

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİ BİLİM DALI

**YENİ İDİYOPATİK EPİLEPSİ TANISI ALAN VE
İDİYOPATİK EPİLEPSİ NEDENİ İLE VALPROİK
ASİT TEDAVİSİ KULLANAN HASTALARDA
ERİTROSİTLERDE LİPİD PEROKSİDASYONU VE
ANTIOKSİDAN ENZİM DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ**

UZM. DR. ULUÇ YİŞ

PEDİATRİK NÖROLOJİ BİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİ BİLİM DALI

**YENİ İDİYOPATİK EPİLEPSİ TANISI ALAN VE
İDİYOPATİK EPİLEPSİ NEDENİ İLE VALPROİK
ASİT TEDAVİSİ KULLANAN HASTALARDA
ERİTROSİTLERDE LİPİD PEROKSİDASYONU VE
ANTIOKSİDAN ENZİM DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ**

UZM. DR. ULUÇ YIŞ
PEDİATRİK NÖROLOJİ BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
PROF.DR. ERAY DİRİK

TEŐEKKÜR

Yandal eğitimim boyunca deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım, desteklerini ve çabalarını benimle paylaŐan hocalarım Sayın Prof. Dr. Eray DİRİK ve Doç. Dr. A. Semra Hız KURUL'a, tezimde emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalından Sayın Prof. Dr. Filiz KURALAY ve Dr. Eylem Seçkin'e, eğitimime katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız hocam Sayın Prof. Dr. Nur OLGUN ve tüm hocalarıma, birlikte çalıŐmaktan zevk duyduğum sevgili iŐ arkadaşlarıma ve beni her zaman destekleyen eŐime ve aileme teŐŐekürlerimi sunarım.

Dr. Ulu Yiş

2008

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	1
TABLO LİSTESİ.....	3
ŞEKİL LİSTESİ.....	4
KISALTMALAR.....	5
1. ÖZET.....	6
2. SUMMARY.....	7
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
4. GENEL BİLGİLER.....	10
4.1. EPİLEPSİ.....	10
4.1.1. Giriş.....	10
4.1.2. Sınıflandırma.....	11
4.2. EPİLEPSİ NEDENLERİ.....	13
4.2.1. Genetik ve moleküler nedenler.....	13
4.2.2. Kromozom anormallikleri.....	13
4.2.3. Kortikal gelişim anormallikleri ve nörokutan hastalıklar.....	13
4.2.4. Serebral palsi.....	14
4.2.5. Hipokampal skleroz.....	14
4.2.6. Postenfektif epilepsi.....	14
4.2.7. Posttravmatik epilepsi.....	15
4.3. EPİLEPSİ TANISI.....	15
4.4. SERBEST RADİKALLER.....	16
4.5. SERBEST RADİKALLERİN HEDEF MOLEKÜLLERİ.....	17
4.6. LİPİD PEROKSİDASYONU.....	18
4.7. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ.....	19

4.8. ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR	20
4.8.1. Enzimatik defans mekanizmaları	20
4.8.2. Enzimatik Olmayan Defans Mekanizmaları	21
4.9. OKSİDATİF STRES VE EPİLEPSİ.....	22
5. MATERYAL VE METOD.....	26
5.1. Eritrosit hemolizatlarının hazırlanması:	26
5.2. Glutasyon peroksidaz çalışma yöntemi:.....	27
5.3. Malondialdehit çalışma yöntemi:	28
5.4. Superoksit dismutaz çalışma yöntemi:	28
5.5. İstatistiksel analiz:	28
6. BULGULAR.....	29
7. TARTIŞMA	40
8. SONUÇLAR	44
9. KAYNAKLAR.....	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflandırılması	12
Tablo 2: Gruplarda yaş ve cinsiyet dağılımı	29
Tablo 3: Tedavi başlanmamış idiyopatik epilepsi grubunda nöbet dağılımı	30
Tablo 4: Valproik asit tedavisi alan hastalarda ilaç kullanım süresi ve ortalama ilaç kan düzeyi	30
Tablo 5: Gruplar arasında ortalama MDA, SOD ve GPX düzeylerinin karşılaştırılması	34
Tablo 6: Tedavi öncesi ve kontrol gruplarının MDA, SOD ve GPX değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 7: Tedavi öncesi ve valproik asit kullanan grupların MDA, SOD ve GPX değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 8: Kontrol ve valproik asit kullanan grupların MDA, SOD ve GPX değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 9: Tedavi öncesi primer idiyopatik epilepsi gruplarında nöbet tipine göre MDA, SOD ve GPX düzeylerinin karşılaştırılması	38

SEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Nöbetlerin oksidatif hasar ve nöronal hücre ölüm mekanizmaları üzerine olan etkileri	25
Şekil 2: Grupların ortalama MDA düzeyleri	31
Şekil 3: Grupların ortalama GPX düzeyleri.....	32
Şekil 4: Grupların ortalama SOD düzeyleri.....	33
Şekil 5: Valproik asit kullanım süresi ile SOD düzeyleri arasındaki ilişki	39

KISALTMALAR

GABA	gamaaminobütirik asit
ATP	adenozin trifosfat
EEG	elektroensefalografi
O ₂	oksijen
H ₂ O	su
H ₂ O ₂	hidrojen peroksit
OH [·]	hidroksil radikali
Fe	demir
Cu	bakır
DNA	deoksiribonükleik asit
H ⁺	hidrojen
L [·]	lipid radikali
LOO [·]	lipid peroksit radikali
LOOH	lipid hidroperoksit
TBA	tiobarbitürik asit
MDA	malondialdehit
SOD	superoksit dismutaz
GSH	glutasyon
GSH-Px	glutasyon peroksidaz
GSH-Rd	glutasyon peroksidaz
NADP	nikotinamid dinükleotid
NADPH	nikotinamid dinükleotid fosfat

1. ÖZET

Yeni İdiyopatik Epilepsi Tanısı Alan Ve İdiyopatik Epilepsi Nedeni İle Valproik Asit Tedavisi Kullanan Hastalarda Eritrositlerde Lipid Peroksidasyonu Ve Antioksidan Enzim Düzeylerinin Belirlenmesi

Yeni idiyopatik epilepsi tanısı alan hastalarda tedavi öncesi ve idiyopatik epilepsi nedeni ile valproik asit tedavisi alan hastalarda eritrositlerde lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 24 yeni idiyopatik epilepsi, 24 idiyopatik epilepsi nedeni ile valproik asit kullanan ve 21’ide sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 69 olgu alındı. Olguların eritrositlerinde lipid peroksidasyonun bir göstergesi olan malondialdehit ve antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeyleri ölçüldü. Yeni tanı almış hastalarda ilaç tedavisi öncesi malondialdehit düzeyleri kontrol grubu ve valproik asit kullanan gruba göre daha düşük, süperoksit dismutaz aktivitesi ise daha yüksek olarak bulundu. Glutatyon peroksidaz düzeyleri bakımından gruplar arasında fark saptanmadı. Valproik asit tedavisi alan hastalarda ilaç kullanım süresi ile süperoksit dismutaz enzim düzeyleri arasında pozitif ilişki bulundu. Sonuç olarak primer idiyopatik epilepsili hastalarda oksidan-antioksidan denge bozulmakta ve organizma kurtarıcı sistemlerini devreye sokarak lipid peroksidasyonunu azaltmaya çalışmaktadır. Çocukluk çağında en sık kullanılan antiepileptik ilaçlardan biri olan valproik asit oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengeyi değiştirebilmektedir.

Anahtar kelimeler: çocuk, idiyopatik epilepsi, antioksidan enzimler, lipid peroksidasyonu, valproik asit tedavisi

2. SUMMARY

Evaluation of erythrocyte lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with newly diagnosed idiopathic epilepsy and treated with valproic acid for idiopathic epilepsy

The aim of this study is to evaluate the erythrocyte lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with newly diagnosed primary idiopathic epilepsy before treatment and in patients treated with valproic acid for primary idiopathic epilepsy. A total of 69 cases including twenty-four patients with newly diagnosed idiopathic epilepsy, 24 patients treated with valproic acid for idiopathic epilepsy and 21 healthy children were included in the study. Malonyldialdehyde as an indicator of lipid peroxidation and antioxidants enzymes including superoxide dismutase and glutathione peroxidase were measured in the erythrocytes of patients. The levels of malonyldialdehyde were decreased and activity of superoxide dismutase was increased in patients with newly diagnosed epilepsy when compared to control and valproic acid treated group. Glutathione peroxidase levels did not differ between the groups. There was a positive correlation between superoxide dismutase activity and duration of valproic acid treatment. In conclusion, oxidant-antioxidant status is impaired in patients with primary idiopathic epilepsy and organism tries to decrease lipid peroxidation by activating the scavenger systems. Valproic acid which is frequently used in childhood epilepsy may modify the balance between oxidant and antioxidant systems.

Key words: antioxidant enzymes, child, idiopathic epilepsy, lipid peroxidation, valproic acid treatment

3. GİRİŞ VE AMAC

Epilepsi çocukluk çağında sık görülen nörolojik bir hastalıktır. Dünyada onbeş yaş altında 10,5 milyon çocuğun epilepsi olduğu tahmin edilmektedir. Nüfus tabanlı çalışmalarda çocukluk çağında başlayan epilepsilerde yıllık insidans yüz binde 61 ile 124 arasında değişmektedir. İdiyopatik epilepsilerde genellikle altta yatan bir beyin lezyonu olmayıp genellikle kompleks genetik yatkınlık sonucu ortaya çıkmaktadır. Semptomatik epilepsilerde ise genellikle altta yatan bir beyin lezyonu bulunmaktadır. Epilepsi bu kadar sık görülen bir hastalık olmasına rağmen epileptogenez mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Nöronal hasar tekrarlayan nöbetlerin bir sonucu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Tekrarlayan nöbetler epilepsi oluşumuna yol açacak moleküler olayları tetiklediğinden, nöronal ölüme ve nöbet tekrarına yol açan biyokimyasal anormalliklerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Oksidatif stres, oksidan hasarın antioksidan defans mekanizmalarının kapasitesini aştığı durumlarda ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stresin birçok akut ve kronik nörolojik hastalığın patogeneğinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri inme, spinal kord hasarı, Parkinson, Alzheimer, Huntigton ve amiyotrofik lateral skleroz gibi birçok nörolojik hastalığın patolojisinde yer alsa da, bu ürünlerin epilepsideki rolü halen anlaşılamamıştır. Çoklu doymamış yağ asit miktarının fazlalığı, yüksek aerobik enerji döngüsü, yüksek demir miktarı gibi nedenlerden ötürü beyin oksidatif hasara çok açık bir organdır. Aynı zamanda beyinde onarıcı mekanizmalar diğer organlara göre daha azdır. Hücresel süperoksitin ana üretim merkezi olan mitokondrilerde beyinde diğer organlara göre daha fazla bulunmaktadır. Beyinde süperoksit ayrıca katekolaminlerin otooksidasyonu ve sitoplazmik ksantin oksidaz gibi enzimlerin reaksiyonları sonucunda da oluşabilmektedir. Ayrıca hücre membranındaki fosfolipaz ve NADPH oksidaz gibi enzimlerin aktivasyonu sonucu süperoksitler oluşabilmektedir. Süperoksit oluşumunu takiben hızla bu molekül hidrojen peroksite çevrilmekte ve oksidatif hasarın derecesi artmaktadır. Nöronal hasara yol açan sitotoksik mekanizmalar hücre makromoleküllerine (lipid, şeker, protein ve DNA) direkt saldırı şeklinde olmaktadır.

Epileptik nöbetlerin nöronal ölüm etiolojisinde rol aldığını düşündüren kanıtlar deneysel çalışmalardan gelmektedir. Deneysel nöbetler hücresel makromoleküllerin oksidasyonunu artırmakta, süperoksit dismutaz mimetikleri, melatonin ve vitamin C gibi

antioksidanlar bu hasarı azaltmaktadır. Epileptik nöbetlere bağlı beyin hasarı serbest radikal oluşumunu azalttığı bilinen kalori kısıtlaması ile azalmaktadır. Yine epileptik nöbetler eksitatör bir aminoasit olan glutamat salınımını arttırmaktadır.

Her ne kadar deneysel olarak yapılmış laboratuvar çalışmalarında tekrarlayan nöbetler sonrasında lipid peroksidasyonun arttığı ve antioksidan enzim düzeylerinin azalmış olduğu gösterilse de özellikle çocukluk çağı idiyopatik epilepsilerinde bu konu hakkında yapılmış klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Yine valproik asit çocukluk çağı epilepsilerinde sıkça kullanılan birinci kuşak antiepileptik bir ilaçtır. Valproik asit tedavisinin antioksidan enzim sistemi üzerine olan etkileri ise tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı çalışmalarda glutatyon peroksidaz ve superoksit dismutaz enzim aktivitelerinde düşme saptanırken, bazılarında ise bu enzim aktivitelerinin değişmediği hatta miktarlarında artış olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı yeni idiyopatik epilepsi tanısı alan ve idiyopatik epilepsi nedeni ile valproik asit tedavisi kullanan hastalarda lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeylerinin araştırılmasıdır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. EPİLEPSİ

4.1.1. Giriş

Konvulziyon, beyin hücrelerindeki anormal ve kontrol edilemeyen elektrik boşalması sonucunda istem dışı motor, duyu, otonomik veya psikolojik fenomen veya bunların bileşkeleri şeklinde ortaya çıkan ve sıklıkla bilinç değişikliğinin eşlik ettiği klinik tablodur. Epilepsi ise tetikleyen bir olay olmaksızın ortaya çıkan tekrarlayan konvulziyonlar olarak tanımlanmaktadır (1,2). Epilepsi bir tanı olmayıp ayrıntılı araştırmayı ve tedavi planını gerektiren santral sinir sistemi bozukluğunun bir semptomudur. Epilepsiler nöbet tipi ve elektroensefalografik bulgulara göre jeneralize ve parsiyel olarak sınıflandırılabilse de bu ayırım her zaman mümkün olmamaktadır (3). İdiyopatik epilepsilerde altta yatan herhangi bir beyin lezyonu yoktur ve kompleks genetik bozukluk, nadiren de tek gen bozuklukları sonucunda ortaya çıkmaktadır. Semptomatik epilepsilerde ise görüntüleme yöntemleri ile saptanamasa da altta yatan bir beyin lezyonu mevcuttur (3). Kriptojenik tipte ise hastanın semptomatik olduğu bilinmekte fakat mevcut tanısal yöntemler ile altta yatan bozukluk gösterilememektedir.

Tüm dünyada 15 yaş altında yaklaşık 10.5 milyon epilepsi hastası çocuk olduğu düşünülmekte ve buda tüm epilepsi popülasyonunun %25'ini oluşturmaktadır. Bir yılda yaklaşık üç buçuk milyon kişi epilepsi tanısı almakta ve bunun %40'ını 15 yaş altında çocuklar oluşturmaktadır (4). Toplum kökenli çalışmalar geliştirmekte olan ülkelerde çocukluk çağında başlayan epilepsilerin yıllık insidansını yüzbinde 61-124, gelişmiş olan ülkelerde ise yüzbinde 41-50 olarak bildirmektedir (4). Ülkemizde son yıllarda yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansının binde 10.2 olduğu bildirilmiştir (5). Yine ülkemizde yapılan diğer bir epidemiyolojik çalışmada 0-17 yaş grubunda epilepsi prevalansının %0.5-0.7 arasında olduğu saptanmıştır (6).

Tetikleyen bir faktör olmaksızın fokal veya jeneralize nöbet geçiren bir çocukta sekiz yıllık izlem sonucunda nöbetin tekrar etme olasılığı %42 olarak bildirilmektedir (7). Nöbet tekrarı için risk faktörleri anormal EEG, nöbetin uykuda olması, ateşli nöbet geçirme öyküsünün olması ve nöbet sonrası gelişen parezidir (7). Tedavi vermek tekrar etme olasılığını ortadan kaldırmamaktadır (8,9). Çocukluk çağında epilepsi nedeni ile tedavi edilmiş vakaların %64'ü erişkin dönemde remisyonda olmaktadır (10). Epilepsi tanısından sonra ilaç başlanan hastaların %75'i ilaç tedavisine yanıt verse de üç yıllık tedavi sonrasında

ilaç kesimi yapıldığında vakaların %25'inde nöbetler yeniden başlamaktadır (11). Aslında nöbetlerin tekrar edip etmemesi hastadaki epilepsi türü ile yakından ilişkilidir. Beniyn rolandik epilepside tekrar riski %0, absans epilepside %12, fokal semptomatik epilepsilerde %29 ve juvenil myoklonik epilepside %80'dir (12).

Çocukluk çağında epilepsiler dört ana prognostik grup altında sınıflandırılabilir (13). İlk grubu beniyn epilepsiler oluşturmaktadır ve vakaların %20-30'u bu grupta yer almaktadır. Bu grubun prototipi beniyn rolandik epilepsidir ve bu hastalarda remisyon birkaç yıl içinde sağlanabilmektedir. Bu tür epilepsilerde ilaç tedavisi sıklıkla gerekmemektedir. İkinci grup ise farmakosensitif epilepsilerdir ve vakaların %30'u bu grupta yer almaktadır. Bu grubun ise prototipi absans epilepsiler olup tedavi ile birkaç yıl içinde remisyon sağlanmaktadır. Üçüncü grup ise ilaç bağımlı epilepsilerdir ve bu grupta juvenil myoklonik epilepsi ve fokal semptomatik epilepsiler yer almaktadır. Bu grup vakaların %20'sini oluşturmaktadır ve yaşam boyunca tedavi edilmeleri gerekmektedir. Dördüncü grubu ilaca dirençli epilepsiler oluşturmaktadır ve vakaların %13-17'si bu grupta yer almaktadır (13). Genel bir yaklaşım olarak nedeni ne olursa olsun tedavi başlangıcından sonraki üç ay içerisinde nöbetlerde %75-100 arasında azalma olması iyi prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir (10).

4.1.2. Sınıflandırma

Nöbetin değerlendirilmesinde ilk basamak nöbetin parsiyel başlangıçlı mı yoksa jeneralize tipte mi olduğunu belirlemektir. Parsiyel nöbetler motor veya duysal semptomlarla karakterize olabilir ve başın veya gözlerin bir tarafa doğru çevrilmesi veya yüzde veya ekstremitelerde başlayan tek taraflı klonik hareketler veya spesifik olarak bir bölgeye lokalize duysal bozukluk şeklinde görülebilmektedir. Motor nöbetler fokal veya jeneralize ve tonik-klonik, tonik, klonik, myoklonik ve atonik tipte olabilmektedir. Tonik nöbetler artmış tonus, atonik nöbetler ise gevşeklik ve nöbet sırasında hareketin olmaması ile kendini göstermektedir. Klonik nöbetler ritmik kas kasılması ve gevşemesi, myoklonik nöbetler ise kasın şok benzeri kasılması ile karakterizedir (1,14). Epileptik nöbetler klinik belirtiler, iktal, interiktal ve EEG bulguları dikkate alınarak üç başlık altında sınıflandırılmaktadır (Tablo I).

Tablo 1: Epileptik nöbetlerin uluslar arası sınıflandırılması

Parsiyel nöbetler

Basit parsiyel (bilinç korunmuştur)

- Motor
- Duysal
- Otonomik
- Psişik

Kompleks parsiyel (bilinç kaybı vardır)

- Basit parsiyel nöbet şeklinde başlayıp ardından bilinç kaybı gösterenler
- Başlangıcından itibaren bilinç kaybı gösterenler

Sekonder jeneralizasyon gösteren parsiyel nöbetler

Jeneralize nöbetler

Absans tipi nöbetler

- Tipik
- Atipik

Jeneralize tonik-klonik

Tonik

Klonik

Myoklonik

Atonik

Sınıflandırılmayan nöbetler

4.2. EPİLEPSİ NEDENLERİ

4.2.1. *Genetik ve moleküler nedenler*

Aynı tek gen mutasyonları farklı epilepsi tiplerine neden olurken, aynı epilepsi türleride farklı mutasyonlar sonucu ortaya çıkabilmektedir. Bu farklılıklar fenotipik özellikleri belirleyen modifiye edici genler, polimorfizmler ve çevresel etmenler neticesinde oluşabilmektedir (15). İdiyopatik epilepsilerin çoğu tek gen kalıtımı yerine iki veya daha fazla geni içeren kompleks kalıtım özelliğini göstermektedir (16). Vakaların çoğu sporadik olup ailesel özellik nadiren gözlenmektedir (17). Genel bir yaklaşım olarak idiyopatik epilepsi tanısı alan bir vakanın kardeşleri veya çocuklarında epilepsi gelişme riski %4-10 arasında değişmektedir (18). Tek gen kalıtım özelliği idiyopatik epilepsili ailelerin çok azında gösterilebilmiştir. Bu mutasyonlar genellikle GABA reseptörleri, asetil kolin reseptörleri, sodyum, klor ve potasyum kanalları ve sodyum-potasyum ATPase pompasını etkileyen mutasyonlardır (19). Nokturnal frontal lob epilepsisi, işitsel, görsel ve olfaktör halüsinasyonlarla karakterize bazı parsiyel epilepsiler ve neonatal ve infantil ailesel nöbetler otozomal dominant kalıtım özelliği gösterebilmektedir (20,21).

4.2.2. *Kromozom anormallikleri*

Kromozom anormallikleri çocuklarda epilepsinin önemli bir nedeni olup, idiyopatik grupta yer almayan ve epilepsinin nedeni belirlenememiş her hastada ayrıntılı kromozom analizi yapılması gerekmektedir (22). Bu grupta yer alan prototip hastalıklar Angelman, 4p ve ring kromozom 20 sendromlarıdır (23).

4.2.3. *Kortikal gelişim anormallikleri ve nörokutan hastalıklar*

Serebral korteksin gelişimsel malformasyonları çocukluk çağı dirençli epilepsilerinin en önemli nedenidir (24). Hemimegalensefali, fokal kortikal displaziler, bilateral periventriküler nodüler heterotopi, agiri-pakigiri, polimikrogiri ve şizensefali dirençli epilepsiye neden olan başlıca kortikal gelişim anormallikleridir. Her ne kadar bu anormallikler dirençli nöbetlere

neden olsa da, vakaların çoğu epilepsi cerrahisi ile tedavi edilebilmekte ve altta yatan bozukluğa neden olan genlerin çoğu bilindiği için ailelere genetik danışma verilebilmektedir.

Tuberoskleroz, santral sinir sistemi, deri ve böbrekleri etkileyen nörokutan bir hastalıktır. Hemen her vakada *TSC1* ve *TSC2* genlerinde mutasyon saptanmaktadır (25). Hastaların %60'ında epilepsi gelişmektedir (26). İnfantil spazmlar sık görülmekte ve vigabatrin tedavisine sıklıkla yanıt vermektedir (27). Diğer bir tedavi seçeneği ise tüberlere yönelik olarak uygulanan epileptik cerrahidir. Sturge Weber sendromu ise yine dirençli nöbetlere neden olan ve sıklıkla cerrahi olarak tedavi edilmesi gereken diğer bir nörokutan hastalıktır.

4.2.4. Serebral palsi

Serebral palsi, epilepsiye neden olan hastalıkların başında gelmekte ve hemiplejik-kuadriplejik vakaların %50'sinde, diplejik ve diskinetik vakaların %26'sında gözlenmektedir (28). Bu hastalarda nöbetler çok erken yaşlarda başlamakta ve vakaların sadece %13'ünde remisyon sağlanmaktadır (29).

4.2.5. Hipokampal skleroz

Hipokampal skleroz, hipokampusun CA1 ve CA4 bölgelerinde nöron kaybı ve yosunsu uzantıların anormal derecede dallanması ile karakterize bir durum olup, mesiyal temporal lob epilepsisine neden olmaktadır (30,31). Hipokampal skleroz uzayan febril nöbetler sonucunda ortaya çıkabileceği gibi başka bir epileptojenik odaktan yayılan anormal deşarjlar sonucunda da ortaya çıkabilmektedir. Hastaların nöbetleri tedaviye dirençli olup vakaların %78'inde epilepsi cerrahisi ile kür sağlanabilmektedir (32).

4.2.6. Postenfektif epilepsi

Santral sinir sistemi enfeksiyonu geçiren hastaların %5'inde ileri dönemde epilepsi gelişebilmektedir (33). Bu risk bakteriyel menenjit ve Herpes ensefaliti geçiren hastalarda daha yüksektir.

4.2.7. Posttravmatik epilepsi

Kafa travması geçiren çocukların %3-10'unda ilk 24 saatte nöbet ortaya çıkabilmektedir (34). Hafif kafa travmalarında risk toplum ile aynı iken, ciddi kafa travmalarında risk %9'a kadar çıkabilmektedir (35). Fenitoin ve karbamazepin tedavisi erken dönemde nöbet görülme olasılığını azaltsa da uzun dönem epilepsi gelişim riski üzerine etkileri yoktur (36). Geç posttravmatik epilepsilerin %42'si ilk yılda ortaya çıkarken, dördüncü yılda risk %71'e çıkmaktadır (37).

4.3. EPİLEPSİ TANISI

Epilepsi tanısında ilk basamak iyi alınmış bir öykü ile başlamaktadır. Görüntüleme yöntemleri ve elektroensefalografi ile vakaların üçte ikisi spesifik bir epilepsi tipine oturtulabilmektedir. Ailelerin nöbetleri video ile kayıtlaması tanıya ulaşmada en önemli ipuçlarını sunmaktadır.

Elektroensefalografi tanı yöntemleri arasında önemli bir yer tutsa da sağlıklı çocukların %5-8'inde EEG anormallikleri görülebilmektedir (38). Uyku, aralıklı fotik uyarı ve hiperventilasyon EEG'nin tanısal değerini arttırmaktadır. Normal bir interiktal EEG epilepsi tanısını dışlayamamaktadır. Bazı vakalarda epilepsi tanısı koymak için video elektroensefalografi ve telemetrik elektroensefalografi ile uzun süreli çekimler gerekebilmektedir.

Komplike olmamış febril konvulziyon ve tipik idiyopatik epilepsilerde rutin görüntüleme yapılmasa da epilepsili hastalarda tercih edilecek görüntüleme yöntemi beyin manyetik rezonans incelemesidir. Hayatın ilk altı ayında T₂ ağırlıklı seriler kortikal gelişim hakkında bilgi verirken, T₁ ağırlıklı seriler myelinizasyon hakkında faydalı bilgiler sağlamaktadır.

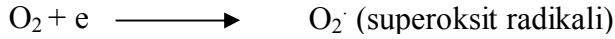
Çocukluk çağında epilepsi ayırıcı tanısında nonepileptik paroksizmal anormallikler göz önünde bulundurulmalıdır. Tanıda sıklıkla problem yaşanabilmekte ve özellikle tedaviye dirençli nöbetlerin altından psikiyatrik bozukluklar çıkabilmektedir. Aynı zamanda epileptik durumların birçoğu da psikojenik olarak yorumlanabilmekte özellikle uyku ile ilişkili nöbetlere parasomni tanısı konabilmektedir (39).

Refleks anoksik nöbetler, katılma nöbetleri, kardiyojenik senkop, gastroösofajiyal reflü, psikojenik pseudonöbetler, paroksizmal diskineziler, beniyen infantil myoklonus, mastürbasyon, migren, gece terörü ve uykuda yürüme en sık karşılaşılan ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken nonepileptik paroksizmal fenomenlerdir.

4.4. SERBEST RADİKALLER

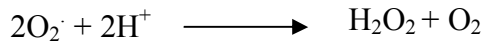
Atomların çekirdekleri etrafında dönen elektronlar, belirli enerji düzeylerinde birbirine zıt hareketli çiftler şeklinde bulunmaya eğilimlidirler. En dış yörüngede bulunan elektron çiftinin dengesi, yörüngeye bir atom girmesi ya da çıkması ile bozulursa, hareketi dengelenmemiş bu tek elektron moleküle aktiflik kazandırmaktadır. En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına radikal adı verilmektedir (40).

Oksijen doğada dioksijen (O₂) olarak bulunan kararsız bir elementtir. Oksijen molekülüne bir elektron transferi meydana geldiğinde superoksit radikali oluşmaktadır. Reaksiyon oluşumu aşağıda gösterilmektedir (41).



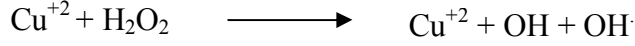
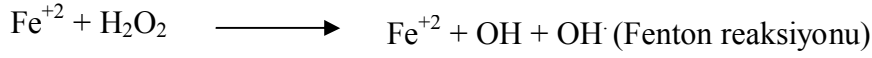
Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolmaktadır. Bu yüzden bu radikaller tek elektronunu bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da başka bir molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilmektedir (oksidasyon).

Hidrojen peroksit (H₂O₂) gerçek anlamda bir serbest radikal olmasa da serbest radikal olumuna neden olan reaksiyonlara katılacak kadar yüksek reaktif bir moleküldür. Hidrojen peroksit, superoksit radikalinin süperoksit dismutaz enzimi veya peroksizomlarda bulunan özel oksidazlar ile dismutasyonu sonucu oluşmaktadır (41).



Hidrojen peroksit daha ileri indirgenmeye maruz kaldığında, son derece reaktif ve oksijen radikalleri içinde en fazla toksik olan hidroksil radikaline (OH[·]) dönüşmektedir. Çok reaktif ve yıkıcı olan hidroksil radikalini substrat olarak kullanan bir enzim sistemi bulunamamıştır. Hücrenin hidroksil radikaline karşı savunması, direkt olarak oluşumunu

önleme yönündedir. Hidroksil radikalleri, Fenton reaksiyonu sırasında hidrojen peroksitten, Fe^{+2} veya Cu^{+2} yardımı ile de oluşabilmektedir (41).



Oksijene ihtiyaç duyan tüm canlılarda normal metabolik işleyiş sırasında serbest oksijen radikalleri kaçınılmaz şekilde üretilmektedir. Bu nedenle normal metabolizmada oksidoredüksiyon reaksiyonlarının ürünleri olan serbest radikallerin oluşması bir bozukluk olarak düşünülmemelidir. Serbest oksijen radikallerine bağlı hücre hasarı, antioksidan mekanizmaların bozulduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır (42).

4.5. SERBEST RADİKALLERİN HEDEF MOLEKÜLLERİ

Hücresinin dört ana bileşeni olan proteinler, lipidler, nükleik asitler ve ekstrasellüler matriks serbest radikallerden en çok etkilenen moleküllerdir (41).

Proteinlerin serbest radikaller ile etkileşimi proteinlerin yapısal özelliğine bağlıdır. Proteinler yapılarında glikoproteinler ve kararlı metalleri içermektedir. Serbest radikallerin etkisi ile oluşan yapısal değişiklikler aminoasitlerin değişimi, proteinlerin parçalanması ve proteinlerin agregasyonu şeklinde olmaktadır. Triptofan, tirozin ve fenilalanin gibi aromatik aminoasitler doymamış yapılarından ötürü oksidatif etkiye en fazla duyarlı olan amino asitlerdir. Oksijen radikallerine diğer duyarlı amino asitler; sistein ve sistin gibi sülfür içeren amino asitlerdir. Proteinlerin hücrel yerleşimi ve serbest radikalın doğası meydana gelen protein hasarının büyüklüğünü belirlemektedir. Proteinlerin yapısında meydana gelen değişiklikler antijenitede ve proteolizise olan duyarlılıktaki değişime neden olmaktadır (41).

Membran kolesterolünün ve yağ asitlerinin doymamış yapıdaki bağları, serbest radikaller ile doğal olarak etkileşmektedir ve peroksidasyona uğramaktadır. Her bir lipid peroksiti aynı zamanda bir serbest radikaldir. İşlem bir kez başladıktan sonra otokatalitik olarak devam etmektedir. Özet olarak, oluşan her bir lipid peroksiti komşu yağ asidine saldırmakta ve lipid peroksit ürünleri oluşturmaktadır. Bu lipid peroksitleri peroksidasyon dizisini oluşturmakta hatta organellere kadar ulaşarak hasar meydana getirmektedir. Lipid

peroksidasyonun membran lipidleri üzerine etkisi, membran fonksiyonunun ve yapısının, membran akıcılığının bozulması ve kalsiyum akımının değişimi ile kendini göstermektedir (41).

DNA molekülü hücrede çekirdek içinde bulunmakta ve birbirine sıkıca bağlı heliks yapısından oluşmaktadır. Bu yapısından ötürü serbest radikaller ile etkileşme olasılığı düşüktür. DNA molekülleri ayrıca histon moleküllerince korunmakta aynı zamanda hasar oluştuğunda DNA tamir enzim sistemleri ile hasarlı bölge onarılmaktadır. DNA molekülü en çok hidroksil radikaline karşı duyarlıdır. Hasara en açık bölgeler ise primidinler, pürinler ve deoksiriboz molekülleridir. Çift iplikli DNA'da serbest radikallerin şeker-fosfat bağlarıyla reaksiyona girmesi ile oluşan baz değişimi sonucu meydana gelen iplik kopması, gen delesyonlarına sonuç olarak da gen ekspresyonunun yanlış yapılmasına neden olmaktadır (41).

4.6. LİPİD PEROKSİDASYONU

Lipid peroksidasyon reaksiyonu, hücre membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin, serbest radikaller tarafından peroksitler, alkoller, aldehidler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılmasına yol açmaktadır. Bunun sonucunda zarın lipid yapısı, hücre yapı ve fonksiyonları bozulmaktadır. Lipid peroksidasyonunda rol oynayan en önemli serbest oksijen radikali, hidroksil radikali olup bu radikalin çok fazla hasarlayıcı etkisi vardır (43). Hidroksil radikali son derece reaktif olduğundan hücrelerde bulunan DNA, proteinler, karbonhidratlar dahil bütün moleküllerle süratle reaksiyona girmektedir (44). Biyomembranlar, membran fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerine sahip olmaları nedeniyle lipid peroksidasyon hasarının en çok olduğu yerdir. Çoklu doymamış yağ asitleri yapılarında bir ya da daha fazla karbon çift bağı taşımaktadırlar. Bu biyokimyasal özellikleri onları serbest radikallerin yol açtığı oksidatif hasara daha duyarlı kılmaktadır. Hidroksil radikali çoklu doymamış yağ asitlerini, tekli doymamış ya da doymuş yağ asitlerinden daha hızlı hasara uğratmaktadır. Çift bağ sayısı ne kadar fazlaysa hidrojen (H^+) atomunun yer değiştirmesi de o ölçüde kolaydır (45–47).

Serbest radikallerin etkisiyle çoklu doymamış yağ asitleri zincirinden hidrojen atomu uzaklaşır ve lipid radikalleri ortaya çıkar. Oluşan lipid radikali ($L\cdot$) dayanıksız bir yapıya sahiptir ve bir dizi değişikliğe uğramaktadır. Öncelikle molekül çift bağ aktarımıyla konjuge

dienler meydana gelmektedir. Konjuge dienler moleküler oksijen ile reaksiyona girmekte ve lipid peroksid radikali (LOO^{\cdot}) oluşmaktadır. Bu radikaller de hidrojen atomu alarak, lipid hidroperoksidlerine ($LOOH$) dönüşmektedirler. Bu otokatalitik reaksiyonlar sonucunda aldehid, etan ve pentan gibi ürünler oluşmaktadır (48,49). Aldehidler bilinen en toksik ürünlerdir. Lipid peroksidasyonu ile oluşan ürünlerin tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girmeleri sonucu malonildialdehit (MDA) oluşmaktadır. Mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşik olan MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. Malonildialdehit proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini göstermektedir. Malonildialdehit doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (50).

4.7. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Organizmada normal metabolik fonksiyonlar sırasında fizyolojik olarak serbest radikal molekülleride üretilmektedir. Bu molekülleri ortadan kaldıran ve baskılayan moleküllere ise antioksidan adı verilmektedir. Normal hücre içinde antioksidanlarla serbest radikaller arasında bir denge bulunmaktadır. İskemi ya da travma gibi patolojik durumlarda serbest radikal üretimi artmakta ve antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalmaktadır (51,52).

Antioksidan savunma sistemleri etkilerini 4 şekilde göstermektedir (53).

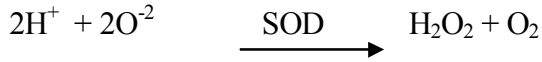
- a. **Toplayıcı Etki:** Serbest oksijen radikallerini daha zayıf bir moleküle çevirme ya da tutma etkisidir.
- b. **Bastırıcı Etki:** Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek inaktif hale getirmekte veya etkisini azaltmaktadır.
- c. **Tamir Edici Etki:** Bu etki ile okside proteinler proteolitik enzimler tarafından, membran lipidleri ise lipazlar, acil transferazlar ve peroksidazlar tarafından ortadan kaldırılmaktadır.
- d. **Zincir kırıcı etki:** Serbest oksijen radikallerini bağlayarak reaksiyon zincirini kırmaktadırlar.

4.8. ENDOJEN ANTIOKSİDANLAR

4.8.1. Enzimatik defans mekanizmaları

Serbest radikal reaksiyonların başlaması için gerekli radikal miktarını azaltmakta böylece bunlara primer antioksidanlar adı verilmektedir.

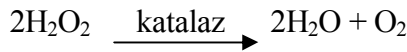
a- Süperoksit Dismutaz: Süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit radikalinin toksik etkilerine karşı koruyucu bir enzimdir. Süperoksit dismutaz aktivitesi oksijen basıncına göre değişiklik göstermektedir. Yüksek oksijen kullanımı olan dokularda aktivitesi daha fazladır. Süperoksit anyonunun hidrojen peroksit'e dönüştürülmesinde katalizör olarak görev almaktadır. Bu reaksiyon spontan dismutasyon reaksiyonundan 10.000 kat daha hızlıdır (53).



Oluşan hidrojen peroksit de toksik bir üründür. Katalaz ve glutatyon peroksidaz tarafından su ve oksijene parçalanmaktadır. Böylece SOD, süperoksit anyonu ve hidrojen peroksitten hidroksil radikali oluşumunu engellemektedir (54).

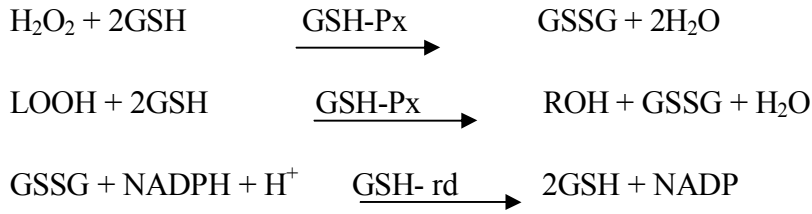
Süperoksit dismutazın %85'i ekstrasellüler sıvı ve sitoplazmada, %15'i ise mitokondride bulunmaktadır. Mitokondrideki SOD'un yüzeyinde mangan, sitoplazmadakinde ise çinko ya da bakır bulunmaktadır. Her iki SOD da aynı reaksiyonu katalizlemektedir (55).

b- Katalaz: İki hidrojen peroksit molekülünden birini elektron alıcısı, diğerini ise elektron vericisi olarak kullanıp suya çevrilmesini sağlamaktadır. Hidroksil radikali gibi toksik metabolitlerin oluşumunu önlemektedir.



Bu reaksiyon H_2O_2 miktarının yüksek olduğu durumlarda gerçekleşmektedir. Peroksidazlar ise hidrojen peroksitin düşük seviyelerde bulunduğu durumlarda bu molekülleri alkol ve suya çevirmektedirler (56).

c- Glutasyon peroksidaz: Glutasyon peroksidaz hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Antioksidan etkisi için glutatyona ihtiyaç duymaktadır. Glutasyon glisin, sistein ve glutamattan oluşan bir tripeptittir. Yükseltgenmesinde glutasyon peroksidaz, indirgenmesinde glutasyon redüktaz enzimi görev almaktadır (57). Glutasyon peroksidazın selenyumlu formu hem H₂O₂'nin hem de lipid peroksitlerinin temizlenmesinde görev almaktadır (58). Glutasyon peroksidaz, hidrojenperoksitleri, iki glutasyon molekülünü glutasyon disülfite oksitleyerek indirgemektedir. Glutasyon redüktaz ise NADPH (nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) yardımı ile glutasyon disülfiti tekrar glutatyona çevirmektedir.



Bu reaksiyonda son elektron vericisi NADPH'dir. Eritrositlerde NADP'ye bağlı NADPH üretiminin tek yolu glukozun heksoz monofosfat şantında deoksidasyonudur. Bu metabolik yoldaki bir enzim eksikliği (glukoz – 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi) NADPH üretimini ve antioksidan koruyucu sistem aktivitesini azaltmaktadır (59).

Mitokondride serbest radikal üretimindeki artış GSH konsantrasyonunda azalmaya yol açmaktadır. Bu azalma GSH-Rd aktivitesi ile NADPH temini arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Bunun yanında GSH-Px'in devamlı oluşan H₂O₂'yi ortadan kaldırma çabası da glutatyonda azalma ile sonuçlanmaktadır. İskemik dokudan GSH sızıntısı ve artmış metabolik kullanımı nedeniyle de, iskemide GSH düzeyinde azalma meydana gelmektedir.

4.8.2. Enzimatik Olmayan Defans Mekanizmaları

Hücrelerde serbest radikallere karşı birçok endojen nonenzimatik antioksidan mekanizmaları bulunmaktadır. Alfa tokoferol (Vitamin E), beta karoten (Vitamin A) ve askorbik asit (Vitamin C) bunlar içinde en çok önem taşıyanlarıdır. Yine transferin ve ferritin, demiri bağlayarak sekonder toksik ürünlerin salınımını engellemektedir (60).

4.9. OKSİDATİF STRES VE EPİLEPSİ

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. Nöbetlerin hücre ölümüne neden olduğu şeklindeki veriler özellikle status epileptikus sonrası aşırı derecede glutamat reseptörlerinin uyarılması sonucu ortaya çıkan hipokampal sklerozdur (61). Hipokampal sklerozun nöbetlere neden olduğunu düşündüren neden ise hasarlı bölgenin çıkartılmasından sonra nöbetlerin durmasıdır (62). Çocukluk çağında komplike febril nöbetler ve status epileptikus sonrasında muhtemel nöronal ölüme bağlı temporal lob nöbetleri ortaya çıkabilmektedir (63). Nöbetler aynı zamanda nörotrofik faktörleri kodlayan genleri aktive etmekte ve uzun dönemde hipereksitabiliteye yol açan yapısal değişikliklere neden olmaktadır (64). Tekrarlayan nöbetler epilepsi oluşumuna yol açacak moleküler olayları tetiklediğinden, nöronal ölüme ve nöbet tekrarına yol açan biyokimyasal anormalliklerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

Oksidatif stres, oksidan hasarın antioksidan defans mekanizmalarının kapasitesini aştığı durumlarda ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stresin birçok akut ve kronik hastalığın patogenezinde 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 anlaşılammıştır (65). Çoklu doymamış yağ asit miktarının fazlalığı, yüksek aerobik enerji döngüsü, yüksek demir miktarı gibi nedenlerden ötürü beyin oksidatif hasara çok açık bir organdır. Aynı zamanda beyinde onarıcı mekanizmalar diğer organlara göre daha azdır. Hüresel süperoksitin ana üretim merkezi olan mitokondrilerde beyinde diğer organlara göre daha fazla bulunmaktadır. Beyinde süperoksit ayrıca katekolaminlerin otooksidasyonu ve sitoplazmik ksantin oksidaz gibi enzimlerin reaksiyonları sonucunda da oluşabilmektedir (66). Ayrıca hücre membranındaki fosfolipaz ve NADPH oksidaz gibi enzimlerin aktivasyonu sonucu süperoksitler oluşabilmektedir (67). Süperoksit oluşumunu takiben hızla bu molekül hidrojen peroksite çevrilmekte ve oksidatif hasarın derecesi artmaktadır. Nöronal hasara yol açan sitotoksik mekanizmalar hücre makromoleküllerine (lipid, şeker, protein ve DNA) direkt saldırı şeklinde olmaktadır.

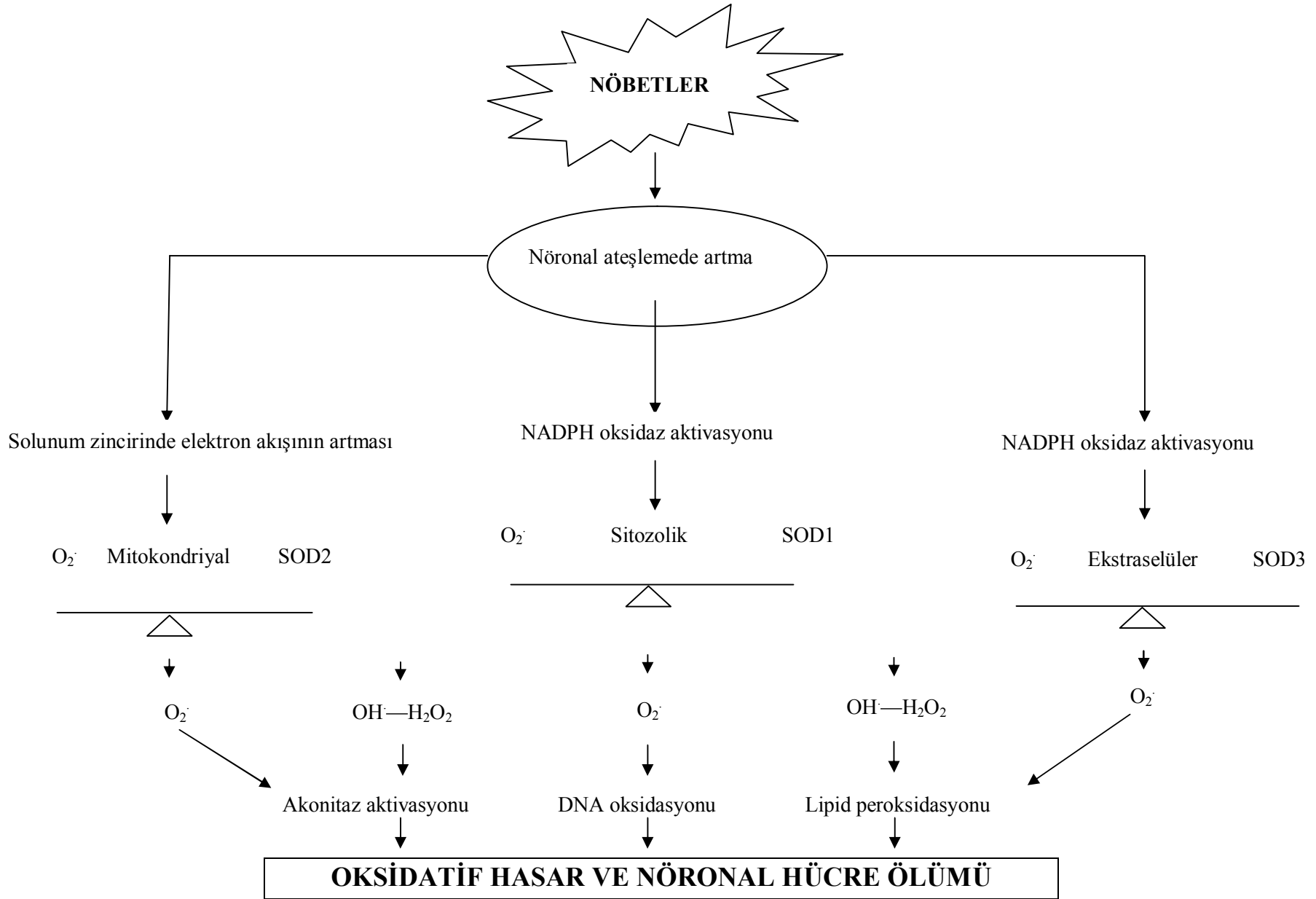
Epileptik nöbetlerin nöronal ölüm etiolojisinde rol aldığını düşündüren kanıtlar deneysel çalışmalardan gelmektedir. Deneysel nöbetler hücrel makromoleküllerin oksidasyonunu artırmakta, süperoksit dismutaz mimetikleri, melatonin ve vitamin C gibi antioksidanlar bu hasarı azaltmaktadır (68). Epileptik nöbetlere bağlı beyin hasarı serbest radikal oluşumunu azalttığı bilinen kalori kısıtlaması ile azalmaktadır (69). Yine epileptik nöbetler eksitator bir aminoasit olan glutamat salınımını arttırmaktadır (70).

Oksidatif hasarın değerlendirilmesinde oksidatif ürünlerin ölçümü bu moleküllerin ortamdan hemen uzaklaştırılması ve belli vücut bölümlerinde yerleşmiş olmaları nedeni zordur. Proteinler, lipidler ve DNA reaktif oksijen ürünlerine en hassas moleküller olduklarından indirekt olarak bunların ölçümü oksidan hasar hakkında bilgi sağlamaktadır. Mitokondriyal ve sitozolik akonitaz enziminin merkezinde bulunan demir-sülfür bağları bu enzimi özellikle süperoksit molekülünün hedefi haline getirmektedir (71). Ortamda fazla miktarda süperoksit radikali bulunduğunda akonitaz enzimi inaktive olmaktadır. Mitokondriyal süperoksit dismutaz bakımından homozigot olarak yoksun farelerde süperoksit radikali hasarına bağlı olarak mitokondriyal akonitaz enzimi aktivitesi çok düşük bulunmuştur (72). Yine başka bir hayvan çalışmasında kainik asit ile oluşturulmuş nöbetlerde hipokampusta yine mitokondriyal akonitaz aktivitesinde azalma saptanmıştır (73). Mitokondriyal akonitaz enziminde en fazla azalmanın olduğu bölgede nöronal ölüm diğer bölgelere göre artmış olarak bulunmuştur (74). Başka bir deneysel çalışmada ise aşırı derecede süperoksit dismutaz üreten farelerde kainik asit ile oluşturulan nöbetler sonucunda mitokondriyal akonitaz enziminde inaktivasyonun ve nöronal ölümün azaldığı saptanmıştır (75). Bütün bu bulgular süperoksit radikalinin nöbetlere bağlı nöronal ölümün patogenezinde yer aldığını düşündürmektedir.

Nöbetler sonrasında lipid peroksidasyonun gerçekleştiğini gösteren veriler tiobarbitürik asit reaktif ürünlerinin ve F₂-isoprostanların ölçümü ile elde edilmektedir (76). F₂-isoprostanlar, yeni tanımlanmış prostoglandin F₂ benzeri ürünler olup, in vivo olarak araşidonik asitin serbest radikaller ve non-siklooksijenazlar ile peroksidasyonu sonucu oluşmaktadır (77). Deneysel olarak oluşturulmuş nöbetlerde hipokampusun CA3 ve dentat girus bölgesinde F₂-isoprostanların artmış olarak bulunması nöbetlere duyarlı bu bölgelerde oksidatif lipid hasarının meydana geldiğini düşündürmektedir (78).

Hücrede meydana gelen DNA hasarı guaninin okside metaboliti olan 8-hidroksi-2-deoksiganin miktarının ölçümü ile saptanmaktadır. Erişkin farelerde kainik asit ile

oluşturulmuş nöbetlerde hipokampusta hücre ölümünün en çok meydana geldiği bölgelerde DNA'daki oksidatif hasarı yansıtan 8-hidroksi-2-deoksiguanin miktarında arttığı gösterilmiştir (79). DNA'daki oksidatif hasarın nükleer DNA'da mı yoksa mitokondriyal DNA'da mı olduğu ayrımı yapılamasa da, süperoksit oluşumunun mitokondride olması ve yine elektron transport zincirinin mitokondride olması nedeni ile hasarın en çok mitokondriyal DNA'da olduğunu düşündürmektedir. Şekil 1'de nöbetlere bağlı oksidatif hasarlanma ve nöronal ölümün fizyopatolojisi gösterilmektedir.



Şekil 1: Nöbetlerin oksidatif hasar ve nöronal hücre ölüm mekanizmaları üzerine olan etkileri

5. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ocak 2007 ve Aralık 2007 arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nöroloji Bilim Dalına tekrarlayan nöbet geçirme yakınması ile başvuran ve idiyopatik epilepsi tanısı alan 24 hasta ile yine aynı bölümde izlenen en az bir yıldır valproik asit tedavisi alan, nöbetleri bu ilaç ile kontrol altında olan ve idiyopatik epilepsi nedeni ile izlemde olan 24 hasta alındı. Kontrol grubuna ise Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Çocuk Polikliniğine rutin kontrol amacı ile başvuran ve altta yatan kronik hastalığı ve mental motor gelişme geriliği olmayan sağlıklı 21 çocuk alındı.

Hastaların epilepsi tiplendirmesi aileden alınan öykü ve elektroensefalografik bulgulara dayanarak Uluslararası Epilepsi ile Savaş Örgütünün 1981 yılında yayınlamış olduğu epilepsi sınıflandırmasına göre yapıldı. Tüm olguların uyku ve uyanık elektroensefalografileri bölümümüzde mevcut olan 12 kanallı Nihon Kohden cihazı ile yapıldı. Uyku elektroensefalografisi öncesi hastalara standart 50 mg/kg dozunda kloralhidrat oral olarak verildi. Yedi yaşın altındaki hastalara gelişimi değerlendirmek için DENVER gelişim testi, yedi yaş üstündeki hastalara ise WISC-R testi uygulandı. Altta yatabilecek santral sinir sistemi patolojilerini dışlamak amacı ile tüm hastalara 1.5 Tesla GE Sigma ile beyin manyetik rezonans incelemesi yapıldı.

Valproik asit tedavisi alan hastaların kilogram başına aldıkları doz hesaplandı ve ilaç alımından bir saat önce alınan venöz kan örneği ile kan ilaç konsantrasyonu belirlendi.

Antioksidan enzim aktivitelerinin (GSH-Px, SOD) ve lipid peroksidasyonun (MDA) belirlenebilmesi için hasta ve kontrol grubundan rutin kan analizleri sırasında 2 cc. heparinli tüplere kan alındı. Enzim aktivitelerinin (GSH-Px, SOD) ve lipid peroksidasyonun (MDA) belirlenebilmesi için aşağıdaki prosedüre göre hemolizatlar hazırlandı.

5.1. Eritrosit Hemolizatlarının Hazırlanması:

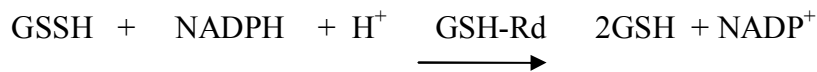
- Kan örnekleri heparinli tüplere alındı.
- Kan örnekleri 1500 g'de 4°C'de santrifüj edilerek plazması ayrıldı.
- Plazması ayrılan eritrositler önce 10 katı kadar buz soğukluğunda %0,9'luk serum fizyolojik çözeltisiyle yıkandı.

- Daha sonra 4 katı kadar buz soğukluğunda distile suyla 4 kez yıkanarak hemolizat elde edildi.
- Hemolizat örnekleri aynı gün çalışılacaksa buz üzerinde, çalışılmayacaksa -70°C 'de dondurularak saklandı.
- Hemolizat örneklerine ait hemoglobin konsantrasyonları STKS_Hemocounter'da ölçülerek saptandı (80).

Eritrosit hemolizatlarında, GSH-Px, SOD ve MDA düzeyleri ELISA yöntemiyle Chemicon, USA kitleri kullanılarak çalışıldı.

5.2. Glutasyon peroksidaz çalışma yöntemi:

Eritrosit hemolizatlarında GSH-Px düzeyleri GSH-Px kiti (Cayman Chemical Company, MI, USA) kullanılarak saptandı (Katolog No: 703102). Yöntem, GSH-Px aktivitesini ölçerken, bu reaksiyona eşleşmiş olan GSH-Rd reaksiyonundan yararlanarak indirekt olarak GSH-Px aktivitesini ölçer. Bu reaksiyon aşağıda gösterildiği gibi işlemektedir:



NADPH'ın NADP'ye oksidasyonu 340 nanometre'de (nm) absorbans azalışı şeklinde kaydedilerek GSH-Px aktivitesi hesaplanır. Absorbans azalışı 5 dk. boyunca izlenerek dakikalık absorbans değişimi düzeyinden sonuç bulunur. Absorbanslar Bio-Tek marka ELISA plate okuyucuda okunmuş, GSH-PX kontrolleri olarak dakikada 0,051 absorbans değişimi gösteren standart kullanılmıştır. Sonuçlar ünite/gram hemoglobin (IU/grHb) cinsinden hesaplanmıştır (81).

5.3. Malondialdehit çalışma yöntemi:

Eritrosit hemolizatlarında MDA düzeyleri MDA kiti (Cayman Chemical Company, MI, USA) kullanılarak saptandı (Katolog No: 10009055). Yöntem tiyobütirik asidin (TBA) 100°C'de asidik koşullarda MDA-TBA denilen pembe renkli kompleks oluşturması esasına dayalı kolorimetrik bir yöntemdir. Bio-Tek marka ELİSA okuyucuda plate kuyucuklarına ait 530 nm'de absorbans düzeyleri okunmuş ve oluşturulan 0, 0.625, 1.250, 2.5, 5, 10, 25 ve 50 mikromolar MDA kontrol çözeltilerine göre standart grafiği çizdirilerek örnek konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Sonuçlar mikromol / gram hemoglobin cinsinden verilmiştir (82).

5.4. Superoksit dismutaz çalışma yöntemi:

Eritrosit hemolizatlarında SOD düzeyleri SOD kiti (Oxis Research. SOD-525, CA, USA) kullanılarak saptandı (Katolog No: 21010). Yöntem, dietilentriaminopentaasetik asit (DTPA) içeren sıvı alkali ortamda, SOD aktivitesine dayalı otooksidasyon hızındaki artışın, 525 nm'de spektrofotometrede ölçülen kinetik esasa dayanmaktadır. 525 nm'de absorbans değişimi, beş dakika boyunca kaydedilmekte ve dakikalık absorbans değişimi hesaplanmaktadır. SOD aktivitesi, SOD varlığında ve yokluğunda otooksidasyon hızlarının oranlarından U/gramHb cinsinden hesaplanmaktadır (83).

5.5. İstatistiksel analiz:

Çalışmadan elde edilen veriler "Statistical Package for Social Sciences for Windows 11.0" adlı standart programa kaydedilerek değerlendirmeleri yapıldı. Ortalamaların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılırken, anlamlı değerlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde ise nonparametrik yöntemlerden Pearson testi kullanıldı. Elde edilen verilerin p<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya toplam 69 olgu alındı. Hastaların 24'ü (%35) tedavi öncesi primer idiyopatik epilepsi, 24'ü (%35) primer idiyopatik epilepsi nedeni ile valproik asit kullanan, 21'i de (%30) kontrol grubunda yer almaktaydı.

Tedavi öncesi epilepsi grubunda ortalama yaş 8.5 ± 3.12 (1–13), valproik asit kullanan ve kontrol grubunda ise sırası ile 9.37 ± 3.47 (2–17), 8.09 ± 4.31 (1–16) olarak saptanırken, gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel fark saptanmadı (tablo 2). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından da istatistiksel fark bulunmadı ($p = 0.77$) (tablo 2).

Tablo 2: Gruplarda yaş ve cinsiyet dağılımı

	Tedavi öncesi grup (n:24)	Valproik asit kullanan grup (n:24)	Kontrol grubu (n:24)	p değeri
Cinsiyet dağılımı	12 erkek (%50) 12 kız (%50)	11 erkek (%45) 13 kız (%55)	13 erkek (%62) 8 kız (%38)	0.77
Yaş (yıl)	8.5 ± 3.12 (1–13)	9.37 ± 3.47 (2–17)	8.09 ± 4.31 (1–16)	0.71

Tedavi öncesi epilepsi grubunun ve epilepsi nedeni ile valproik asit kullanan hastaların beyin manyetik rezonans incelemelerinde yapısal bir santral sinir sistemi anormalliği saptanmazken, yaşa uygun olarak yapılan gelişim testlerinde de bir geriliğe saptanmadı.

Tedavi öncesi epilepsi hastalarının nöbet öyküleri ve elektroensefalografik bulgularına göre sınıflama yapıldığında hastaların 11'i (%45) jeneralize epilepsi, 13'ü (%55) ise parsiyel epilepsi grubunda yer almaktaydı. Jeneralize epilepsi grubunda ise 1 (%9) hastada atonik, 3 (%27) hastada absans, 7 (%64) hastada da tonik nöbet öyküsü mevcuttu. Parsiyel epilepsi grubunda ise hastaların 1'inde (%8) basit parsiyel, 5'inde (%35) kompleks parsiyel, 8'inde de (%57) parsiyel olarak başlayıp sekonder jeneralize olan nöbet öyküsü mevcuttu. Tablo 3'de hastaların nöbet dağılımı görülmektedir.

Tablo 3: Tedavi öncesi idiyopatik epilepsi grubunda nöbet dağılımı

	Parsiyel Epilepsi	Jeneralize Epilepsi
Hasta sayısı	13 (%55)	11 (%45)
Nöbet tipi	1 basit parsiyel (%8)	1 atonik (%9)
	5 kompleks parsiyel (%35)	3 absans (%27)
	8 parsiyel başlangıçlı sekonder jeneralize (%57)	7 tonik (%64)

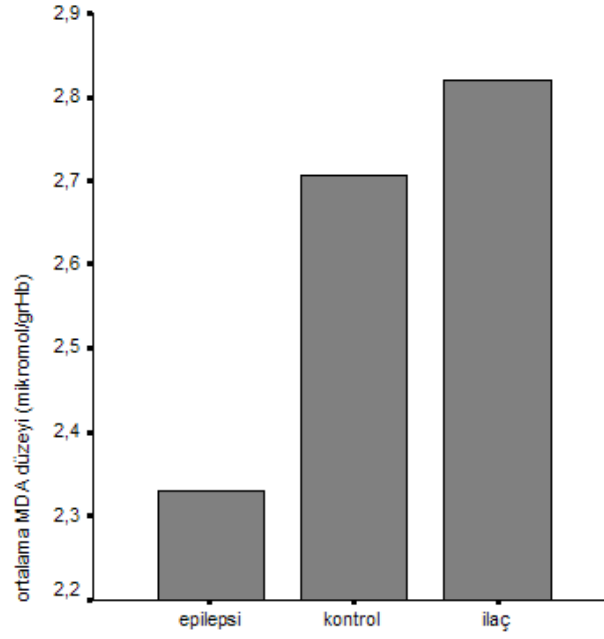
Valproik asit kullanan primer idiyopatik epilepsi grubunda ise 14 (%58) hasta jeneralize, 10 (%42) hasta ise parsiyel epilepsi grubunda yer almaktaydı. Jeneralize epilepsi grubunda ise 1 (%7) hastada myoklonik, 3 (%21) hastada tonik klonik, 4 (%30) hastada absans, 6 (%42) hastada da tonik nöbet öyküsü mevcuttu. Parsiyel epilepsi grubunda ise hastaların 2'sinde (%20) basit parsiyel, 2'sinde (%20) kompleks parsiyel, 6'sında da (%60) parsiyel olarak başlayıp sekonder jeneralize olan nöbet öyküsü mevcuttu.

Primer idiyopatik epilepsi nedeni ile valproik asit kullanan hastalar ortalama 23.25 ± 12.23 (12–48) aydır ilaç kullanırken, kan ilaç düzeyleri ortalama 64.64 ± 18.29 (50–106) ug/ml olarak ölçüldü (tablo 4).

Tablo 4: Valproik asit tedavisi alan hastalarda ilaç kullanım süresi ve ortalama ilaç kan düzeyi

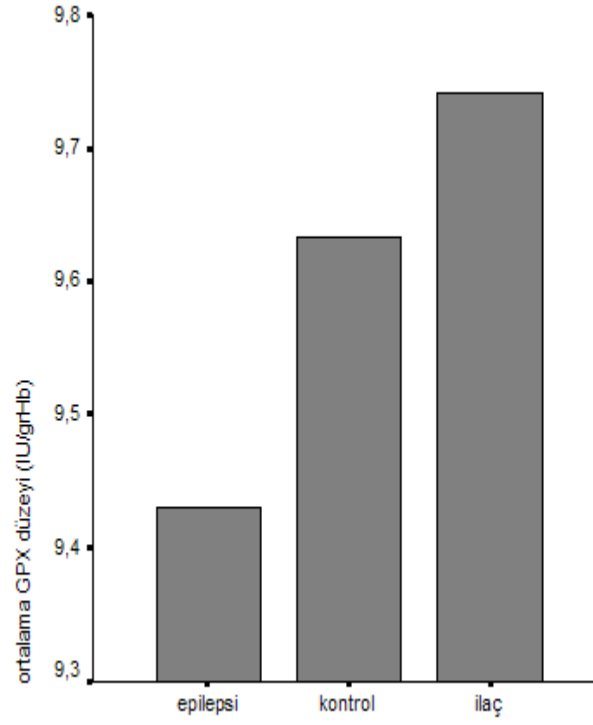
Valproik asit tedavisi alan epilepsi grubu (n:24)	
İlaç kullanma süresi (ay)	23.25 ± 12.23 (12–48)
Kan ilaç düzeyi (ug/ml)	64.64 ± 18.29 (50–106)

Tedavi öncesi primer idiyopatik epilepsi grubunda ortalama MDA düzeyleri 2.33 ± 0.46 (1.65–3.52) mikromol/grHb, valproik asit tedavisi alan grupta 2.82 ± 0.78 (1.79–4.57) mikromol/grHb, kontrol grubunda ise 2.70 ± 0.55 (2.01–4.03) mikromol/grHb olarak bulundu (şekil 2).



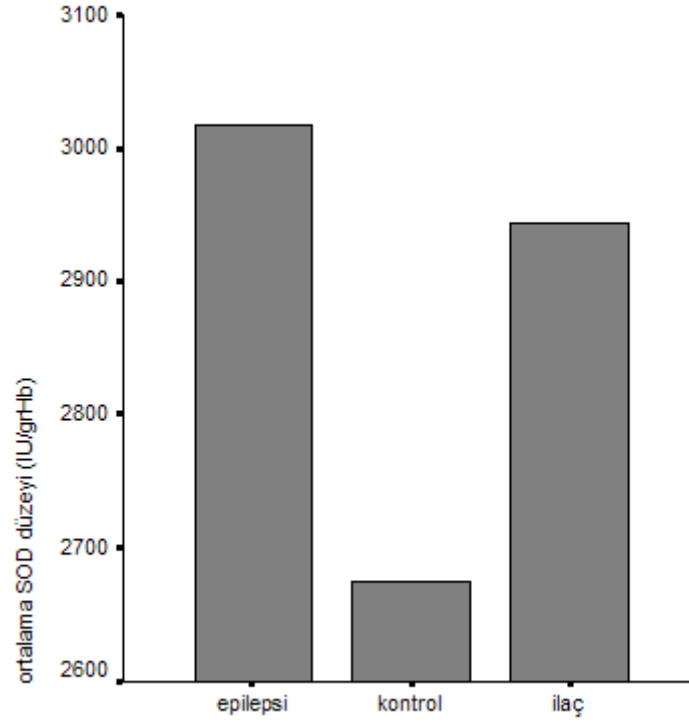
Şekil 2: Grupların ortalama MDA düzeyleri

Tedavi öncesi primer idiyopatik epilepsi grubunda ortalama GPX düzeyleri 9.43 ± 1.73 (5.80–13.19) IU/grHb, valproik asit tedavisi alan grupta 9.74 ± 1.53 (6.84-13.05) IU/grHb, kontrol grubunda ise 9.63 ± 2.10 (7.45-16.96) IU/grHb olarak bulundu (şekil 3).



Şekil 3: Grupların ortalama GPX düzeyleri

Tedavi öncesi primer idiyopatik epilepsi grubunda ortalama SOD düzeyleri 3018.13 ± 901.04 (1472.22–5300) IU/grHb, valproik asit tedavisi alan grupta 2944.08 ± 1073.18 (1357.14-6041.66) IU/grHb, kontrol grubunda ise 2675.02 ± 794.79 (1892.85-5166.66) IU/grHb olarak bulundu (şekil 4).



Şekil 4: Grupların ortalama SOD düzeyleri

Gruplar arasında MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunurken, GPX ve SOD düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (tablo 5).

Tablo 5: Gruplar arasında ortalama MDA, SOD ve GPX düzeylerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi grup (n:24)	Valproik asit kullanan grup (n:24)	Kontrol grubu (n:21)	p değeri
MDA (mikromol/gr Hb)	2.33±0.46 (1.65–3.52)	2.82±0.78 (1.79–4.57)	2.70±0.55 (2.01–4.03)	0.018
SOD (IU/grHb)	3018.13±901.04 (1472.22–5300)	2944.08±1073.18 (1357.14–6041.66)	2675.02±794.79 (1892.85–5166.66)	0.333
GPX (IU/grHb)	9.43±1.73 (5.80–13.19)	9.74±1.53 (6.84–13.05)	9.63±2.10 (7.45–16.96)	0.851

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

P<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında tedavi öncesi epilepsi grubu ile valproik asit kullanan ve kontrol grubu arasında MDA düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanırken, kontrol grubu ve valproik asit grubu arasında bu farkın olmadığı gözlemlendi. GPX ve SOD değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel fark izlenmedi (tablo 6, 7, 8).

Tablo 6: Tedavi öncesi ve kontrol grubunun MDA, SOD ve GPX değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi grup (n:24)	Kontrol grubu (n:21)	p değeri
MDA (mikromol/grHb)	2.33±0.46 (1.65–3.52)	2.70±0.55 (2.01–4.03)	0.01
SOD (IU/grHb)	3018.13±901.04 (1472.22–5300)	2675.02±794.79 (1892.85–5166.66)	0.116
GPX (IU/grHb)	9.43±1.73 (5.80–13.19)	9.63±2.10 (7.45–16.96)	0.829

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

P<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 7: Tedavi öncesi ve valproik asit kullanan grubunun MDA, SOD ve GPX değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi grubu (n:24)	Valproik asit kullanan grup (n:24)	p değeri
MDA (mikromol/grHb)	2.33±0.46 (1.65–3.52)	2.82±0.78 (1.79–4.57)	0.023
SOD (IU/grHb)	3018.13±901.04 (1472.22–5300)	2944.08±1073.18 (1357.14–6041.66)	0.688
GPX (IU/grHb)	9.43±1.73 (5.80–13.19)	9.74±1.53 (6.84–13.05)	0.877

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

P<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 8: Kontrol ve valproik asit kullanan grubunun MDA, SOD ve GPX değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n:21)	Valproik asit kullanan grup (n:24)	p değeri
MDA (mikromol/grHb)	2.70±0.55 (2.01–4.03)	2.82±0.78 (1.79–4.57)	0.724
SOD (IU/grHb)	2675.02±794.79 (1892.85–5166.66)	2944.08±1073.18 (1357.14–6041.66)	0.387
GPX (IU/grHb)	9.63±2.10 (7.45–16.96)	9.74±1.53 (6.84–13.05)	0.502

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

P<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Yeni primer idiyopatik epilepsi tanısı alan tedavi öncesi grup kendi arasında nöbet tipine göre gruplandığında jeneralize epilepsi ve parsiyel epilepsi grubu arasında MDA, SOD ve GPX değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (tablo 9).

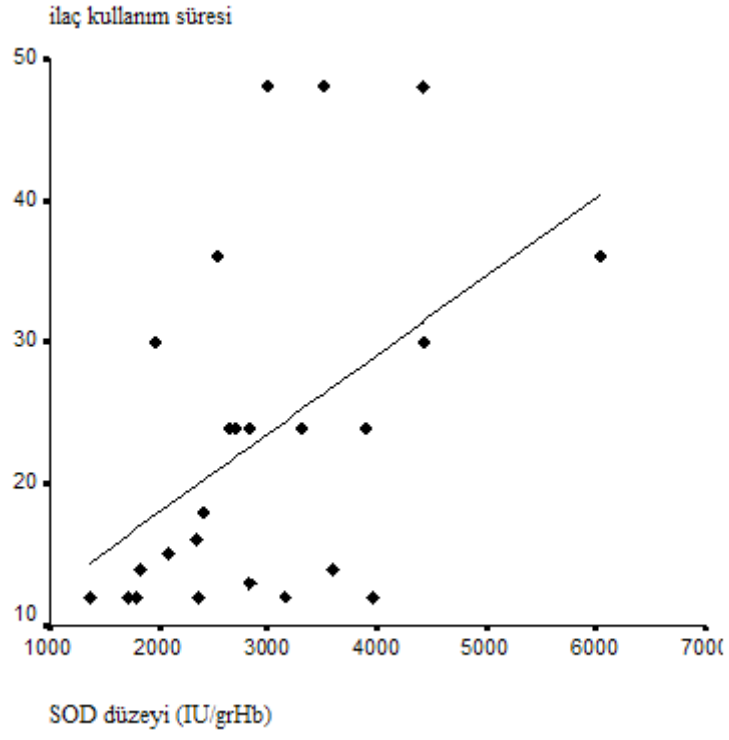
Tablo 9: Tedavi öncesi primer idiyopatik epilepsi grubunda nöbet tipine göre MDA, SOD ve GPX düzeylerinin karşılaştırılması

	Jeneralize epilepsi (n:11)	Parsiyel epilepsi (n:13)	p değeri
MDA (mikromol/grHb)	2.22±0.41 (1.65–3.16)	2.43±0.49 (1.87–3.52)	0.316
SOD (IU/grHb)	3066.87±880.87 (1472.22–4178.57)	2976.90±951.56 (1791.66–5300)	0.733
GPX (IU/grHb)	9.03±1.10 (7.15–11.08)	9.76±2.12 (5.80–13.19)	0.252

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Valproik asit tedavisi alan epilepsi grubunda ilaç düzeyi ile MDA, SOD ve GPX değerleri arasında bir ilişki saptanmadı (sırası ile $r=0.013$; $p=0.961$, $r=0.305$; $p=0.205$, $r=0.253$; $p=0.297$).

Valproik asit tedavisi alan epilepsi grubunda ilaç kullanım süresi ile MDA ve GPX değerleri arasında bir korelasyon yokken (sırası ile $r=0.366$; $p=0.112$, $r=-0.092$; $p=0.669$), ilaç kullanım süresi ile SOD düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı (**$r=0.481$** ; **$p=0.017$**) (şekil 5).



Şekil 5: Valproik asit kullanım süresi ile SOD düzeyleri arasındaki ilişki

7. TARTIŞMA

Serbest oksijen radikalleri canlı dokularda birçok normal biyokimyasal süreç boyunca ortaya çıkmaktadır. Bu süreç boyunca ortaya çıkan ürünler hücrelerin yaşamaya devam etmesi için gerekli enzimatik basamakları engellemekte ve hücre ölümüne neden olmaktadır. Beyin dokusu oksidatif metabolizmanın fazla olması ve myelin kılıflarının yüksek miktarda lipid içermesi nedeni ile serbest radikal hasarına açıktır. Nöronal membranların serbest oksijen radikallerine aşırı derecede maruz kalması veya koruyucu mekanizmaların yetersiz kalması sonucunda doku hasarına neden olan lipid peroksidasyonu ortaya çıkmaktadır. Oksidatif hasar aralarında nörolojik hastalıklarında bulunduğu birçok akut ve kronik hastalığın patogenezinde yer almaktadır. Çeşitli çalışmalarda epileptojenik odakta lipid peroksidasyonun arttığı ve antioksidatif enzimlerin miktarının azaldığı gösterilmiştir (84). Aynı zamanda artmış lipid peroksidasyonu ve azalmış antioksidatif enzimler nöbetlerin tekrarlama olasılığını da arttırmaktadır.

Serbest radikal hasarı aynı zamanda post-travmatik epilepsi patogenezinde de önemli rol almaktadır (85). Geçirilmiş nöbetler sonrası lipid peroksidasyonu ve antioksidan sistemdeki değişiklikleri inceleyen çalışmaların çoğu deneysel hayvan çalışmalarıdır. Kainat ile indüklenmiş nöbetler sonrasında beynin nöbete duyarlı olan hipokampusun CA3 bölgesinde lipid peroksidasyonun bir göstergesi olan prostoglandin $-F_{2\alpha}$ miktarının arttığı gösterilmiştir (78). Yine nöbetler sonrası ortaya çıkan reaktif oksijen ürünlerinin glutamaterjik eksitoksisitede rol oynadığı düşünülmektedir (86). Lipid peroksidasyonu aynı zamanda pilokarpin ve kainik asit ile oluşturulmuş status epileptikusun patofizyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Yapılan bir çalışmada kainik asit ve pilokarpin sonrası hipokampusta lipid peroksidasyonun göstergesi olan tioabarbitürik asit ürünlerinin status sonrası 12. saate kadar artmaya devam ettiği gösterilmiştir (86). Yapılan başka bir hayvan çalışmasında ise pilokarpin ile tetiklenmiş status epileptikus sonrası 24. saatte kontrol grubuna göre lipid peroksidasyonun %77, nitrit konsantrasyonunun ise %55 civarında arttığı gösterilmiştir (87). Yine aynı çalışmada GSH konsantrasyonunun kontrol grubuna göre %55 oranında azaldığı, katalaz aktivitesinin ise %88 oranında arttığı, SOD miktarında ise bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (87). İnsan çalışmalarında ise hipokampal enzim miktarlarının değerlendirilmesi mümkün olmadığından lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeyleri serumda veya eritrositlerde değerlendirilmektedir. Yine epileptik hastalarda yapılan çalışmaların birçoğunda çeşitli anti-epileptik ilaçların lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim sistemleri üzerine olan

etkileri incelenmiştir. Tedavi öncesi bu parametrelerin değerlendirildiği çalışma sayısı kısıtlıdır. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada 27 tane yeni epilepsi tanısı almış hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası eritrositlerinde lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeyleri 25 tane sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış ve tedavi öncesi hastalarda kontrol grubuna göre lipid peroksidasyonu artmış olarak bulunurken, eritrosit glutatyon, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz enzim düzeylerinde bir değişiklik saptanmamıştır (88). Yapmış olduğumuz çalışmada ise henüz tedavi başlanmamış primer idiyopatik epilepsi tanısı alan hastalarda eritrosit lipid peroksidasyonu kontrol grubu ve valproik asit tedavisi alan hastalara göre istatistiksel olarak daha düşük olarak saptanmıştır. Bu bulgu antioksidan sistemlerin ve mitokondriyal koruyucu sistemlerin hastalığın başlangıcında aktivitelerinin artması ile açıklanabilir. Bununla uyumlu olarak her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da SOD enziminin aktivitesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda hayvan deneylerinde pilokarpin ile indüklenmiş nöbet sonrası interiktal dönemde lipid peroksidasyon ürünleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanırken, kainat ile indüklenmiş nöbetler sonrasında interiktal dönemde iktal döneme göre normal seviyelerine düştüğü gösterilmiştir (86). Bu çalışmada interiktal dönemde lipid peroksidasyonun azalması hipokampustaki muhtemel nöronal kayıp ve yine aynı bölgedeki hipometabolizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda lipid peroksidasyonu eritrositlerde çalışıldığından bu bulgular ile azalmış lipid peroksidasyonunu açıklamak zor olabilmektedir. Nöbet sonrası dönemde hipokampusta sinaptozomal endonükleotidazların aktivitesi artmaktadır. Bu enzimler sinaptik aralığı regüle eden adenosin miktarını arttırmaktadır (89). Adenozinde inhibitör düzenleme ile epileptik deşarjları baskılamakta aynı zamanda serbest radikal hasarını inhibe etmektedir. Aynı zamanda interiktal dönemde reaktif oksijen ürünlerinin katabolizmasını sağlayan enzimlerin aktivitesi ve sentezi artış göstermektedir. Bununla uyumlu olarak hastalarımızda tedavi öncesi SOD aktivitesi kontrol grubu ve ilaç alan gruba göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Her ne kadar Adnan Yüksel ve ark. yaptığı çalışmada eritrosit lipid peroksidasyonu yeni tanı alınan hastalarda yüksek bulursa da kanların iktal dönemde mi yoksa interiktal dönemde mi alındığı çalışmada belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda eritrosit lipid peroksidasyonu interiktal dönemde değerlendirmiştir. Adnan Yüksel ve ark. yaptığı çalışmada yine tedavi öncesi SOD ve GPX aktivitelerinde kontrol grubuna göre bir değişiklik bulunmazken, yapmış olduğumuz çalışmada SOD aktivitesi istatistiksel olarak olmasa da kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Yine ülkemizden yapılmış bir çalışmada beyinde yapısal anormallik olan epileptik hastalarda yapısal anormallik olmayanlara göre eritrosit lipid peroksidasyonu daha yüksek olarak bulunmuştur (90). Adnan Yüksel ve ark.

yapmış olduğu çalışmada ise epilepsi hastalarının beyin görüntülemelerinde lezyon olup olmadığı belirtilmemiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise hastaların hepsine 1.5 Tesla GE Signa ile beyin manyetik rezonans incelemesi yapılmış ve yapısal lezyon saptanmayanlar çalışmaya alınmıştır.

Valproik asit çocukluk çağında jeneralize ve parsiyel nöbetlerin tedavisinde sıkça kullanılan bir ilaçtır. Valproik asitin epilepsili hastalarda lipid peroksidasyon ve antioksidan sistem üzerine etkilerini inceleyen çeşitli çalışmalar bulunsa da sonuçlar birbiriyle örtüşmemektedir. Yapılan bir çalışmada ortalama 15 aydır valproik asit kullanan hastalarda kontrol grubuna göre eritrosit lipid peroksidasyonu ve SOD aktivitesinde bir değişiklik saptanmazken, GPX düzeylerinde kontrol grubuna göre düşme bulunmuştur (91). Buna karşın diğer bazı çalışmalarda ise GPX aktivitesinin ilaç kullanımı ile arttığı gösterilmiştir (92,93). Yeni epilepsi tanısı alan ve valproik asit tedavisi başlanan hastaların prospektif olarak takip edildiği bir çalışmada lipid peroksidasyonun tedavi öncesi değerlere göre arttığı, GPX aktivitesinin tedavi öncesi değerlere göre azaldığı, SOD aktivitesinin ise tedavinin ilk yılında arttığı, ikinci yılın sonunda ise tedavi öncesi değerlere geldiği gösterilmiştir (88). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada valproik asit tedavisi alan epileptik çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte eritrositlerde lipid peroksidasyonun arttığı, SOD ve GPX aktivitelerinin ise düştüğü gösterilmiştir (94). Çalışmamızda ise valproik asit tedavisi alan hastalarda yeni epilepsi tanısı alan hastalara göre lipid peroksidasyonunun arttığı gösterilmiş olsa da sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lipid peroksidasyonunda bir fark saptanmamıştır. Yani valproik asit zamanla lipid peroksidasyonunu arttırsa da bu kabul edilebilir sınırlar içinde olmaktadır. Yine valproik asit tedavisi alan hastalarda GPX düzeylerinde kontrol ve tedavi öncesi gruba göre bir fark saptanmamış olsa da SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olmasa da daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yine ilaç düzeyi ile antioksidan enzim düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmazken, ilaç kullanım süresi ile SOD aktivitesi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. SOD aktivitesinde kontrol grubuna göre yükseklik ve ilaç kullanım süresi ile SOD aktivitesinde artış valproik asit tedavisi boyunca aerobik hücrelerde oksijen radikallerinin oluştuğunu ve hücreye toksik etkinin engellenmesi ve süperoksit anyonlarının uzaklaştırılması için bu enzim sisteminin aktive olduğunu düşündürmektedir. Farklı çalışmalarda değişik sonuçların elde edilmesi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilmektedir. Çalışmaların birçoğuna semptomatik epilepsisi olan hastalarda dâhil edilmiştir. Semptomatik epilepsisi olan hastalarda antiepileptik ilaçların dışında birçok neden lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim sistemlerinde değişikliğe

neden olabilmektedir (90). Aynı zamanda bu çalışmalarda antiepileptik tedavi ile nöbetlerin kontrol altında olup olmadığı tam olarak belirtilmemiştir. Çalışmamızda ise tüm hastaların nöbetleri kullanılan valproik asit tedavisi ile kontrol altındaydı ve yapılan beyin manyetik rezonans incelemelerinde yapısal bir anormallik saptanmamıştı. Bu nedenler ötürü elde ettiğimiz sonuçların direkt olarak ilaç etkisini yansıttığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak primer idiyopatik epilepsili hastalarda oksidan-antioksidan denge bozulmakta ve vücut kurtarıcı sistemlerini devreye sokarak lipid peroksidasyonunu azaltmaya çalışmaktadır. Çocukluk çağında en sık kullanılan antiepileptik ilaçlardan biri olan valproik asit bu dengeyi modifiye edebilmekte ve lipid peroksidasyonunu tedavi öncesi değerlere göre artırmaktadır. Valproik asit tedavisinin neden olduğu bu artış sağlıklı çocuklarda elde edilen değerlere eşit olduğundan bu ilacın patolojik düzeylerde lipid peroksidayonuna neden olmadığı sonucu çıkarılabilir. Primer idiyopatik epilepsili hastalarda ve bu nedenle valproik asit tedavisi alan hastalarda bu biyokimyasal reaksiyonların daha iyi anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

8. SONUCLAR

- Yeni tanı almış primer idiyopatik epilepsili hastalarda eritrosit lipid peroksidasyonu kontrol ve valproik asit kullanan gruba göre daha düşük saptanmıştır.
- Yeni tanı almış primer idiyopatik epilepsili hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da SOD kativitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- Yeni epilepsi tanısı almış, epilepsi nedeni ile valproik asit kullanan ve kontrol grubundaki hastaların eritrosit GPX aktiviteleri arasında fark saptanmamıştır.
- Epilepsinin jeneralize veya parsiyel olması MDA, GPX ve SOD aktivitelerini etkilememektedir.
- Valproik asit tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi gruba göre lipid peroksidasyonu artmaktadır.
- Valproik asit tedavisi alan hastalar ile kontrol grubu arasında lipid peroksidasyonu açısından fark olmaması bunun kabul edilebilir sınırlar içinde olduğunu düşündürmektedir.
- Valproik asit tedavisi alan hastalarda ortalama ilaç düzeyi ile MDA, SOD ve GPX düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.
- Valproik asit tedavisinin süresi ile SOD düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır.

9. KAYNAKLAR

1. Haslam RHA. The nervous system. In: textbook of Pediatrics (16th ed). Eds: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. WB Saunders, Philadelphia 2000, pp: 1793–1866.
2. Nordli DR, Pedley TA, Moshe SL. Seizure Disorders In Children. In: Encyclopaedia of Pediatric neurology Theory and practice (2nd ed). Eds: Panteliadis CP, Darras BT. Giahoudi-Giapouli o.e. Thessaloniki 1999, pp: 403–439.
3. Engel J JR. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796–803
4. Forsgren L. Incidence and prevalence. In: Wallace SJ, Farrell K, eds. *Epilepsy in children*, 2nd edn. London: Arnold, 2004: 21–25.
5. Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M, Bozluoçay, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia* 1999; 40: 637–642.
6. Serdaroğlu A, Gücüyener K. Türkiye’de epilepsi prevalansı: o-Codec çalışması. Hacettepe Üniversitesi XIV. Çocuk Nörolojisi Sürekli eğitim Semineri Epilepsi Genetiği 20-21 Haziran 1997.
7. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996; 98: 216–225.
8. Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, et al. Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1985; 35: 1657–1660.
9. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990; 85: 1076–1085
10. Sillanpää M. Long-term outcome of epilepsy. *Epileptic Disord* 2000; 2: 79–88.
11. Schmidt D, Gram L. A practical guide to when (and how) to withdraw antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Drugs* 1996; 52: 870–874.

12. Baruzzi A, Procaccianti G, Tinuper P, et al. Antiepileptic drug withdrawal in childhood epilepsies: preliminary results of a prospective study. In: Faienza C, Prati GL, eds. Diagnostic and therapeutic problems in pediatric epileptology. Amsterdam: Elsevier Science, 1988: 117–123.
13. Sander JWAS. Some aspects of prognosis of the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993; 34: 1007–1016.
14. Aicardi J, Bax M, Gillberg C, Ogier H. Diseases of the Nervous System in Childhood, Mac Keith Press, London, 1998, pp: 638–663.
15. Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel β 1 subunit gene *SCN1B*. *Nat Genet* 1998; 19: 366–370.
16. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of the epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42 (suppl 5): 16–23.
17. Italian League Against Epilepsy Genetic Collaborative Group. Concordance of clinical forms of epilepsy in families with several affected members. *Epilepsia* 1993; 34: 819–826.
18. Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE et al. The risks of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology* 1982; 32: 174–179.
19. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, et al. Mutations in *CLCN2* encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet* 2003; 33: 527–532.
20. Winawer MR, Ottman R, Hauser, et al. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. *Neurology* 2000; 54: 2173–2176.
21. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, et al. Mutations in *LGI1* cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002; 30: 335–341.
22. Singh R, Gardner RJ, Crossland KM, et al. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia* 2002; 43: 127–140.

23. Guerrini R, Gobbi G, Genton P, et al. Chromosomal abnormalities. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy*, Vol.3. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 2533–2546.
24. Kuzniecky R, Murro A, King D, et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology* 1993; 43: 681–687.
25. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 64–80.
26. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. On the incidence of fits and mental retardation in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1991; 28: 395–397.
27. Chiron C, Dumas C, Jambaque I, et al. Randomised trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26: 389–395.
28. Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 659–663.
29. Delgado MR, Riela AR, Mills J, et al. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. *Pediatrics* 1996; 97: 192–197.
30. Margerison J, Corsellis JAN. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy with particular reference to the temporal lobes. *Brain* 1966; 89: 499–530.
31. de Lanerolle NC, Brines M, Williamson A, et al. Neurotransmitters and their receptors in human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1992; 7: 235–250.
32. Mohamed A, Wyllie E, Ruggieri P, et al. Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. *Neurology* 2001; 56: 1643–1649.
33. Ribeiro Pinto AL, de Bittencourt PRM. Infection and postinfective causes of epilepsy. In: Wallace SJ, Farrell K, eds. *Epilepsy in children*, 2nd edn. London: Arnold, 2004: 76–80.

34. Farrell K. Epilepsy following acute brain injury. In: Wallace SJ, Farrell K, eds. *Epilepsy in children*, 2nd edn. London: Arnold, 2004: 62–64.
35. Appleton RE, Demellweek C. Post-traumatic epilepsy in children requiring inpatient rehabilitation following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 669–672.
36. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42: 515–524.
37. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, et al. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1980; 30: 683–689.
38. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. *Epilepsy in children*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
39. DiMario FJ Jr, Emery ES. The natural history of night terrors. *Clin Pediatr* 1987; 26: 505–511.
40. Kehrer JP, Smith CV. Free radicals in biology: Sources Reactivities and Roles in the Etiology of Human Diseases. *Natural Antioxidants in Human and Disease*. 1994, pp 25–62
41. Southorn PA. Free radicals in medicine. Chemical nature and biological reaction. *Mayo Clin. Proc.* 1998; 63: 381–389
42. Nakazawa H. Pathological aspects of active oxygen/free radicals. *Japan J. Physiol.* 1996; 46: 15–32
43. Yagi K. Lipid peroxides and human diseases. *Chem Phys Lipids* 1987; 45: 337–351
44. Gutteride JMC, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990; 15: 129–135
45. Henderson LM, Chappell, Jones TG. Internal pH changes associated with the activity of NADPH oxidase of human neutrophils. *Biochem J* 1988; 251: 563–567
46. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994; 81: 637–647

47. Marubayashi S, Dohi K, Ochi K et al. Role of free radicals in ischemic rat liver cell injury: Prevention of damage by alpha-tocopherol administration. *Surgery* 1986; 99: 184–191
48. Dormandy TL. In praise of peroxidation. *The Lancet* 1988; 12: 1126–1128
49. Kunitomo F, Morita T, Ogawa R, et al. Inhibition of lipid peroxidation improves survival rate of endotoxemic rats. *Circ Shock* 1987; 21: 15–22
50. Van Bebber IPT, Boekholz WKF, Goris RJA et al. Neutrophil function and lipid peroxidation in a rat model of multiple organ failure. *J Surg Res* 1989; 47: 471–475
51. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction of free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 479–480
52. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *Lancet* 1984; 23: 1396–1397
53. Marzatico M, Cafe C. Oxygen radicals and other toxic metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. *Funct Neurol* 1993; 8: 51–66
54. Cabellos PI, Trivier JM, Nicole A. Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1992; 38: 66–70
55. Erden M. Serbest Radikaller. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1992; 12: 201–207
56. Wheeler CR, Salzman JA, Elsayed NM et al. Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity. *Anal Biochem.* 1990 Feb 1;184(2):193–199
57. Kraus RJ, Ganther E. Reaction of cyanide with glutathione peroxidase. *Biochem and Biophys Res Com* 1980; 96: 1116–1122
58. Klebanof SJ: Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. *Ann Int Med* 1980; 93: 480–489
59. Kılınç K. Oksijen radikalleri: Üretilmeleri, fonksiyonları ve toksik etkileri. *Biyokimya Dergisi* 1985; 2: 59–89.

60. Best A, Haenen G. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am J Med* 1991; 91: 25–135.
61. Olney, J.W. “Inciting excitotoxic cytocide among central neurons”, In: Schwarcz, R. and Ben-Ari, Y. eds, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Plenum Press, New York, 1986, pp. 632–645.
62. Bruton, C.J. *The Neuropathology of Temporal Lobe Epilepsy*. Oxford University Press, New York, 1988.
63. Sagar, H.J. and Oxbury, J.M. Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann. Neurol.* 1987; 22: 334–340.
64. Gall, C.M. Seizure-induced changes in neurotrophin expression: implications for epilepsy. *Exp. Neurol.* 1993; 124: 150–166.
65. Beal, M.F. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Biochim. Biophys. Acta* 1998;1366: 211–223.
66. Fridovich, I. Quantitative aspects of the production of superoxide anion radical by milk xanthine oxidase”, *J. Biol. Chem.* 1970;245: 4053–4057.
67. Rosen, G.M. and Freeman, B.A. Detection of superoxide generated by endothelial cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1984; 81: 7269–7273.
68. Rong, Y., Doctrow, S.R., Tocco, G. and Baudry, M. Euk-134, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, prevents oxidative stress and attenuates kainate-induced neuropathology. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1999;96: 9897–9902.
69. Bruce-Keller, A.J., Umberger, G., McFall, R. and Mattson, M.P. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults”, *Ann. Neurol.* 1999: 45; 8–15.
70. Bindokas, V.P., Jordan, J., Lee, C.C. and Miller, R.J. Superoxide production in rat hippocampal neurons: selective imaging with hydroethidine”, *J. Neurosci.: Official J. Soc. Neurosci.* 1996;16: 1324–1336.

71. Gardner, P.R., Raineri, I., Epstein, L.B. and White, C.W. Superoxide radical and iron modulate aconitase activity in mammalian cell. *J. Biol. Chem.* 1995;270: 13399–13405.
72. Melov, S., Coskun, P., Patel, M., Tuinstra, R., Cottrell, B., Jun, B., Huang, T., Dizdaroglu, M., Epstein, C.J., Miziorko, H., Goodman, S. and Wallace, D.C. Mitochondrial disease in superoxide dismutase 2 mutant mice”, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1999; 96: 845–851.
73. Melov, S., Doctrow, S.R., Schneider, J.A., Haberson, J., Patel, M., Coskun, P.E., Huffman, K., Wallace, D.C. and Malfroy, B. Lifespan extension and rescue of spongiform encephalopathy in superoxide dismutase 2 nullizygous mice treated with superoxide dismutase-catalase mimetics”, *J. Neurosci.: Official J. Soc. Neurosci.* 2001; 21: 8348–8353.
74. Liang, L.P., Ho, Y.S. and Patel, M. Mitochondrial superoxide production in kainate-induced hippocampal damage”, *Neuroscience* 2000; 101: 563–570.
75. Patel, M., Liang, L.P. and Roberts, L.J. Enhanced hippocampal F2-isoprostane formation following kainate-induced seizures”, *J. Neurochem.* 2001; 79: 1065–1070.
76. Bruce, A.J. and Baudry, M. Oxygen free radicals in rat limbic structures after kainate-induced seizures. *Free Radic. Biol. Med.* 1995; 18: 993–1002.
77. Morrow, J.D., Hill, K.E., Burk, R.F., Nammour, T.M., Badr, K.F. and Roberts, L.J. A Series of prostaglandin F2-like compound are produced in vivo in humans by a noncyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1990; 87: 9383–9387.
78. Lan, J., Henshall, D.C., Simon, R.P. and Chen, J. Formation of base modification 8-hydroxyl-20-deoxyguanosine and DNA fragmentation following seizures induced by systemic kainic acid in the rat. *J. Neurochem.* 2000; 74: 302–309.
79. Shigenaga, M.K., Park, J.W., Cundy, K.C., Gimeno, C.J. and Ames, B.N. In vivo DNA damage: measurement of 8-hydroxy-20deoxyguanosine in DNA and urine by highperformance liquid chromatography with electrochemical detection”, *Meth. Enzymol.* 1990; 186: 521–530.

- 80.** Paglia DE, Valantine WN, Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158–169
- 81.** Ceballos-Picot, I., Trivier, J., Nicole, A., et al. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1992; 38: 66–70.
- 82.** Yagi, K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. *Methods in Molecular Biology* 1998; 108: 101–106
- 83.** Serra V, Zglinicki T, Lorenz M, Saretzki G. Extracellular superoxide dismutase is a major antioxidant in human fibroblast and slows telomere shortening. *J. Biol. Chem* 2003; 278: 6824–6830.
- 84.** Singh R, Pathak DN. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl₃ induced epileptogenic foci in the rat brain. *Epilepsia* 1990; 31: 15–26.
- 85.** Choi BH: Oxygen, antioxidants and brain dysfunction. *Yonsei Med J* 1993; 34: 1–10.
- 86.** Dal-Pizzol F, Klamt F, Vianna MMR, et al. Lipid peroxidation in hippocampus early and late after status epilepticus induced by pilocarpine or kainic acid in Wistar rats. *Neuroscience Letters* 2000; 291: 179–182.
- 87.** Freitas MR, Vasconcelos SMM, Souza FCF, Viana GSB, Fonteles MMF. Oxidative stress in the hippocampus after pilocarpine-induced status epilepticus in Wistar rats. *FEBS Journal* 2005; 272: 1307–1312.
- 88.** Yüksel A, Cengiz M, Seven M, Ulutin T. Changes in the antioxidant system in epileptic children receiving antiepileptic drugs: two year prospective studies. *J Child Neurol* 2001; 16: 603–606.
- 89.** Bonan, C.D., Walz, R., Pereira, et al. Changes in synaptosomal ectonucleotidase activities after status epilepticus induced by pilocarpine and kainic acid. *Epilepsy Res.* 2000; 39: 229–238.
- 90.** Türkdoğan D, Toplan S, Karakoç Y. Lipid peroxidation and antioxidative enzyme activities in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17: 673–676.

91. Cengiz M, Yüksel A, Seven M. The effects of carbamazepine and valproic acid on the erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children. *Pharma Res.* 2000; 41: 423–425.
92. Kürekci AE, Alpay F, Tanındı S, et al. Plasma trace elements, plasma glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1995; 36: 600–604.
93. Cengiz M, Yüksel A, Elçioğlu N, Ulutin T, Cenani A. Antiepileptik ilaç kullanımının glutatyon, glutatyon peroksidaz, SOD ve lipid peroksidasyonuna etkisi. 5. Tıbbi Biyoloji Kongresi. *Bildiri Özetleri* 1998; 99.
94. Sobaniec W, Solowiej E, Kulak W, et al. Evaluation of the influence of antiepileptic therapy on the antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in erythrocytes of children with epilepsy. *J Child Neurol* 2006; 21: 558–562.