deprese edici etkisi de bulunur (49).

2.1.9.3.2. Fenobarbital

GABA_A reseptörü üzerinden, klor kanallarının aktivasyon süresini uzatarak merkezi sinir sistemi üzerinde baskılayıcı özellik gösterir. Aynı zamanda hücre içi kalsiyum girişini engeller ve sodyum-potasyum iletimini azaltır. Bütün barbitüratların antikonvulzan özelliği vardır. Ancak bazı barbitüratlar bu özelliğini hipnotik düzeylerin altında ortaya çıkarır. Genel olarak tonik klonik ve basit parsiyel nöbetleri olan yenidoğanlarda kullanılmaktadır (51).

2.1.9.3.3. Valproik Asit (VPA)

Valproik asit; nörolojik bozukluklarda tedavi etkinliğini santral sinir sisteminde GABA aracılığıyla gösterir. GABA'nın yapım ve yıkımında yer alan bazı enzimler üzerinde etki göstererek merkezi sinir sisteminde GABA seviyesinde artışı sağlar. GABA üretiminde yer alan glutamik asit dekarboksilaz aktivitesinde artışa ve metabolizmasında görev alan GABA aminotransferazın inhibisyonuna neden olur. Ayrıca VPA, GABA'nın postsinaptik etkinliğini artırırken, nöronal membranlarda potasyum iletimini sağlar ve eksitator bir nörotransmitter olan aspartatın meydana getirdiği nörotransmisyonu azaltır (52).

İlaç oral yolla alındıktan sonra emilimi hızlıdır ve oral toleransı yüksektir. İlacın yarı ömrü 8-18 saat iken, plazmada pik noktasında ulaşması 6-12 saattir. Vücutta dağılım çok hızlıdır ve kısa bir süre içerisinde merkezi sinir sistemine etki eder. Yüksek oranda albümine bağlanarak taşınır. VPA karaciğerde metabolize edilir. Bazı metabolitlerinin antikonvülzan etkinliği bulunmaktadır. İdrar ve gaita yolu ile atılır (53).

En sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistemde görülmektedir. İştah kaybı, hazımsızlık, midede yanma hissi, bulantı ve kusma gibi belirtilerdir. Kusma, bulantıdan daha az görülmekte, ishal ise nadiren ortaya çıkmaktadır. Kilo alımı %6.9 ve saç dökülmesi %7.9 oranında görülmektedir. Bu yan etkiler ilacın kesilmesini gerektirmez ancak özellikle selenyum ve çinko içeren multivitamin kombinasyonları ile profilaktik

tedaviyi gerektirebilir. Bilişsel yetiler üzerinde etkisi nadir görülmektedir. İlaç kademeli kesildiği takdirde çekilme belirtileri nadiren ortaya çıkar. Ataksi, tremor ve sedasyon gibi nörolojik yan etkiler tedavinin devamı sırasında ortaya çıkabilmektedir. Valproik asit kullanımı sonrası pankreatit gelişimi çok nadir görülmektedir ve genellikle tedavinin ilk altı ayında ortaya çıkar. Hematolojik yan etkilere bakıldığında zaman sıklıkla trombositopeni gelişimi görülmüştür. Yan etkiler arasında sedasyon, baş ağrısı ve iritabilite en fazla görülen durumlardır (54, 55).

2.1.9.4. Glutamat Blokörleri

Glutamat; nöronlar üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olup, kullanılan ilaçların etki mekanizması glutamatın yıkımı veya salınmasının azaltılması üzerinedir.

2.1.9.4.1. Felbamat

Felbamat; N-Metil-D-Aspartik Asit (NMDA) reseptörlerindeki glisin bağlanma bölgesini bloke ederek etkisini gösterir. Bu blokajla kalsiyum ve hızlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronlar üzerinde uyarıcı etkinin oluşmasına engel olur. Dirençli parsiyel, jeneralize epilepsiler ve Lennox-Gastaut sendromunda kullanılabildiği gibi atipik nöbetlerde de endikasyonu bulunmaktadır (56).

2.1.9.5. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Hücre dışı ve hücre içi boşlukların pH tamponlaması esas olarak karbondioksit (CO_2)/bikarbonat (HCO_3^-) tamponu tarafından gerçekleştirilir ve denge karbonik anhidraz ile sağlanır. Karbonik anhidraz enzimi inhibe edilince metabolik dengenin sağlanması amacıyla potasyum kanalları tarafından hücre dışına potasyum atılır ve bu etki nöronlar üzerinde uyarılma eşiğini yani nöbet eşiğini yükseltici etki gösterir (57). Asetozolamid ve zonisamid bu grupta yer almaktadır (45).

2.1.9.6. Seks Hormonları

Hormon fonksiyonuyla ilişkili birçok faktörün epilepsi seyri üzerinde etkisi vardır. Epilepsi hastası olan kadınların luteal fazda nöbet sıklığının foliküler faza göre daha az olduğu bildirilmiştir. Bu da luteal fazda daha hakim hormon olan progesteronun GABA_A reseptörleri üzerinden klor etkinliğini ve glutamatın uyarıcı cevabını azaltarak antikonvülzan etki göstermesiyle, foliküler fazda hakim olan östrojen hormonunun ise klorun iletkenliğini düşürüp özellikle hipokampüste de NMDA reseptör agonisti olarak hareket etmesiyle açıklanmaktadır (45, 58).

2.1.9.7. Diğer Mekanizmalarla Etki Gösteren Ajanlar

2.1.9.7.1. Levetirasetam

Levetirasetam (LEV); çocuk ve erişkin hastalarda parsiyel başlangıçlı nöbetlerde, idiyopatik ya da semptomatik jeneralize nöbetlerde etkili olan yeni kuşak bir antiepileptik ilaçtır (59). LEV'in merkezi sinir sistemi üzerine olan etkisi henüz aydınlatılamıştır. Bugüne kadar tanımlanan mekanizmalardan daha farklı bir yolla etkisini göstermektedir. LEV'in esas hedefi SV2A olarak adlandırılan sinaptik vezikül proteindir. Bu protein aracılığı ile sinaptik salınım mekanizmalarını etkilemektedir (60). Myoklonik epilepsilerin tedavisinde onay almıştır, ayrıca deney gruplarında yapılan çalışmalar sonucunda çocukluk çağı epilepsilerinde geniş kullanım alanına sahip olabileceği ön görülmektedir (61). LEV; tolerasyonu yüksek ve yan etki potansiyeli düşük olan bir ilaçtır. Somnolans, anoreksi ve yorgunluk sık görülen yan etkilerindendir. Psikoza benzer davranış değişiklikleri geliştiği zaman ilaç kesilmelidir (62). Dirençli nöbetleri bulunan ve bilişsel geriliği, davranış problemleri olan çocuklarda LEV ile psikoz provoke olabilir. Bu yan etkiler geliştiği takdirde pridoksin verilmesi öneriler arasındadır (63).

2.2. Oksidatif Stres

Oksidatif stres; çeşitli tepkimeler sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen türleri (ROS) ile kronik inflamasyona yol açabilecek koruyucu mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar. Enflamatuvar yollarda yer alan bazı genlerin, farklı ekspresyonuna yol açan çeşitli transkripsiyon faktörlerini aktive edebilir (64).

Oksidatif stres ile tetiklenen inflamasyon, birçok kronik hastalığın zemininde yer almaktadır. Alzheimer ve vb. nörodejeneratif hastalıklar (NDD'ler) da dahil olmak üzere birçok hastalığın etiyolojisi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (65).

2.2.1. Serbest Radikaller

Bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren, kısa ömürlü, kararsız moleküllerdir. Eşlenik halde bulunan moleküller aktif durumda değildir. Bir molekülün aktif duruma geçebilmesi için moleküle bir elektron eklenmesi veya molekülün elektron kaybına uğraması gerekir (66). Oksidatif denge devam ettiği müddetçe organizmada serbest radikallerin hasarından kaçınılır. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir azalma, bu dengenin bozulmasına neden olur. Organizma mütemadiyen serbest radikal saldırılarıyla mücadele etmektedir. Oksijen atmosferin %21'ini oluşturmaktadır ve yaşamın devamı için varlığı elzemdir. Serbest radikaller fizyolojik sınırlar içerisinde oluşur ve organizmanın savunma sistemlerinde oluşan bu radikallerin zararları önlenir. Solunan oksijenin % 95'inden fazlası mitokondrilerde Adenozin Trifosfat (ATP) şeklinde enerji oluşumunda kullanılır. Solunan oksijenin yaklaşık %5 'i de son yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içerir ve bu özellikleri nedeniyle de toksik serbest radikallere dönüşebilir (67).

2.2.1.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Oksijen; organizma için elzem bir elementtir ve hidrojen, karbon, nitrojen ve kükürt ile organik moleküllerin yapısını meydana getirir (68). Metabolik tepkimeler için gereken oksijenin %90'ı mitokondride oksidatif fosforilasyon esnasında tüketilir. Tüketilen oksijenin %1-3'ü mitokondrilerde ROS'u meydana getirir (69).

2.2.1.1.1. Süperoksit Radikali

Oksijen molekülünün bir elektronla birleşimi sonucu meydana gelir (70). Reaktivitesi yüksek olmayan bir radikaldir. Hücre mitokondrisinde üretilir (71). Enerji üretiminin esas kaynağı mitokondrilerdeki elektron taşıma sistemleridir ve hayatın devamlılığını sağlayan bir mekanizmadır. Enerji dönüşüm mekanizmaları devrede iken gelişen elektron kaçakları; oksijenden serbest radikal oluşumuna sebep olur ve birçok hastalığın altında yatan ana mekanizmadır (72).

2.2.1.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Serbest radikal olmayan hidrojen peroksit, organizmaya etkileri bulunması sebebiyle inceleme altına alınır. Membranları hızla geçer, sitozole yayılım gösterir ve uzun ömürlüdür. Hidrojen peroksit; serbest Fe^{+2} ile tepkime verdiği zaman demir okside olur ve hidroksil radikali meydana gelir. Tepkime sonucunda dokularda hipoksiye bağlı endotel hasarı meydana gelir (73).

2.2.1.1.3. Hidroksil Radikali ($OH^\bullet$)

Hidroksil radikalının organizmaya toksisitesi diğer ROS'lerden daha fazladır. Bu radikalın moleküller ile tepkime gücü çok yüksektir. Hidroksil radikali; organizmada bulunan bütün moleküller ile tepkimeye girebilme gücüne sahiptir. Hücre membranlarında yüksek düzeyde doymamış yağ asiti bulunmaktadır. Lipid peroksidasyonu; hücre membranlarında doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile oksidasyonu sonucu meydana gelen bir kimyasal olaydır. Lipid peroksidasyonunda ana rolü oynayan serbest radikalın hidroksil radikali ($OH^\bullet$) olduğu görüşü hakimdir (74-77).

Tablo 3. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Radikaller		Nonradikaller	
Süperoksit	$O_2^{\bullet-}$	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksil	$OH^{\bullet}$	Hipokloröz asit	$HOCl$
Peroksil	$ROO^{\bullet}$	Hipobromöz asit	$HOBr$
Alkoksil	$RO^{\bullet}$	Singlet oksijen	1O_2
Hidroperoksil	$HO_2^{\bullet}$	Ozon	O_3
Lipid peroksil	$LOO^{\bullet}$		

2.2.1.2. Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)

Nitrojen kaynaklı serbest radikaller arasında en önemli olanı nitrik oksittir. Nitrik oksit; organizmanın yaşamsal devamlılığında rol alan bir çok sistemde görev almaktadır. Vasküler endotel tarafından nitrik oksit üretimi ile kan akışı ve basıncının düzenlenmesi sağlanır. Nitrik oksit; merkezi sinir sisteminde hücreler arası sinyal iletişiminde görev yapar. Nitrik oksit; periferik sinir sisteminde de etkindir ve çok çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda aktif rol oynar (78).

2.2.1.2.1. Peroksinitrit ($ONOO^-$)

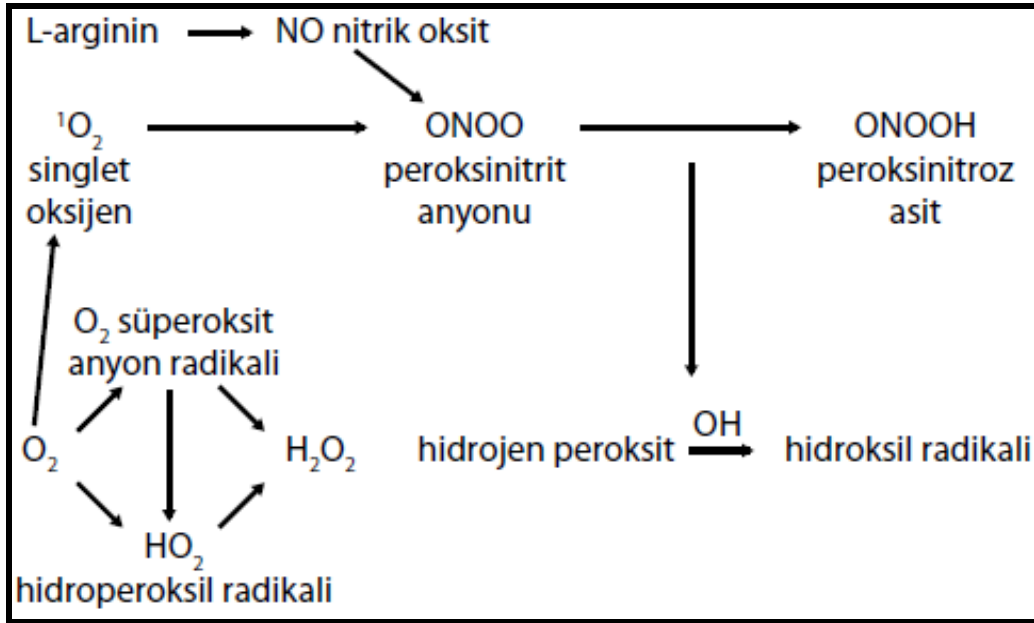
Peroksinitrit; nitrik oksit ve süperoksit radikalının tepkimesi ile sentezlenmektedir. Bu sentezin kısıtlayıcı yönü, NO ve süperoksitin difüzyon hızıdır. Yarı ömrü kısa olmasına rağmen son derece toksik bir moleküldür. Peroksinitrit meydana gelirken prooksidan maddelerin oluşumu gözlenmekle birlikte organizmada NO'nin biyoyararlanımını azaltır. Peroksinitritin difüzyon mesafesi dardır. Bu nedenle en yakınındaki moleküllerle tepkime verir ve lipid peroksidasyonu, tirozin nitrasyonu, ve DNA hasarlanması gibi bir çok tepkime neticesiyle nöronal hasara sebep olur. Yapılan bazı çalışmalarda ise peroksinitritin süperoksite kıyasla toksisitesinde yükseklik gözlenmemiştir (79). Nöron ve astrosit hücre kültürlerinde yapılan araştırmada,

peroksinitritin izole olarak nöronları hasarladığı ancak astrositler üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (80).

Sonuç olarak, peroksinitritin kendisi bir radikal değildir ancak yüksek miktarda toksik bir maddedir. Peroksinitritin fizyolojik ve patolojik çok miktarda rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir (81). Organizmada gerçekleşen patolojik hadiselerde peroksinitrit ve toksik metabolitlerinin diğer radikallerle olan ilişkilerinin incelenmesi gerekmektedir.

Tablo 4. Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)

Radikaller		Nonradikaller	
Nitrik oksit	$\text{NO}^\bullet$	Nitrik asit	HNO_2
Nitrojen dioksit	$\text{NO}_2^\bullet$	Nitrosil katyonu	NO^+
		Nitroksil anyonu	NO^-
		Dinitrojen tetroksid	N_2O_4
		Dinitrojen trioksit	N_2O_3
		Peroksinitrit	ONOO^-
		Peroksinitrik asit	ONOOH
		Nitronyum katyonu	NO_2^+
		Nitril klorid	NO_2Cl
		Alkil peroksinitrit	ROONO



Şekil 1. Oksijen Paradoksu: Moleküler Oksijenden Serbest Radikal Oluşumu ve Nitrik Oksitle İlişkisi

2.2.2. Serbest Radikal Kaynakları

2.2.2.1 Endojen Kaynaklı Serbest Radikal Kaynakları

- Organizmada elektron taşıma sistemi içerisinde
- İnflamasyon sonucu hücresel düzeyde radikal üretimi
- Düz kas hücreleri, plateletler ve araşidonik asit metabolizması
- Fizyolojik yorgunluk ve zihinsel stres
- Kortizol ve katekolamin gibi hormonlar
- İmmün sistemde toksik moleküllere karşı yanıt

2.2.2.2. Eksojen Kaynaklı Serbest Radikal Kaynakları

- UV ışınları, X ışınları, gamma ışınları
- Elektromanyetik radyasyon
- Orman yangınları, volkanik faaliyetler
- Asbest, benzen, karbonmonoksit, toulén gibi hava kirleten maddeler
- Temizlik ürünleri, , böcek ilaçları,

- Kloroform ve diğer trihalometanlar gibi kirletici maddeler
- Sigara ve alkol tüketimi, egzoz dumanı (82).

2.2.3. Serbest Radikallerin Yararları

Organizmada; hücreler metabolik fonksiyonlarını yerine getirebilmek için serbest oksijen türlerini kullanır. Serbest radikaller; zararlı etkilerinin yanı sıra organizmanın devamlılığı için gereken çok sayıda fonksiyonun gerçekleşmesinde aktif rol oynar. Süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi moleküller serbest radikallere örnek olarak verilebilirler (83).

NO; lökosit adezyonu, platelet agregasyonu, anjiogenesis, trombozis ve damar düz kaslarının kan basıncını düzenlenmesinde aktif rol oynar. Bunlarla birlikte nöronlar tarafından üretilen NO[•]; nöral plastisite için aktif role sahiptir (84). Makrofajlar tarafından üretilen NO[•] ise immün sistemde cevap oluşturan önemli bir mediatördür. (85, 86).

2.2.4. Serbest Radikallerin Zararları

2.2.4.1. Lipitler

Hücrelerin membranlarında bulunan doymamış yağ asitleri reaktif oksijen türlerine karşı son derece hassastır. Bu doymamış yağ asitlerinin reaktif oksijen türleri ile tepkimesi sonucu lipit peroksidasyonu meydana gelir. Lipit peroksidasyonu, çok zararlı bir reaksiyondur. Bu reaksiyon sonucu; hücre membran yapısında ve hücre bileşenlerinde hasarlanma meydana gelir. Ateroskleroz, kanser, diyabetes mellitus, miyokard infarktüsü gibi pek çok hastalığın zemininde rol alır.

Lipit peroksidasyonu sonucu meydana gelen hasar hücrenin çalışmasını engeller ve membran yapılarının akışkanlık geçirgenlik dengesini bozar (87).

2.2.4.2. Proteinler

Proteinler; serbest radikal hasarlarına lipitlere oranla daha az hassastır. Proteinlerin serbest radikallerden görebileceği hasarın derecesini içerdiği aminoasitler belirler. Tepkimeler sonucu sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur ve yapıları değişen proteinler hücresel fonksiyonlarını yerine getiremezler. Birçok enzim de protein yapısında olduğundan enzim aktivitelerinde de (glutatyon redüktaz, gliseraldehid 3 fosfat dehidrogenaz gibi) etkilenme görülür.

2.2.5. DNA Hasarlanması

ROS ve RNS; DNA ile tepkimeye girerek oksidatif hasara neden olur. DNA, OH⁻ gibi serbest radikaller tarafından kolaylıkla hasara uğratılabilir. Bu serbest radikaller DNA ile reaksiyona girerek hidrojen atomlarının kaybına veya ilavesine sebep olabilir (88).

Saldırıya uğrayan bazlar arasında guaninin modifiye hali olarak karşımıza çıkan 8-OHdG; en sık karşılaşılan oksidatif DNA hasar göstergesidir (87).

Serbest radikal saldırıları ayrıca poli sentetaz enziminin (ADP-riboz) aktivasyonuna yol açar. Bu enzimin aktivasyonu programlanmış hücre ölümüne ve DNA'nın parçalanmasına neden olur (89).

2.2.5.1. 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG)

Guanin; DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan bazdır (90). Guaninin bu özelliği, kendisini oksidan etkilere açık ve yatkın hale getirmektedir.

8-OHdG; DNA tamir mekanizmasıyla uzaklaştırılır, dolaşıma katılır ve idrarla vücuttan uzaklaştırılır. 8-OHdG; lökosit stoplazmasından dolaşıma salınır, serum ve idrarda düzeyi ölçülebilir.

8-OHdG; modifiye edilmiş bir baz olup, reaktif oksijen türlerinin DNA'da meydana getirdiği oksidatif baz hasar ürününden biridir. Guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali saldırıları sonucu oluşmaktadır (91). 8-OHdG; oksidatif stres belirtecidir.

2.3. Antioksidan Sistem

Serbest radikaller ve antioksidanlar arasında önemli bir denge vardır. Bu denge sağlanamadığı durumda hücresel hasarlanmaların da görülebileceği pek çok patolojik durum meydana gelmektedir. Organizma bu hasarlanmalara karşın defans mekanizması geliştirmiştir. Bu mekanizmalardan bazıları serbest radikallerin meydana gelmesini engellemek iken, bazıları oluşan radikallerin organizmaya verebileceği zararları önlemek olmuştur. Bu mekanizmayı sağlayan maddeler antioksidan veya antioksidan savunma mekanizması olarak isimlendirilir (92).

2.3.1. Endojen Antioksidanlar

Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve nonenzimatik olarak iki alt grupta incelenebilir (Tablo 5).

2.3.1.1 Enzimatik Antioksidanlar

- **Süperoksit Dismutaz (SOD)**

Reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma hattını oluşturur. Sitozolde bulunan formu çinko veya bakır içerirken mitokondriyal formunda yüzeyde mangan bulunmaktadır. SOD, süperoksit radikalini (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) katalizleyen enzimatik bir antioksidandır (93). Tepkime sonucu oluşan H_2O_2 organizmaya toksiktir ve katalaz ve ya glutatyon peroksidaz aracılığıyla yıkılarak parçalanarak su ve oksijene dönüşür. Böylece hidrojen peroksitten hidroksil oluşumunun önüne geçilmiş olur (94).

- **Katalaz**

Katalaz; dört tane hem grubu içeren hemoproteindir. Katalaz hidrojen peroksidi suya ve oksijene parçalar. Organizmada meydana gelen hidrojen peroksidi, serbest radikal oluşumunu engellemek için hidroksil radikalini yok eder. H_2O_2 'nin suya çevrimini sağlar (95).

- **Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px), Glutasyon Redüktaz**

Glutasyon peroksidaz; sitozolde yer alır ve dört adet selenyum atomu içermektedir. Tetramerik yapıya sahiptir. Redükte glutasyonu okside glutatyonla dönüştürürken aynı zamanda H_2O_2 'de suya dönüştürmektedir. Okside glutatyon ise glutasyon redüktaz (GR) enzimi aracılığı ile yeniden redükte glutatyonla indirgenir (96). Bu indirgenme reaksiyonu esnasında GR elektron vericisi olarak NADPH'yi kullanır (97).

2.3.1.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

Enzimsel olmayan antioksidanlar arasında glutasyon, melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, koenzim Q10, selenyum, α -lipoik asit, seruloplazmin ve transferrin sayılabilir (98, 99).

Tablo 5. Endojen Antioksidanlar

Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin

2.3.2. Eksojen Antioksidanlar

Eksojen kaynaklı antioksidanları, vitamin eksojen antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar olmak üzere iki grupta sınıflandırabiliriz (100) (Tablo 6).

Tablo 6. Eksojen Antioksidanlar

VİTAMİN EKSOJEN ANTIOKSİDANLAR	İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTIOKSİDANLAR
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
β -karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
	Nötrofil adezyon inhibitörleri
	Sitokinler (TNF ve IL-1)
	Barbitüratlar
	Demir şelatörleri

2.4. Total Antioksidan Kapasite(TAS) / Total Oksidan Durum (TOS)

Bulunan çok sayıda yöntemle serum ya da plazmadaki oksidan moleküllerin konsantrasyonları ayrı ayrı ölçülebilmektedir. Oksidan ve antioksidan moleküllerin serum ya da plazma seviyelerini ölçen birçok analitik yöntem vardır (101). Fakat bu moleküllerin ayrı ayrı zaman alıcı ve zordur. Bu sebeple “total antioksidan kapasite” ve

ya “total oksidan durum” ölçümü oksidan ve antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesinden daha pratiktir (102) . Organizmadaki tüm oksidan durumu tek başına ayrı ayrı ölçmek yerine total ölçüm yapmak için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Geliştirilen bu metodla in vitro TOS düzey ölçümü yapılabilmektedir (103). Erel ve ark. (103) tarafından geliştirilen bu yöntemle organizmada bulunan oksidan kapasite ölçülür. Reaktif oksijen ve/veya nitrojen ürünlerinin üretiminde artış ya da antioksidan mekanizmaların işlevini kaybetmesi sonucu olarak oksidan antioksidan denge bozulur ve bu durum hücreler için tehlike arz eder.

Organizmada oksidan ve antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulması ile ortaya çıkan patolojik durum oksidatif stres adını alır. Oksidatif stresin total değeri Total Oksidatif Stres (TOS) olarak adlandırılır. Reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin düzeylerindeki artış sonucu organizmada toksik düzeyde değişiklikler gözlenir. Hücrede lipid, protein ve DNA gibi moleküllerde patolojik değişiklikler gözlenir (104).

Sağlıklı durumda organizmada endojen ve/veya eksojen nedenlerle ortaya çıkan serbest radikaller ve bu radikallere bağlı olarak gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemi bulunmaktadır. Total antioksidan kapasiteyi, büyük oranda plazmada bulunan antioksidan moleküller meydana getirir. Serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi antioksidanlar ile birlikte serbest radikalleri ortadan kaldıran zincir kırıcı antioksidanlar da plazmada yer almaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit gibi antioksidanlar ise plazmadaki total antioksidan seviyenin % 85’inden fazlasını oluşturur. Antioksidanlar, plazmada birbirleri ile etkileşim halindedir ve birlikte tek başına yapacakları etkinin çok daha fazlasını gösterebilmektedirler. Glutasyonun askorbatı, askorbatın ise α -tokoferolü yeniden aktifleştirmesi bu sinerjistik etkinin güzel bir örneğidir. Organizmada oluşan oksidan durumların tamponlamasında kan ana rolü oynar. Kan; antioksidanların organizmaya dağılımını sağlar. Bu sebeple total antioksidan durumun saptanabilmesi için antioksidanların ayrı ayrı ölçümü terk edilmeli ve total ölçüm yapılmalıdır.

2.5. Epilepsi ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres; 1990’lı yıllarda merkezi sinir sisteminin sebep olduğu nöronal deşarjlar ile ilişkilendirilmiştir (105). Oksidan hasarın, antioksidan savunma

mekanizmaları ile karşılanamadığı durumlarda meydana gelen bir durumdur. Oksidatif stresin pek çok akut ve kronik hastalığın oluşum mekanizmasında yer aldığı bilinir. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri; inme, spinal kord hasarı, parkinson, alzheimer, huntington ve amiyotrofik lateral skleroz gibi birçok nörolojik hastalığın oluşum mekanizmasında yer almasına rağmen bu ürünlerin epileptogenezdeki rolü halen araştırılmaktadır (106). Hayvansal ve hücrel modellerde gerçekleştirilen çalışmalarda saptanan bulgular, nöronal dejenerasyonu azaltmak için oksidatif hasara karşı korumanın elzem olduğunu dile getirmektedir. Merkezi sinir sisteminin; çoklu doymamış yağ asit içeriğinin fazlalığı, yüksek aerobik enerji döngüsü, yüksek demir miktarı gibi pek çok nedenden dolayı oksidatif hasara yatkınlığı fazladır (5). Bununla birlikte merkezi sinir sisteminde tamir mekanizmaları diğer sistemlere nazaran daha az görev almaktadır.

Oksidatif stres; epilepsinin yanı sıra Alzheimer Hastalığı, Amiyotrofik Lateral Skleroz, Parkinson Hastalığı, Huntington Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde de rol almaktadır (107). Çocukluk çağında ise komplike febril nöbetler ve status epileptikus sonrasında gelişebilen muhtemel nöronal ölüm ve/veya dejenerasyona bağlı temporal lob nöbetleri gelişebilmektedir (108).

Nöronal dejenerasyona neden olan sitotoksik tepkimeler, hücre makromoleküllerine saldırı şeklinde meydana gelmektedir. Nöronal hasar; tekrarlayan nöbetlerin bir sonucu olarak kendini göstermektedir. Halen net veriler bulunmamakla birlikte nöronal dejenerasyon hem tekrarlayan nöbetler sonucu meydana geldiği hem de nöronal dejenerasyonun tekrarlayan nöbetlere sebep olduğu görüşü hakimdir. Nöbetlerin hücre hasarına sebep olduğu yönündeki işaret, özellikle status epileptikus sonrası yüksek miktarda glutamat reseptörlerinin uyarımı neticesiyle meydana gelen hipokampal sklerozdur. Hipokampal sklerozun; nöbetlere sebep olduğunu düşündüren sebep ise hasarlı bölgenin cerrahi olarak çıkartılmasıyla nöbetlerin son bulmasıdır. Nöronal dejenerasyonun etiyolojisinde epileptik nöbetlerin de bulunduğu hayvan deneyi çalışmaları neticesinde tespit edilmiştir. Deneysel olarak oluşturulan nöbetler, hayvanlarda serbest oksijen radikallerini artırmakta ve antioksidan moleküller ile SOR hasarı azaltılmakta idi. Yapılan bir fare deneyinde yüksek miktarda süperoksit dismutaz üreten farelerde kainik asit ile oluşturulan nöbetler sonrasında diğer farelere göre nöronal dejenerasyonun daha az olduğu tespit edilmiştir. Yine bir başka fare deneyinde

kainik asit ile meydana getirilen nöbetlerde farelerin mitokondriyal akonitaz enziminde azalma olduğu ve bu oranın hipokampal skleroz ile uyumlu bölgelerde fazla olduğu gösterilmiştir (109).

Metabolizmada gelişen DNA hasarı; sıklıkla guaninin okside metaboliti olan 8-OHdG'nin kan, doku veya idrarda ölçümü ile değerlendirilmektedir. Hayvan deneylerinde, antioksidan sistemin etkinliğinin artırılmasıyla 8-OHdG seviyelerinde azalma izlenmiştir. Hayvan deneylerinde; kainik asit ile nöbet oluşturulan farelerin hücre dejenerasyonun en yüksek olduğu beyin bölgesinde 8-OHdG yüksek miktarda bulunmuştur (110). Epilepsi hastalarında yapılan çalışmalarda, hayvan deneylerine benzer şekilde 8-OHdG de artış görülmüştür.

Nöropatolojide serbest radikal aracılı tepkimelerin rolü araştırılmaya devam ediyor. Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasar; epilepsi başlangıcında, ilerlemesinde, ilaç direnci gelişmesinde rol alan önemli mekanizmalardan biri olabilir. Oksidatif stres ile mücadele etmek; nöronal hasarı azaltabileceğinden, epilepside klinik seyri pozitif yönde etkileyebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde ve 2019-63 no'lu etik kurul kararı ile araştırma kanı alındığı sırada herhangi bir enfeksiyonu olmayan, epilepsi tanısı ile izlenen, 6 aydan uzun süredir antiepileptik kullanan 120 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 40 sağlıklı gönüllü (Grup1) üzerinde yapılmıştır. Antiepileptik kullanan hastalar monoterapi alan (Grup2) ve politerapi alan (Grup 3) olarak ikiye ayrılmıştır. Epilepsi tanısı uzman bir çocuk nörologu tarafından konulmuştur.

Çalışma için hasta ve/veya hasta yakınlarından ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuk ve/veya yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Hasta ve gönüllülerden alınan kan örnekleri jelli serum tüplerine alındı. Alınan numuneler 4000 rpm de 10 dk santrifüj edildi. Sonra serum kısmı alınarak etiketlenmiş ependorflara yerleştirildi ve -80 °C' de kullanılacağı zamana kadar saklandı. Numuneler çalışılmadan önce çıkartılıp oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Serum örneklerinde 8-OHdG ve TAS-TOS (Rel Assay, Türkiye) düzeyleri ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak ve TAS-TOS düzeyleri spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TF.UT.19.27 numaralı proje ile desteklenmiştir.

3.1. Araştırmaya Alma Kriterleri

1. 1 ve 18 yaş arası çocuk ve ergenler
2. Epilepsi tanısı alan hastalar
3. Yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı gönüllüler

4. Son 3 gündür nöbet geçirmemiş olan hastalar.

3.2. Araştırmaya Almama Kriterleri

1. Gönüllü olmamak
2. Romatolojik hastalıklar
3. Kalp yetmezliği
4. Malignensi
5. Otoimmün hastalıklar
6. Serebral palsy
7. Vitamin kullanımı

3.3. TAS/TOS Çalışma Yöntemi

Reaktiflerin ve örneklerin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. TAS ve TOS un reaktifleri spektrofotometriye (Beckman Coulter A480, Almanya) yüklendi. Cihazın kalibrasyonu kontrol edildikten sonra serum örnekleri örnek kaplarına koyulup cihaza verildi. Cihazdan çalışılacak parametreler (TAS/TOS) seçildi. Örneklerin çalışılması bittikten sonra sonuçlar kalibrasyon eğrisinden hesaplandı.

3.4. OSİ Hesaplanması

TAS'ın TOS'a oranı oksidatif stres indeksi (OSİ) olarak kullanılmıştır. OSİ değeri; $[(TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L}) / (TAS, \text{Mmol Trolox equivalent/L}) / 100]$ olarak hesaplandı (104).

3.5. 8-OHdG Çalışma Yöntemi

Serum örneklerinin ve ELISA reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerden ve standartlardan (128; 64; 32; 16; 8 ve 4 ng/mL) kuyucuklara 50 μL eklendi. Kuyucuklara 50 μL DNA/RNA oksidatif hasar enzimimmunoassay monoklonal antibody eklendi. 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra

kuyucuklar yıkama solüsyonu ile yıkanıp 50 µL Chromegen A ve B eklendi. 10 dakika 37 °C 'de karanlıkta bekletildi. İnkübasyon bittikten sonra ELISA okuyucu (Biotek Instruments, USA) ile 450 nm' de okundu.

3.6. Peroksinitrit Çalışma Yöntemi

Serum örneklerinin ve ELISA reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. 1990 mL 50 mM sodyum fosfat tamponu (pH:7.4) içinde çözünen 5 mM fenole 10 µl serum ilave edildi. 37 C de karanlık bir yerde, iki saat inkübasyona tabii tutuldu. Daha sonra 0.1M NaOH çözeltisinden 15 µl ilave edildi ve 412 nm dalga boyunda numunelerin absorbansı ölçüldü. Oluşan nitrofenol bileşiğinin molar ekstistiyon katsayısı kullanılarak ($\epsilon=4400/M/cm$) peroksinitrit miktarı hesaplandı. Sonuçlar µM/L olarak ifade edildi.

3.7. İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen verilerin gruplara göre normal dağılım testi Kolmogorov-smirnov ve ShapiroWilk testleridir. 8-OHdG değişkeni dışındaki diğer değişkenlerin gruplara göre normal dağılım göstermediği tespit edilmiştir ($p<0,05$). 8-OHDG değişkeni gruplara göre karşılaştırırken için ANOVA testi diğer değişkenlerin analizinde ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farklılığın belirlenmesinde ise çoklu karşılaştırma testlerinden allpairwise testi kullanılmıştır. Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımına göre anlamlı farklılık gösterip göstermediği ise Ki-kare analizi ile test edilmiştir. Çalışma gruplarında son 6 aylık periyodu nöbetsiz geçiren gruplarda TAS, TOS, Peroksinitrit, 8-OHdG ve OSİ değerlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p<0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

4. BULGULAR

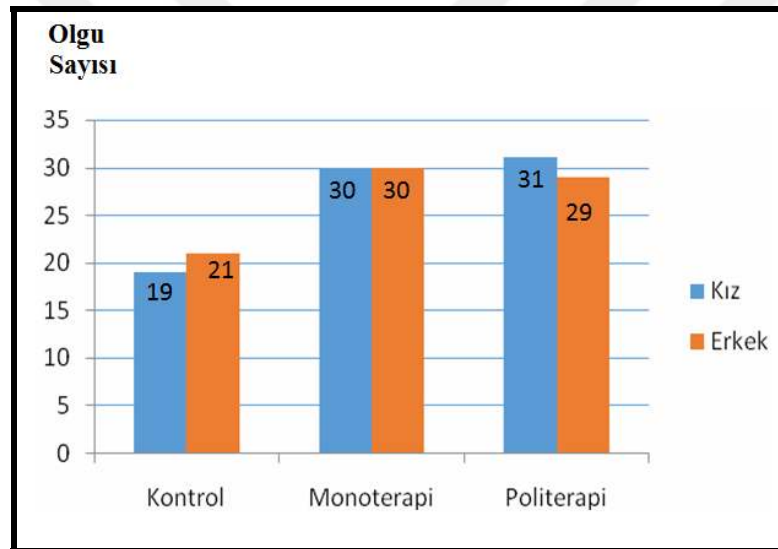
Çalışmamıza Ocak 2019 - Eylül 2019 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda takip edilen 120 epilepsi tanılı hasta ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran 40 gönüllü sağlıklı katılımcı dahil edildi. Kontrol grubu; 25 kız (%60) ve 15 erkek (%40) katılımcıdan oluşturuldu. Antiepileptik kullanan hastalar monoterapi alan ve politerapi alan olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışmamızda cinsiyet açısından hastaların dağılımı incelendiğinde, 80'i kız (%50), 80'i erkek (%50) çocuktan oluşmaktaydı. Kontrol grubundaki 40 katılımcının 19'nu kız (%47.5), 21'i erkek çocuktan (%52.5) oluşturuldu. Monoterapi alan 60 kişilik hasta grubu 30 kız (%50) ve 30 erkek çocuktan (%50) oluşturuldu. Politerapi alan 60 kişilik hasta grubu 31 kız (%51.7) ve 29 erkek çocuk (%49.3) oluşturuldu. Her üç grup arasında cinsiyet için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,920$) (Tablo 7) (Şekil 2).

Tablo 7. Cinsiyete Göre Hastaların Dağılımı

Cinsiyet	Kontrol Grubu n=40	Monoterapi Grubu n=60	Politerapi Grubu n=60	Total	p
Kız	19(%47.5)	30(%50)	31(%51.7)	80(%50)	0,92
Erkek	21(%52.5)	30(%50)	29(%49.3)	80(%50)	

≤0,05 düzeyinde anlamlı

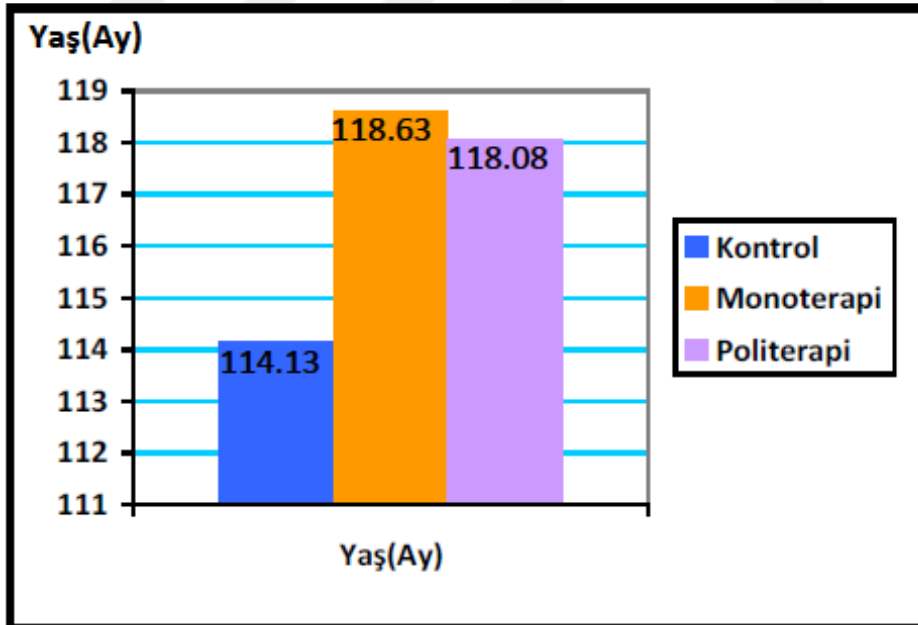
**Şekil 2.** Cinsiyete Göre Hastaların Dağılımı

Çalışmamızda yaş ortalaması açısından gruplar incelendiğinde; kontrol grubu yaş ortalaması 114.13 ay, monoterapi alan grubun yaş ortalaması 118.63 ay ve politerapi alan grubun yaş ortalamı 118.08 ay olarak görüldü. Her üç grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,899$) (Tablo 8) (Şekil 3).

Tablo 8. Grupların Yaş Ortalamaları

	Kontrol Grubu n=40	Monoterapi Grubu n=60	Politerapi Grubu n=60	p
Yaş ortalaması (ay)	114.13	118.63	118.08	0,899

$\leq 0,05$ düzeyinde anlamlı



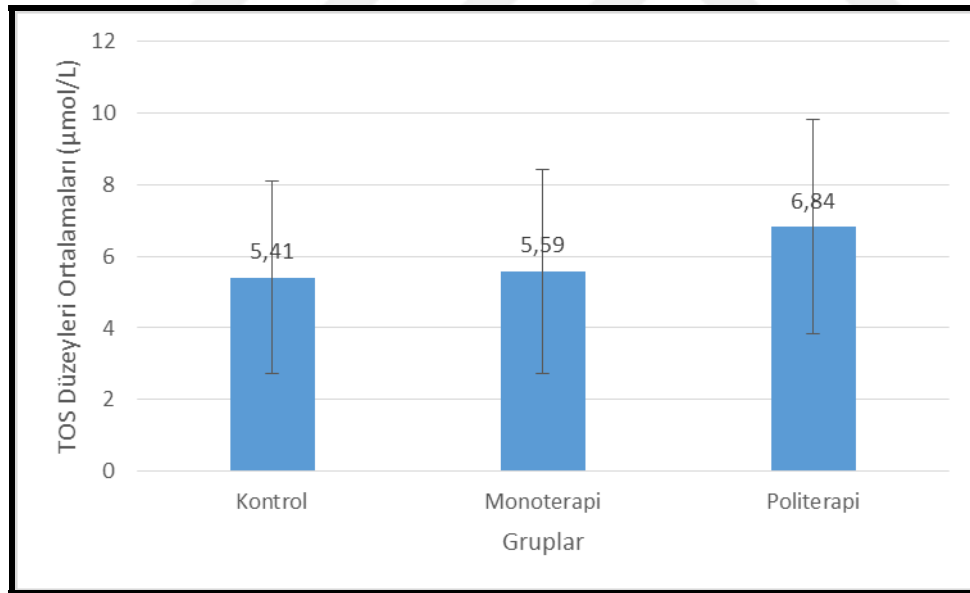
Şekil 3. Grupların Yaş Ortalamaları

Çalışmamızda TOS gruplar arasında karşılaştırıldığında, politerapi grubundaki TOS değerleri, monoterapi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,001$) (Tablo 9)(Şekil 4).

Tablo 9. Gruplar Arasında TOS Düzeyleri Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n=40	Monoterapi Grubu n=60	Politerapi Grubu n=60	p
TOS ($\mu\text{mol/L}$)	5.41 $\pm$ 2,70	5.59 $\pm$ 2,85	6.84 $\pm$ 3,00	0,001

$\leq 0,05$ düzeyinde anlamlı



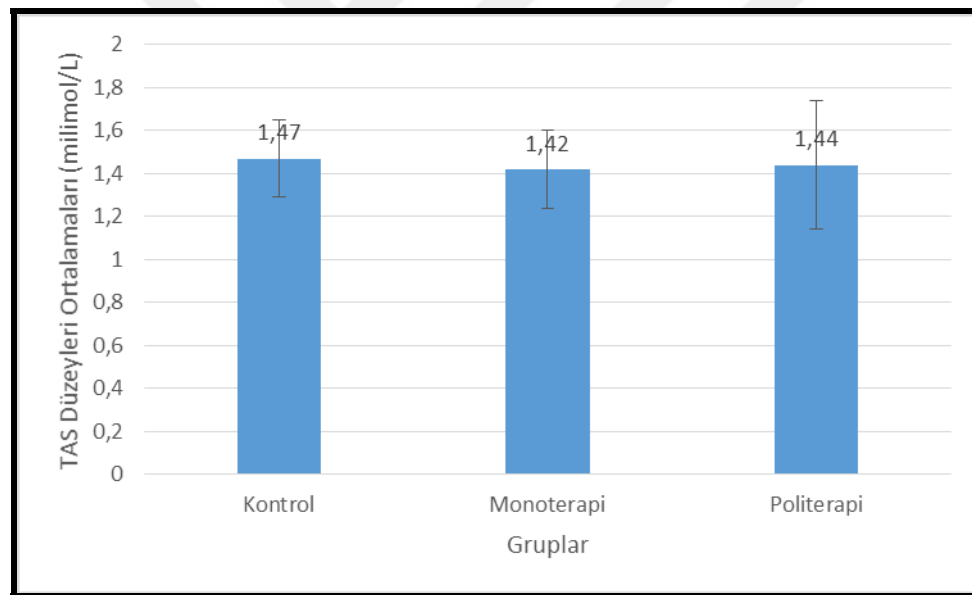
Şekil 4. Gruplar Arası TOS Düzeylerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Çalışmamızda TAS gruplar arasında karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,176$) (Tablo 10) (Şekil 5).

Tablo 10. Gruplar Arasında TAS Düzeyleri Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n=40	Monoterapi Grubu n=60	Politerapi Grubu n=60	p
TAS milimol/L	1,47±0,18	1,42±0,18	1,44±0,30	0,176

≤0,05 düzeyinde anlamlı



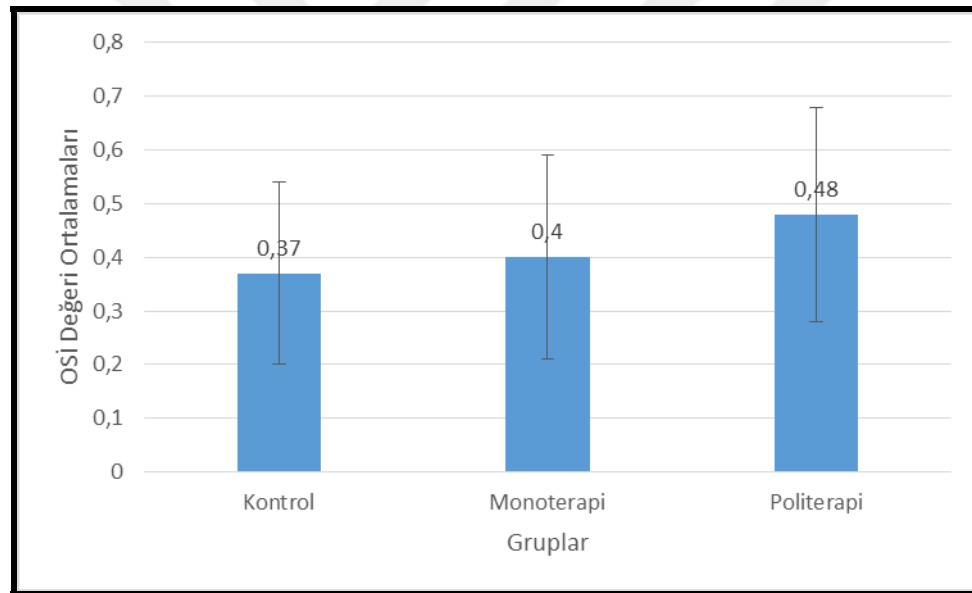
Şekil 5. Gruplar Arası TAS Düzeylerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Çalışmamızda oksidatif stres indeksi (OSİ) gruplar arasında karşılaştırıldığında, politerapi grubundaki OSİ değeri monoterapi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,001$) (Tablo 11) (Şekil 6).

Tablo 11. Gruplar Arasında OSİ Düzeyleri Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n=40	Monoterapi Grubu n=60	Politerapi Grubu n=60	p
OSİ	0,37±0,17	0,40±0,19	0,48±0,2	0,001

≤0,05 düzeyinde anlamlı



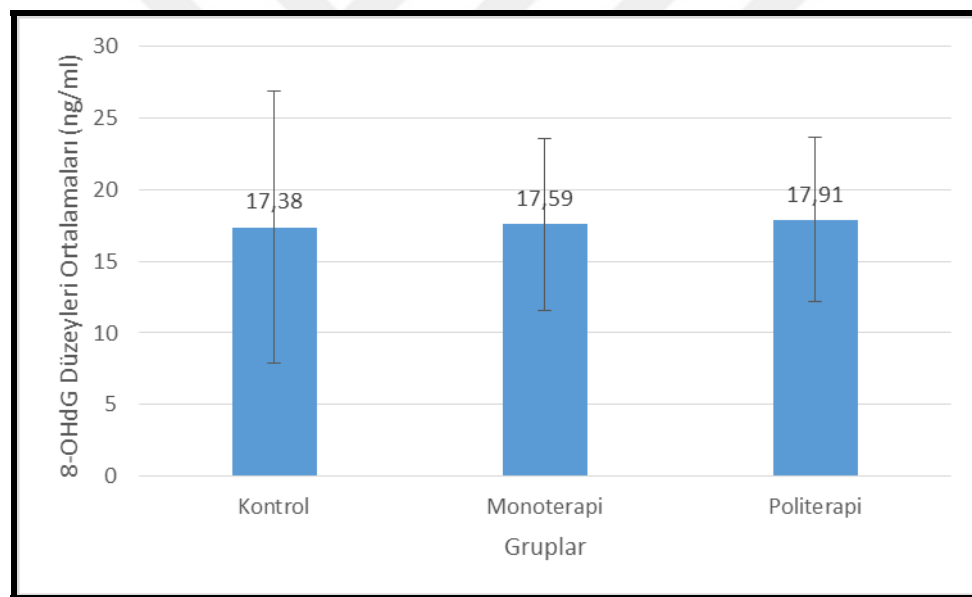
Şekil 6. Gruplar Arası OSİ Düzeylerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Çalışmamızda 8-OHdG gruplar arasında karşılaştırıldığında, gruplar arasında arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,929$) (Tablo 12) (Şekil 7).

Tablo 12. Gruplar Arasında 8-OHdG Düzeyleri Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n=40	Monoterapi Grubu n=60	Politerapi Grubu n=60	p
8-OHdG (ng/ml)	17,38±9,52	17,59±6,03	17,91±5,76	0,929

≤0,05 düzeyinde anlamlı



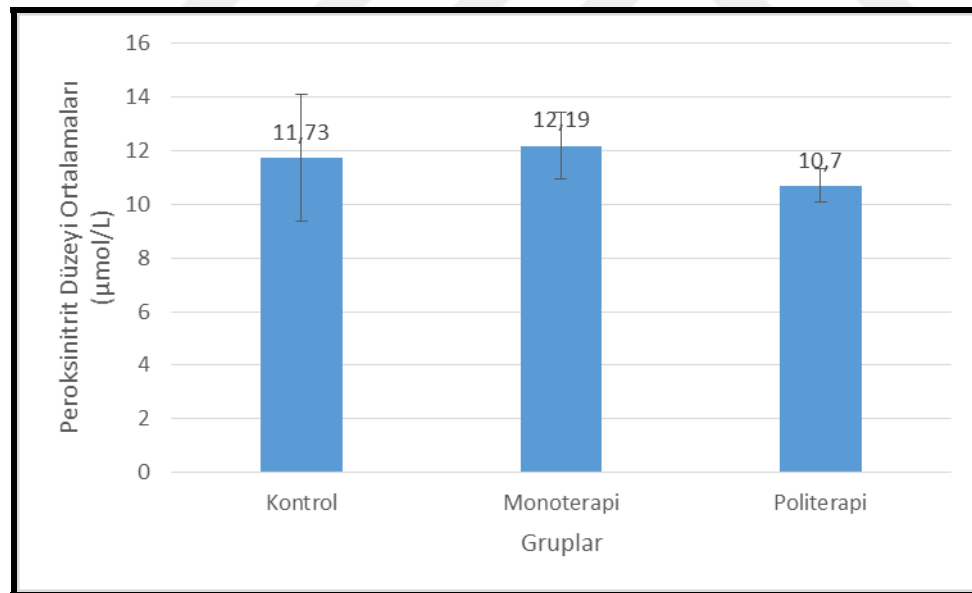
Şekil 7. Gruplar Arası 8-OHdG Düzeylerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Çalışmamızda Peroksinitrit; gruplar arasında karşılaştırıldığında politerapi grubundaki peroksinitrit ölçüm değeri, monoterapi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Aynı zamanda monoterapi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında monoterapi grubunda peroksinitrit anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 13) (Şekil 8).

Tablo 13. Gruplar Arasında Peroksinitrit Düzeyleri Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n=40	Monoterapi Grubu n=60	Politerapi Grubu n=60	p
Peroksinitrit $\mu\text{mol/L}$	11,73 $\pm$ 2,37	12,19 $\pm$ 1,26	10,7 $\pm$ 0,61	0,001

$\leq 0,05$ düzeyinde anlamlı



Şekil 8. Gruplar Arası Peroksinitrit Düzeylerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Çalışmamızda; TAS, TOS, OSİ, peroksinitrit, 8-OHdG düzeyleri çalışma ve kontrol gruplarında karşılaştırıldı. TOS değerleri karşılaştırıldığında politerapi grubunda, monoterapi ($p=0.004$) ve kontrol grubuna göre ($p=0.007$) anlamlı yükseklik tespit edildi. OSİ değerleri karşılaştırıldığında ise yine aynı şekilde politerapi grubunda, monoterapi ($p=0.011$) ve kontrol grubuna göre ($p=0.003$) anlamlı yükseklik tespit edildi. Peroksinitrit değerleri karşılaştırıldığında monoterapi grubunda, politerapi ($p=0.001$) ve kontrol grubuna göre ($p=0.001$) anlamlı yükseklik tespit edildi (Tablo 14).

Tablo 14. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Biyokimyasal Parametreler

		Hasta Sayısı	Ortalama	Değişken	p değeri
TOS ($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol	40	5,41 $\pm$ 2,7	Monoterapi	1.000
				Politerapi	0.007
	Monoterapi	60	5,59 $\pm$ 2,85	Kontrol	1.000
				Politerapi	0.004
	Politerapi	60	6,84 $\pm$ 3	Kontrol	0.007
				Monoterapi	0.004
OSİ	Kontrol	40	0,37 $\pm$ 0,17	Monoterapi	1.000
				Politerapi	0.003
	Monoterapi	60	0,4 $\pm$ 0,19	Kontrol	1.000
				Politerapi	0.011
	Politerapi	60	0,48 $\pm$ 0,2	Kontrol	0.003
				Monoterapi	0.011
Peroksinitrit $\mu\text{mol/L}$	Kontrol	40	11,73 $\pm$ 2,37	Monoterapi	0.001
				Politerapi	0.014
	Monoterapi	60	12,19 $\pm$ 1,26	Kontrol	0.001
				Politerapi	0.001
	Politerapi	60	10,7 $\pm$ 0,61	Kontrol	0.014
				Monoterapi	0.001

$\leq 0,05$ düzeyinde anlamlı

Politerapi ve monoterapi grubundaki hastalar, kendi aralarında altı aydan uzun süredir nöbeti olmayan ve son altı ay içerisindeki takibinde nöbeti olan olarak iki gruba ayrıldılar. Nöbet süresine göre son altı ay içerisinde nöbet geçiren hastalar ile altı aydan daha uzun süre nöbeti olmayan hastalar TOS, TAS, Peroksinitrit, 8-OHdG, OSİ açısından karşılaştırılmıştır.

Monoterapi grubundaki 60 hastanın, son altı ay içerisinde nöbet geçirenlerin sayısı 24, altı aydan uzun süredir nöbeti olmayan hastaların sayısı 36 idi.

- Son altı ay içerisinde nöbet geçiren 24 hasta ile altı aydan uzun süredir nöbeti olmayan 36 hasta; TOS, TAS, OSİ, peroksinitrit, 8-OHdG açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Monoterapi Grubundaki Hastalarda Nöbet Sürelerine Göre Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

	Süre	n	Ortalama ± Standart Sapma	p
TOS (µmol/L)	>6ay	36	5,52±2,95	0,526
	<6 ay	24	5,69±2,75	
TAS milimol/L	>6ay	36	1,39±0,19	0,063
	<6 ay	24	1,45±0,15	
Peroksinitrit µmol/L	>6ay	36	12,10±1,13	0,622
	<6 ay	24	12,32±1,44	
8-OHdG (ng/ml)	>6ay	36	18,13±5,76	0,988
	<6 ay	24	16,78±6,44	
OSİ	>6ay	36	0,40±0,20	0,786
	<6 ay	24	0,39±0,18	
≤0,05 düzeyinde anlamlı				

Politerapi grubundaki 60 hastanın, son altı ay içerisinde nöbet geçirenlerin sayısı 34, altı aydan uzun süredir nöbeti olmayan hastaların sayısı 26 idi.

- Son altı ay içerisinde nöbet geçiren 34 hasta ile altı aydan uzun süredir nöbeti olmayan 26 hasta; TOS, TAS, OSİ, peroksinitrit, 8-OHdG açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Politerapi Grubundaki Hastalarda Nöbet Sürelerine Göre Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

	Süre	n	Ortalama ± Standart Sapma	p
TOS ($\mu\text{mol/L}$)	>6ay	26	6,22±2,88	0,284
	<6 ay	34	7,08±3,20	
TAS milimol/L	>6ay	26	1,39±0,29	0,128
	<6 ay	34	1,48±0,30	
Peroksinitrit $\mu\text{mol/L}$	>6ay	26	10,65±0,62	0,361
	<6 ay	34	10,75±0,61	
8-OHdG (ng/ml)	>6ay	26	17,87±6,68	0,969
	<6 ay	34	17,93±5,05	
OSİ	>6ay	26	0,48±0,22	0,893
	<6 ay	34	0,48±0,19	

≤0,05 düzeyinde anlamlı

5.TARTIŞMA

Epilepsi; dünyada en yaygın ve ciddi merkezi sinir sistemi hastalıklarındandır. Epilepsi; global bir hastalık olmasına karşın etkilenen bireylerin %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (111). Epilepsi, yüksek terapötik oranlarda tedavi edilebilir bir durum olarak kabul edilir. Epileptik konvulsiyonların yaklaşık % 70'i antiepileptik ilaçlar ile kontrol edilir (112). Ancak düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan, selim prognozlu epilepsiye sahip olan aktif epilepsili hastaların %73.3'ü uygun şekilde tedavi edilememektedir (43). Bu durum; epilepsi tedavisi açığı (TG) olarak bilinir ve bozulmuş yaşam kalitesi, sosyal alan dengesizliği, psikososyal komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. TG, aynı zamanda yüksek ölüm oranları ile de ilişkilidir. Örneğin Afrika'nın bazı orta ve düşük gelirli ülkelerinde ölüm oranı gelişmiş ülkelere göre 6 kat fazladır (113). Düşük gelirli ülkelerdeki epilepsi tedavisi için yapılan harcamalar doğrultusunda TG ile kişi başı milli gelir korele gözlenmiştir (114). Engellilik ayarlı yaşam yılı (DALYs) ; sağlıksızlık, engellilik veya erken ölüm nedeniyle kaybedilen yıl sayısı olarak ifade edilen genel hastalık yükünün bir ölçüsüdür. Global Hastalık Yüğü Çalışması (GBD); büyük hastalıklardan, yaralanmalardan ve risk faktörlerinden kaynaklanan ölüm ve sakatlıkları değerlendiren kapsamlı bir bölgesel ve küresel hastalık yükü araştırma programıdır ve GBD 2010 yılındaki raporuna göre ölçülen toplam küresel hastalık yükünün (DALYs) %0.7 'sini epilepsi hastalığı oluşturur. Dünya bankası verilerine göre bulaşıcı olmayan hastalıklardan olan epilepsi; tedavi maliyet etkinliğinde ilk beştedir. Her ne kadar epilepsi yüksek maliyetli tedavi ile tedavi edilebilir bir durum olsa da düşük ve orta gelirli ülkelerde TG'yi artırabilir. Bütün bu nedenlerden dolayı, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde, epilepsi "tedavi edilebilir" olarak tanıtılmalıdır. ILAE, Uluslar arası Epilepsi Bürosu ve Dünya Sağlık Örgütü(WHO)'nün global olarak epilepsiye karşı kampanyaları on yıldan uzun süredir devam etmektedir (115).

Pediatric popülasyonda provoke olmamış nöbeti bulunan hastaya tedavi başlanmadan önce kar zarar oranı iyi değerlendirilmelidir. Herhangi bir yan etki ortaya çıkmadan nöbetlerin önlenmesi, epilepsi tedavisinde hedef olmakla beraber hangi hastada hangi antiepileptik ilaç ile en iyi yanıt alınabileceği önceden kestirilememektedir. Kişisel faktörler, cinsiyet, yaş, ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar, karaciğer (KC) ve böbrek fonksiyonları, genetik özellikler, gebelik durumu; kişinin ve ilacın metabolizma özelliklerini, doz serum konsantrasyon ilişkisini değiştirir. Epilepsi tanısı kesinleşmiş ise tedaviye başlanmalı, altta yatan sebep biliniyorsa ve tedavi edilebiliyorsa tedavi planlanmalı, nöbetleri kolaylaştırıcı faktörlerden kaçınılmalıdır (61).

Tedaviye; tek bir antiepileptik ilaç ile düşük dozda başlanması ve kademeli olarak artırılması gerekmektedir. Antiepileptik ilaç (AEİ) dozu, yan etkileri klinik ve laboratuvar verileri ile takip edilerek nöbetler kontrol altına alınmaya kadar artırılmalıdır. İlk başlanan antiepileptik ilaç ile nöbetler kontrol altına alınamadıysa diğer AEİ ile monoterapi önerilmektedir. Tek bir ilaç daha iyi tolere edilir, ilerleyen yıllarda görülebilecek potansiyel teratojenitesi daha düşüktür ve maliyeti daha azdır. Monoterapide ikinci olarak tercih edilen antiepileptik ilaç da etkisiz kalır ise politerapiye geçilmelidir (61).

Antiepileptik ilaçların kronik kullanması sebebiyle, epileptik çocuklarda görülen yan etkilerde artış saptanmıştır (116). Antiepileptik ilaçların kronik kullanımının sebep olduğu yan etkilerden bir tanesi de oksidatif stres artışıdır. Oksidatif stres; oksidan mekanizmalarda artış ve antioksidan mekanizmalarda azalmanın görüldüğü ve ya her iki mekanizmanın birlikte hareket ettiği biyolojik bir durumdur. Yüksek miktarda serbest radikalın; hücre zarı lipidleri, proteinleri ve nükleik asitleri ile reaksiyona girmesi neticesiyle nöronal hücre hasarı oluşur.

Ökaryotik hücrelerde; serbest radikaller sürekli olarak üretilir ve redoks homeostazını korumak için antioksidan savunma ile dengelenmelidir. Zararlı ROS ve antioksidan savunma arasındaki dengesizlik oksidatif hasara yol açan oksidatif strese neden olur. Merkezi sinir sisteminde; redoks dengesi kaybolduğu zaman oksidatif stres, nörodejeneratif hastalıkların fizyopatolojisine benzer şekilde, nöron kaybına yol açan ciddi hasara neden olur. Örneğin; ROS nükleik asit kırılmasına, enzimin etkisizleştirilmesine, polisakkarit depolimerizasyonuna, lipid peroksidasyonuna ve bir

dizi başka yıkıcı işlemlere neden olabilir. Genel olarak; ROS tüm biyomoleküllere zarar verir ve hücre dejenerasyonuna yol açar (117). Enerji üretiminin ve endojen ROS üretiminin büyük orandaki kaynağı olan mitokondri; merkezi sinir sistemindeki nöronların işlevlerini yerine getirmesinde ve organizmanın devamlılığını sürdürmesinde kilit rol oynar (118). Ek olarak, membranlarında zenginleştirilmiş çoklu doymamış yağ asitli postmitotik hücreler olan nöronlar, ROS oluşumuna duyarlıdır.

Antiepileptik tedavilerin kronik dönemde kullanımı ile birlikte yan etki profili incelenmiş ve bu hastalarda oksidatif stres üzerine de çalışmalar yapılmasının yolu açılmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar; epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçların oksidatif stres üzerine etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmaların bir kısmında antiepileptik ilaçların oksidatif stresi azalttığı ön görülürken, bazı çalışmalarda politerapinin oksidatif stresi arttırdığı düşünülmüştür.

Shahar E. ve ark. (119) çalışmalarında; dirençli epilepsi ve dirençli olmayan epilepsi hasta grubu ile kontrol grubunun tükürük örneklerinde oksidatif stres markerlarını kıyaslamıştır. Çalışma sonucunda; epilepsili hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla oksidatif stres markerları daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca dirençli epilepsilerde dirençli olmayan gruba göre oksidatif stres markerları daha yüksek görülmüştür.

Yiş U. (120) ve ark. çalışmalarında; antiepileptik tedavi almayan epilepsi tanı hasta grubu ve tekli antiepileptik tedavi alan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunu oksidatif stres markerları yönünden karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonucunda; antiepileptik tedavi alan grupta, tedavi almayan epilepsi hasta grubuna göre oksidatif stres markerları yüksek saptanmıştır.

Martinc B. ve ark. (121) yaptıkları çalışmada; antiepileptik ilaçların oksidan hasarı önleyen endojen mekanizmaların antioksidan yeteneklerini etkilediği ve oksijene bağlı oksidatif hasarın artışına neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca; antiepileptik ilaçların prooksidan etki göstererek, nöbet aktivitesinde artışa neden olabileceğine işaret etmiştir.

Tutanc M. ve ark.(122) yaptıkları bir çalışmada; monoterapi alan epilepsi tanıli hastalarda TAS, TOS ve OSI düzeylerine bakılmış; TOS düzeylerinde belirgin artış görülmüştür. Yine başka bir çalışmada; Ethemoglu O. ve ark. (123) dirençli nöbetleri olan ve nöbetleri kontrol altına alınmış epilepsi hastalarında TAS, TOS, OSI ve IL-6

düzeylerine bakmış ve dirençli nöbetleri olan grupta oksidatif stres markerlarının seviyelerinde yükseklik olduğunu saptamıştır.

Karikas ve ark. (124) epilepsi tanıli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunu incelemişlerdir. Çalışmalarında; total oksidan ve total antioksidan aktivite düzeylerini kanda ölçmüşlerdir. VPA antiepileptik tedavisi öncesi ve antiepileptik tedavi başladıktan üç ay sonra bu parametreleri kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda; antiepileptik sonrası total oksidan kapasite düzeylerinde anlamlı bir yükselme ve total antioksidan aktivite düzeylerinde azalma görülmüştür.

Nisha Y. ve ark. (125) ise antiepileptik tedavi almayan epilepsi hastaları ile monoterapi alan epilepsi hastalarını TAS ve diğer oksidatif stres marker düzeylerini ölçmüş, monoterapi alanlarda TAS düzeylerinde yükseklik görülmüştür. Azumagawa ve ark. (126) yeni tanı alan epilepsi hastalarına VPA tedavisi başlamış ve takiplerinde oksidatif stres belirteçlerine bakmış ve özellikle tedavinin ilk bir ayında oksidatif stresin pik yaptığını saptamışlardır.

Çalışmamızda; monoterapi ile politerapi alan epileptik çocukları kontrol grubuyla karşılaştırarak prospektif olarak inceledik. Çalışmamızda; hem monoterapi hem politerapi alan hastalarda, literatür bilgilerine benzer şekilde, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek TOS ve OSİ düzeyleri saptadık. Politerapi ve monoterapi alan grup kıyaslandığında ise politerapi alan grupta TOS ve OSİ değerleri anlamlı yüksek görüldü. Buradan yola çıkılarak antiepileptik tedavinin oksidatif stresi arttırdığı düşünülebilir. Çalışmamızda; TAS değerleri için gruplar arası anlamlı fark görülmedi. Çalışmamız; antiepileptik tedavi alan hastalarda antioksidan mekanizmaların, antiepileptik tedavilerin ortaya çıkarmış olduğu oksidatif stresi engellemekte yetersiz kaldığı sonucuna ulaştırmıştır.

Nitrik oksit ile süperoksit radikallerinin reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrit; hidroksil radikali ve nitrojen dioksit dekompoze olur. Peroksinitrit ve dekompozisyon ürünleri, lipid peroksidasyonunu başlatarak oksidatif doku hasarına neden olan reaktif moleküllerdir. Hücresel DNA; ONOO⁻ saldırısı için önemli bir hedeftir ve deoksiriboz, nükleobazlar ile reaksiyona girebilir veya tek iplik kopmaları meydana getirebilir (127). Chuang ve ark. (12) çalışmalarında; farelere kainik asit enjekte etmişler ve konvulsiyonları tetiklemişlerdir. Bu deneysel enjeksiyondan sonra bakılan peroksinitrit düzeylerinde yükseklik olduğunu saptamışlardır. Tong V. ark. (128) fareler üzerinde

yaptıkları çalışmalarında; fareler iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba salin enjeksiyonu yapılmış, ikinci gruba ise VPA enjeksiyonu yapılmış. Farelerde meydana gelecek değişimler için belirli günlerde oksidatif stres markerlarına bakılmış ve çalışmanın sonunda VPA enjeksiyonu yapılan grupta, salin enjeksiyonu yapılan gruba kıyasla yüksek oksidatif stres markerları görülmüş. Folbegrova ve ark. (129) yine fareler ile yaptıkları başka bir çalışmada; pilokarpin, 4-aminopiridin ve kainik asitle status epileptikus indüklenmiş, talamus ve serebral kortekste artmış peroksinitrit düzeylerini göstermişlerdir. Literatür tarandığı zaman peroksinitrit düzeyinin epilepsi hastalarında çalışılmadığı görülmüştür. Peroksinitrit düzeyini ve oksidatif stres ilişkisini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan bir tanesini inceleyecek olursak; Farshid AA. ve ark. (130) tavşanlarla yaptıkları bir çalışmada, intratrakeal peroksinitrit uygulamış ve uygulamadan 2 saat sonra trakeada ödem, konjesyon ve lökosit infiltrasyonu, tavşanların akciğerinde seröz eksudasyon, bronşial epitelde dejeneratif değişiklikler görülmüştür.

Çalışmamız; literatüre kazandırılan yeni bir çalışmadır. Çalışmamızda; monoterapi, politerapi tedavi grubu ile kontrol grubunda peroksinitrit düzeyleri çalışıldı ve monoterapi alan grupta, politerapi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmanın sonunca göre peroksinitrit; antiepileptik tedavi alan hastalarda oksidatif stresin önemli bir belirtici olarak ön görüldü ancak epilepsi hastalarının antiepileptik ilaç kullanım süreleri bilinmemesi çalışmanın kısıtlayıcı yönünü oluşturmuştur.

Yapılan son çalışmalarda 8-OHdG; oksidatif DNA hasarı açısından önemli bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda merkezi sinir sistemi hasarı olan çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında 8-OHdG'nin idrar ve BOS seviyelerini karşılaştırılmıştır. Hipoksik iskemik ensefalopati, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, status epileptikus ve diğer merkezi sinir sistemi hasarlanmasının geliştiği durumlarda idrarda 8-OHdG düzeyinin arttığını gösterilmiştir (131).

Lan j. ve ark. (132) yaptıkları bir çalışmada ise kainik asitle proveke edilmiş nöbet geçiren farelerin beyinlerinin belirli bölgelerinde 8-OHdG düzeylerinde anlamlı artış görülmüştür. 8-OHdG'nin oluşumu; elektrokimyasal algılama, tek ve/veya çift sarmallı DNA ile Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemiyle belirlenmiştir. Kırılmalar; sırasıyla DNA polimeraz aracılı biyotin-dATP nick-

translasyonu (PANT) ve terminal deoksinükleotit-transferaz aracılı nick uç etiketleme (TUNEL) kullanılarak tespit edilmiştir. Farelere kainik asit verilmiş ve 2 saat sonra talamus içerisinde, 4 saat sonra amigdala / piriform korteks içinde ve 8 saat sonra hipokampus içinde 8-OHdG seviyeleri ölçülmüş, 8-OHdG seviyelerini anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir. Çalışmada; nöbet kaynaklı DNA hasarının ve hücre ölümünün oksidatif hasara neden olduğu düşünülmüştür. Liang LP. ve ark. (109) yaptıkları bir fare deneyinde, deneklere kainik asit vermiş ve özellikle beynin hipokampal bölgesinde 8-OHdG düzeyinde artış olduğunu saptamışlardır.

Literatürde; epileptik hastalarda nükleer DNA hasarının göstergesi olan 8-OHdG düzeyinin ilişkisini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu sebeple 8-OHdG düzeylerinin oksidatif stres ile ilişkisini diğer çalışmalarda inceleyecek olursak; Ercegovic ve ark. (133) çalışmalarında; epilepsi tanılı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunda oksidatif stresini araştırmak, karşılaştırmak amacıyla idrarda 8-OHdG bakmışlar ve epilepsi hastalarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı yükseklik saptamışlardır. Varoğlu ve ark. (116) çalışmalarında monoterapi ve politerapi alan epilepsi tanılı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunu incelemişlerdir. Çalışmada; okside LDL ve 8-OHdG düzeyleri gruplar arası karşılaştırılmış. Çalışmanın sonucunda; antiepileptik tedavi alan hasta grubunda okside LDL ve 8-OHdG düzeyleri, kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek bulunmuş. Beltran-Sarmiento ve ark. (134) yaptıkları çalışmada ise; epilepsi tanılı ancak antiepileptik tedavi almayan hastalara VPA tedavisi başlamış, tedavinin 6. ve 12. ayında plazmada 8-OHdG düzeylerine bakmış ve diğer çalışmalarla korele bir şekilde 8-OHdG düzeylerinde anlamlı derecede yükseklik olduğunu görmüşlerdir. Haznedar ve ark. (135) ise; LEV ve VPA antiepileptik tedavilerini alan hasta grubunda oksidatif hasarın göstergelerinden 8-OHdG seviyeleri değerlendirmiş. Çalışmanın sonucunda; hem VPA hem LEV antiepileptik tedavisi alan hastalarda 8-OHdG düzeylerinde belirgin artış görülmüş. Tsukahara H. ve ark. (136) yaptıkları bir çalışmada bakteriyel menenjitli hastalarda BOS örneğinde 8-OHdG seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüş ve merkezi sinir sistemindeki oksidatif stresin varlığını göstermiştir. Schulpis KH. ve ark. (137) VPA kullanan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada VPA'nın karaciğer fonksiyonları üzerine etkisi olduğunu ve 8-OHdG düzeylerini artırdığını saptamıştır. Bu çalışmada; VPA'nın serbest radikal üretimi ile karaciğer fonksiyonunu bozduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca;

karaciğer fonksiyonu bozulan hastalarda plazma 8-OHdG seviyelerinin yüksek bulunması, 8-OHdG'nin VPA hastalarında dejenerasyon sürecindeki artmış riski takip etmek için yararlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda; politerapi ve monoterapi alan epilepsi hastaları ile kontrol grubu 8-OHdG açısından kıyaslanmış ve gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızın sonucu; antiepileptik tedavi alan grupta DNA hasarlanmasının ortaya çıkabilmesi için daha uzun bir süre geçmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Literatürde; epilepsi tanılı hasta gruplarında oksidatif stres düzeylerinin değerlendirildiği çalışma sayısı kısıtlıdır. Sudha K. ve ark.(138) çalışmalarında; SOD, GR, katalaz, plazma C vitamini düzeyi, plazma A vitamini düzeyi, plazma E vitamini düzeylerini 29 kişilik epileptik hasta ve 50 kişilik kontrol grubunda çalışmıştır. Epilepsi hastalarında SOD ve GR parametrelerinin düzeylerinin, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca, kontrol grubuna kıyasla epilepsi hastalarında plazma vitamin A, C, E düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Lorigados Pedre L. ve ark (139). Çalışmalarında dirençli parsiyel komplike konvulsiyonu olan tanılı epilepsi hasta grubunda; oksidatif stres ve antioksidan kapasitesiyi değerlendirmişlerdir. Oksidatif stres markerı olarak Malondialdehit (MDA), NO düzeylerine bakılmıştır. Çalışma sonucunda nöbet sıklığı ile oksidatif markerları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamız da yapılan bu çalışmayı destekler niteliktedir. Çalışmamızda; politerapi ve monoterapi alan hasta grupları nöbet sıklığı ve oksidatif stres ilişkisi değerlendirilmiştir. Gruplar kendi içerisinde son altı aylık dönem süresinde nöbet geçirip geçirmediğine göre kıyaslanmıştır. Gruplarda; TAS, TOS, OSİ, peroksinitrit ve 8-OHdG parametrelerine bakılmış ve gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu durum oksidatif stres oluşumunun nöbet sıklığına bağlı olmadığını, antiepileptik ilaç kullanımına bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak; çalışmamızda epilepsi tanısı alan politerapi ve monoterapi hasta grubu ve gönüllü kontrol grubunda TOS, TAS, OSİ, 8-OHdG, peroksinitrit parametrelerinin çalışıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Epilepsi hastalarında serum oksidatif stres parametrelerinin bakıldığı çalışmaların sayıca yeterli olmaması ve çalışmaların birçoğunda bakılan oksidatif stres parametrelerinin fizyopatolojiyi aydınlatmada yetersiz olması nedeniyle geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalarla oksidatif stres epilepsi ilişkisi daha iyi anlaşılabilir.

Antiepileptik ilaçların uzun dönem kullanımı ile artan oksidatif stresin net değerlendirilebilmesi açısından hasta gruplarında ileri çalışmalar yapılmasıyla yeni veriler ışığında antiepileptik ilaç ve oksidatif stres bağı aydınlatılabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda, epilepsi tanısı ile izlenen, antiepileptik kullanan 120 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 40 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmıştır. Antiepileptik kullanan hastalar monoterapi alan ve politerapi alan olarak ikiye ayrılmıştır. Her üç grup arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tüm gruplarda; TAS, TOS, OSI, peroksinitrit ve 8-OHdG parametreleri çalışılmıştır.

TOS gruplar arasında karşılaştırıldığında politerapi grubundaki TOS değerleri ile monoterapi ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak daha yüksek saptandı. OSI gruplar arasında karşılaştırıldığında politerapi grubundaki TOS değerleri ile monoterapi ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Peroksinitrit gruplar arasında karşılaştırıldığında politerapi grubundaki peroksinitrit değerleri ile monoterapi ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak daha düşük saptandı. Aynı zamanda monoterapi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında monoterapi grubunda peroksinitrit anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Diğer parametrelerde gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Hastalarımızda serum oksidan stres parametrelerinin yüksek bulunması antiepileptik tedavi kullanımı ile ilişkili bulundu. Gruplar arasında 8-OHdG açısından fark bulunmaması tedavilerin etkin olduğunu düşündürmektedir. Ancak her ne kadar tedavinin etkin olduğu düşünülse de ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkabilecek DNA hasarı açısından ilaç kullanım süresi çalışmamıza dahil edilmemiştir. 8-OHdG ile ilgili literatürde epilepsi hastalarında yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Epilepsi hastalarında daha uzun süreli ve detaylı çalışmalar uzun dönem ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkabilecek DNA hasarı ile ilgili bilgiler verebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2015;17:243-53.
2. Smith MC, Buelow JM. Epilepsy. *Disease-a-month : DM*. 1996;42:729-827.
3. Abramovici S, Bagic A. Epidemiology of epilepsy. *Handbook of clinical neurology*. 2016;138:159-71.
4. Menon B, Ramalingam K, Kumar RV. Low plasma antioxidant status in patients with epilepsy and the role of antiepileptic drugs on oxidative stress. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2014;17:398-404.
5. Menon B, Ramalingam K, Kumar RV. Oxidative stress in patients with epilepsy is independent of antiepileptic drugs. *Seizure*. 2012;21:780-4.
6. Najeef Q BN, Masood I, et al. Malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) levels-distinguishing parameters between benign and malignant pleural effusions. *Free Radicals and Antioxidants*. 2012;2:49-60.
7. Morris MC ED, Bienias JL, et al. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol*. 2002;59:1125-32.
8. Eldin EE, Elshebiny HA, Mohamed TM, Abdel-Aziz MA, El-Readi MZ. The role of antiepileptic drugs in free radicals generation and antioxidant levels in epileptic patients. *The International journal of neuroscience*. 2016;126:105-15.
9. Banerjee A, Yang W, Karplus M, Verdine GL. Structure of a repair enzyme interrogating undamaged DNA elucidates recognition of damaged DNA. *Nature*. 2005;434:612-8.
10. Lee HT, Lin CS, Lee CS, Tsai CY, Wei YH. Increased 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in plasma and decreased mRNA expression of human 8-oxoguanine DNA glycosylase 1, anti-oxidant enzymes, mitochondrial biogenesis-related proteins

and glycolytic enzymes in leucocytes in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental immunology*. 2014;176:66-77.

11. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. 2002;82:47-95.

12. Chuang YC, Chen SD, Liou CW, Lin TK, Chang WN, Chan SH, et al. Contribution of nitric oxide, superoxide anion, and peroxynitrite to activation of mitochondrial apoptotic signaling in hippocampal CA3 subfield following experimental temporal lobe status epilepticus. *Epilepsia*. 2009;50:731-46.

13. Yeni N KN. Epilepsiler. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2005;42:159-75.

14. Fisher RS, Boas WvE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470-2.

15. Nordli DR PT, Moshe SL. Eds: Panteliadis CP, Darras BT. Giahoudi-Giapouli o.e. Thessaloniki Seizure Disorders In Children. In: *Encyclopaedia of Pediatric neurology Theory and practice* (2nd ed). 1999: 403–39.

16. Vitaliti G, Pavone P, Marino S, Saporito MAN, Corsello G, Falsaperla R. Molecular Mechanism Involved in the Pathogenesis of Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2019;12:118.

17. Nolan SJ, Sudell M, Tudur Smith C, Marson AG. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;12:CD012065.

18. Forsgren L. In: Wallace SJ FK, eds. Incidence and prevalence. *Epilepsy in children*, 2nd edn. London: Arnold. 2004;21–25.

19. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88:296-303.

20. Karaagac N, Yeni SN, Senocak M, Bozluolcay M, Savrun FK, Ozdemir H, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia*. 1999;40:637-42.

21. Serdaroğlu A GK. Türkiye’de epilepsi prevalansı. Hacettepe Üniversitesi XIV Çocuk Nörolojisi Sürekli eğitim Semineri Epilepsi Genetiği 1997;20-21.
22. Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurologic Clinics*. 2016;34:837-47.
23. Tharp BR. An overview of pediatric seizure disorders and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1987;28:36-45.
24. Dibbens LM, Harkin LA, Richards M, Hodgson BL, Clarke AL, Petrou S, et al. The role of neuronal GABAA receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. *Neuroscience Letters*. 2009;453:162-5.
25. Kang J-Q, Macdonald RL. Making sense of nonsense GABAA receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends in Molecular Medicine*. 2009;15:430-8.
26. Wallace R. Mutations in GABA-receptor genes cause human epilepsy. *The Lancet Neurology*. 2002;1:212.
27. Meral I, Esrefoglu M, Dar KA, Ustunova S, Aydin MS, Demirtas M, et al. Effects of *Nigella sativa* on apoptosis and GABAA receptor density in cerebral cortical and hippocampal neurons in pentylenetetrazol induced kindling in rats. *Biotechnic & Histochemistry*. 2016;91:493-500.
28. Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Res*. 2006;71:1-22.
29. Moldrich RX, Chapman AG, De Sarro G, Meldrum BS. Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *European journal of pharmacology*. 2003;476:3-16.
30. Weber YG, Lerche H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Developmental medicine and child neurology*. 2008;50:648-54
31. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:1052-7.

32. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
33. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-82.
34. Mula M. Emerging drugs for focal epilepsy. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2018;23:243-9.
35. Tatlı B AN, Çalışkan M ve ark. . Non epileptik paroksizmal olaylar: Olgu sunumları ile derleme. . *Türk Pediatri Arşivi*. (2004) 39:58- 64.
36. Johnston MV. Seizures in Childhood. In: Kleigmann RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF . *Nelson Textbook of Pediatrics* (21th ed.) Philadelphia: Elsevier, Saunders. 2019.
37. Camfield PR, Camfield CS . Pediatric Epilepsy: an overview. In: Swainman KF, Ashwal S Ferriero DM, Schor NF(eds). *Pediatric Neurology Principles and Practice* 5th ed Elsevier, Saunders. 2012.
38. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470-2.
39. Tolaymat A, Nayak A, Geyer JD, Geyer SK, Carney PR. Diagnosis and Management of Childhood Epilepsy. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2015;45:3-17.
40. Smith SJM. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76:ii2-ii7.
41. DiMario FJ, Emery ES. The Natural History of Night Terrors. *Clinical Pediatrics*. 1987;26:505-11.

42. Henry JC. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, Fifth Edition. *Neurology*. 2006;67:2092--a.
43. Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR, Carter JA. The epilepsy treatment gap in developing countries: A systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia*. 2008;49:1491-503.
44. Macdonald RL, McLean MJ. Anticonvulsant drugs: mechanisms of action. *Adv Neurol*. 1986;44:713-36.
45. Crumrine PK. Antiepileptic Drug Selection in Pediatric Epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 2002;17:8-11.
46. Finkelman I, Arieff AJ. Untoward Effects of Phenytoin Sodium in Epilepsy. *JAMA*. 1942;118:1209-12.
47. Cereghino JJ, Brock JT, Van eter JC, Penry JK, Smith LD, White BG. Carbamazepine for epilepsy. A controlled prospective evaluation. 1974;24:401-407.
48. Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA. Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Annals of Neurology*. 1989;25:582-93.
49. Zukin SR, Young AB, Snyder SH. Gamma-Aminobutyric Acid Binding to Receptor Sites in the Rat Central Nervous System. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1974;71:4802-7.
50. Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U. A New Benzodiazepine Pharmacology. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;300:2-8.
51. Landmark CJ, Johannessen SI. Pharmacological Management of Epilepsy. *Drugs*. 2008;68:1925-39.
52. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochemistry International*. 2000;37:103-10.

53. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: Past, Present, and Future. *CNS Drug Reviews*. 2003;9:199-216.
54. Willmore LJ, Wilder BJ, Bruni J, Villarreal HJ. Effect of valproic acid on hepatic function. *Neurology*. 1978;28:961-965.
55. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs*. 1994;47:332-72.
56. Pellock JM. Felbamate. *Epilepsia*. 1999;40:57-62.
57. Thiry A, Dogne J-M, Supuran CT, Masereel B. Carbonic Anhydrase Inhibitors as Anticonvulsant Agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2007;7:855-64.
58. Mattson RH, Cramer JA. Epilepsy, Sex Hormones, and Antiepileptic Drugs. *Epilepsia*. 1985;26:40-51.
59. İdris S, Hacızazlıoğlu NE, Yılmaz Y. The Efficacy of the Levetiracetam in Children with Intractable Epilepsy. *Epilepsi*. 2011;17:1-8.
60. Rogawski MA. Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline. *Epilepsy Research*. 2006;69:273-94.
61. Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, Rosati A. Safety and Tolerability of Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *Drug Safety*. 2012;35:519-33.
62. Sirsi D, Safdieh JE. The safety of levetiracetam. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2007;6:241-50.
63. Major P, Greenberg E, Khan A, Thiele EA. Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam-induced behavior side effects in children: Preliminary results. *Epilepsy & Behavior*. 2008;13:557-9.
64. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MC, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;9-11.

65. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurological research*. 2017;39:73-82.
66. Chen Q, Vazquez EJ, Moghaddas S, Hoppel CL, Lesnefsky EJ. Production of reactive oxygen species by mitochondria: central role of complex III. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278:27-31.
67. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1995;9:526-33.
68. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science : IJBS*. 2008;4:89-96.
69. Muller FL, Liu Y, Van Remmen H. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279:64-73.
70. Miller DM, Buettner GR, Aust SD. Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions. *Free radical biology & medicine*. 1990;8:95-108.
71. Cadenas E, Sies H. The lag phase. *Free radical research*. 1998;28:601-9.
72. Kovacic P, Pozos RS, Somanathan R, Shangari N, O'Brien PJ. Mechanism of Mitochondrial Uncouplers, Inhibitors, and Toxins: Focus on Electron Transfer, Free Radicals, and Structure -Activity Relationships. *Current Medicinal Chemistry*. 2005 ;12:2601-23.
73. Rhee SG. Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger. *Experimental & molecular medicine*. 1999;31:53-9.
74. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism: clinical and experimental*. 2000;49:3-8

75. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1987;1:358-64.
76. Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free radical research*. 1999;31:261-72.
77. Lloyd RV, Hanna PM, Mason RP. The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. *Free radical biology & medicine*. 1997;22:885-8.
78. Taysi S, Tascan AS, Ugur MG, Demir M. Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2019;19:178-93.
79. Lafon-Cazal M, Culcasi M, Gaven F, Pietri S, Bockaert J. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: putative mediators of NMDA-induced cell death in cerebellar granule cells. *Neuropharmacology*. 1993;32:59-66.
80. Bolanos JP, Heales SJ, Land JM, Clark JB. Effect of peroxynitrite on the mitochondrial respiratory chain: differential susceptibility of neurones and astrocytes in primary culture. *J Neurochem*. 1995;64:1965-72.
81. Ohkuma S, Katsura M, Higo A, Shirotani K, Hara A, Tarumi C, et al. Peroxynitrite affects Ca^{2+} influx through voltage-dependent calcium channels. *J Neurochem*. 2001;76:341-50.
82. Gumustekin K, Taysi S, Alp H, Aktas O, Oztasan N, Akcay F, et al. Vitamin E and Hippophae rhamnoides L. extract reduce nicotine-induced oxidative stress in rat heart. *Cell biochemistry and function*. 2010;28:329-33.
83. Schreck R, Baeuerle PA. A role for oxygen radicals as second messengers. *Trends in cell biology*. 1991;1:39-42.
84. Lander HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1997;11:118-24.
85. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2002;18:872-9.

86. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007;39:44-84.
87. Romero FJ, Bosch-Morell F, Romero MJ, Jareno EJ, Romero B, Marin N, et al. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. *Environmental health perspectives*. 1998;5:1229-34.
88. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroğlu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB Journal*. 2003;17:1195-214.
89. Komjati K, Mabley JG, Virag L, Southan GJ, Salzman AL, Szabo C. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition protect neurons and the white matter and regulates the translocation of apoptosis-inducing factor in stroke. *International journal of molecular medicine*. 2004;13:373-82.
90. McDorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in Long-Evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chemico-Biological Interactions*. 2005;152:107-17.
91. Liu Z, Liu Y, Tu X, Shen H, Qiu H, Chen H, et al. High Serum Levels of Malondialdehyde and 8-OHdG are both Associated with Early Cognitive Impairment in Patients with Acute Ischaemic Stroke. 2017; 9493
92. Cherubini A, Ruggiero C, Morand C, Lattanzio F, Dell'Aquila G, Zuliani G, et al. Dietary Antioxidants as Potential Pharmacological Agents for Ischemic Stroke. *Current Medicinal Chemistry*. 2008;15:1236-48.
93. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology*. 2001;54:176-86.
94. Lindenau J, Noack H, Possel H, Asayama K, Wolf G. Cellular distribution of superoxide dismutases in the rat CNS. *Glia*. 2000;29:25-34.

95. Limon-Pacheco J, Gonsbatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutation research*. 2009;674:137-47.
96. Cnubben NHP, Rietjens IMCM, Wortelboer H, van Zanden J, van Bladeren PJ. The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2001;10:141-52.
97. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, et al. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *Journal of pineal research*. 1995;18:1-11.
98. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2001;17:888-95.
99. Binienda ZK, Ali SF. Neuroprotective role of l-carnitine in the 3-nitropropionic acid induced neurotoxicity. *Toxicology Letters*. 2001;125:67-73.
100. Title LM, Cummings PM, Giddens K, Genest JJ, Jr., Nassar BA. Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36:758-65.
101. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2004;286:431-44.
102. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000;29:1106-14.
103. Lindschinger M, Nadlinger K, Adelwohrer N, Holweg K, Wogerbauer M, Birkmayer J, et al. Oxidative stress: potential of distinct peroxide determination systems. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2004;42:907-14.
104. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*. 2004;37:277-85

105. Zupec-Kania BA, Spellman E. An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2009;23:589-96.
106. Devi PU, Manocha A, Vohora D. Seizures, antiepileptics, antioxidants and oxidative stress: an insight for researchers. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008;9:3169-77.
107. Beal MF. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. 1998;1366:211-23.
108. Sagar HJ, Oxbury JM. Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol*. 1987;22:334-40.
109. Liang LP, Ho YS, Patel M. Mitochondrial superoxide production in kainate-induced hippocampal damage. *Neuroscience*. 2000;101:563-70.
110. Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, Kim WK, Ko KH, Bach JH, et al. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochem Int*. 2011;59:122-37.
111. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51:883-90.
112. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78:1548-54.
113. Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR, Carter JA. The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia*. 2008;49:1491-503.
114. Chisholm D, Saxena S. Cost effectiveness of strategies to combat neuropsychiatric conditions in sub-Saharan Africa and South East Asia: mathematical modelling study. *BMJ*. 2012;344:e609.

115. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2012;380:2197-223.
116. Varoglu AO, Yildirim A, Aygul R, Gundogdu OL, Sahin YN. Effects of valproate, carbamazepine, and levetiracetam on the antioxidant and oxidant systems in epileptic patients and their clinical importance. *Clinical neuropharmacology*. 2010;33:155-7.
117. Liochev SI, Fridovich I. The role of O₂·- in the production of HO·: in vitro and in vivo. *Free radical biology & medicine*. 1994;16:29-33.
118. Parihar MS, Brewer GJ. Mitochondrial failure in Alzheimer disease. *American journal of physiology Cell physiology*. 2007;292:8-23.
119. Shahar E, Attias U, Savulescu D, Genizin J, Gavish M, Nagler R. Oxidative stress, metalloproteinase and LDH in children with intractable and non-intractable epilepsy as reflected in salivary analysis. *Epilepsy research*. 2014;108:117-24.
120. Yiş U. Yeni İdiopatik Epilepsi Tanısı Alan ve İdiopatik Epilepsi Nedeni ile Valproik Asit Tedavisi Kullanan Hastalarda Eritrositlerde Lipit Peroksidasyonu ve Antioksidan Enzim Düzeylerinin Belirlenmesi. 2008;Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fak: İzmir:33-5.
121. Martinc B, Grabnar I, Vovk T. The role of reactive species in epileptogenesis and influence of antiepileptic drug therapy on oxidative stress. *Current neuropharmacology*. 2012;10:328-43.
122. Tutanc M, Aras M, Dokuyucu R, Altas M, Zeren C, Arica V, et al. Oxidative Status in Epileptic Children Using Carbamazepine. *Iranian journal of pediatrics*. 2015;25:e3885.
123. Ethemoglu O, Ay H, Koyuncu I, Gonel A. Comparison of cytokines and prooxidants/antioxidants markers among adults with refractory versus well-controlled epilepsy: A cross-sectional study. *Seizure*. 2018;60:105-9.
124. Karikas GA, Schulpis KH, Bartzeliotou A, Regoutas S, Thanopoulou C, Papaevangelou V, et al. Early effects of sodium valproate monotherapy on serum

paraoxonase/arylesterase activities. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 2009;69:31-5.

125. Nisha Y, Bobby Z, Wadwekar V. Biochemical derangements related to metabolic syndrome in epileptic patients on treatment with valproic acid. Seizure. 2018;60:57-60.

126. Azumagawa K, Mino M, Ishida N, Shichiri M, Shigeri Y, Yoshida Y, et al. Dynamics of hydroxyoctadecadienoic acid in epilepsy patients treated with valproic acid. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society. 2016;58:45-8.

127. Ahmad R, Hussain A, Ahsan H. Peroxynitrite: cellular pathology and implications in autoimmunity. Journal of immunoassay & immunochemistry. 2019;40:123-38.

128. Tong V, Teng X, Chang T, Abbott F. Valproic acid I: Time course of lipid peroxidation biomarkers, liver toxicity, and valproic acid metabolite levels in rats. Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology. 2005;86:427-35.

129. Folbergrova J, Jesina P, Kubova H, Druga R, Otahal J. Status Epilepticus in Immature Rats Is Associated with Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction. Frontiers in cellular neuroscience. 2016;10:136.

130. Farshid AA, Sadeghi-Hashjin G, Ferdowsi HR. Histopathological studies on the effects of peroxynitrite on the lungs and trachea of rabbits. The European respiratory journal. 2002;20:1014-6.

131. Fukuda M, Yamauchi H, Yamamoto H, Aminaka M, Murakami H, Kamiyama N, et al. The evaluation of oxidative DNA damage in children with brain damage using 8-hydroxydeoxyguanosine levels. Brain & development. 2008;30:131-6.

132. Lan J, Henshall DC, Simon RP, Chen J. Formation of the Base Modification 8-Hydroxyl-2' - Deoxyguanosine and DNA Fragmentation Following Seizures Induced by Systemic Kainic Acid in the Rat. Journal of Neurochemistry. 2000;74:302-9.

133. Ercegovic M, Jovic N, Simic T, Beslac-Bumbasirevic L, Sokic D, Djukic T, et al. Byproducts of protein, lipid and DNA oxidative damage and antioxidant enzyme activities in seizure. *Seizure*. 2010;19:205-10.
134. Beltran-Sarmiento E, Arregoitia-Sarabia CK, Floriano-Sanchez E, Sandoval-Pacheco R, Galvan-Hernandez DE, Coballase-Urrutia E, et al. Effects of Valproate Monotherapy on the Oxidant-Antioxidant Status in Mexican Epileptic Children: A Longitudinal Study. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018; 10-13.
135. Haznedar P, Dogan O, Albayrak P, Oz Tuncer G, Teber S, Deda G, et al. Effects of levetiracetam and valproic acid treatment on liver function tests, plasma free carnitine and lipid peroxidation in childhood epilepsies. *Epilepsy Res*. 2019;153:7-13.
136. Tsukahara H, Haruta T, Ono N, Kobata R, Fukumoto Y, Hiraoka M, et al. Oxidative stress in childhood meningitis: measurement of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine concentration in cerebrospinal fluid. *Redox report : communications in free radical research*. 2000;5:295-8.
137. Schulpis KH, Lazaropoulou C, Regoutas S, Karikas GA, Margeli A, Tsakiris S, et al. Valproic acid monotherapy induces DNA oxidative damage. *Toxicology*. 2006;217:228-32.
138. Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2001;303:19-24.
139. Lorigados Pedre L, Gallardo JM, Morales Chacon LM, Vega Garcia A, Flores-Mendoza M, Neri-Gomez T, et al. Oxidative Stress in Patients with Drug Resistant Partial Complex Seizure. *Behavioral Sciences (Basel, Switzerland)*. 2018;8:59-66.