



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SERUM OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN EPİLEPSİ
HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. SEHER OKUMUŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2014



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SERUM OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN EPİLEPSİ
HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. SEHER OKUMUŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. ADALET ARIKANOĞLU**

DİYARBAKIR-2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyerek yetişmemde emekleri olan değerli bölüm hocalarıma, Anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet Ufuk ALUÇLU'ya, tez çalışmamın başından beri yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Adalet ARIKANOĞLU'na, kliniğimizin tüm doktor, hemşire ve personellerine, tezime katkıları olan mesai arkadaşlarım Dr. Ünal ÖZTÜRK'e, Dr. Süleyman Sadık Turgut'a laboratuvar çalışmasındaki emeklerinden dolayı DÜTF Biyokimya AD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hatice YÜKSEL'e, laboratuvar çalışanlarına ve katkılarından ötürü DÜBAP birimine şükranlarımı sunarım.

Bu tezi, en değerli varlığım olan anneme, tüm eğitim sürecimde desteğini hiç eksik etmeyen Lokman dayıma ithaf ediyorum.

Seher OKUMUŞ

ÖZET

Amaç: Epileptogenezin karmaşık mekanizması hala büyük ölçüde belirsizdir. Çalışmamızda epilepsi hastalarında iktal ve interiktal olmak üzere iki ayrı süreçte serum oksidatif ve antioksidan seviyelerini birbirleri ve kontrol grubu ile kıyaslayarak, oksidatif hasar ve epilepsi hastalığı arasındaki ilişkiyi, epilepsi hastalığı üzerindeki etkilerini göstermeyi amaçlamaktayız. Böylece epilepsi hastalığının patofizyolojisi ve tedavisine yönelik yeni opsiyonlar bulmayı hedeflemekteyiz. Nöroprotektif etkileri düşünülen antioksidan kullanımının sinir-koruyucu tedavi için bir aday olarak denenebilecekleri düşüncesini güçlendirecek verilere ulaşmayı amaçlamaktayız.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğinde yatan, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran ve daha öncesinde Nöroloji uzmanları tarafından epilepsi tanısı almış 40 hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu alındı. Epilepsi tanısı almış hastalardan bir kez iktal bir kez de interiktal olmak üzere iki kez kan örneği alındı. Kontrol grubundan bir kez kan örneği alındı. Epilepsi hastalarında iktal ve interiktal biyokimyasal oksidatif stres parametreleri kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Epilepsi grubunda iktal ve interiktal serum Total Antioksidan Seviye (TAS) düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük düzeyde saptandı ($p<0,05$). Epilepsi grubunda iktal Total Oksidatif Stres (TOS) düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek düzeyde saptandı ($p<0,05$). Epilepsi grubunda iktal TOS düzeyleri, interiktal TOS düzeylerine oranla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Epilepsi grubunda iktal TAS düzeyleri, interiktal TAS düzeylerine oranla anlamlı olarak düşük düzeyde saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda nöbetin kendisinin oksidatif stres parametrelerini arttırdığı, antioksidan mekanizmaların oksidatif hasarı azaltmada yetersiz kaldığı sonucuna varılmıştır. Antiepileptik tedaviye eklenecek antioksidan bileşenleri, oksidatif stresin ve epileptik nöbetlerin oluşturduğu nörodejenerasyon ile terapotik mücadelede yararlı stratejiler olabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Epilepsi, Total Oksidatif Stres, Total Antioksidan Kapasite

ABSTRACT

Objectives: Complex mechanisms of epileptogenesis is still unclear. In our study we are aiming to show impact on epilepsy disease, the relation between oxidative damage and epilepsy, by comparing serum oxidative and antioxidant levels with each other and with the control group in patients with epilepsy, ictal and interictal two separate processes. Thus we aim to find new options towards to the pathophysiology and treatment of epilepsy. We aim to reach the data that strengthen the idea of considered neuroprotective effects of the use of antioxidant for neuroprotective treatment as a candidate may be test.

Material and Methods: 40 patients who diagnosed epilepsy by a neurologist specialists, brought to the emergency department and medical examination center of Medical Faculty Hospital of Dicle University and 40 healthy control group were enrolled to the study. Control group of patients was generated from 40 healthy volunteers of similar age and gender distribution. The blood sample was taken once ictal and twice as interictal from the patients who diagnosed epilepsy. Blood samples were taken from the control group once. Ictal and interictal biochemical parameters taken from epileptic patients were compared among themselves and also with the control group.

Results: Ictal and interictal serum TAS levels in patients compared to the control group showed significantly lower levels. Ictal TOS levels in patients compared to control group showed significantly higher levels. TOS levels in patients with ictal in comparision with interictal TOS detected significantly higher. TAS levels in patients with ictal in coparision with interictal TAS levels were found to be significantly lower level.

Conclusion: In our study, it has been arrived at a conclusion that the paroxysm increased oxidative stress parameter and antioxidant mechanisms were insufficient to reduce oxidative damage. Antioxidant components which will add to antiepileptic treatment may be useful strategy in the fight of therapeutic with neurodegeneration which is created by oxidative stress and epileptic seizure.

KEY WORDS: Epilepsy, Total Oxidative Stress, Total Antioxidant State.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Epilepsi	3
2.1.1 Tanım ve tarihçe	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2.1 İnsidans:	4
2.1.2.2 Prevalans:	4
2.1.3 Sınıflandırma	5
2.1.3.1 Parsiyel epilepsi	12
2.1.3.2 Jeneralize nöbetler	14
2.1.4 Etiyoloji	17
2.1.5 Epilepsi fizyopatolojisi	20
2.1.6 Tedavi	21
2.2 Serbest Radikaller.....	22
2.2.1 Süperoksit radikali ($O_2\cdot^-$) :	24
2.2.2. Hidrojen peroksit (H_2O_2) :	24
2.2.3 Hidroksil radikali ($OH\cdot$) :	25
2.2.4 Serbest radikallerin biyolojik hedefleri ve dokular üzerindeki etkileri	25

2.2.5 Serbest radikallerin lipitlere etkileri	27
2.2.6 Serbest radikallerin proteinlere etkileri.....	28
2.2.7 Serbest radikallerin DNA'ya etkileri	28
2.2.8 Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri	28
2.3 Total Oksidatif Stres(TOS)	29
2.3.1 Reaktifler	30
2.4 Antioksidanlar	30
2.4.1 Enzimatik antioksidanlar	31
2.4.1.1 Süperoksid dismutaz (SOD):	31
2.4.1.2 Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) , Glutasyon redüktaz (GR) :.....	31
2.4.1.3 Glutasyon S-transferazlar (GST) :.....	31
2.4.1.4 Mitokondriyal sitokrom oksidaz	31
2.4.1.5 Glutasyon (GSH).....	32
2.4.1.6 Katalaz (CAT).....	32
2.4.2 Nonenzimatik antioksidanlar	33
2.4.2.1 Vitamin C (Askorbik asit).....	33
2.4.2.2 Vitamin E (α - tokoferol)	33
2.4.2.3 Karotenoidler	33
2.4.2.4.Koenzim Q10	33
2.4.2.5 Serüloplazmin	34
2.4.2.6 Transferrin.....	34
2.4.2.7 Melatonin	34
2.5 Total Antioksidan Seviye (TAS) :.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1 Katılımcıların Seçimi	38

3.2 Çalışma Yöntemi.....	39
3.3 İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR.....	42
4.1 Katılımcıların Özellikleri.....	42
4.2 Epilepsi iktal-interiktal ve kontrol grubunun TAS, TOS düzeyleri ve OSİ parametrelerinin karşılaştırılması	44
4.3 Epilepsi grubunun kendi arasında değerlendirilmesi	45
5. TARTIŞMA	48
6. KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AEİ	:Antiepileptik ilaç
CBZ	: Karbamazepin
CAT	:Katalaz
ÇÇAE	: Çocukluk çağı absans epilepsi
DNA	:Deoksiribonukleik asit
EEG	:Elektroensefalografi
FNJE	:Febril nöbet artı sendromu
GABA	:Gaba Amino Butirik Asit
GR	:Glutasyon reduktaz
GSH	:Glutasyon
GST	:Glutasyon S-transferazlar
H ₂ O ₂	:Hidrojen peroksit
IJE	:Idiyopatik jeneralize epilepsi
ILAE	: International League Against Epilepsy
ICES	: International Classification of Epileptic Seizures
JAE	:Juvenil absans epilepsi

JME	:Juvenil myoklonik epilepsi
JTKN	:Juvenil tonik klonik nöbet
LTG	:Lamotrijin
LEV	:Levatisasetam
LHON	:Lever herediter optik nöropati
L·	:Lipid radikai
LOO·	:Lipit peroksil
LOOH	:Lipit hidroperoksit
MÖ	:Milattan önce
MAE	:Myoklonik absans epilepsi
MDA	:Malondialdehit
Na	:Sodyum
NO	:Nitrik Oksit
NO ₂	:Nitrit
NO ₃	:Nitrat
O ₂	: Oksijen
O ₂ ·	:Süperoksit radikalleri
OH·	:Hidroksil radikalleri
ONOO·	:Peroksinitrit

OSİ	:Oksidatif stres indeksi
RO·	:Alkoksi
ROO·	:Peroksi
ROOH	:Hidroperoksit
ROS	:Reaktif oksijen seviye
Se	:Selenyum
SER	: Düz endoplazmik retikulum
SOD	:Süperoksit dismutaz
TAS	:Total Antioksidan State
TAK	: Total antioksidan kapasite
TOS	: Total oksidatif stres
VPA	:Valproik asit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1- Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması	Ошибка! Закладка не определена.
Tablo 2 - Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması Ошибка! Закладка не определена.	8
Tablo 3 : Epilepsi birlikteliği gösteren genetik geçişli hastalıklar	18
Tablo 4. Reaktif oksijen ürünleri.....	23
Tablo 5: Antioksidan savunma sistemleri	34
Tablo 6. Katılımcıların özellikleri	42
Tablo 7. Epilepsi hastalarının nöbet tiplerine göre sınıflandırılması	43
Tablo 8: Jeneralize ve parsiyel epilepsi gruplarının nöbet sıklığına göre değerlendirilmesi.....	43
Tablo 9: Epilepsi- iktal grubu ve Kontrol grubunun TAS-TOS düzeyi ve OSİ düzeylerinin karşılaştırılması	44
Tablo 10: Epilepsi- interiktal grubu ve Kontrol grubunun TAS-TOS düzeyi ve OSİ düzeylerinin karşılaştırılması	45
Tablo 11 : Epilepsi grubunun iktal ve interiktal TAS-TOS düzeyi ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 12: Epilepsi hasta grubunda TAS, TOS ve OSİ parametrelerinin kendi içinde karşılaştırılması	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Epilepsilerin etyolojik sebeplerinin dağılımı.....	19
Şekil 2: Oksidatif Stres	26
Şekil 3: Oksidatif stresin hücre üzerine etkileri (RER: Granüllü endoplazmik retikulum, SER: Düz endoplazmik retikulum, Ca: Kalsiyum, Na: Sodyum, H ₂ O: Su)	29
Şekil 4: Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu	32

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Epileptik nöbet, kortikal nöronların kendini sınırlayıcı, anormal, hipersenkron elektriksel deşarjlarına bağlı olarak ortaya çıkan beyin geçici fizyolojik disfonksiyonudur .

Nöbet sırasında artmış nörometabolik aktivite, elektrofizyolojik bütünlüğün bozulmasına ve nöronal membranların instabilitesine yol açarak peroksidatif hasar ile birlikte oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına, lipid peroksidasyonuna ve nöronal hasarın artmasına neden olmaktadır. Nöbetlerin kontrolünde, antioksidan savunma sistemi aktivitesindeki azalma veya serbest oksijen radikali oluşumundaki artıştan kaynaklanan membran lipid peroksidasyonunun kritik role sahip olduğu düşünülmektedir. Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum özetle, serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup sonuçta doku hasarına yol açmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar antioksidan savunma sistemleri olarak bilinir. Beyin vücut ağırlığının sadece küçük bir bölümünü oluşturmaya rağmen inhale edilen oksijeni büyük miktarda kullanmaktadır. Beyin oksidatif olayları kolayca başlatan ve çoğaltan, idame ettiren çoklu doymamış yağ asitlerini yüksek konsantrasyonlarda bulundurmaktadır. Bu nedenle beyin dokusu lipid peroksidasyonuna oldukça duyarlıdır (1).

Epilepside altta yatan patofizyolojik mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir. Bugüne kadar biyokimyasal bozukluklarla ilgili çok sayıda deneysel çalışma yapılmış, fakat epilepsinin moleküler düzeyde patogenezi tam olarak açıklanamamıştır (2,3).

Buna yönelik yapılan çalışmalar, oksidatif stresin epilepsi patofizyolojisinde rolü olabileceğini göstermektedir. Penisilin, kainat, pilokarpin ve pentilentetrazol ile epileptik nöbet oluşturularak yapılmış birçok çalışma, oksidatif stresin epilepsi patofizyolojisine dahil edilebileceğini göstermiştir (4). Deneysel çalışmalar nöbetlerin jeneralize olma sürecinde ve epilepsi hastalarında ilaç direncinin oluşumunda oksidatif stresin katılımı olabileceğini göstermiştir (5).

Oksidatif stresin nöbetin başlangıcından ve gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir (6). Nöropatolojide serbest radikal üretimi sonucu oluşan oksidatif stresin rolü ilgi çekmeye devam etmektedir. Oksidatif stresi azaltmaya çalışmak doku hasarını azaltabilir ve epilepside klinik seyri olumlu yönde değiştirebilir. Bununla ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda iktal ve interiktal dönem oksidatif stres parametreleri karşılaştırılmamıştır. Bu bilgiler ışığında kendi çalışmamızda;

- 1- Oksidatif stres parametreleri ile epilepsi hastalığı arasındaki ilişkiyi,
- 2- Epilepsi tedavisine yönelik yeni opsiyonlar bulmayı amaçlamaktayız.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi

2.1.1 Tanım ve tarihçe

İlk kez J.H.Jackson, 19. yüzyılın sonlarında epilepsinin modern tanımını “sinir dokusunun ara sıra, aşırı, düzensiz deşarjı” olarak yapmıştır (7,8). Epileptik nöbet fizyolojik olarak santral sinir sistemi fonksiyonunun ani, paroksizmal , yüksek veya düşük frekanslı, yüksek voltajlı elektrik deşarjı ile sonuçlanan bir tablodur. Bu deşarj serebral korteksin herhangi bir yerinde gerçekleşebilir veya subkortikal yapılardaki uyarılabilir nöron topluluğunun bir araya gelmesi ile meydana gelebilir (9). Bu tanımlama daha geniş anlamda nöronların somatik, psişik işlevi ile ilgili bilinç kaybını, paroksizmal motor, duysal veya otonomik fenomenle birlikte olan, provoke olmayan, beyin fonksiyonlarındaki geçici ve yineleyici bozuklukları kapsar (10,11). Epilepsi kelimesi yunanca ‘kavramak, yakalamak, ele geçirmek’ anlamına gelen “Epi” üstünden “lipsis” tutmak, tutup sarsmak kelimelerinden türemiş, buna karşın nöbet kelimesinin karşılığı olarak kullanılan “seizure” kelimesi tutmak, yakalamak, ele geçirmek anlamındaki “to seizure” fiilinden türemiştir (12). İlk olarak Türkiye'nin güneyinde bulunan bir Babil inceleme tezindeki kayıtlarda epilepsiye rastlanmıştır. Sonrasında MÖ 770-221 yılları arasında yazılı olarak klasik Çin kitaplarında epilepsiden bahsedilmiştir. Epilepsi ilk çağlardan beri bilinmektedir. MÖ 460 yılında doğan Hipokrat epilepsiyi bir beyin hastalığı olarak ilk kez tanımlayan kişidir. Epilepsi ile ilgili ilk monograf olan “On the sacred disease” (Kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında hastalığın beyin yerleşimli olduğunu söylemiş ve epilepsiye “mal caduque” adını vermiştir (12,13).

2.1.2 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütünün verileri dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsili hasta olduğunu göstermektedir.

2.1.2.1 İnsidans

İnsidans az gelişmiş ülkelerde gelişmiş ülkelere göre belirgin olarak yüksektir. Gelişmiş ülkelerdeki insidansı 40-70/100.000 olup gelişmekte olan ülkelere 100-190/100.000 oranındadır (14-16). Az gelişmiş ülkelerdeki yüksek insidansın sebebi tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte doğum öncesi ve doğum sırasında yaşanan problemlerin, kafa travmalarının daha sık olması suçlanmıştır. Doğumdan 20 yaşına kadar olan zaman diliminde epilepsinin ortaya çıkma riski yaklaşık %1 civarında olup bu oran 75 yaşında %3'e kadar çıkar. Yani epilepsinin insidansı hayatın ilk 20 yılı içinde ve 65 yaşından sonra iki kez pik yapar (14). Epilepsi, çocuklarda erişkinlerden daha sıktır. Bütün nöbetlerin yaklaşık %75'i 20 yaş altında görülür. En yüksek insidans ise 10 yaş altındadır (17). Epilepsi insidansı en sık 2 yaşın altında ve 65 yaşın üstünde yüksek izlenmektedir (18). İleri yaşta epilepsi insidansının artması yaşam süresinin uzamasına ve semptomatik epilepsi olgularının daha uzun süre yaşamasına bağlı görünmektedir. Dünya genelinde yılda ortalama 200.000 yeni vaka tespit edilmektedir. Epilepside cinsiyet farklılıkları üzerine yapılan bir çalışmada, lokalizasyonla ilişkili epilepsilerde cinsiyet açısından bir farklılık göstermemiştir. Ancak semptomatik lokalizasyonla ilişkili epilepsiler erkeklerde, kriptojenik olanlar kadınlarda daha sık görülmüştür.

2.1.2.2 Prevalans:

Epilepsi, dünyada % 1 prevelansa sahip olduğu öngörülen, yaygın ve ciddi nörolojik bir bozukluktur (14). Epilepsi prevelansı dünya üzerinde ABD, Avrupa, Nijerya Hindistan ve Çin gibi birçok toplumda çalışılmış ve bin kişide 5 ila 8 olarak bildirilmiştir. Çalışmalarda standart değerler kullanılmamasına rağmen dünya üzerinde epilepsi prevelansının tüm toplumlarda benzer olduğu kabul edilir. Epilepsi prevelansı için çok değişik veriler mevcuttur (3,6- 41,3/1000). En yüksek prevelans hayatın 2. ve 3. dekatlarında iken yaşlılarda daha düşük (bazı çalışmalarda daha yüksek) oranlarda bulunmaktadır. Epilepsi prevelansı toplum ve coğrafya farklılıklarına göre değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda epilepsi prevelansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da ortalama %0,4-0,5 olarak belirtilmektedir. Afrika ve Güney Amerika'da yüksek prevelans değerleri bildirilmekte özellikle bazı bölgelerde bu değer %4,3'e kadar yükselmektedir (14-19). Asya kıtasının uzak doğusunda %0,13-0,32 gibi çok düşük prevelans değerleri belirtilse de Orta Asya'da

ve ülkemizde %0,5 ile %1,2 arasında değişmektedir . Türkiye’ de kentsel ve kırsal bölgelerde epilepsi prevalansını araştıran bir çalışmada kırsal bölgelerde epilepsi prevalansı kentsel bölgelere kıyasla yüksek izlenmiştir.

2.1.3 Sınıflandırma

İlk olarak 1960’ larda uluslararası epilepsi uzmanlarının bir araya gelmesi ile epileptik nöbetlerin sınıflaması için gerekli adımlar atılmıştır. International League Against Epilepsy (ILAE)’nin uzun yıllar çalışmaları sonucunda 1981 yılında epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması yapılmıştır (Tablo 1). Bu sınıflandırmada bir öncekinden farklı olarak sadece klinik nöbet tipi, iktal ve interiktal EEG bulguları kriter olarak alınmıştır. Parsiyel nöbetler de bilinç bozulması esasına göre basit ve kompleks olarak ayrılmıştır. Son yıllarda epilepsiden çok, epileptik sendromları şekillendirecek bir sınıflandırma yapmak için çalışmalar genişletilmiş ve ILAE, 1989 yılında epileptik sendromları bir arada toplayan uluslararası epilepsi ve epileptik sendrom sınıflamasını ortaya koymuştur (Tablo 2). 1989 sendrom sınıflamasındaki epileptik sendrom kavramı 2001 tanı şemasında epileptik nöbet tipine dönüştürülmüştür (20). ILAE 2001 sınıflamasının ardından bazı araştırmacılar tarafından 2005 yılında 5 boyutlu epilepsi sınıflaması getirilmiştir. Loddenkemper, Luders ve arkadaşları tarafından önerilen 5 eksenli sınıflamada epilepsinin klinik ve etyolojik heterojenitesi göz önünde bulundurularak hasta bazlı bireysel sınıflama önerilmiştir (21). ILAE sınıflama merkez grubu (ICES, International Classification of Epileptic Seizures) tarafından epilepsiler ve epileptik sendromların sınıflamasında bazı değişiklikler yapılarak 2006’da yeni sınıflama yöntemi ortaya konulmuştur (22). Son sınıflama halen doğruluğunun onaylanmasına, yanlışlarının bulunmasına ve geliştirilmeye açık hipotetik bir yapıdır. ILAE 1981 nöbet sınıflaması ve ILAE 1989 epilepsi sendrom sınıflaması kesin ve yaygın kabul gören yeni sınıflamaya kadar geçerliliğini korumaya devam etmektedir.

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

1-Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler
A-Basit parsiyel nöbetler(bilinç durumu bozulmaksızın)
1-Motor belirtilerle giden
a. Fokal motor nöbetler
b. Yayılan motor nöbetler(jaksonien)
c. Versif
d. Postural
e. Fonatuar
2-Somatosensoryal veya özel duyuusal belirtilerle giden
a. Somatosensoriyel
b. Görsel
c. İşitsel
d. Koku
e. Tat
f. Vertiginöz
3-Otonomik semptomlu(epigatrik his, solukluk, terleme, kızarıklık, piloereksiyon, pupilla dilatasyonu)
4-Psişik semptomlu

Tablo 1 (devam) - Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması

- a. Disfazik
- b. Dismnezik(deja vu, jamais vu)
- c. Bilişsel
- d. Afektif
- e. İlizyonlar
- f. Yapılanmış halusinasyonlar

B-Kompleks parsiyel nöbetler(bilinç bozukluğu ile giden)

1-Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu

- a. Basit parsiyel özellikleri takiben bilinç kaybı
- b. Otomatizmalarla birlikte

2-Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması

- a. Sadece bilinç kaybının varlığı
- b. Otomatizmalarla birlikte

C-Sekonder jeneralize nöbetlere dönüşen parsiyel nöbetler

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

Tablo 1 (devam) - Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması (1981)
2-Jeneralize nöbetler(konvülfif veya nonkonvülfif)
Tablo 1 (devam) - Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması B- Myoklonik nöbetler C- Klonik nöbetler D- Tonik nöbetler E- Tonik-klonik nöbetler F- Atonik nöbetler(astatik)
3-Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

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

1-Lokalizasyon bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar
A- İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç) -Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi -Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi

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

-Primer okuma epilepsisi

B- Semptomatik

-Temporal lob epilepsisi

-Frontal lob epilepsisi

-Pariyetal lob epilepsisi

-Oksipital lob epilepsisi

-Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası(Kojewnikow Sendromu)

-Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

C- Kriptojenik

2-Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

A- İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç)

1. Selim ailesel yenidoğan konvulziyonları
2. Selim yenidoğan konvulziyonları
3. Süt çocuğunun selim myoklonik epilepsisi
4. Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
5. Juvenil absans epilepsisi
6. Juvenil myoklonik epilepsi

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

8. Miyoklonik absanslı epilepsi

9. Uyanırken gelen grand mal nöbetleri epilepsi

B- Kriptojenik veya Semptomatik

1. West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe)

2. Lennox-Gastaut sendromu

3. Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi

4. Miyoklonik absanslı epilepsi

C. Semptomatik

1.Nonspesifik etyoloji

a. Erken miyoklonik ensefalopati

b. Erken infantil epileptik ensefalopati (supression-burst ile)

c. Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2. Spesifik sendromlar

3-Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler

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

A- Jeneralize ve fokal konvulziyonlu epilepsiler

-Yenidoğan konvulziyonları

Tablo 2 (devam) - Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması

-Süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi

-Yavaş dalga uyku sırasında devamlı diken dalgalı epilepsi

-Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)

-Diğer belirlenemeyen epilepsiler

B-Net jeneralize veya fokal konvülziyon özelliği olmayanlar

4-Özel sendromlar

A. Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle)

1. Febril konvülziyonlar

2. İzole nöbet veya izole status epileptikus

3. Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler (alkol, ilaçlar, eklampsi, nonketotik hiperglisemi)

2.1.3.1 Parsiyel epilepsi

Parsiyel nöbetler, beynin bir bölgesindeki nöronların deşarjı sonucu ortaya çıkan, klinik ve EEG bulgusu bu anatomik lokalizasyon ile ilişkili olan nöbetlerdir. Lokalizasyona bağlı epilepsilerin semptomatik grubunda epileptojenik lezyon bir serebral hemisferin bir bölgesinden kaynaklanırken, idiyopatik grupta her iki hemisferin benzer bölgeleri tutulmuş olabilir.

Parsiyel nöbetler, bilinç kaybı olmadığı zaman basit, bilinç bozukluğu olduğu zaman kompleks olarak tanımlanmaktadır. Basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetlerin içine girebilmekte ve bunların her ikisi de sekonder jeneralize nöbete dönüşebilmektedir. Basit ve kompleks parsiyel nöbetlerin kaynaklandığı anatomik bölgeye göre klinik ve EEG bulguları değişkenlik göstermektedir (23).

Basit Parsiyel Nöbetler

Tüm epilepsi hastalarının % 60'ında parsiyel, % 10-21'inde ise basit parsiyel nöbetler vardır. Hastalarda bilinç kaybı olmadan lokalize motor ve duyuşal semptomlar vardır.

1. Motor semptomlarla birlikte olan basit parsiyel nöbetler: Kortekste motor kortikal alanda temsil edilen bölgeye bağlı olarak nöbet semptomları ortaya çıkar. Fokal motor nöbet başladığı yerde kalabilir veya komşu motor kortekse yayılarak diğer vücut alanlarını etkileyerek Jaksonian nöbetlere neden olabilir. Basit motor nöbetler, karşı hemisferin presantral veya postsantral girusundan veya suplementar motor alandan başlayan deşarjların yayılması ile oluşur. Basit motor nöbetler klonik, tonik, versif veya fonatuar olabilir. Bazen nöbet geçirilen bölgede, nöbet sonrası geçici paralizi oluşabilir. Todd paralizi olarak adlandırılan bu tablo, 48 saate kadar uzayabilen, nöbetin izlendiği vücut bölgesinde görülen fonksiyonel motor defisittir.

2. Somatosensoriyel veya özel duyuşal semptomlu nöbetler: Uyuşma, karıncalanma, körlük, vızıltı, ışık çakmaları, iğnelenme, hoş gitmeyen kokular, baş dönmesi ve batma hissi şeklinde tanımlanır. Sıklıkla derin duyu ve uzaysal algılama bozukluklarına da rastlanır.

3. Otonomik belirti ve bulgularla seyreden nöbetler: Bu tip nöbetlerde, solukluk, terleme, yüzde kızarma, piloereksiyon, pupiller dilatasyon, epigastrik duyumlar, karın ağrısı, kusma, geğirme, çarpıntı, göğüs ağrısı ve inkontinans görülür. Deşarjlar

sıklıkla temporal ve frontal lobların limbik bölgelerinden kaynaklanır. Otonomik bulgu ve belirtiler tek başına basit parsiyel nöbet oluşturabildiği gibi, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerin ilk komponenti de olabilir.

4. Psişik belirtilerle seyreden nöbetler: Sıklıkla kompleks parsiyel nöbetler olarak izlenirler. Disfazik (konuşmanın durması veya afazik konuşma bozuklukları), dimnezik (zamanın algılanmasında değişkenlik, rüya hali), kognitif (algılama bozuklukları), affektif (aşırı zevk, korku, sebepsiz öfke patlamaları), illuzyonlar (algılamada objeler deforme görülür, uzaklıkta değişimler, bedenin yanlış algılanması) şeklinde ortaya çıkabilir. Psişik nöbetler sıklıkla diğer nöbet tiplerinin gelişimi sırasında da izlenebilir.

Kompleks Parsiyel Nöbetler

Bilinç kaybı veya bilinç değişikliği ile seyreden bütün parsiyel nöbetleri içerir. Nöbetler iki tipte görülür. Birinci tipte, 0,5-5 dakika süreli basit otomatik davranışlar, uzun süren auradan sonra donuk bakış, hareketsizlik ve bunu takip eden otomatizmalardan oluşurken, ikinci tipte ise genellikle bir dakikadan kısa süren duraksama ve otomatizmanın olmadığı, yarı amaçlı motor aktiviteler şeklinde görülür.

Otomatizma: Nöbet sırasında veya sonrasında, bilincin bozulduğu sırada görülen ve sıklıkla amnezinin eşlik ettiği istem dışı motor hareketlerdir. Semptomatolojik açıdan en sık görülen tipi oroalimenter (dudak emme, çiğneme, yalanma, yutkunma) otomatizmalardır. Gestural (elbise ile oynama, giyinme, soyunma), ambulatuvar (aniden ayağa kalkarak yürüme veya konuşma), verbal (sürekli bazı kelimelerin söylenmesi) şeklinde olabilir. Otomatizmalar kompleks parsiyel nöbetlere özgü olmayıp jeneralize nöbetlerde de görülebilir.

Sekonder Jeneralize Nöbetlere Dönüşen Parsiyel Nöbetler

Tonik-klonik nöbetlerde başlangıçta belli kasların tonusunda artış (tonik faz) ve bunu izleyen dönemde ekstremitelerde bilateral simetrik kasılmalar (klonik faz) oluşur. En sık semptomatik fokal epilepsilerin bir parçası olarak görülür. Nöbetler kaynaklandığı odağa uygun düşen fokal nöbet fenomeni bulgu ve belirtileri ile başlar, sırasıyla tonik ve ardından klonik faz gelişir. Kan basıncı artışı, sfinkter

tonusunda artma, kızarıklık, siyanoz, piloereksiyon, terleme, salivasyon ve bronş sekresyonunda artış şeklinde otonomik fenomenler preiktal fazda başlayıp, klonik faz sonunda aniden sonlanır ve toplam süresi 5–10 dakika olan nöbetlerdir (23).

2.1.3.2 Jeneralize Nöbetler

Jeneralize epilepsiler klinik belirtileri ile her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilendiği ve EEG bulgularının eş zamanlı bilateral olduğu nöbetlerdir. Tüm nöbetlerin % 24'ünü oluşturur. İdiopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. İdiopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlıktan başka bir etyolojik neden bulunamazken, semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkar ve EEG bulguları daha düzensiz, klinik belirtileri de daha atipiktir. Nöbetler çoğu zaman spontan olarak, bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olmaktadır (23).

A- Absans nöbetler: Nöbetlerin özelliği devam eden aktivitenin kesilmesi, hastanın etrafını fark etmeyerek, sorulara cevap vermeyerek sabit bakmasıdır. Nöbet ani başlayıp ani bittiği için aura veya postiktal konfüzyon yaşanmaz. Bir gün içinde çok sayıda nöbet görülebilir. Nöbet sırasında EEG'de bilateral 3 cys/sn'lik "burst"ler şeklinde diken dalga deşarjları kaydedilir. Nöbetler sadece bilincin etkilendiği basit bir nöbet olabileceği gibi, bazen klonik, atonik, tonik, myoklonik komponentlerle beraber otomatizmalar ve otonomik bulgular eşlik edebilir.

B- Myoklonik nöbetler: İstemsiz, hızlı, ani başlayan aritmik hareketlerdir. Ekstansiyon veya fleksiyon tarzında, simetrik veya asimetrik olabilir, tüm vücudu veya vücut parçalarını etkileyebilir ve en sık boyun, kol ve omuzda görülür.

C- Jeneralize tonik-klonik nöbetler: Jeneralize tonik-klonik nöbetler en çok bilinen ve en ağır nöbet şeklidir. Ani ortaya çıkan bilinç kaybı ile yaygın tonik kasılma ve takiben tonik-klonik hareketler ile karakterizedir. En sık prodromal belirtiler kişilik değişikliği, uyku bozukluğu, sinirlilik, huzursuzluktur.

D- Tonik nöbetler: Nadir olarak görülen nöbetlerdir. Çocukluk çağında daha sık olmak üzere her yaşta görülebilir. Yaygın olarak kas tonusunun arttığı ve klonik hareketlerin izlenmediği ve postiktal konfüzyon olan nöbetler olarak tarif edilir.

E- Klonik nöbetler: Jeneralize nöbetlerde tonik dönem olmadan tekrarlayan klonik hareketler olabilir. Bu tür nöbetlerin postiktal dönemleri kısadır.

F- Atonik nöbetler: Özellikle erken çocukluk döneminde görülür. Kısa süren bilinç kaybı ve kas tonusunda azalma ile karakterize olup hastanın aniden yere düşmesine neden olur. Ani düşmeler özellikle yüz ve kafa yaralanmalarına neden olur (23).

İdiyopatik jeneralize epilepsiler:

İdiyopatik adı altında pek çok epilepsi sınıflandırılmıştır. Bunlar bilinen bir nedeni olmayan nöbetler anlamına gelmektedir. İJE sendromlarının çoğunda kompleks kalıtım paterni gösterilmiştir (24). İLAE sınıflamasına göre İJE'ler başlığı altında incelenen sendromların başlıcaları şunlardır;

- 1) İyi huylu ailesel yenidoğan konvülsüyonları
- 2) İyi huylu yenidoğan konvülsüyonları
- 3) Çocukluk çağı iyi huylu miyoklonik epilepsi
- 4) Çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇÇAE)
- 5) Juvenil absans epilepsisi (JAE)
- 6) Juvenil miyoklonik epilepsi (JME)
- 7) Uyanırken gelen JK nöbetleri (UGJK)
- 8) Miyoklonik absanslı epilepsi (MAE)
- 9) Febril nöbet artı jeneralize epilepsi (FNJE)

ÇÇAE, JAE, JME en sık görülen İJE alt tipleridir (25). İJE nöbetlerinin EEG bulguları jeneralize diken dalga deşarjları ile karakterizedir. Bunlar

talamokortikotalamik döngülerin senkronize hipereksitabilitesini yansıtmaktadırlar (26).

Juvenil Absans Epilepsisi (JAE):

ÇÇAE'den daha geç başlamaktadır. Genellikle 10-12 olmak üzere, 7-17 yaşları arasında başlar. Kızlar ve erkeklerde eşit oranda izlenir. Hastaların yaklaşık olarak %80'inde jeneralize tonik-klonik nöbetler vardır. ÇÇAE'den daha az sayıda retropulsif hareket içerir. Nöbet sıklığı ve şiddeti ÇÇAE'den az, süresi ÇÇAE'den uzundur. Epilepsiler içinde ÇÇAE'den daha seyrek görülür. EEG'de normal zemin aktivitesi ile birlikte jeneralize, bilateral simetrik 3 Hz diken dalga ve çoklu diken dalga aktivitesi görülür. Diken dalga deşarj süreleri ÇÇAE'de görülenlerden daha uzun ve daha kesintili olup yavaş dalgalardan önce görülen dikenler 2'li, 3'lü gruplar halinde olabilir (27). Absans nöbetlerde etyoloji bilinmemekle birlikte kuvvetli bir genetik yatkınlık söz konusudur. Prognoz hala kesin olarak bilinmemekle birlikte ÇÇAE'den daha kötü olduğu açıktır. Tedavide ilk seçenek olarak VPA tercih edilir, hastaların yaklaşık % 70-80'inde nöbetleri kontrol altına alır. Yeterli kontrol sağlanmadığı takdirde tedaviye Lamotrijin veya Etosüksimid eklenebilir (27).

Jüvenil Miyoklonik Epilepsi (impulsif petit mal) :

Yaşa bağlı başlangıç gösteren İJE sendromlarından biridir. Genellikle 8-26 yaşlarda görülür, en sık 12-16 yaşlar arasında başlar. Juvenil miyoklonik epilepsi; daha çok üst ekstremitelerde gözlenen, bilateral, aritmik, düzensiz miyoklonik sıçramalarla karakterize olan epilepsi tipidir. Hastaların yaklaşık 1/3 ünde İJE'ler için tanımlanan her üç nöbet tipi de görülür. Sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN), daha az oranda absans nöbetler eşlik eder. Nöbetler genelde uyandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve yorgunlukla, alkolle, menstürasyonla, televizyon izlemekle, uyku deprivasyonu ile presipite olur. JME'de absans eğer varsa genelde ilk başlayan nöbet tipidir. Nadir olarak tüm nöbetler aynı yaş diliminde çıkabilir veya önce JTKN, sonra miyokloni veya absans görülebilir. On bir yaşından daha önce başlayan JME olgularında fotosensitivite daha belirgindir (28). Juvenil miyoklonik epilepsi, epilepsiler içinde oldukça sık karşılaşılan bir formdur. Tüm epilepsi tipleri

içinde bakıldığında %5-10'luk kısmı JME'nin oluşturduğu görülür. İdiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) hastaların 1/4 veya 1/5' lik oranını oluşturur. Ancak hastalar sıklıkla JTKN'lerden sonra doktora başvurdıklarından, miyoklonilerinin yıllardır varolduğu ve gözden kaçtığı görülebilir (28). Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların özgeçmişlerinde %5-10 oranında basit febril konvülsiyon dışında nörolojik öykü yoktur. Hastalığın cinsiyet dağılımı, bazı çalışmalarda kızlarda, bazı çalışmalarda ise erkeklerde daha yüksektir, ancak her iki cinste eşit olduğu kabul gören ortak bir görüştür (28). EEG'de uyku ve uyanıklıkta temel aktivite normaldir. İktal ve interiktal EEG'lerde, hızlı generalize, sıklıkla düzensiz diken dalga ve çoklu diken dalga aktiviteleri izlenir. Fotosensitivite siktir (%75). İlaç tedavisine yanıt iyidir ancak hastaların neredeyse tümü ömür boyu ilaç kullanmak zorunda kalırlar (29).

2.1.4 Etiyoloji

Epilepsi hastalığı etyolojik olarak 3 ana grupta toplanabilir.

- 1- İdiyopatik epilepsi
- 2- Semptomatik epilepsi
- 3- Kriptojenik epilepsi

İdiyopatik (primer, genetik) epilepsi :

Altta yatan nörolojik hasar veya yapısal beyin lezyonu yoktur ve nöbetin nedeni genetik yatkınlık veya olası biyokimyasal bir bozukluktur (25).

Kriptojenik epilepsiler (olası epilepsi sendromu);

İdiyopatik epilepsilerin bilinen özelliklerine uymamaları nedeniyle semptomatik gibi görünen fakat mevcut araştırma yöntemleri ile etiyolojik bir sonuca ulaşılamayan durumlar için kullanılır.

Semptomatik epilepsilerde;

Nöbetlere yol açan yapısal beyin hasarı, nörolojik fonksiyon bozukluğu yada biyokimyasal bir neden vardır (8). Epilepsi tek başına bir hastalık olması yanında, bir

çok nörolojik hastalığında esas klinik bulgusu olarak görülebilir. Epilepsinin ortaya çıkışı, genetik, çevresel ve altta yatan hastalığa bağlı faktörlerin etkisiyle olur. Epilepsili hastaların yaklaşık %40'ının etyolojisinde genetik katkıdan sözedilir (31). Özellikle idiyopatik jeneralize epilepsilerin genetik geçişli olduğu düşünülmektedir. Tablo 1'de epilepsi ile birliktelik gösteren genetik geçişli hastalıklar görülmektedir (31). Epileptik nöbetler korteksi etkileyen herhangi bir lezyondan, metabolik nedenlerden, travma, enfeksiyon, toksik ve vasküler nedenlerden karşımıza çıkabilir. Etiyolojide yaş önemlidir, örneğin idiyopatik ve genetik nedenlere bağlı nöbetler sıklıkla çocukluk çağında görülürken, yaşlılık döneminde en sık serebrovasküler hastalıklara bağlı olarak nöbet gelişmektedir (32). Avrupa'da gerçekleştirilen saha insidans çalışma sonuçlarına göz atıldığında etyolojilerin serebrovasküler olaylar, travma ve neoplazilerde yoğunlaştığı görülür. Gelişmekte olan ülkelerde ise doğum hasarı, kafa travması, çocuklukta geçirilen serebral enfeksiyonların sıklığı vb. nedenlere bağlı olarak görülebilir (33).

Tablo 3 : Epilepsi birlikteliği gösteren genetik geçişli hastalıklar.

A) Mendelian geçiş özelliği gösterenler

a) Otozomal dominant geçiş

- Tuberous sclerозis
- Benign neonatal konvülziyon
- Neurofibromatosis
- Juvenil myoklonik epilepsi
- Huntington hastalığı

b) Otozomal resesif geçiş

- Fenilketonüri
- Pridoksin eksikliği
- Lipid depo hastalıkları
- Baltık myoklonik epilepsi
- Lafora hastalığı

c) X'e bağlı geçiş

- Fragil X Sendromu
- Lesch - Nyhan Sendromu

- Menkes Sendromu

B) Kromozomal bozukluklar

- Down sendromu

- Trizomi 13, 18, 22

- VVolf sendromu

- Parsiyel trizomi 15

- Cri-du chat sendromu

C) Mitokondrial DNA mutasyonları

- Myoklonik epilepsi-ragged red fiber (MERRF)

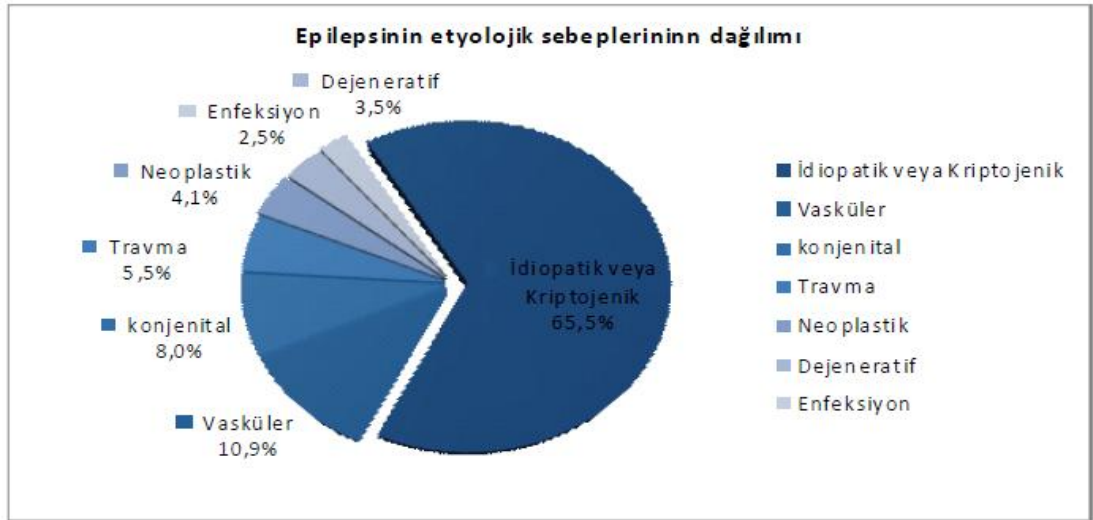
- Mitokondrial ensefelomyopati-laktik asidozis,
felç sendromu (MELAS)

- Leber herediter optik atrofi (LHON)

D) Polijenik-multifaktorial geçiş

- Multipl skleroz

- idiopatik jeneralize epilepsi



Şekil 1: Epilepsilerin etyolojik sebeplerinin dağılımı.

2.1.5 Epilepsi fizyopatolojisi

Epileptik nöronlar fonksiyonel özellikleri değişmiş hücrelerdir (34). İnsan neokortikal hücrelerinin güçlü stimülusların ardından aksiyon potansiyeli patlamaları (burst) üretebildiği bilinmektedir. Epileptik nöronların temel özellikleri aşırı uyarılabilir olmaları yanında normal hücrelerde görülmeyen ve bu burst adı verilen yüksek frekanslı ve kısa süreli deşarjları oluşturmalarıdır. Burst'ler sırasında membran potansiyelinde uzun süreli depolarizasyon oluşur. Sonuç olarak; beyinde uyarıcı ve inhibe edici mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması en azından nöronal uyarılabilirlikte meydana gelen bir artış sonucu epileptogeneze yol açan mekanizmaların tetiklenmesine yol açabilir (35). Epilepsinin kortikal ve subkortikal nöronlarının paroksizmal deşarjına bağlı olduğu bilindiği halde, deşarjı neyin nasıl başlattığı açık değildir. Bu konuda birçok teoriler vardır. Bunlardan en çok kabul görenleri şunlardır:

a- Nöronal membranda bir defekt vardır. Primer olarak defekt ya iyon transportunda ya da iyon kanallarının yapısındadır. Temel olarak üzerinde durulan kanalopatiler, potasyum iletiminde bozukluk, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında defekt veya ATPaza bağlı iyon transportunda bozukluk olarak özetlenmektedir. Nöronların yüzeylerinde bulunan biyokimyasal reseptörlerdeki (nötrofin reseptörü, iyonotropik glutamat reseptörü, metabotropik glutamat reseptörü) aktivasyon epileptogenezde rol oynuyor olabilir. Bu reseptörlerdeki artış ortamdaki Ca^{+2} konsantrasyonunu arttırarak birer tirozin kinaz enzimi olan Src ve Fyn aktivasyonunu arttırarak hipereksitabiliteye sebep olabilir (33). Nöron hipereksitabilitesinde rol oynayabilecek diğer bir faktör ise ekstraselüler Ca konsantrasyonundaki azalma ve bununla ilişkili glial hücrelerdeki ATPaz aktivitesindeki azalma olabilir (36).

b- İnhibitör mekanizmalarda bir defekt yani primer olarak GABA'nın fonksiyonunda bir yetersizlik vardır (36,37).

c- Eksitator sistemde aşırı eksitasyon şeklinde bir defekt söz konusu olabilir. Meydana gelen bir beyin hasarından sonra nörotransmitterlerin aşırı salınımı

epileptogenezde büyük bir rol oynamaktadır. Aşırı glutamat salınımı intraselüler Ca konsantrasyonunu hızla arttırarak nöronların aşırı depolarize olmasını sağlar ve buna bağlı hücre hasarlanmaları ve ölümlerinin meydana gelmesine sebep olur (38).

d- Eksitator ve inhibitör fonksiyonları düzenleyen modulator sistemlerde bir bozukluk vardır. GABAerjik ve glutamaterjik mekanizmalar sayesinde nöronal eksitabilite dengesi sağlanmaktadır. Epileptogenez sürecinde meydana gelen nöronal hipereksitabilite, bu dengenin sağlanmasında görevli olan nöronların kaybı, inhibitör mekanizmada görev alan GABA seviyesindeki azalma ya da GABA_A reseptörlerindeki duyarlılığın azalması ve bunlara bağlı olarak meydana gelen düşük inhibisyon sonucu olabilir (37-39).

e- Ayrıca nonsinaptik olarak “gap-junction coupling”i, demir aracılı Ca osilasyonunda veya glutamat salınımında değişimler ve serbest oksijen radikallerinin yayılımı diğer mekanizmalardır. Bugüne kadar biyokimyasal bozukluklarla ilgili çok sayıda deneysel çalışma yapılmış, fakat epilepsinin moleküler düzeyde patogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

İnteriktal dönemden iktal döneme kadar olan dönemde meydana gelen olaylar yeterince anlaşılamamakla birlikte birçok olası mekanizma mevcuttur. Bunlar nöronal membranlarda veya eksitator ya da inhibitör nörotransmitterde bozuklukları içerir. Sinaptik inhibisyonda azalma, sinaptik eksitasyonda artış, K veya Ca ya da ekstrasellüler iyon konsantrasyonundaki değişiklikler uzun süreli depolarizasyonu tetikler. Bu akım değişiklikleri nöbetlerin oluşmasından sorumludur (35). Nöbeti durduran mekanizmalar yeterince anlaşılamamıştır. Nöbetlerin sona ermesi nöron veya nöronal ağda inhibitör döngülerin aktivasyonu ile hücre dışı K’daki azalma gibi ekstrasellüler ortam değişiklikleri ile veya hücre içi Ca’un eliminasyonu ile olabilir. Deneysel hayvan modellerinde antikonvülzan etki gösteren norepinefrin ve adenosin gibi endojen ajanların da eksitasyonu azalttıkları ve nöbetlerin sonlanmasında etkili oldukları kanıtlanmıştır (40).

2.1.6 Tedavi

Non-farmakolojik (cerrahi, vagal sinir stimülasyonu, presipitanlardan kaçınma) tedavi edilebilen nadir vakalara karşın AEİ’ler epilepsi tedavisinin ana

unsurlarıdır. Antiepileptik ilaç tedavisinin temel amaçları; tam bir nöbetsizlik elde etmek, ideal olarak yan etki olmadan morbiditeyi ve mortaliteyi azaltmak, hayat kalitesini yükseltmektir. Antiepileptik ilaçlar; klinik faydaları, tolerabilite, ilaç etkileşim profili ve kullanım kolaylığına göre seçilmektedir. Monoterapi, en iyi farmakoterapötik tercihtir. En iyi etkinin beklendiği, yavaş titre edilen, düşük yan etkisi bulunan, nöbet tipi/sendromu için uygun olan ilaç seçilmelidir. Başarılı tedavinin başlangıç noktası; doğru tanı ve nöbet tipi veya sendromunun tanımlanmasıdır. Klasik AEİ'ler arasında etkinlikte kanıtlanmış farklılıklar yoktur. Monoterapi hedeftir, fakat gerçekte % 50 veya daha fazla hasta iki veya daha fazla ilaçla tedavi edilmektedir. Antiepileptik ilaç tedavi seçiminde tolerabilite önemli bir faktördür. Tam bir nöbetsizlik hayat kalitesini arttıran en önemli faktör gibi görünse de hastanın tercihinde en önde gelen unsurlardan biri de yan etkilerdir. İdeal bir AEİ şu özellikleri içermelidir: etki mekanizması belirlenmiş, etkinliği kanıtlanmış ve geniş spektrumlu olmalıdır. Ayrıca yan etkileri az, yaşam kalitesini arttıran ve farmakokinetik özellikleri basit olan bir ilaç olmalıdır. Epileptik nöbetler uygun monoterapi ile % 70 oranında kontrol altına alınabilmektedir. % 15'lik bir kısım ise kombine (ikili-üçlü) tedavi ile kontrol altına alınırken kalan kısım dirençli epilepsiler grubunda yer almaktadır (41).

İlk keşfedilen antiepileptik fenobarbitaldir. Bunu takiben fenitoin, karbamazepin (CBZ), etosüksimid, valproik asit (VPA) ve benzodiazepinler bulunmuştur. Bu ilaçlar uzun yıllardır ilk basamak olarak ve en sık kullanılan antiepileptiklerdir. Son 10 yılda vigabatrin, topiramat, gabapentin, felbamat, lamotrijin (LTG), tiagabin, zonisamid, pregabalin, okskarbazepin (OXC) ve levetirasetam (LEV) gibi yeni antiepileptikler bulunmuştur (42).

2.2 Serbest Radikaller

Bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanırlar. Serbest radikal üretimi birçok fizyolojik ve patolojik olayın bir parçasıdır, fizyolojik metabolizmada sentezlenebildikleri gibi eksojen olarak da alınabilirler. Oksidatif stres doğal bir süreçtir, oksijene ihtiyaç duyan tüm canlı sistemlerde, çeşitli basamaklarda oluşmaktadır. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılabilmesi için reaktif formlara çevrilmesi zorunludur. Mitokondride aerobik solunumda kullanılan

oksijenin % 2-5'i bu tür tepkimelerde kullanılmak üzere serbest oksijen radikallerine dönüştürülür. Hücrelerin metabolik fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için serbest oksijen türevlerinden faydalanılır. Serbest radikaller zararlı etkilerinin yanında vücut için gerekli birçok fonksiyonun gerçekleşmesinde önemli rol oynarlar. Süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi moleküller serbest radikallere örnek olarak verilebilirler (43,44). Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların reaksiyonlar ile ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden korunmaktadır. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir azalma, bu dengenin bozulmasına neden olur. Elektron transport zincirinde moleküler oksijene tek elektron transferiyle oluşan superoksit anyonu, superoksid dismutaz (SOD) katalizörlüğünde hidrojen perokside, bu da katalaz ve selenoenzim olan Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) katalizörlüğünde suya redüklenerek detoksifiye edilir (45). Stres, yaşlılık, beslenme bozukluğu, sigara gibi birçok faktörün etkisi altında serbest radikal üretimindeki artış ve/veya antioksidan sistem aktivitesindeki azalma sonucu zararlı etkiler ortaya çıkar (46,47).

Süperoksid anyonunun detoksifikasyonunu katalize eden superoksit dismutaz (SOD), hidrojen peroksidin suya redüklenmesini katalize eden katalaz ve selenoenzim olan glutatyon peroksidaz enzimlerini enzimatik sisteme, A, C ve E gibi vitaminler ve glutatyon (GSH) gibi tripeptidler ve nonenzimatik antioksidan sisteme örnek olarak verilebilir (43,44,48).

Oksijen derivesi serbest radikaller, ateroskleroz, diabet, epilepsi, inflamatuvar hastalıklar ve kanser gibi pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır (49-51). Serbest radikaller tarafından indüklenmiş lipid peroksidasyonu, hücrenin lizisi ile sonuçlanan hücre membran hasarının temel nedenlerinden biridir (52). Oluşan reaktif ara ürünlerin hepsi radikal değildir (47-49). Bu özellikleri ile reaktif oksijen ürünleri iki ana başlık altında incelenmektedir. Radikal olmayan bileşiklerin de kimyasal aktivitesi oldukça yüksektir (44,47,48,49,52).

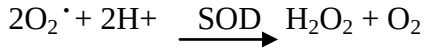
Tablo 4: Reaktif oksijen ürünleri.

Radikaller	Radikal olmayanlar
Süperoksit ($O_2 \cdot$)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Hidroksil ($OH\cdot$)	Hipokloroz asit ($HCOI$)

Tablo 4(devam): Reaktif oksijen ürünleri	
Nitrik oksit (NO [•])	Peroksinitrit (ONOO [•])
Lipit peroksil (LOO [•])	Lipit hidroperoksit(LOOH)
	Singlet oksijen O [↓]

2.2.1 Süperoksit radikali (O₂[•])

Hemen hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O₂[•]) bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir. Süperoksit radikalının kendisi direkt olarak zarar vermez, bu radikal anyonun asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Nitrik oksit (NO[•]) ile birleşerek peroksinitrit (ONOO[•]) meydana gelir. Peroksinitrit, nitrit (NO₂) ve nitrat (NO₃) oluşturmak üzere metabolize edilir nitrit oksitin (NO[•]) zararlı etkilerinden peroksinitrit sorumludur (53).



Süperoksit, nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, apoptozis, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesi gibi yararlı etkileri bulunmaktadır. Azalmış süperoksit düzeyleri bakteriyel enfeksiyonlara karşı artmış bir yatkınlığa neden olabilir. Artmış süperoksit düzeyleri ise süperoksit dismutaz enzimi aracılığıyla H₂O₂ ve oksijene dönüştürülerek azaltılır. Böylece hücrel süperoksit düzeyleri sıkı kontrol altındadır. Süperoksitin fazla üretimi ya da enzimatik korumanın azalması büyümenin yavaşlaması, mutagenez ve hücre ölümüyle sonlanır.

2.2.2. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

H₂O₂ süperoksidin SOD ile dismutasyonu sonucu veya spontan olarak da oluşabilmektedir. H₂O₂ aslında radikal olmamakla birlikte, üretildiği bölgede kalan süperoksidin aksine membranları geçen, sitozole diffüze olan ve uzun ömürlü bir oksidan olarak bilinir. Bu nedenle süperoksidin ulaşamadığı membranla korunan yapılara kolaylıkla girebilmektedir. Burada süperoksit ile reaksiyona girerek en

reaktif ve zarar verici radikal olan hidroksil radikalini oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir. Hidrojen peroksit başka bir şekilde de serbest Fe^{+2} ile reaksiyona girerse demir okside olurken hidroksil radikali oluşur (şekil 1). Bu da doku hipoksisi ve endotel hasarına yol açabilen vazodilatasyon kaybına neden olur. Bu reaktif oksijen tr de bakterilere karşı lökosit defansının diğ bir komponentidir.

2.2.3 Hidroksil radikali ($\cdot OH$)

Bilinen en reaktif radikaldir. Biyolojik sistemlere diğ serbest oksijen radikallerine göre daha fazla hasar verir. Hidroksil radikali canlı hücrelerde bulunan (aminoasitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipidler ve şekerler gibi biyokimyal maddeler) bütün moleküller ile reaksiyona girebilmektedir. Biyolojik yapılar, özellikle membranlar, yüksek oranda doymamış yağ asidi içermektedir. Doymamış yağ asitleri bir radikal başlatıcının ya da serbest oksijenin varlığında oksidasyona uğramaktadır. Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan ve zar yapısındaki çok doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olay olarak tanımlanmaktadır. Lipid peroksidasyonundaki asıl etkili radikalın hidroksil radikali ($\cdot OH$) olduğu kabul edilmektedir.

2.2.4 Serbest radikallerin biyolojik hedefleri ve dokular üzerindeki etkileri

- a) DNA' nın tahrip olması
- b) Nükleotit yapılı koenzimlerin yıkımı
- c) Lipit peroksidasyonu zar yapısı ve fonksiyonunun değişmesi
- d) Enzim aktivitelerinde ve lipit metabolizmasındaki değişiklikler
- e) Proteinlerle ve lipitlerle kovalan bağlantılar yapması
- f) Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması
- g) Yaşlılık pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi
- h) Proteinlerin tahrip olması ve protein “turnover” nin artması
- i) Tiollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiol/disülfit oranının değişmesi

- j) Kollojen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değişikliklerin oluşması
- k) Mukopolisakkaritlerin yıkımı .

Serbest oksijen radikallerinin tüm bu etkilerinin sonucunda hücre hasarı oluşur. Hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROT) ve serbest radikallerin artışı hücre hasarının önemli bir nedeni sayılır. Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunabileceği yapılan çalışmalarla düşünülmektedir. Aterogenez, amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, Epilepsi, Duchenne tipi musküler distrofi, gebelik preeklampsisi, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, Down sendromu, yaşlanma, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon injürisi gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı söz konusudur (53).



Şekil 2: Oksidatif Stres (www.oksantest.oksante.com.tr, erişim tarihi: 30.12.2012).

2.2.5 Serbest radikallerin lipitlere etkileri

Membran lipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin ROT tarafından oksidasyonu lipit peroksidasyonu olarak bilinmektedir. Hücrelerin ROT 'e karşı en hassas kısımları lipitlerdir. Hücre membranlarında lipit serbest radikalleri ($L^{\cdot}$) ve lipit peroksit radikallerinin ($LOO^{\cdot}$) oluşması, reaktif oksijen türlerinin (ROT) neden olduğu hücre hasarının önemli bir sonucudur.

Serbest radikallerin neden olduğu lipit peroksidasyonuna "nonenzimatik lipit peroksidasyonu", araşidonik asit metabolizması sonucu oluşan serbest radikallerinden olduğu lipit peroksidasyonuna ise "enzimatik lipit peroksidasyonu"denir (43, 54). Lipid radikallerinin ($L^{\cdot}$) moleküler oksijenle (O_2) etkileşmesi sonucu lipit peroksit radikalleri ($LOO^{\cdot}$) ve molekül içi çift bağ pozisyonlarının değişmesiyle konjuge dien yapıları oluşur. Lipit peroksit radikalleri ($LOO^{\cdot}$), membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açarken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlerine ($LOOH$) dönüşürler. Böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder. Oluşan bileşiklerden biri olan malondialdehid (MDA), membranlarda çapraz bağlanma ve polimerizasyona neden olarak esneklik kaybı, iyon transportu, enzim aktivitesinde bozukluklar ve hücre yüzey determinantlarının agregasyonu gibi pek çok patolojiye yol açar . Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permeabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların hasarı hidrolitik enzimlerin salınması ve intrasellüler sindirimle sonuçlanır. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanı sıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (methionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler. Lipit peroksidasyonunun neden olduğu membran hasarı geri dönüşümsüzdür (43,54).

Nonenzimatik lipit peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehytlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur. Lipit peroksidasyonu ateroskleroz, kanser, diyabetes mellitus, MI gibi birçok hastalığın ve yaşlanmanın patogeneğinde önemli rol oynar (43).

2.2.6 Serbest radikallerin proteinlere etkileri

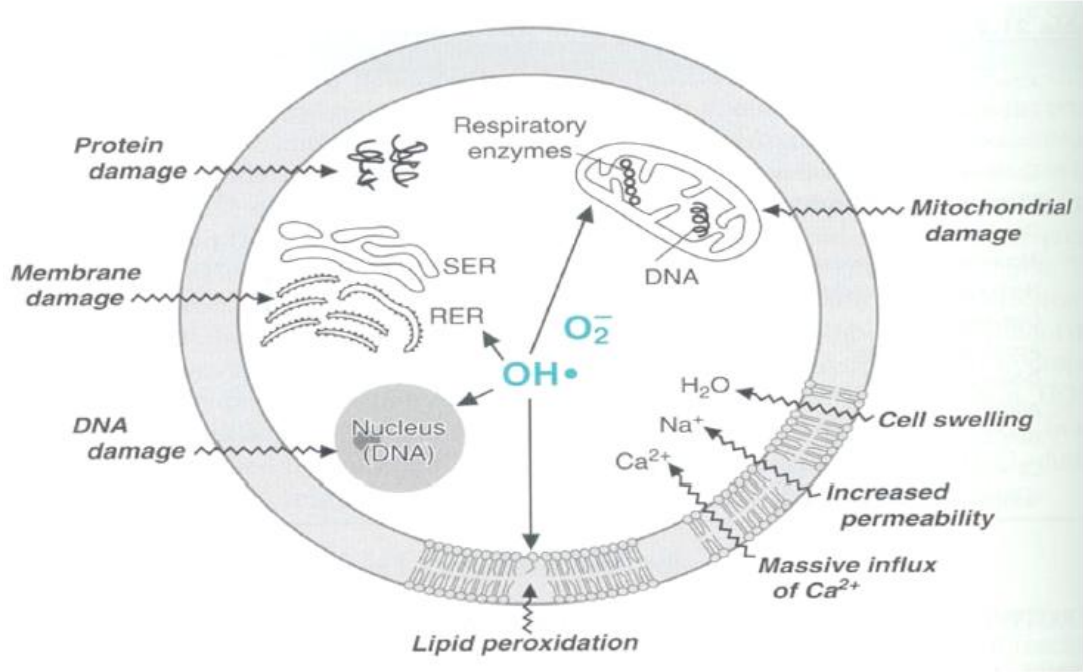
Proteinler serbest radikal harabiyetine karşı lipidlerden daha az hassasiyet gösterirler. Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme derecesi içerdikleri amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller meydana gelir. Bu reaksiyonlar sonucu yapıları bozulan proteinler normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Enzimler de protein yapısında olduklarından enzim aktivitelerinde de (glutasyon redüktaz, gliseraldehid 3 fosfat dehidrogenaz gibi) değişiklikler meydana gelir (55, 56).

2.2.7 Serbest radikallerin DNA'ya etkileri

Oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Sitotoksiste, büyük oranda, ya nükleik asit baz modifikasyonlarından oluşan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer bozukluklara bağlıdır (57).

2.2.8 Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisiyle oluşan ürünler çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Oluşan bu ürünler diabet patogenezinde oldukça önemlidir.



Şekil 3: Oksidatif stresin hücre üzerine etkileri (RER: Granüllü endoplazmik retikulum, SER: Düz endoplazmik retikulum, Ca: Kalsiyum, Na: Sodyum, H₂O: Su).

2.3 Total Oksidatif Stres (TOS)

Bilinen pek çok metotla serum ya da plazmadaki oksidan moleküllerin konsantrasyonları ayrı ayrı ölçülebilmektedir. Oksidan stresin arttığı durumlarda artan bu moleküllerin oksidan etkileri birbiri üzerine eklenebilir. Ayrıca tek tek ölçümden ziyade total ölçümün daha pratik olacağı düşünülerek tüm oksidanların durumunu yansıtabilecek bir yöntem geliştirilmiştir. Bu metotla in vitro TOS ölçümü yapılabilmektedir. Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Vücudumuzda mevcut oksidan ve antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik durum oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksidatif stresin toplam değeri Total Oksidatif Stres (TOS) olarak ifade edilir. Bu durum, aşırı miktarda reaktif oksijen radikali ve/veya nitrojen radikallerinin oluşumu veya antioksidan tampon sisteminin yetersizliği sonucu ortaya çıkar. Reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin seviyelerindeki artış ise hücrelere toksik etki yapar ve hücrenin lipit, protein ve DNA benzeri moleküllerine zarar verir (58-60).

2.3.1 Reaktifler

Reaktif-1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif-2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihidrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

2.4 Antioksidanlar

Serbest radikallerin ve antioksidanların düzeyleri arasında hassas bir denge bulunmaktadır (61). Bu denge korunmadığı takdirde, hücre hasarına kadar giden birçok patolojik değişiklik ortaya çıkmaktadır. Serbest radikallerin bu zararlı etkilerine karşı organizmada savunma mekanizmaları vardır. Bu koruyucu mekanizmaların bir kısmı serbest radikal oluşumunu önlerken, bir kısmı da oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemektedir. Bu işlevleri yapan maddelere genel olarak 'Antioksidanlar' olaya da 'Antioksidan savunma sistemi' denir.

Antioksidanlar 4 farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirirler.

1. Temizleme etkisi: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme,
2. Baskılama etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme,
3. Onarma etkisi,
4. Zincir koparma etkisi: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleme .

Antioksidanlar, endojen kaynaklı veya ekzojen kaynaklı olabilirler (62). Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar:

1. Enzim olan endojen antioksidanlar: süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S-transferazlar (GST), katalaz (CAT), mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, hidroperoksidaz.
2. Enzim olmayan endojen antioksidanlar: Melatonin, seruloplazmin, transferin, myoglobin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, glutatyon, sistein, metionin, ürat, laktoferrin, albümin. Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler.

2.4.1 Enzimatik antioksidanlar

2.4.1.1 Süperoksit dismutaz (SOD)

SOD hücre içi kuvvetli bir antioksidan enzimdir. Süperoksit serbest radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalize eden antioksidan enzimdir. SOD'ın fizyolojik fonksiyonu oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikalının ($O_2^{\cdot -}$) lipid peroksidasyonu gibi zararlı etkilerine karşı korumaktır. SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde de rol oynar (62).



2.4.1.2 Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) , Glutatyon redüktaz (GR)

Glutatyon peroksidaz sitozolde bulunur, 4 selenyum atomu içerir, tetramerik yapıdadır. Redükte glutatyonu okside glutatyona dönüştürürken aynı zamanda H_2O_2 'de suya çevirir. Okside glutatyon ise glutatyon redüktaz (GR) enzimi aracılığı ile NADPH kullanılarak yeniden redükte glutatyona dönüştürülür (63). Ortamda H_2O_2 düşük yoğunlukta ise GSH-Px, CAT'a göre daha aktiftir (64).

2.4.1.3 Glutatyon S-transferazlar (GST)

Glutatyon S-transferazlar (GST), lipid peroksitlerine karşı selenyum bağımsız GSH -Px aktivitesi göstererek bir antioksidan savunma mekanizması oluştururlar.

2.4.1.4 Mitokondriyal sitokrom oksidaz

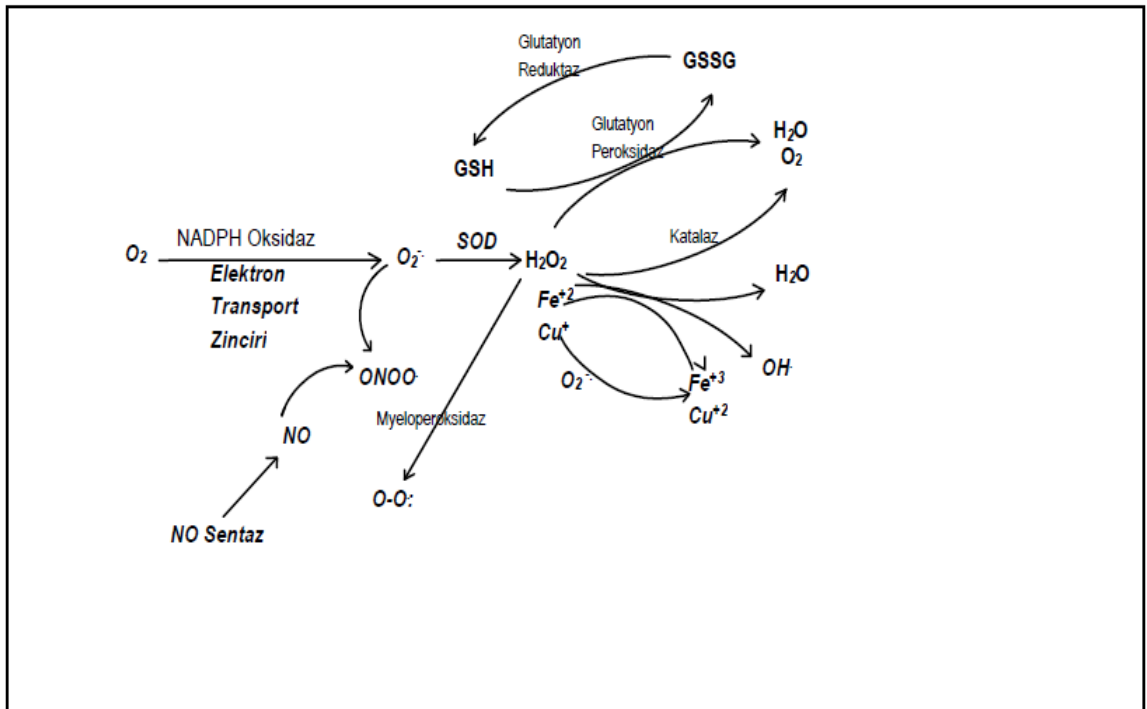
Mitokondriyal sitokrom oksidaz solunum zincirinin son enzimidir ve süperoksidi ($O_2^{\cdot -}$) detoksifiye eder (62).

2.4.1.5 Glutasyon (GSH)

Glutasyon karaciğerde sentezlenebilen bir tripeptit yapısındadır. Glutasyon hem endojen ve eksojen kaynaklıdır. Glutasyon, GSH-Px için substrat olup reaktif oksijen türevlerinin detoksifikasyonunda görev almakta, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korumaktadır. Glutasyon eksikliği hücre ölümüne yol açar (65).

2.4.1.6 Katalaz (CAT)

Katalaz oksidoredüktaz, yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Katalaz hidrojen peroksidi suya ve oksijene parçalar. Hücrede oluşan hidrojen peroksidi hidroksil serbest radikali oluşumunu önlemek için ortadan kaldırır . H_2O_2 'yi suya dönüştürür (66).



Şekil 4: Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu.

2.4.2 Nonenzimatik Antioksidanlar

2.4.2.1 Vitamin C (Askorbik asit)

Askorbik asit, güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı güçlü bir antioksidandır. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali ile reaksiyona girerek onları ortamdaki uzaklaştırır. Askorbik asit antioksidan etkisi ile birlikte oksidan etki de gösterebilir. Bu özelliğinden dolayı vitamin C, serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizörü veya bir prooksidan olarak değerlendirilir. Ancak bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü, yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olarak etki ettiği tespit edilmiştir (67,68).

2.4.2.2 Vitamin E (α - tokoferol)

Vitamin E (α - tokoferol) çok güçlü bir antioksidandır, hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma ürünü olarak görev yapar. Vitamin E süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipid peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. Glutasyon peroksidaz ile vitamin E, serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı özelliktedirler (69).

2.4.2.3 Karotenoidler

Karotenoid bitkilerde ve bazı diğer fotosentetik mikroorganizmalarda (yosunlar, bazı mantarlar ve bazı bakterilerde) bulunmakta ve pigment yapısındadırlar. Ksantofiller ve karotenler olarak iki sınıfa ayrılır. İnsanlar ve hayvanlar karotenoidleri sentezleyemediklerinden dolayı onları beslenme yoluyla elde etmek zorundadırlar. En yaygın karotenoidler likopen ve A vitamininin öncülü olan β -karotendir (69).

2.4.2.4.Koenzim Q10

Yağda çözünen bir antioksidan olup O_2 'i temizleyerek endotelial disfonksiyonu azaltır (65).

2.4.2.5 Serüloplazmin

İki değerlikli demirin üç değerlikli demire yükseltgenmesini böylece fenton reaksiyonunu inhibe eder. Serbest radikal oluşumu da inhibe edilmiş olur (70).

2.4.2.6 Transferrin

Dolaşımdaki serbest demiri bağlayarak fenton reaksiyonunu önler (71).

2.4.2.7 Melatonin

Triptofandan sentezlenir, lipofiliktir, $\cdot\text{OH}$ radikalini temizler (72).

Tablo 5 : Antioksidan savunma sistemleri

1-)Süpürücü Antioksidanlar	2-)Enzimatik Antioksidanlar	3-)Sentetik Antioksidanlar	4-)Koruyucu Antioksidanlar
1. Askorbik asit 2. Alfa tokoferol 3. Tiyoller 4. Beta-karoten 5. Ürik asit 6. Ko-enzim Q	1. Katalaz 2. Paraksonaz 3. Süperoksit dismutaz 4. Glutatyon peroksidaz	1. N_asetilsiten 2. Allopurinol 3. Probakol 4. Penisilamin 5. Deferoksamin 6. Butil hidroksitoluen	1. Transferin 2. Albumin 3. Seruloplazmin 4. Ferritin

2.5 Total Antioksidan Seviye (TAS)

Normal şartlarda organizma, endojen ve/veya eksojen nedenlerle meydana gelen serbest radikaller ve bu radikallere bağılı olarak gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Total antioksidan kapasitenin büyük bir kısmı plazmada bulunan antioksidan moleküllerle oluşturulur. Serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi antioksidanların yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlarda plazmada bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit gibi antioksidanlar ise plazmadaki total antioksidan seviyenin % 85'inden fazlasını meydana getirir. Çünkü bu antioksidanlar bilirubin, a-tokoferol, flavinoidler, indirgenmiş glutatyon ve β-karoten gibi antioksidanlara oranla plazmada daha yüksek seviyelerde bulunur. Antioksidanlar plazmada kendi aralarında da etkileşim içindedirler. Bu etkileşimler sayesinde antioksidanlar tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla antioksidan etki gösterebilmektedir. Glutatyonun askorbatı, askorbatın da a-tokoferolü yeniden aktifleştirmesi bu sinerjistik etkiye örnek olarak gösterilebilir. Vücutta oluşan oksidan durumların tamponize edilmesinde kan çok önemli bir rol oynamaktadır. Kan, antioksidanların tüm vücuda dağıtılmasını sağlar (73). Bundan dolayıdır ki total antioksidan durumun belirlenmesi antioksidanların ayrı ayrı ölçülerek belirlenmesinden çok daha değerlidir (74, 75).

Reaktifler

Erel (125) tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur.

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1,8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM Fe(NH₄)₂(SO₄)₂·6H₂O çözülerek hazırlandı.

Reaktif-2: 7,5 mM hirojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1,8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Organizmadaki oksidan/antioksidan dengeyi gösterir. TOS değerlerinin TAS değerlerine yüzde cinsinden oranlanarak bulunur ve oksidatif stresin derecesinin göstergesi olarak kullanılır (76, 77).

$$\text{OSİ}(\%) = 100 \times (\text{TOS})/(\text{TAS})$$

Oksidatif Stres ve Epilepsi

Oksidatif stres ilk olarak 1990'ların başında sinir sistemi hastalıklarının neden olduğu nöronal aşırı uyarılma ile ilişkilendirilmiştir (78,79). Dalton ve arkadaşları bir fare modelindeki kainik asit ile oluşturulan epilepside , ciddi beyin hasarına kısmen oksidatif stresin neden olduğunu tespit eden ilk gruptu (80). Oksidatif stres, oksidan hasarın antioksidan defans mekanizmalarının kapasitesini aştığı durumlarda ortaya çıkan bir durumdur. Oksidatif stresin birçok akut ve kronik hastalığın patogeneğinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri inme, spinal kord hasarı, parkinson, alzheimer, huntington ve amiyotrofik lateral skleroz gibi birçok nörolojik hastalığın patolojisinde yer alsa da, bu ürünlerin epilepsideki rolü halen anlaşılamamıştır (81). Epileptogenez ile alakalı uzun süreli büyük çaplı araştırmalar yapılmasına rağmen, epileptogenezde rol oynayan asıl moleküler ve hücresel mekanizmalar halen gün ışığına çıkmamıştır (82). Hayvansal ve hücresel modellerde yapılan gözlemlerde tüm bulgular nöronal dejenerasyonu zayıflatmak için oksidatif hasara karşı korumanın yararlı olduğunu dile getirmektedir (83). Beyin çoklu doymamış yağ asit miktarının fazlalığı, yüksek aerobik enerji döngüsü, yüksek demir miktarı gibi nedenlerden dolayı oksidatif hasara çok açık bir organdır. Aynı zamanda beyinde onarıcı mekanizmalar diğer organlara göre daha azdır. Hücresel süperoksitin ana üretim merkezi olan mitokondriler de beyinde diğer organlara göre daha fazla bulunmaktadır (84). Nöronal hasara yol açan sitotoksik mekanizmalar hücre makromoleküllerine direkt saldırı şeklinde olmaktadır. Nöronal hasar tekrarlayan nöbetlerin bir sonucu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Halen net veriler bulunmamakla birlikte nöronal ölümün hem tekrarlayan nöbetler sonucu ortaya çıktığı hem de nöronal ölümün tekrarlayan nöbetlere neden olduğu düşünülmektedir (85). Nöbetlerin hücre ölümüne neden olduğu şeklindeki veriler özellikle status epileptikus sonrası aşırı derecede glutamat reseptörlerinin uyarılması sonucu ortaya çıkan hipokampal sklerozdur. Hipokampal sklerozun nöbetlere neden olduğunu düşündüren neden ise hasarlı bölgenin çıkartılmasından sonra nöbetlerin durmasıdır (86).

Tekrarlayan nöbetler epilepsi oluşumuna yol açacak moleküler olayları tetiklediğinden, nöronal ölüme ve nöbet tekrarına yol açan biyokimyasal anormalliklerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır. 2011 yılında Güney Kore’de yapılan çalışmada oksidatif stresin epileptik nöbetler üzerindeki etkisi araştırılmış ve çalışmanın sonucunda , artmış serbest radikal salınımı sonucu oluşan oksidatif stres, epileptik nöbetin başlangıcında ve ilerlemesinde altta yatan patogeneze ile ilişkilendirilmiş, antioksidan terapinin oksidatif stresi azaltarak epilepsi tedavisinde kullanılabileceği ve nöroprotektif etki sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (87). İlaç tedavisine rağmen epilepsi hastalarının %30’unda dirençli nöbetler görülmektedir. Şu anda deneysel kanıtlar oksidatif stresin ilaç tedavisine direnç ile ilişkili mekanizmalarda rol oynadığını desteklemektedir. Son zamanlarda epilepside kullanılan AEİ’lerin oksidatif stres üzerindeki etkileri dikkat çekmeye başlamış, bununla ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında antiepileptik ilaçların oksidatif stresi azalttığı ön görülürken , bazı çalışmalarda politerapinin oksidatif stresi arttırdığı sonucuna varılmıştır (88).

Menon ve arkadaşlarının 2012’de yaptığı bir çalışmada AEİ’lerin oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkileri araştırılmış, oksidatif stresin epilepsi hastalarında kontrollere göre artış gösterdiği görülürken, tedavi alan ve almayan hastalar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (89).

Epileptik nöbetlere bağlı beyin hasarı, serbest radikal oluşumunu azalttığı bilinen kalori kısıtlaması ile azalmaktadır (90,91). Nöbetler kısmen, SOD mimetikleri, melatonin ve C vitamini gibi antioksidan maddeler kullanılarak tedavi ile önlenabilir (92).

Nöropatolojide serbest radikal aracılı reaksiyonların rolü büyük ilgi çekmeye devam ediyor. Serbest radikaller tarafından üretilen oksidatif hasar epilepsi başlangıcında, ilerlemesinde, ilaç direnci gelişmesinde etkili mekanizmalardan biri olabilir. Oksidatif stres ile mücadele etmek, nöron ölümü ve doku hasarını azalatabileceğinden, epilepside klinik seyri olumlu yönde etkileyebilir (92).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 25.06.2013 tarih ve 283 sayılı onayı ile başlandı.

3.1 Katılımcıların Seçimi

Katılımcılar Temmuz 2013-Mayıs 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji kliniğinde yatarken nöbet geçiren ve Acil servise epileptik nöbet ile getirilen 40 epilepsi tanısı almış hastalar ile nörolojik muayenelerinde nörolojik patoloji saptanmayan gönüllü hasta yakınları arasından seçildi. Hastaların epilepsi sınıflandırılması interiktal dönemde hasta ve aileden alınan öykü ve elektroensefalografik bulgulara dayanarak Uluslararası Epilepsi ile Savaş Örgütünün 1981 yılında yayınlamış olduğu epilepsi sınıflandırmasına göre tekrar değerlendirildi. Hastaların nöbet tiplerine göre parsiyel ve jeneralize diye iki gruba ayrıldı. Nöbet tipinin kendi içinde klasifikasyonu yapıldı. Nöbetin özellikleri kaydedildi. Tüm hastalar kranial MRG görüntülemeleri normal olan hastalardan seçildi. Anamnezinde epilepsisi olmayan 40 gönüllü birey kontrol grubu olarak çalışmaya katıldı. Çalışmaya alınan hastaların aileleri çalışma hakkında bilgilendirilerek *Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu* imzalatıldı. İnteriktal dönemde hastaya da *Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu* imzalatıldı.

Hasta grubunda dışlanma özellikleri;

- 50 yaş üstü olmak,
- Sigara, alkol,
- Kanser,
- Gebelik,
- Son bir ay içerisinde sistemik bir enfeksiyon,
- Son 1 ay içerisinde herhangi bir nedenle cerrahi bir girişim,
- Diabet, KOAH, KBY, KKY, KC yetmezliği, HT, Hiperlipidemi,
- Epilepsi dışında kronik nörolojik hastalık, SVO,
- Kranial görüntülemelerde yapısal lezyon,
- Kafa travması.

Bu özelliklere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların, dosya kayıtları incelenerek elektroensefalografik ve nöroradyolojik değerlendirmeleri elde edildi. Hastaların interiktal dönemde ayrıntılı anamnezleri alındı. Sosyodemografik özellikler, geçirilmiş hastalık, travma öyküsü, doğumsal hikayesi, aile öyküsü, hastalığın başlangıç yaşı, sıklığı, nöbeti provoke eden durumlar, kullanmış olduğu AEİ, ilacın dozu oluşturulmuş forma eklendi. Ayrıntılı fizik ve nörolojik muayene forma eklendi.

Kontrol grubu yaş ve cinsiyet olarak uyumlu, 27 erkek, 13 kadın olmak üzere toplam 40 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı.

Tüm katılımcıların anamnezleri alındı, genel fizik muayene ile nörolojik muayeneleri yapıldı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, biyokimya tetkikleri, serum TAS ve TOS düzeyleri çalışıldı.

3.2 Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan hasta katılımcılardan iktal ve interiktal olmak üzere iki kez kontrol gruptan ise bir kez yaklaşık 5cc kadar venöz kan örnekleri, önkol venlerinden alındı. İktal venöz kan nöbetin ilk dakikasında hastaya müdahale edilirken alındı. Bazı hastalarda müdahale tamamlandıktan sonraki ilk dakikalarda alındı. Alınan örnekler NF 1200 R nüve santrifüj cihazında 3000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrıştırılıp toplanan serum örnekleri -70 °C’de saklandı. Serum TAS ve TOS düzeyleri, spektrofotometrik yöntemle ‘‘Rel Assay Diagnostics’’ marka kitler kullanılarak üreticinin talimatlarına göre Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü.

Total Antioksidan Seviye (TAS)

Örneklerin total antioksidan seviyesi (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize

olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar μmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi. Dokulardaki TAS sonuçları Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

Total Oksidatif Stres (TOS)

Örneklerin total oksidatif stres (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar μmol H_2O_2 Equivalent/ L olarak ifade edildi.

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri μmol birimine çevrilir . Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

TOS, μmol H_2O_2 Equiv. / L.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS}}{\text{TAS}} \times 100$$

TAS, mmol trolox Equiv. / L.

3.3 İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin tümü Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 16.0 programı ile analiz edildi. Kontrol ve hasta grubunun birbiriyle kıyaslanmasında One-Way ANOVA, Mann-Whitney U ve Ki kare testi kullanıldı. Korelasyonlar için Spearman's Rho testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Katılımcıların Özellikleri

Çalışmaya alınan toplam 40 epilepsi hastasının ortalama yaşı $32,95 \pm 15,78$ idi ve 13'ü kadın (%42,5) ve 27'si erkekti (%57,5). Toplam 40 kişi olan kontrol grubunun yaş ortalaması ise $31,67 \pm 15,39$ idi ve 17'i kadın (% 32,5) ve 23'ü erkekti (%67,5) (Tablo 5). Kontrol ve hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Epilepsi hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı, ortalama $17,625 \pm 15,78$, ortalama hastalık süresi $14,675 \pm 12,813$ idi.

Tablo 6. Katılımcıların özellikleri

	Epilepsi (n:40)	Kontrol (n:40)
Cinsiyet (E/K)	27 (%57,5) / 13 (42,5)	23 (% 67,5) / 17 (% 32,5)
Yaş	$32,95 \pm 15,78$	$31,67 \pm 15,39$
Hastalık Başlangıç Yaşı	$17,625 \pm 17,380$	-
Hastalık Süresi	$14,675 \pm 12,813$	-
Değerler Ortalama $\pm$ Standart sapma olarak girildi.		

Epilepsi hastaları kendi içinde jeneralize ve parsiyel olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu klasifikasyona göre hastaların %57,5'i jeneralize nöbet , %42,5'i parsiyel nöbet olarak sınıflandırıldı.

Tablo 7. Epilepsi hastalarının nöbet tiplerine göre sınıflandırılması

	Hasta Sayısı	Oran (%)
Jeneralize nöbetler	23	57,5
Tonik klonik	14	35
Tonik	2	5
Myoklonik	6	15
Absans	1	2,5
Parsiyel nöbetler	17	42,5
Basit parsiyel	2	5
Kompleks parsiyel	8	20
Sekonder jeneralize	7	17,5
TOPLAM	40	100

Epilepsi hastaları kendi içinde nöbet sıklığına göre iki gruba ayrıldı. Buna göre jeneralize nöbet geçiren hastaların %32,5'inde, parsiyel nöbet geçiren hastaların %32,5'inde ayda birden fazla nöbet sıklığı anamnezi alındı. Jeneralize nöbet geçiren hastaların %25'inde, parsiyel nöbet geçiren hastaların %10'unda ayda birden az nöbet sıklığı anamnezi alındı.

Tablo 8: Jeneralize ve parsiyel epilepsi gruplarının nöbet sıklığına göre değerlendirilmesi

Epilepsi türü	Nöbet sıklığı ayda birden fazla	Ayda birden az
Jeneralize epilepsi	13(%32,5)	10(%25)
Parsiyel epilepsi	13(%32,5)	4(%10)
Total	26(%65)	14(%35)

4.2 Epilepsi- İktal ve Kontrol Grubunun TAS, TOS Düzeyleri ve OSİ Parametrelerinin Karşılaştırılması

Epilepsi hastalarında iktal dönemde TAS düzeyi, kontrol grubunun TAS düzeyine oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,05$). Epilepsi grubunda iktal TOS düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$). OSİ epilepsi grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

Tablo 9: Epilepsi- iktal grubu ve Kontrol grubunun TAS-TOS düzeyi ve OSİ düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	TAS(U/L)	TOS(U/L)	OSİ
Epilepsi(iktal)	0,959 ± 0,364	46,491± 35,089	0,32±0,15
Kontrol	1,327 ± 0,401	26,205± 15,162	0,18±0,10
p değeri	0,00*	0,001*	0,00*

Değerler Ortalama±Standart sapma olarak girildi. * $p<0,05$

TAS: Total antioksidant state TOS:Total oksidatif stres, OSİ: Oksidatif Stres İndeks

4.2 Epilepsi -İnteriktal Grubu ve Kontrol Grubunun TAS, TOS Düzeyleri ve OSİ Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hastaların interiktal dönemde TAS düzeyi, kontrol grubunun TAS düzeyine oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,05$). Hasta grubun interiktal TOS düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p>0,05$). OSİ’inde, hasta grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 10: Epilepsi- interiktal grubu ve kontrol grubunun TAS-TOS düzeyi ve OSİ düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	TAS(U/L)	TOS(U/L)	OSİ
Epilepsi(interiktal)	1,011±0,499	21,880±16,796	0,15±0,11
Kontrol	1,327±0,401	26,205±15,162	0,184±0,11
P değeri	0,003 *	0,231**	0,232**

Değerler Ortalama±Standart sapma olarak girildi. * p<0,05 , **p>0,05

TAS: Total antioksidant state TOS:Total oksidatif stres, OSİ: Oksidatif Stres İndeks

4.3 Epilepsi grubunda iktal ve interiktal TAS, TOS ve OSİ düzeylerinin karşılaştırılması

Epilepsi grubunda iktal TAS, TOS düzeyi ve OSİ parametreleri, interiktal TAS, TOS ve OSİ parametreleri ile karşılaştırıldı. İktal dönemdeki tüm oksidatif stres parametreleri interiktal dönem ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05). Total antioksidan düzeyi de iktal dönemde anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,05).

Tablo 11 : Epilepsi grubunun iktal ve interiktal TAS-TOS düzeyi ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması

GRUP	TAS(U/L)	TOS(U/L)	OSİ
İktal	0,959±0,364	46,491±35,089	0,32±0,24
İnteriktal	1,011±0,499	21,880±16,796	0,15±0,11
P değeri	0,00 *	0,00 *	0,01 *

Değerler Ortalama±Standart sapma olarak girildi. * p<0,05 TAS: Total antioksidant state TOS:Total oksidatif stres, OSİ: Oksidatif Stres İndeks

Epilepsi hasta grubundaki katılımcılar cinsiyete , nöbet türüne, nöbet sıklığına göre gruplara ayrılarak yapılan iktal ve interiktal TAS ve TOS düzeyi karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Tablo 12: Epilepsi hastalarında TAS, TOS ve OSİ parametrelerinin kendi içinde karşılaştırılması

	Sayı (n)	TAS(U/L) İktal	TOS(U/L) İktal	TAS(U/L) İnteriktal	TOS(U/L) İnteriktal	OSİ İktal	OSİ İnteriktal
Cinsiyet							
Erkek	27	0,988 ± 0,382	50,485 ± 38,032	1,071±0,567	25,744±19,929	0,355±0,267	0,181±0,140
Kadın	13	0,919 ± 0,345	41,086±30,957	0,930±0,389	16,652±9,539	0,288±0,217	0,171±0,067
P değeri		0,559**	0,409**	0,380**	0,09**	0,203**	0,305**
Nöbet türü							
Jeneralize	23	0,928±0,407	53,471±37,977	1,034±0,499	23,842±19,088	0,365±0,273	0,192±0,147
Parsiyel	17	1,0006±0,303	41,331±32,682	0,980±0,563	20,430±15,163	0,291±0,226	0,181±0,076
P değeri		0,051**	0,285**	0,736**	0,532**	0,211**	0,312**
AEİ sayısı							
Monoterapi	22	0,998± 0,385	45,764± 34,981	1,021±0,599	22,705±19,749	0,331±0,196	0,181±0,140
Politerapi	18	0,911± 0,340	47,379 ± 36,215	0,998±0,356	20,872±12,783	0,295±0,237	0,171±0,067
p değeri		0,462**	0,887**	0,887**	0,736**	0,421**	0,223**
Nöbet sıklığı							
≥ 1ayda	26	0,950 ± 0,346	47,799± 37,683	1,066±0,544	24,608±17,800	0,336±0,264	0,173±0,125
<1 ayda	14	0,976 ± 0,407	44,060 ±30,874	0,908±0,400	16,813±13,944	0,309±0,217	0,118±0,098
p değeri		0,830**	0,752**	345**	0,164**	0,752**	0,164**
Değerler Ortalama±Standart sapma olarak girildi. * p<0,05 **p>0,05 TAS: Total antioksidant state TOS:Total oksidatif stres, OSİ: Oksidatif Stres İndeks							

5.TARTIŞMA

Epilepsi dünyada en yaygın ve ciddi beyin hastalıklarından biridir. Bu nedenle epileptogeneze yönelik çalışmalar halen büyük ilgi çekmektedir. İdiyopatik epilepsi ağırlıklı olarak veya muhtemelen genetik bir nedene sahip olarak tanımlanır ve önemli bir nöroanatomik anormalliğe rastlanmaz (93,94). Genetik alanındaki ilerlemeler ile fenotipinde epilepsi bulunan birçok gen ve genetik koşullarının tanımlanması sağlanmıştır. Nörofarmakolojik çalışmalardaki ilerleme sayesinde zar fonksiyonları, reseptörler, iyon değişiklikleri ve nörotransmitterlerin epileptogeneze katılımını tespit etmek mümkün hale gelmiştir (95). Fakat serum moleküler ve biyokimyasal süreçler ile ilgili gelişmeler henüz netlik kazanmamıştır. Epileptogenezin karmaşık mekanizması hala büyük ölçüde belirsizdir. Fakat nöron ölümü en önemli olaylardan biridir ve bu durumu değiştiren veya etkileyen faktörler epileptogenezde önemli rol oynayabilmektedir. Beyin oksidatif ve reaktif durumları arasında genellikle dengeli bir redoks durumu içerisinde. Fakat reaktif oksijen türleri aşırı miktarlarda üretildiklerinde ve endojen antioksidanlar tarafından yok edilemediklerinde zararlı etkilere sahip olurlar.

Çeşitli çalışmalar oksidatif stresin psikiyatrik ve nörodejeneratif rahatsızlıklarda rol oynadığını göstermektedir (96,97). Ancak epilepside yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde kainik asit ve pilokarpin kullanılarak oluşturulan epileptik nöbet esnasında, kandaki oksidatif stres değerlerinde artış izlenmiştir (98,99). Sudha ve arkadaşları, 29 tane primer jeneralize epilepsi hastasını, 50 sağlıklı kontrol ile eritrositlerde oksidatif stres parametrelerini (lipid peroksidasyonu, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GP), glutatyon redüktaz (GR) ve antioksidan maddelerin (C vitamini, E vitamini, A vitamini ve seruloplazmin) düzeylerini incelemiştir (100). Epilepsi hastalarında eritrosit lipid peroksidasyonunun kontrol grubuna nazaran oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında epilepsi hastalarındaki plazma ve eritrosit vitamin C ve A konsantrasyonlarının da daha düşük olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda da epilepsi grubunda iktal dönem TOS düzeyi ve OSI kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Fakat bizim çalışmamızda bu çalışmanın aksine 40 hastanın interiktal TOS düzeyi ve OSI, kontrol grubu oksidatif stres parametreleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Çalışmamızda saptanan bu durum nöbetin kendisinin oksidatif stresi arttırabileceğini desteklemektedir. Sudha ve arkadaşlarının hastalarda interiktal oksidatif stres parametrelerini kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulup bizim çalışmamızda istatistiksel olarak bir fark bulmamamız hasta sayısının farklılığı, çalışılan materyallerin farklılığı (plazma/eritrosit) ve bizim çalışmamızda oksidatif stres parametresi olarak total bir hesaplama yapmamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Oksidan ve antioksidanların additive etkilerini labaratuarda ayrı ayrı ölçmek zaman alıcı maliyetli ve komplike teknikler gerektirir (101). Plazmada oksidatif stres parametreleri etkileşim halindedir. Bu yüzden özellikle oksidatif stres ürünlerinin total olarak ölçümü, bu parametrelerin ayrı ayrı ölçümünden daha değerlidir (102). Çalışmamızda epilepsi hastalarında hem iktal hemde interiktal dönemde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında TAS düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$). Hasta gruplar içerisinde iktal ve interiktal dönem karşılaştırıldı ve iktal dönemde TAS düzeyleri interiktal TAS düzeyine göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,05$).

Hassazadeh ve arkadaşlarının 2014'te antioksidanların epilepsi kontrolünde etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, 12 adet rat kullanılmıştır. Bu ratlardan 6 tanesine bir antioksidan ajan olan sesamol verilmiş, diğer 6 rat kontrol grup olarak seçilmiştir. Her iki gruba pentylentetrazol (PTZ) verilerek jeneralize epileptik nöbet oluşumu sağlanmış, sonrasında ratların davranışsal özellikleri kaydedilmiştir. Çalışma sonunda sesamol verilen grupta epileptik nöbet daha geç sürede oluşmuş ve nöbet sonrası kognitif fonksiyonlar diğer gruba oranla daha korunmuş olarak izlenmiştir (109). Ben-Menachem, progresif myoklonik epilepsi gibi tedavisi güç ve direnç gelişme potansiyeli yüksek epilepsi hastalarının kan antioksidan enzim düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırdı (108). Karşılaştırılan antioksidan enzimler GPx, CAT ve Cu-Zn-SOD olarak seçildi. Hastalarda anlamlı

derecede antioksidan düzeylerde düşüklük tespit edildi. Sonrasında hastalara yüksek dozda NAC (N- Asetil Cistein) tedavisi verildi. Tedavi öncesi ve sonrası hastalar kontroller ile karşılaştırıldı. Tedavi sonrasında eritrosit oksidatif stres parametrelerinin düştüğü, nöbet skorlarının azaldığı tespit edildi. Oksidatif stresin neden olduğu nöronal ölümü azaltmada ve nöbet kontrolü sağlamada etkili olabileceği sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da serumda total olarak antioksidanların hesaplanmış olması ve iktal-interiktal karşılaştırma sonucunda değerlendirme yapılmış olması, antioksidanların nöbet patogenezindeki etkilerini daha net görmemizi sağlamıştır. Çalışmamız epilepsi hastalarında antiepileptik ilaçlara antioksidan takviyesinin yararlı olabileceğini kuvvetlendirmektedir.

Antiepileptik ilaçların oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkileri halen tartışmalıdır. Menon ve arkadaşları 2012’de AEİ kullanan 75 ve AEİ kullanmayan 25 hastanın oksidatif stres seviyelerini değerlendirdi (89). Araştırma grubundaki tedavisi yapılmayan 25 hastanın oksidatif parametreleri, tedavi edilen hastalarla ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Tedavi edilmekte olan hastalar kullandıkları antiepileptik ilaçlara göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 tek bir antiepileptik ilaç alan hastalardan oluşurken, grup 2 birden fazla antiepileptik ilaç alan hastaları kapsadı. Tedavi edilen ve edilmeyen hastalar arasında, grup 1 ve grup 2 arasında veya bireysel antiepileptik ilaçların kendi aralarında oksidatif seviye bakımından herhangi bir fark görülmedi. Böylelikle oksidatif stresin hem AEİ tedavisi alan hem de almayanlarda yükseldiğinin fakat, AEİ’nin oksidatif stres üzerinde etkileri olmadığına sonucuna varıldı. Bizim çalışmamızda da epilepsi hastalarında tekli ve çoklu AEİ kullanımının oksidatif stres üzerinde etkili olmadığı sonucuna varıldı.

Yürekli ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada, topiramat ve lamotriginin epilepsi hastalarının antioksidan redoks sistemi üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (103,104). Birçok çalışmada ise özellikle eski antiepileptiklerin oksidatif stresi arttırdığı sonucuna varılmıştır (105). Bizim çalışmamızda da hastaların çoklu antiepileptik ve tekli antiepileptik kullanımlarına göre iki gruba ayrılarak yapılan hem iktal hemde interiktal TAS-TOS düzeyi ve OSİ karşılaştırılmasında anlamlı derecede fark izlenmedi ($p>0,05$). Bu konudaki çelişkili sonuçlar, daha fazla sayıda klinik çalışma yapılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Shahar ve arkadaşları çocuklarda, 11'i dirençli, 22'si dirençli olmayan epilepsi hastasının tükürük incelemelerinde, oksidatif stres parametrelerini (SOD ve peroksidaz aktivitesi), sağlıklı kontrol grubu (n:16) ile karşılaştırdılar(106). Oksidatif stres parametrelerini (SOD ve peroksidaz aktivitesi) dirençli ve dirençli olmayan epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek buldular. Dirençli ve dirençli olmayan epilepsi grupları arasında anlamlı bir fark göremediler. Dirençli epilepsi ikili veya üçlü antiepileptik ilaç kullanımına rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan durumlara denir. Bizim çalışmamızda politerapi alan 18 hastada ayda birden fazla nöbet sıklığı anamnezi alındı. Bu şekilde nöbet sıklığına göre karşılaştırma yapıldığında, nöbet sıklığı ayda birden az olan epilepsi hastalarında TOS seviyeleri ve OSİ, nöbet sıklığı ayda birden az olan hastaların iktal ve interiktal TOS seviyeleri ile kıyaslandığında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç olarak; çalışmamızda nöbetin kendisinin oksidatif stres parametrelerini arttırdığı, antioksidan mekanizmaların oksidatif hasarı azaltmada yetersiz kaldığı sonucuna varılmıştır. Epilepsi hastalarında serumda oksidatif stres parametrelerinin bakıldığı çalışmaların sayısının yetersiz olması, iktal TOS düzeyinin hayvansal incelemeler ile sınırlı kalmış olması ve mevcut çalışmaların çoğunda oksidatif stres parametrelerinin ayrı ayrı bakılıp total olarak oksidatif parametrelerin çalışılmamış olması, oksidatif stres ile epilepsi arasındaki ilişkiyi güçlendirmek için daha fazla sayıda ve geniş hasta gruplarını içeren çalışmaların gerekliliğini zorunlu kılmaktadır. Gelecekte bu yönde yapılacak çalışmalar, epileptogenezin aydınlatılmasında ve epilepsi patogenezinde oksidatif stresin rolünün tespiti açısından yararlı olacaktır. Epilepsi hastalarının antiepileptik ilaçlara rağmen % 30'unda tam nöbet kontrolü sağlanamaması ve bazı epilepsi türlerinde direnç mekanizmalarının aydınlatılamaması yeni antiepileptik ilaçların gerekliliğini vurgulamaktadır. Antiepileptik ilaçların oksidatif stres ve antioksidanlar üzerindeki etkilerinin, bugüne kadar yapılan çalışmalarda çelişki göstermesi de ayrıca bu konuda daha fazla klinik çalışma ihtiyacını doğurmaktadır. Serum TAS düzeyi tedavisi bu doğrultuda epilepsi hastaları için yeni terapötik bir yönelim olabilir.

6-KAYNAKLAR

- 1-Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: cause and consequence of epileptic seizures. *Free Radic Biol Med* 2004; 37(12):1951-62.
- 2- Zupec-Kania BA, Spellman E. An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy. *Nutr Clin Pract* 2008;23(6):589- 96.
- 3- Boštjan Martinc, Iztok Grabnar, and Tomaž Vovk. The Role of Reactive Species in Epileptogenesis and Influence of Antiepileptic Drug Therapy on Oxidative Stress. *Curr Neuropharmacol*. Dec 2012; 10(4): 328–343.
- 4- Nassiri-Asl M, Naserpour Farivar T, Abbasi E, Sadeghnia HR, Sheikhi M, Lotfizadeh M, Bazahang P. Effects of rutin on oxidative stress in mice with kainic acid-induced seizure *J Integr Med*. 2013 Sep;11(5):337-42.
- 5- Cardenas-Rodriguez N, Huerta-Gertrudis B, Rivera-Espinosa L, Montesinos-Correa H, Bandala C, Carmona-Aparicio L, Coballase-Urrutia E. Role of oxidative stress in refractory epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2013 Jan 14;14(1):1455-76.
- 6- Ryan K, Liang LP, Rivard C, Patel M. Temporal and spatial increase of reactive nitrogen species in the kainate model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2014 Apr;64:8-15.
- 7- Jackson JH. Lectures of the diagnosis of epilepsy in: Taylor J, ed. Selected writings of John H. Jackson, vol 1. New York: Basic Books, 1951:276-307.

8-Wolf P. Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins. J. Hist. Neurosci. 2000; 9(3) 286-293.

9- Engel J Jr.ILAE Commission Report .A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy :Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology .Epilepsia 2001 ;42 : 796 -803.

10-Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes.Hanbook of Epilepsy.Epilepsy:Definitions and Background.Third edition-USA-2004:6-7.

11- Betül Baykan,Candan Gürses. Epilepsi .Nöroloji İ.Ü İstanbul Tıp Fak. Temel Klinik Bilimler Ders Kitapları. Ed:A.Emre Öge.Nobel Tıp Kitabevleri ,İstanbul,2004,sayfa 279-309.

12-Aktin E. Epilepsinin tarihçesi. Nöropsikiatri Arşivi, 1965; 6(2): 57-65.

13-Elçioğlu Ö. Geçmişte, Günümüzde Epilepsi (sar'a). Yüksek Lisans Tezi. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Deontoloji ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı, Bursa, 1987.

14. Walter G. Bradley,Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden. Neurology in clinical practice. The Epilepsies. 2000; 71: 1745

15. Doman G, Pelligra R. Ictogenesis: The origin of seizures in humans. A new look at an old theory. Med. Hypotheses. 2003 ; (1):129-32 .

16. Lewis P. Rowland, Timothy A. Pedley. Merritt's Neurology. 12. Edition.

17. O.Charles Cockerell, Simon D. Shorvon.Epilepsy Current Concepts.Epidemiology.London-1996.

- 18- Bittencourt PRM, Adamolekun B, Bharucha N, et al. Epilepsy in the tropics. 1. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia* 1996; 37: 1121-1127.
- 19- Alan Guberman, J. Bruni. *Essentials of Clinical Epilepsy*. Epidemiology. Second edition. USA. 1999:3.
- 20- Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Research* 2006; 70S:27-33.
- 21- Loddenkemper T, Kellinghaus C, Wyllie E, Najm IM, Gupta A, Rosenow F, Luders HO. A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification. *Epileptic Disord.* 2005 ;7(4):308-316.
- 22- Engel J, Jr Chair. Report of the ILAE Classification Core Group; *Epilepsia*, 2006;47(9):1558-1568.
- 23- International league against epilepsy commission on classification and terminology: Proposal for revised clinical and elektroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
- 24- Greenberg, D.A., Durner, M. And Delgado-Escueta, A.V. (1992). Evidence for multiple gene loci in the expression of the common generalised epilepsies. *Neurology*, 42, 56-62. 47
- 25 -Duncan, J. Idiopathic generalised epilepsies with typical absences. *J. Neurol.*, 244, 403-411.
- 26- Janz, D. The idiopathic generalised epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset. *Epilepsia*, 38, 4-11.
- 27- Wolf P, Inoue Y (2002) Juvenile absence epilepsy in: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* 3d Edn. Eds: Roger M, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P pp 331-334 London: John-Libbey.

- 28- Thomas P, Genton P, Gelisse P, Wolf P. Juvenile Myoklonic Epilepsy Chapter.
- 29- Delgado-Escueta AV, Enrile-Bascal F (1984): juvenile myoklonic epilepsy of Janz Neurology 34: 285-294.
- 30- Jokeit H, Schacher M. Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. Epilepsy Behav.2004; 5 suppl 1:S14-20
- 31- Greenberg, D.A., Durner, M. And Delgado-Escueta, A.V. (1992).Evidence for multiple gene loci in the expression of the common generalised epilepsies.Neurology, 42, 56-62.
- 31- Greenberg, D.A., Durner, M. And Delgado-Escueta, A.V. (1992).Evidence for multiple gene loci in the expression of the common generalisedepilepsies.Neurology, 42, 56-62.
- 32- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. Epilepsia.1993;34:453–468.
- 33- Yeni SN. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. İbrahim Bora (Eds). Epilepsi. İstanbul. Nobel tıp kitapevleri. 1.Baskı. 2008:65-73.
- 34- Subutay-Öztekin N., Epilepsi Fizyopatolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2:97-101, 2004.
- 35- KAYA M, Nöronal uyarılabilirliğin kontrolü: uyarıcı ve inhibe edici sinaptik geçiş, Ks 2, Bl 2, Bora İ, Yeni SN, Gürses C (editörler), Epilepsi, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s.15-27, 2008.
- 36- McNamara, J.O. Y.Z. Huang, and A.S. Leonard, Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis. Sci STKE, 2006. 2006(356): p. re12.

- 37- Herman, S.T. Clinical trials for prevention of epileptogenesis. *Epilepsy Res*, 2006. 68(1): p. 35-8.
- 38-. Armijo, J.A., et al., [Advances in the physiopathology of epileptogenesis: molecular aspects]. *Rev Neurol*, 2002. 34(5): p. 409-29.
- 39-. Aroniadou-Anderjaska, V., et al., Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Res*, 2008. 78(2-3): p. 102-
- 40- Komşuoğlu SŞ (çeviri). *Epilepsi: Tanımlar ve arka plan*. Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes (Eds), Sezer Ş. Komşuoğlu (çeviri eds). *Epilepsi El Kitabı*. Güneş tıp kitapevleri. 3.Baskı.2007:1-21.
- 41- Sander JW., The use of antiepileptic drugs--principles and practice., *Epilepsia*, 45 Suppl 6:28-34, 2004.
- 42- Rogawski M. A. Principles of antiepileptic drug action. In R. H. Levy, R. H. Mattson, B. S. Meldrum, & E. Perucca (Eds.) *Antiepileptic Drugs* (5th ed.). Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins.2002:1-22.
- 43-Akkuş İ: Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *MimozaYayınları*, Konya, s.3-24, 1995.
- 44-Nizamlıoğlu M, Tiftik MA: Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin vitamin E ve selenyum ile ilişkisi. *Türk Vet Hek Derg* 1:10-13, 1992.
- 45- Mason RP, Walter MF, Mason PE: Effect of oxidative stress on membran structure small angle X-ray diffraction analyses. *Free Radic Biol Med* 3:419-25, 1997.

46- Delibaş N, Özçankaya R, Özgüner MF ve ark: Bilişsel durum değişiklikleri, depresif ve psikotik belirtilerle serbest radikal aktivitesinin ilişkisi. Türk Psikiyatri Derg 1:46-52, 1996.

47- Jane JD, Opara EC, Rosa JE, et al: Quitting smoking raises whole blood glutathione. Physiol Behav 5:1379-81, 1996.

48- Mahadik SP, Mukherjee S: Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia. Schizophr Res 1:1-17, 1996.

49- Chan PH. Role of oxidants in ischemic brain damage. Stroke. 1996;27(6):1121-1128.

50- Ozgocmen S, Kaya Huseyin, Fadılhoglu Ersin, Aydoğan Rabia, Yılmaz Zümrüt. Role of antioxidant systems, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. Journal Title Molekular and cellular biochemistry 2007 vol :295 ;1-2:45-52.

51-Stralin P, Karlsson K, Johansson BO, Markland SL. The interstitium of the human arterial wall contains very large amounts of extracellular superoxide disutase Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15:2032-2036.

52- Onur E. Defibrotidin aterojenik diyet uygulanan tavşanlarda beyin ve böbrek serbest radikal ve antioksidanlara etkisi. Uzmanlık tezi.1999

53- Collen Smith, PhD at al. Oksijen toksititesi ve serbest radikal örsentisi. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası. Güneş tıp kitabevleri. 2. Baskı.

- 54- Schmidley JW. Free radicals in central nervous system ischemia. Stroke. 1990;25:7-12.
- 55- Erden M. Serbest radikaller. T Klin Tıp Bilimleri 1992;12:201-207.
- 56- Halliwell B. Reactive oxygen species and central nervous system. Journal of Neurochemistry. 1992;59:1609-1623.
- 57- Roth E, Manhart N, Wessner B. Assessing the oxidative status in critically ill patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2004;7:161-168.
- 58- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clinical Biochemistry. 2005;9:1-9.
- 59- Işık A, Selek Ş. Total Antioxidant Response and Oxidative Stress in Patients with Rheumatoid Arthritis. F. Ü. Sağ. Bil. Derg. 2007;21(2):67-73.
- 60- Işık A, Selek Ş. Total Antioxidant Response and Oxidative Stress in Patients with Behçet's Disease. F. Ü. Sağ. Bil. Derg. 2006;20(6):415-421.
- 61- Memişoğulları, R., 2005, Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi, Düzce Tıp Fakültesi Dergisi; 3: 30-39, 10p.

62- Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 2002; 30(6):620-50.

63- Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003;189: 41-54.

64- Gilbert DL, Colton CA. Reactive Oxygen Species in Biological Systems: An Interdisciplinary Approach. Mc Graw –Hill New York 2002; 856-867.

65- Schulz B.J, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur. J. Biochem.* 2000;267:4904-4911.

66- Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 29;4(1):5.

67- Şener G, Yeğen Ç.B. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim.* 5-13

68- Şimşek F. Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve lipid peroksidasyonu. *T Klin J Pediatr.* 1999;8:42-47.

69- Ullegaddi R ve ark. Antioxidant Supplementation With or Without B-Group Vitamins After Acute Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2006;30(2):108-114.

- 70- Crichton R. Inorganic biochemistry of iron metabolism. From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences 2 nd Ed. John Wiley & Sons Ltd 2001.
- 71- Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med* 1989; 82: 747-752.
- 72- Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Plummer RF, Limson J, Weintraub ST et al. Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: a potentially new metabolic pathway of melatonin transformation. *Free Rad Biol Med* 2000; 29: 1177–85.
- 73- Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 1998; 31: 1-8.
- 74- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004; 37: 112-119.
- 75- Ghiselli A, Serafini M, Natella F. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*. 2000; 29: 1106-1114. 64.
- 76- Gür M ve ark. The effect of coronary angioplasty on oxidative and antioxidative status. *Türk Kardiyol. Dern.Arş.* 2007;35(1):21-27.
- 77- Banerjee K.A. ve ark. Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2003;253:307-312.

- 78- Bondy S.C. The relation of oxidative stress and hyperexcitation to neurological disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1995;208:337–345.
- 79- Choi B.H. Oxygen, antioxidants and brain dysfunction. *Yonsei Med. J.* 1993;34:1–10.
- 80- Dalton T. Pazdernik T.L., Wagner J., Samson F., Andrews G.K. Temporal spatial patterns of expression of metallothionein-I and -III and other stress related genes in rat brain after kainic acid-induced seizures. *Neurochem. Int.* 1995;27:59–71.
- 81- Savic I, Jerome E Jr. Structural and functional correlates of epileptogenesis - Does gender matter? *Neurobiol Dis.* 2014 2. pii: S0969-9961(14)00146-6. doi: 10.1016/j.nbd.2014.05.028.
- 82- Boštjan Martinc, Iztok Grabnar, and Tomaž Vovk. The Role of Reactive Species in Epileptogenesis and Influence of Antiepileptic Drug Therapy on Oxidative Stress. *Curr Neuropharmacol.* 2012; 10(4): 328–343.
- 83- Owuoye O, Adedara IA, Bakare OS, Adeyemo OA, Egun C, Farombi EO. Kolaviron and vitamin E ameliorate hematotoxicity and oxidative stress in brains of prepubertal rats treated with an anticonvulsant phenytoin. *Toxicol Mech Methods.* 2014 Jun;24(5):353-61.
- 84- Fridovich I. Quantitative aspects of the production of superoxide anion radical by milk xanthine oxidase". *J Biol Chem.* 1970;245:4053–4057.

- 85- Aguiar CC, Almeida AB, Araújo PV, de Abreu RN, Chaves EM, do Vale OC, Macêdo DS, Woods DJ, Fonteles MM, Vasconcelos SM. Oxidative stress and epilepsy. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:795259.
- 86- Kiasalari Z, Roghani M, Khalili M, Rahmati B, Baluchnejadmojarad T. Antiepileptogenic effect of curcumin on kainate-induced model of temporal lobe epilepsy. *Pharm Biol*. 2013;51(12):1572-8.
- 87- Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, Kim WK, Ko KH, Bach JH, Hong JS, Yoneda Y, Kim HC. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochem Int*. 2011;59(2):122-37.
- 88- Martinc B, Grabnar I, Vovk T. The Role of Reactive Species in Epileptogenesis and Influence of Antiepileptic Drug Therapy on Oxidative Stress *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(4):328-43.
- 89- Menon B, Ramalingam K, Kumar RV. Oxidative stress in patients with epilepsy is independent of antiepileptic drugs. *Seizure*. 2012 Dec;21(10):780-4.
- 90- Bruce-Keller AJ, Umberger G, McFall R, Mattson MP. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults". *Ann Neurol*. 1999;45:8–15.
- 91- Milder J, Patel M. Modulation of oxidative stress and mitochondrial function by the ketogenic diet. *Epilepsy Res*. 2012;100(3):295-303.
- 92- Azam F, Prasad MV, Thangavel N. *Curr Top Med Chem*. Targeting Oxidative Stress Component in the Therapeutics of Epilepsy. 2012;12(9):994-1007.
- 93- 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(5):883–890.

- 94- Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(6):1052–1057.
- 95- Shorvon SD. The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia*. 2011;52(6):1033–1044.
- 96- Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(3):676–692.
- 97- Barnham KJ, Masters CL, Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004;3(3):205–214.
- 98- Milatovic D, Zivin M, Gupta RC, Dettbarn WD. Alterations in cytochrome c oxidase activity and energy metabolites in response to kainic acid-induced status epilepticus. *Brain Res*. 2001;912(1):67–78.
- 99- . Nassiri-Asl M, Naserpour Farivar T, Abbasi E, Sadeghnia HR, Sheikhi M, Lotfizadeh M, Bazahang P. Effects of rutin on oxidative stress in mice with kainic acid-induced seizure *J Integr Med*. 2013;11(5):337-42.
- 100- Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clinica Chimica Acta*. 2001;303(1-2):19–24.
- 101- Mehmet Horoz, Mehmet Aslan, Ahmet O. Koylu, Cengiz Bolukbas, Filiz F. Bolukbas, Sahbettin Selek, Ozcan Erel. The Relationship Between Leptin Level and Oxidative Status Parameters in Hemodialysis Patients. *Artif Organs*. 2009;33(1):81-5.

102- Murat Rabus, Recep Demirbağ, Yusuf Sezen, Oğuz Konukoğlu, Ali Yıldız, Özcan Erel, Rahmi Zeybek, Cevat Yakut. Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36(8):536-540

103- Yürekli VA, Nazıroğlu M. Selenium and topiramate attenuates blood oxidative toxicity in patients with epilepsy. *Biol Trace Elem Res.* 2013 May;152(2):180-6.

104 - Płonka-Póltorak E, Zagrodzki P, Nicol F, Kryczyk J, Bartoń H, Westermarck T, Kaipainen P, Ounjaijean S, Kaski M, Atroshi F. Antioxidant agents and physiological responses in adult epileptic patients treated with lamotrigine *Pharmacol Rep.* 2013;65(1):99-106.

105- Wang J, Feng H, Zhang J, Jiang H. Lithium and valproate acid protect NSC34 cells from H₂O₂-induced oxidative stress and upregulate expressions of SIRT3 and CARM1. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(7):648-54.

106- 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 Res.* 2014 Jan;108(1):117-24.

107- Cardenas-Rodriguez N, Huerta-Gertrudis B, Rivera-Espinosa L, Montesinos-Correa H, Bandala C, Carmona-Aparicio L, Coballase-Urrutia E. Role of oxidative stress in refractory epilepsy. *Int J Mol Sci.* 2013 Jan 14;14(1):1455-76.

108- Ben-Menachem E., Kyllerman M., Marklund S. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase function in progressive myoclonus epilepsies. *Epilepsy Res.* 2000;40:33–39.

109- Hassanzadeh P, Arbabi E, Rostami F. The ameliorative effects of sesamol against seizures, cognitive impairment and oxidative stress in the experimental model of epilepsy. Iran J Basic Med Sci. 2014 Feb;17(2):100-7.