



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**EPİLEPSİ HASTALARINDA ESER ELEMENT DÜZEYİ,  
TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİ, HÜCRE İÇİ OKSİDE VE  
REDÜKTE GLUTATYON DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Yasemin SÖNMEZ**

TIBBİ BİYOKİMYA PROGRAMI

Ankara, 2019



T.C.  
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**EPİLEPSİ HASTALARINDA ESER ELEMENT DÜZEYİ,  
TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİ, HÜCRE İÇİ OKSİDE VE  
REDÜKTE GLUTATYON DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Yasemin SÖNMEZ**

TIBBİ BİYOKİMYA PROGRAMI

Ankara, 2019

T.C.  
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Epilepsi Hastalarında Eser Element Düzeyi, TiyoI-Disülfid Dengesi, Hücre İçi  
Okside ve Redükte Glutatyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Yasemin SÖNMEZ

Yüksek Lisans Tezi

23.01.2019

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ceylan BAL

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Leyla Didem KOZACI

Prof. Dr. Aslıhan AVCI

Doç. Dr. Ceylan BAL

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Yüksek Lisans derecesi için  
gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.



Doç. Dr. Ender ŞİMŞEK

Enstitü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

23.01.2019

Yasemin SÖNMEZ



## TEŐEKKÜR

İlk olarak yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ihtiyacım olduğu her anda desteğini esirgemeyen, bana yol gsterip, beni cesaretlendiren tez danışmanım Doç. Dr. Ceylan Bal'a, laboratuvarında çalışma olanağı sağlayan sayın hocamız Prof. Dr. Özcan Erel'e, beni hiçbir zaman geri çevirmeden yardımcı olan diğer tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Salim Neşelioğlu'na, numunelerin çalışılmasında ve sonuçlanmasında desteklerini esirgemeyen Ast. Dr. Emine Feyza Yurt ve Ast. Dr. Cemil Nural'a,ve bu uzun süreçte bana yardımcı olmaktan hiç kaçınmayan bildiklerini esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, büyüten, maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, sınırsız destekleri ile hep yanımda olan, bu uzun ve zorlu sürecimde beni hiç bıkmadan yüreklendiren evlatları olduğum için şükrettiğim, bu alışmamım mimarları, canım babama ve anneme,

Bu süreçte bana sabırla yaklaşan, en kıymetli destekçilerim kardeşlerime ve tez yazım aşamasında hiç düşünmeden, maddi manevi her türlü fedakarlığı benden esirgemeyen en büyük destekçim teyzem Uzm. Dr. Melahat Argun'a,

Tez yazım dönemimin en zorlu sürecinde yanımda olan, motive kaynağım ve destekçim Mehmet Dönmez'e,

Teşekkürü bir borç bilirim...

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Epilepsi.....	2
2.1.1. Tarihçe.....	2
2.1.2. Tanım.....	3
2.1.3. Epidemiyolojisi.....	4
2.1.4. Etiyolojisi .....	5
2.1.5. Tanı Tedavi.....	6
2.1.6. Epileptik Nöbet Tipleri.....	9
2.2. Eser Element .....	13
2.2.1. Eser Element Hakkında Genel Bilgi.....	13
2.2.3. Eser Elementlerin Sınıflandırılması .....	14
2.2.3.1. Bakır .....	15
2.2.3.2. Selenyum .....	16
2.2.3.3. Çinko .....	17
2.2.4. Toksik Element.....	18
2.3. Eser Element Analiz Yöntemleri.....	19
2.3.1. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi.....	19
2.3.2. İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometrisi (ICP-MS) .....	22
2.4. Oksidatif Stres .....	22
2.5. Antioksidanlar .....	24
2.5.1. Antioksidan Mekanizmalara Örnekler .....	24
2.5.1.1. Glutasyon (GSH ve GSSG).....	24
2.5.1.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) .....	25
2.5.1.3. Süperoksit Dismutaz (SOD) .....	25
2.5.1.4. Glutasyon Redüktaz (GSH-Red).....	26

2.5.1.5. Tiyoller .....	26
2.6. Epilepsi ve Oksidatif Stres .....	27
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>28</b>
3.1. Materyaller .....	28
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	28
3.2. Yöntem .....	30
3.2.1. Çalışma Grubunun Seçilmesi .....	30
3.2.2. Örneklerin Toplanması.....	31
3.2.3. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS) ile Bakır, Çinko ve Selenyum Analizi.....	31
3.2.3.1. Bakır ve Çinko Analizi .....	31
3.2.3.2.Selenyum Analizi .....	33
3.2.4. Tiyol-Disülfidin Analizi .....	35
3.2.5. Okside Redükte Glutasyon Analizi.....	36
3.2.5.1. Eritrosit (Lisat Hemolizat) Süpernatantı Eldesi.....	37
3.2.5.2. Nativ Tiyol ve Glutasyon (GSH) Tayini .....	37
3.2.5.3. Toplam Glutasyon Tayini .....	38
3.2.5.4. Hemogloblin Tayini.....	38
3.3. İstatiksel Değerlendirme .....	39
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>40</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>51</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>59</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>60</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>77</b>
EK-1. Etik Kurul .....	77
EK-2. Özgeçmiş .....	78

## ÖZET

### **Epilepsi Hastalarında Eser Element Düzeyi, Tiyol-disülfid Dengesi, Hücre içi Okside ve Redükte Glutasyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Bu araştırmada eser element düzeyi, tiyol-disülfid dengesi, hücre içi okside ve redükte glutasyon düzeylerini değerlendirerek, epilepsi patogenezinde rol oynayan etmenler içinde oksidatif hasar ve eser element miktarının rolünün olup olmadığını açığa çıkarmayı amaçladık.

Çalışmaya 41 epilepsi hastası, 43 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin serumlarında bakır, çinko, selenyum seviyeleri atomik absorpsiyon spektrometri cihazı ile çalışıldı. Oksidatif stres belirteci olarak serum tiyol disülfid dengesi ile hücre içi okside ve redükte glutasyon düzeyleri spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

Hasta grubunda serum bakır seviyeleri anlamlı olarak yüksek iken (hasta:  $127,0 \pm 31,2$   $\mu\text{g/dL}$ , kontrol:  $102,9 \pm 16,4$   $\mu\text{g/dL}$ ,  $p < 0,001$ ) çinko seviyeleri anlamlı olarak düşüktü (hasta:  $90,9 \pm 28,8$   $\mu\text{g/dL}$ , kontrol:  $104,7 \pm 29,5$   $\mu\text{g/dL}$ ,  $p: 0,0034$ ). Selenyum seviyeleri açısından anlamlı bir fark yoktu (hasta:  $97,9 \pm 25,0$   $\mu\text{g/L}$ , kontrol:  $99,7 \pm 21,0$   $\mu\text{g/L}$ ,  $p: 0,733$ ).

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla serum tiyol disülfid dengesinde anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,005$ ). Hücre içi okside glutasyon düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek iken (hasta:  $113,7 \pm 21,2$   $\mu\text{mol/L}$ , kontrol:  $84,9 \pm 27,3$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0,001$ ), redükte glutasyon düzeylerini anlamlı olarak düşük bulduk (nativ GSH; hasta:  $584,4 \pm 141,3$   $\mu\text{mol/L}$ , kontrol:  $858,3 \pm 243,9$   $\mu\text{mol/L}$ , total GSH; hasta:  $818,8 \pm 156,3$   $\mu\text{mol/L}$ , kontrol:  $1028,2 \pm 240,1$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0,001$ ).

Bu çalışmada epilepsi hastalarında serum eser element düzeyi ve tiyol-disülfid dengesi ile birlikte ilk defa hücre içi GSH/GSSG düzeylerini çalışılmış ve dengenin GSSG lehine anlamlı olarak artmış olduğunu tespit edilmiştir. Hastalığın patogenezinin anlaşılmasında verilerimizin yol gösterici nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Epilepsi, eser element, hücre içi glutasyon, tiyol-disülfid

## ABSTRACT

### **Evaluation of Trace Element Levels, Thiol-Disulphide Balance, Intracellular Oxidized and Reduced Glutathione Levels in Epileptic Patients**

In this study, we aimed to find the role of oxidative damage and trace elements in the epilepsy pathogenesis by evaluating the trace element levels, thiole disulphide balance and intracellular oxidized and reduced glutathione levels.

41 epilepsy patients and 43 healthy controls were included in the study. Serum copper, zinc and selenium levels were estimated using atomic absorption spectrometry. As a marker of oxidative stress serum thiol disulphide balance and intracellular oxidized and reduced glutathione levels were studied by spectrophotometric method.

Serum copper levels were significantly higher (patient:  $127.0 \pm 31.2$  ( $\mu\text{g} / \text{dL}$ ), control:  $102.9 \pm 16.4$  ( $\mu\text{g} / \text{dL}$ )  $p < 0.001$ ) while zinc levels were significantly lower in the patient group (patient:  $90.9 \pm 28.8$  ( $\mu\text{g} / \text{dL}$ ), control:  $104.7 \pm 29.5$  ( $\mu\text{g} / \text{dL}$ ),  $p: 0.0034$ ). There was no significant difference in selenium levels (patient:  $97.9 \pm 25.0$  ( $\mu\text{g} / \text{L}$ ), control:  $99.7 \pm 21.0$  ( $\mu\text{g} / \text{L}$ ),  $p: 0.733$ ).

In our study, there was no significant difference in serum thiol disulfide balance in the patient group compared to the control group ( $p > 0.005$ ). While intracellular oxidized glutathione levels were significantly higher in the patient group (patient:  $113.7 \pm 21.2$  ( $\mu\text{mol/L}$ ), control:  $84.9 \pm 27.3$  ( $\mu\text{mol/L}$ ),  $p < 0.001$ ), we found that the reduced glutathione levels were significantly lower (native GSH; patient:  $584.4 \pm 141.3$  ( $\mu\text{mol/L}$ ), control:  $858.3 \pm 243.9$  ( $\mu\text{mol/L}$ ), total GSH, patient:  $818.8 \pm 156.3$  ( $\mu\text{mol/L}$ ), control:  $1028.2 \pm 240.1$  ( $\mu\text{mol/L}$ ),  $p < 0.001$ ).

In this study, we investigated for the first time the intracellular GSH / GSSG levels with serum trace element level and thiol-disulfide balance in epilepsy patients and found that the balance was significantly increased in favor of GSSG. We think that our data could be a guide to understand the pathogenesis of the disease.

**Keywords:** Epilepsy, intracellular glutathione, thiole disulphide, trace elements

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAS	: Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi
AEİ	: Antiepileptik İlaç
CAT	: Katalaz
Cu	: Bakır
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EEG	: Elektroensefalografi
FAAS	: Alevli Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi
GABA	: Gama AminobütirikAsit
GFAAS	: Grafit Fırınli Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi
GSH-GSSG	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSH-Red	: Glutasyon Redüktaz
GST	: Glutasyon S- Transferazlar
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen Peroksit
Hgb	: Hemoglobin
ICP-MS	: İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektroskopisi
ICP-OES	: İndüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektroskopisi
ILAE	: Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği
İndeks 1	: Disülfid/ Nativ tiyol×100
İndeks 2	: Disülfid/ Total tiyol× 100
İndeks 3	: Nativ tiyol/ Total tiyol× 100
NAA	: Nötron Aktivasyon Analizi
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NPN	: Nonprotein Nitrogen

O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Süperoksit Radikali
OH <sup>-</sup>	: Hidroksil Radikali
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
Se	: Selenyum
SH	: Tiyo/ Sülfidril
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TXRF	: Toplam Yansıma X ışınları Floresansı
XRF	: X Işını Floresansı
Zn	: Çinko

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Tek ve çift ışın yollu alevli AAS cihazının şematik görünümü.....	20
Şekil 2.2. Grafit fırınlı AAS.....	21
Şekil 2.3. ICP-MS' in temel bölümleri .....	22
Şekil 2.4. Oksidatif stres .....	23
Şekil 3.1. Bakır kalibrasyon (standart) eğrisi.....	32
Şekil 3.2. Çinko kalibrasyon (standart) eğrisi.....	33
Şekil 3.3. Selenyum kalibrasyon (standart) eğrisi .....	34
Şekil 4.1. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının total GSH/Hgb değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).....	43
Şekil 4.2. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının nativ GSH değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ )... ..	43
Şekil 4.3. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının nativ GSH/Hgb değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).....	44
Şekil 4.4. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının GSSG değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).....	44
Şekil 4.5. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının GSSG/Hgb değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ )... ..	45
Şekil 4.6. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının total GSH değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).....	45
Şekil 4.7. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının bakır değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).....	46
Şekil 4.8. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının çinko değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).....	46
Şekil 4.9. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının selenyum değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).....	47
Şekil 4.10. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının disülfid değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).....	47
Şekil 4.11. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının hemoglobin değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).....	48
Şekil 4.12. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının nativ tiyol değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).....	48
Şekil 4.13. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının total Tiyol değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).....	49
Şekil 4.14. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının disülfid/ nativ tiyol değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).....	49
Şekil 4.15. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının disülfid/ total tiyol değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).....	50
Şekil 4.16. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının nativ tiyol/ total tiyol değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).....	50

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> ILAE 1981.....	11
<b>Tablo 2.2.</b> ILAE 1989.....	12
<b>Tablo 2.3.</b> Nöbetlerin sınıflandırılması, ILAE 2010 .....	13
<b>Tablo 2.4.</b> Elementler ve biyokimyasal rolleri .....	15
<b>Tablo 2.5.</b> Endojen ve ekzojen antioksidanlar (87).....	24
<b>Tablo 3.1.</b> Bakır için alevli-AAS deneysel değişkenler .....	32
<b>Tablo 3.2.</b> Çinko için alevli-AAS deneysel değişkenler .....	33
<b>Tablo 3.3.</b> Selenyum analiz fırın programı.....	34
<b>Tablo 3.4.</b> Selenyum AAS deneysel değişkenler .....	35
<b>Tablo 4.1.</b> Epilepsi ve kontrol grubu olan hastaların genel özellikleri ve tiyol- disülfid homeostasisi parametreleri/ Hasta ve kontrol gruplarının demografik bilgileri ve tam kan örneklerinden ölçülen parametrelerin sonuçları.....	41

## 1. GİRİŞ

Epilepsi; dünyada çokça görülen rekürrent bilinç kaybı ile ortaya çıkan, konvülsiyonlu veya konvülsiyonsuz paroksizmal sinir sistemi hastalığı olarak tanımlanmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün istatistiklerine göre dünyada 50 milyona yakın epilepsi hastasının olduğu söylenmektedir. Epilepsinin epidemiyolojisine bakıldığında; yapılan çalışmalar bu hastalığın dünya üzerinde yaygın görüldüğünü ve ırk ve cinsiyet farkının olmadığını ancak verilerin değişken olduğu göstermektedir. İlk nöbetin görülmesi %90 ilk yirmi yaşta, en sık görülmesi ise ilk iki yaşta olmaktadır. Epilepsi hastaları etyolojik olarak; idiyopatik epilepsi, semptomatik epilepsi ve kriptojenik epilepsi olmak üzere üç grupta toplanmaktadır.

Yapılan çalışmalar epilepsi patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı göstermektedir. Oksidatif stres, oksidan hasarın antioksidan defans mekanizmalarının kapasitesini aştığı durumlarda ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stresin birçok akut ve kronik nörolojik hastalığın patogenezinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Beyin dokusu vücudumuzdaki oksijeni en çok kullanan dokulardan biri olduğu için oksidatif strese karşı çok duyarlıdır. Santral sinir sisteminde oksidatif stres oluşumu antioksidan savunma sistemi yetersizliğine ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin artmasına bağlıdır. İlave olarak beyin, poliansatüre yağ asitlerinden zengindir ve bu asitlerin peroksidasyonu ile oluşan serbest radikallerde oksidatif strese neden olur. Oksidatif stres pek çok hastalığa neden olabildiği gibi santral sinir sisteminde dejeneratif süreçlere yol açarak epilepsi patogenezinde rol oynamaktadır.

Teorik olarak insanlarda nöbet oluşumu ve kontrolünde eser elementler rol oynayabilir. Ancak, epilepsi ve eser elementlerin ilişkisi henüz tam olarak anlaşılammıştır.

Bu çalışmada epilepsi patogenezinde rol oynayan faktörleri açığa çıkarabilmek için eser element düzeyi, tiyol-disülfid dengesi, hücre içi okside ve redükte glutatyon düzeylerini çalışmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epilepsi

#### 2.1.1. Tarihçe

Epilepsi kelimesi epi: üstünde ve lepsi: sarsmak, tutmak anlamına gelen kelimelerden oluşmuştur. Yunanca da *epilepsi* (αεπιλεψία) sözcüğünden alıntıdır ve ‘uzakta tutulmak, ele geçirmek, yakalamak’ fiillerinden türemiştir (1, 2, 3).

Epilepsi ilk çağlardan beri bilinmekte olup, hastalık hakkında ilk tarihi bilgiye Hamurabi Kanunlarında rastlanmıştır. Bu kanunda ateş ile konvülziyon arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir (4).

Epilepsi hakkında ilk gerçek tanımı Hipokrat yapmıştır (5). Hipokrat MÖ 460 yılında ilk kez epilepsinin bir beyin hastalığı olduğunu tanımlamış ve ‘On the Sacred Disease’ (Kutsal Hastalık Üzerine) adında epilepsi üzerine ilk kitabı yazmıştır (6,7). Hipokrat bu kitabında hastalığın beyinde gerçekleştiğini belirtmiştir. İnsanlığın epilepsiyi anlaması uzun zaman almıştır. Epilepsi hastası olan kişiler şeytanla bağdaştırılmış veya peygamber sıfatı verilmiştir ancak Hipokrat bu görüşlerin aksine epilepsinin beyin yerleşimli bir hastalık olduğunu iddia etmiştir (7, 8, 9).

Tıp terminolojisinde ilk kez İbn-i Sina epilepsiyi ‘Epileptik nöbet beyinden kaynaklanır, duyuların kaybı ve düşme olur’ şeklinde tanımlamıştır. Epilepsi ilk kez tarihte bilimsel olarak 1874 yılında Jackson tarafından ‘epilepsi; gri maddenin zaman zaman ortaya çıkan ani, aşırı hızlı ve lokal boşalmaları’ olarak tanımlamıştır (10).

Epilepsiyle alakalı cerrahi tekniklere ilk kez Şerafettin Sabuncuoğlu (1385-1470) vurgu yapmıştır. Paracelsus (1493-1541) ise epilepsinin organik bir hastalık olduğuna, hayvanların da bu hastalığa yakalanabileceğine ve bazı belirtilerinin önlenebileceğine, hastalığın yok olmayacağına vurguda bulunmuştur (5). J.H. Jackson, epilepsiyi “sinir dokusunun ara sıra ve aşırı düzensiz deşarjı” olarak tanımlamıştır. Hastalığın tedavisinde 19. yüzyılın sonlarından itibaren ilaçlar kullanılmaya başlamıştır (11, 12).

Epilepsinin tanımlanması ve sınıflandırılması 19. yüzyıl sonlarına kadar yaş, cinsiyet, nöbet tipleri gibi özelliklerle kısıtlı kalmışken; genomik çalışmalar, teknolojik ilerlemeler, elektroensefalografi (EEG) ve görüntüleme imkânlarının da artmasıyla detaylı ve hızlı bir gelişme çizgisi yakalamıştır (13).

1920 yılında EEG'nin kullanılmaya başlamasıyla epileptik nöbetlerin daha iyi anlaşılmasına başladığı görülmüştür (14). H. Berger'in EEG'yi 1929 yılında klinik olarak uygulamaya koymasıyla epileptolojide önemli bir adım atılırken; Meritt ve Putnam'ın 1937 yılında fenitoinini bulması ve bu yıllarda W. Penfield ile H. Jasper'in invazif nörofizyoloji çalışmalarıyla epileptoloji hız kazanmıştır (15).

### **2.1.2. Tanım**

Dünyada sık görülen epilepsi hastalığının; rekürrent bilinç kaybı ile ortaya çıkan, konvülsiyonlu veya konvülsiyonsuz paroksizmal sinir sistemi hastalığı olarak tanımı yapılmaktadır (16, 17). Epilepsinin klinik bulguları merkezi sinir sisteminin anormal deşarjı sonucu ortaya çıkmaktadır (18, 19).

Yayılmış bir takım serebral nöronun normal dışı, aşırı etkinliği sonucunda oluşan geçici klinik olaya epilepsi nöbeti denmektedir. Bu elektriksel aktive sonucu ortaya çıkan semptom ise epileptik ataktır, bir hastalık değildir. Elektriksel aktivasyonun başladığı ve yayıldığı lokalizasyona göre farklı klinik bulgular oluşur.

Nöbet sırasında bilinç kaybı yanında anormal sensoriyal veya motor aktivite mevcut ve tekrarlayıcı ise 'epilepsi' terimi kullanılır. Nöbet yüksek ateş, enfeksiyon, senkop, kafa travması, hipoksi, toksinler veya kardiak aritmi gibi bazı presipitan faktörlere bağlı oluşabilir (20).

Epilepsiyi tanımlayabilmek için en az bir epileptik nöbet oluşumunu gerektirir.

Epilepsi şu şekilde tanımlanmıştır (21):

- İki nöbet arasında 24 saatten fazla aralıkla oluşan 2 adet tetiklenmemiş nöbet veya refleks nöbet

- İki adet tetiklenmemiş nöbet sonrası tetiklenmemiş tek nöbet ile birlikte nöbet tekrarı olasılığının >%60 olması
- Bir epilepsi sendrom tanısının konmuş olması.

### 2.1.3. Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün istatistiklerine göre dünyada 50 milyona yakın epilepsi hastasının olduğu söylenmektedir (22).

Epilepsi epidemiyolojisine bakıldığında yapılan çalışmalar bu hastalığın dünya üzerinde yaygın olarak görüldüğü ve din, dil, ırk, etnisite ve cinsiyet farkının gözetilmediği ancak verilerin değişken olduğu gösterilmiştir. İlk nöbetin görülmesi ilk yirmi yaşta %90, en sık görülmesi ise ilk iki yaşta olmaktadır (23).

Yaşamın son beş yılında nöbet geçiren veya antikonvülzan ilaç alan kişiler için aktif epilepsi hastası terimi kullanılmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran 57/10 000 iken, gelişmiş ülkelerde 4-10/10 000'dir. Yapılan çalışmalarda herhangi bir topluluktaki insanların ortalama %1,5 ile %5'inin belli olmayan bir zamanda nöbet geçirebileceği düşünülmektedir (24).

Epilepsi oldukça yayılmış nörolojik bir hastalıktır ve insidansı gelişmiş ülkelerde ortalama olarak 20-70/100 000 arasında iken, gelişmekte olan ülkelerde 64-122/100 000 arasında değiştiği görülmektedir. Epilepsinin prevalansı hakkında farklı sonuçlar bulunmaktadır. Gelişmiş ülkeler için epilepsi prevalansı yaklaşık 6/1000 olduğu, DSÖ protokolüyle gerçekleştirilen çalışmalarda ise bu oranın gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık 18.5/1000 olduğu bildirilmiştir (25). Yapılan çalışmalar herhangi bir popülasyondaki insanların %1,5-5'inin hayatlarının herhangi bir döneminde nöbet geçireceğini öngörmektedir (26).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde insidans ve prevalans değerlerinde farklılık gözlenmektedir (25).

Türkiye' de yapılan çalışmalarda epilepsi prevalansının 6.1- 10.2/1000 olduğu belirtilmiştir (27). En yüksek prevalans hayatın ikinci ve üçüncü dekatlarında iken, yaşlılarda daha düşük (bazı durumlarda daha yüksek) oranlarda bulunmaktadır. Toplum ve coğrafyanın farklılıklarına göre epilepsi prevalansında değişiklik

gözlenmektedir (28). Epilepsi prevalansı yaşlara göre bakıldığı zaman, Rochester Minnesota ve diğer birçok araştırmada prevalans ergenlik çağında %0.6-8'lere kadar çıkmaktadır. Yaş ile diğer olgular eklendiğinden dolayı prevalansta artış görülmektedir. Epilepsi prevalansındaki bu artış ergenlik çağından sonra azalmaktadır. Buna sebep olarak ise bazı olguların remisyona girmesi ve hastalarda ilerleyen yaş ile birlikte ölümlerin artması gösterilmektedir (29).

Epilepsi insidansı toplumlar arasında değişmektedir ancak genelde yılda 2050/100.000 olduğu düşünülmektedir (25). Epilepsi insidansı ilk yirmi yıl içinde ve 65 yaşından sonra yüksektir. Doğumdan 20 yaşına kadar çıkma ihtimali %1 iken, 75 yaşında bu oranın %3'e kadar çıktığı görülmüştür (28). En yüksek insidans 10 yaş altındadır ve geçirilen konvulsiyonların %75'i 20 yaş altındadır (29). Epilepsi insidansı en sık iki yaş altında ve altmışbeş yaş üstünde yüksek izlenmektedir (30). Yaşam süresinin uzaması ve semptomatik epilepsi olgularının daha uzun süre yaşamasına bağlı olarak ileri yaşta epilepsi insidansının arttığı görülmektedir.

#### **2.1.4. Etiyolojisi**

Epilepsi hastalığını etyolojik olarak üç ana grupta toplayabiliriz.

1. *İdiyopatik epilepsi:* Hastalığın altında yatan nörolojik bir hasar veya herhangi bir beyin lezyonu yoktur. Nöbetin nedeni kompleks genetik bir bozukluk çok sık olmamakla birlikte de biyokimyasal bir bozukluk olabilmektedir (31).

2. *Semptomatik epilepsi:* Nöbetlere yol açan nörolojik bir bozukluk, yapısal beyin hasarı veya biyokimyasal bir sebebi vardır (32).

3. *Kriptojenik epilepsi:* İdiyopatik epilepsinin özelliklerine benzememesinden dolayı semptomatik olduğu bilinmekte fakat yapılan tanısal yöntemler ile altta yatan bozukluk gösterilemediği için etyolojik bir sonuca ulaşamadığı durumlarda kullanılır (31).

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmaların çoğunda vakaların %60-70'inde spesifik etyoloji tanısı konulmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerdeki risk faktörleri gelişmiş ülkelerdekinden daha yüksek olduğu halde, semptomatik epilepsinin %40 ya da bundan da az olduğu bilinmektedir. Ülkelerde gelişmişlik düzeyleri değiştikçe

Santral sinir sisteminde (SSS) enfeksiyonları ve serebrovasküler olaylarda etyolojik farklılık gözlenmektedir. Avrupa'da yapılan saha insidans çalışmalarına bakıldığında etyolojilerin travma, neoplazi ve serebrovasküler olaylarda yoğunlaştığı görülmüştür. Bu durum gelişmekte olan ülkelerde ise kafa travması, doğum hasarı, çocuklukta geçirilen serebral enfeksiyonların sıklığı gibi etmenlere bağlı olarak görülebilir (33).

Epileptik nöbetler kortekse etki eden herhangi bir lezyon, travma, enfeksiyon, metabolik durumlar, toksik ve vasküler problemler sebebiyle olabilmektedir. Etiyolojiye bakıldığında yaşın önemli olduğunu görmekteyiz. Çocukluk döneminde idiyopatik ve genetik sebeplere bağlı nöbetler görülürken, yaşlılık dönemine gelindiğinde en çok serebrovaslüler hastalıklardan oluşan nöbet gelişmektedir (34).

Vakaların çoğu sporadik olup genetik geçiş nadiren gözlenmektedir. Aynı tek gen mutasyonları sonucunda farklı epilepsi tipleri oluşabilirken, aynı epilepsi türleri de farklı mutasyonlar neticesinde ortaya çıkabilmektedir. Bu farklılıklarda fenotipik özellikleri belirleyen modifiye edici genlerin, polimorfizmlerin ve çevresel etmenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (35).

### **2.1.5. Tanı Tedavi**

Epilepsi tedavisinin etkili olabilmesi için geçirilen epilepsi nöbeti tanısının doğru yapılması ve kullanılacak antiepileptik ilaçların (AEİ) gerekliliğine hekim tarafından karar verilmesi gerekir (36).

Epilepsili tüm bireylerin, hasta ile birincil ve ikincil sağlık hizmetlerinin uyumunu içeren kapsamlı bir takip planı olmalıdır. Bu plan, medikal konuları olduğu kadar yaşam biçimini de içermelidir (37).

Epilepsi hastasına teşhis konulurken yapılması gereken ilk adım geçirilen durumun epilepsi nöbeti olup olmadığına karar vermektir (38). Yapılan literatür taramasında tanının yanlış konulmasıyla kullanılan AEİ kullanım oranının %25 olduğu bildirilmiştir (39).

Hastadan anamnez alınıp, özgeçmişi ve soy geçmişinin detaylandırılması oldukça önemlidir. Hasta hakkında hasta ya da atağı gören kişiler ile görüşerek nöbet süresinin ne kadar olduğu, nöbetler arası geçen süre, şikâyetlerinin ne zaman

başladığı ve ilk nöbetinin ne zaman fark edildiği bilgileri alınmalıdır (19, 40). Ardından fiziksel ve nörolojik muayeneleri objektif olarak yapılmalıdır. Ayrıca bu tipte hastalarda kalsiyum miktarı, kanda şeker düzeyi ve NPN (nonprotein nitrogen) laboratuvar bulguları da ölçülmelidir. Bunlara ek olarak EEG, sintigrafi, pnömoen sefalografi, kafa grafisi de radyoloji tetkiki olarak çekilmelidir (11).

Gelişmiş merkezlerde de olgular yanlış tanı alabilmekte ve bu oran %30 lara kadar ulaşabilmektedir. Konversiyonlar ve senkoplar bu durumların başında gelmektedir. Sistemik bir hastalığın veya nörolojik bir bozukluğun olup olmadığını görebilmek açısından tam bir nörolojik ve fizik muayene oldukça önemlidir. Birçok hastada laboratuvar incelemesi gerekebilmektedir. Hastanın öyküsü, muayene bulguları ve EEG sonuçları fokal bir bozukluğu işaret ettiğinde görüntüleme yapılmalıdır. Tanı ve tedavide EEG'nin önemli bir yeri bulunmaktadır. Yalnız klinik olarak %20 kadar epilepsi hastasında EEG normal görülür. Bunun yanında daha önce nöbet geçirmemiş sağlıklı insanların EEG'lerinde %2-5 oranında epilepsi benzeri değişiklik gözlemlenmiştir (41, 42).

İlaç tedavisinde hedef, vücuda zarar vermeden nöbet gelişimini engellemektir (43). Tekrarlayan nöbetler, hastaların bireysel ve sosyal yaşamlarında ağır hasarlara yol açabilir. Epilepsili hastaların ölüm, özellikle de ani ölüm insidansı, genel popülasyondan daha yüksektir (44). Primer epilepsilerde sebep tam bilinemediğinden, tedavi sebebi ortadan kaldırmaya çalışmaktan ziyade nöbetleri önlemeye yöneliktir. Epilepsi tedavisinin temel hedeflerini ise; nöbetlerin sıklığını mümkün oldukça azaltmak ya da nöbetleri ortadan kaldırmak, hastanın iş uyumunu korumasını ya da yeniden sağlmasına yardımcı olmak, uzun süren tedaviyle alakalı yan etkilerden kaçınmak şeklinde sıralayabiliriz. Genel eğilim AEİ tedavisine ilk konvulziyondan sonra başlanılmaması yönündedir. Yeni tanı almış bir hastanın profilaktik AEİ tedavisine başlanmadan önce nöbetlerin epileptik olduğundan emin olunmalıdır (45). Berg ve Shinnar'ın yapmış olduğu çalışmaların meta analizi sonucunda; ilk konvulziyondan sonra ikinci konvulziyonun geçirilme olasılığı %40 olarak bulunmuştur. İlk altı ay içerisinde %75 ihtimalle ilk konvulziyondan sonraki konvulziyonun çoğunlukla ilk haftalar içinde olduğu bildirilmiştir. İkinci bir konvulziyon için risk faktörleri arasında semptomatik etyolojinin olması, parsiyel

nöbet olması, EEG’de interiktal deşarjların varlığı, mental ve motor reterdasyon sayılabilir (43).

Epilepside ayırıcı tanı:

A) Çocukluk Çağı:

- Psikiyatrik kökenli nöbetler
- Hipnogojik miyokloniler
- Benign paroksismal koreatetoz
- Yalancı nöbetler
- Gastroözofageal reflü
- Çocukluğun benign miyoklonisi
- Senkop
- Siyanotik nefes tutma atakları
- Gece korkuları (3-5 yaş; uyuduktan 1-3 saat sonra; terleme, taşikardi)
- Metabolik nedenlere bağlı şuur kaybı
- Migren (konfüzyonel durum, baziller migren)
- Kardiak ritim bozuklukları (özellikle supraventriküler taşikardi)
- Tikler
- Titreme atakları (yenidoğan döneminde)

B) Erişkin Dönem

- Yalancı nöbet
- Panik atak
- Hiperventilasyon
- Geçici iskemik atak
- Migren
- Narkolepsi

Hipoglisemi başta olmak üzere metabolik nedenler

- Senkop
- Refleks: postüral, valsolvaya bağlı, miksiyona bağlı vb.
- Kardiak: disritmi (kalp bloğu, taşikardi vb.); valvüler (en sık aort stenozu); kardiyomiyopati; şanlı hastalıklar vb.
- Perfüzyon yetmezliği: hipovolemi, otonom yetmezlik
- Psikojenik ataklar (46, 47)

Epilepsinin tedavi süreci uzun sürmektedir. Tedavi seçenekleri ise; cerrahi tedavi, ketojenik tedavi ve medikal tedavidir. (48)

Antiepileptikler 3 farklı mekanizma ile tesir ederler (44).

- Voltaj bağımlı iyon kanalları üzerinden (Na, K, Cl, Ca).
- Gama aminobutirik asid (GABA) aracılı inhibitör nörotransmitterleri arttırarak.
- Eksitator (özellikle glutamat) uyarıları azaltarak.

Epilepsi hastalarına ilaç seçerken; hastanın yaşı, nöbet türü, sistemik bir hastalığı olup olmadığı, sosyo ekonomik koşulları ile ilacın kullanım şekli ve yan etkileri dikkate alınmalıdır. İdeal bir antikonvülzanın birçok nöbet türünde etkili olması, emilimi ve dağılımının hızlı olması ve eliminasyon yarılanma zamanı uzun olması istenirken etkilerine karşı tolerans gelişmemesi ve diğer antiepileptik ilaçlarla etkileşime girmemesi beklenir. Günde 1 ya da 2 dozda kullanılabilmesi, yan etkisi ve teratojenik etkileri olmaması, anne sütüne geçmemesi ve fiyatının ucuz olması da ideal bir ilaç için gereklidir. (44).

### 2.1.6. Epileptik Nöbet Tipleri

Nöbet değerlendirilirken ilk olarak nöbet başlangıcının fokal tip mi, jeneralize tipe mi olduğuna bakılması gerekir (49). Gower sınıflandırma yaparken grand mal, petit mal ve histerik nöbet olarak ayırmıştır. Jackson ise jeneralize ataklar ve fokal nöbetler olmak üzere iki gruba ayırmıştır ve nöbetlerin fonksiyon bozukluğunun

yanında, anatomik ve patolojik temele göre sınıflandırma yapmanın daha doğru olduğunu düşünmüştür (50). Epilepsi nöbetlerinin sınıflandırma çalışmalarına ilk kez 1964 yılında epilepsi uzmanlarının toplanmasıyla başlangıç yapılmıştır. Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği (ILAE, International League Against Epilepsy) 1969 yılında yapmış olduğu sınıflandırmayı 1981'e kadar süren çalışmalar neticesinde; epileptik nöbetleri nöbet tipi ve EEG bulguları ile birlikte ele alıp sınıflandırılmasına karar kılınmıştır (Tablo 2.1.) (51).

Klinik seyir, prognoz, etyoloji sınıflama yapılmıştır (Tablo2.2.) (51). ILAE 1989 yılında epileptik sendromları bir araya toplayarak uluslararası epilepsi ve epileptik sendrom şeklinde sınıflama yapmıştır. ILAE'nin yapmış olduğu bu sınıflama nöbetler haricinde nöbet tipi, anatomisi, kolaylaştırıcı etkenler, etyolojisi, günlük ritmi ve prognozu gibi başlıkları da kapsamaktadır (52). 1989 yılındaki sınıflandırmayı ILAE epileptik sendromları 'idiopatik', 'semptomatik' ve 'kriptojenik' şeklinde yapmıştır. Yeni yapılan genetik ve nörobilimsel çalışmalar sonucunda bu terimler artık kullanılmamaktadır. ILAE komisyonu epilepsileri elektroklinik sendrom olarak tanımlamaktadır (53). Bunun devamında 2010 yılında ILAE epilepsiler ve nöbetlerin klinik ve elektrosefalografik düzenlemesini yeniden yaparak listeleri epilepsinin ortaya çıkış yaşına göre oluşturmuştur (Tablo2.3.) (51). Bilimsel ortamda eski sınıflamaların kabul görmesiyle güncel literatürde dikkat çeken eski sınıflamanın kullanıldığıdır. Bundan dolayı epilepsi ve epileptik sendrom sınıflamasında 1989 ILAE sınıflaması kullanılmıştır (54). Son sınıflama ise doğruluğunun onaylanması, yanlışlarının bulunması ve geliştirilmeye açık hipotetik bir yapıdadır. ILAE 1981 nöbet sınıflaması ile ILAE 1989 epilepsi sendrom sınıflaması kesin ve yaygın kabule göre yeni bir sınıflama düzenlenene kadar geçerliliğini koruyacaktır (22).

**Tablo 2.1.** ILAE 1981.

<p>ILAE 1981</p> <p>I. PARSİYEL (FOKAL) NÖBETLER</p> <p>A. Basit Parsiyel Nöbetler</p> <p>1. Motor semptomatik seyreden basit parsiyel nöbetler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Klonik motor nöbetler</li><li>• Tonik motor nöbetler</li><li>• Versif motor nöbetler</li><li>• Fonatuar nöbetler</li><li>• Postural nöbetler</li></ul> <p>2. Somatosensoriyal veya özel duyuusal semptomlu nöbetler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Somatosensoriyal nöbetler</li><li>• Görsel nöbetler</li><li>• İşitsel nöbetler</li><li>• Olfaktör nöbetler</li><li>• Vertijinöz nöbetler</li><li>• Gustatuar nöbetler</li></ul> <p>3. Otonomik belirtili ve bulgularla seyreden nöbetler</p> <p>4. Psikişik belirtilerle seyreden nöbetler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Disfazik</li><li>• İllüzyonlar</li><li>• Dimnezik</li><li>• Yapılanmış varsanılar</li><li>• Kognitif</li><li>• Affektif</li></ul> <p>B. Kompleks Parsiyel Nöbetler</p> <p>1. Basit parsiyel başlayıp bilinç bozukluğuyla devam eden nöbetler</p> <p>2. Bilinç bozukluğuyla başlayan nöbetler</p> <p>C. Jeneralize Nöbetlere Dönüşen Parsiyel Nöbetler</p> <p>1. Jeneralize nöbetlere dönüşen basit parsiyel nöbetler</p> <p>2. Jeneralize dönüşen kompleks parsiyel nöbetler</p> <p>3. Basit başlayıp önce kompleks parsiyel daha sonra jeneralize dönüşen parsiyel nöbetler</p> <p>II. JENERALİZE NÖBETLER</p> <p>A. Absans Nöbetler</p> <p>B. Myoklinik Nöbetler</p> <p>C. Jeneralize Tonik- Klonik Nöbetler</p> <p>D. Tonik Nöbetler</p> <p>E. Klonik Nöbetler</p> <p>F. Atonik Nöbetler</p> <p>III. SINIFLANDIRILAMAYAN EPİLEPSİ NÖBETLERİ</p>
---

**Tablo 2.2. ILAE 1989.**

ILAE 1989
I. LOKALİZASYONA BAĞLI (FOKAL, PARSIYEL) EPİLEPSİLER VE SENDROMLAR
A. İdiopatik (yaşa bağlı yaklaşım)
• Sentrot temporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi
• Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi Primer okuma epilepsisi
B. Semptomatik
• Temporal lob epilepsisi
• Frontal lob epilepsisi
• Parietal lob epilepsisi
• Oksipital lob epilepsisi
• Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası (Kojewnikow's sendromu)
• Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar
C. Kriptojenik
II. JENERALİZE EPİLEPSİLER VE SENDROMLAR
A. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç- yaş sırasına göre sıralanmış)
• İyi huylu ailesel yenidoğan konvülsiyonları
• İyi huylu yenidoğan konvülsiyonları
• Süt çocukluğunun iyi huylu myoklinik epilepsisi
• Çocukluk çağı absans epilepsisi
• Juvenil absans epilepsisi
• Juvenil myoklinik epilepsi
• Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi
• Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
• Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler
B. Kriptojenik veya Semptomatik (yaş sırasına göre)
• West sendromu
• Lennox-Gastaut sendromu
• Myoklinik astatik nöbetli epilepsi
• Myoklinik absanslı epilepsi
C. Semptomatik
• Nonspesifik etyoloji
- Erken myoklinik ensefalopati
- Erken infantil epileptik ensefalopati
- Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
• Spesifik sendromlar
III. FOKAL VEYA JENERALİZE OLDUKLARI BELİRLENEMEYEN EPİLEPSİLER
A. Jeneralize ve Fokal Konvülsiyonlu Epilepsiler
• Yenidoğan konvülsiyonları
• Süt çocuğunun ağır myoklinik epilepsisi
• Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi
• Edimsel epileptik afazi
• Diğer belirlenemeyen epilepsiler
B. Jeneralize veya Fokal Konvülsiyon Özelliği Belirlenemeyen Epilepsiler
IV. ÖZEL SENDROMLAR
A. Duruma Bağlı Nöbetler
• Febril konvülsiyonlar
• İzole nöbet veya izole status epileptikus
• Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

**Tablo 2.3.** Nöbetlerin sınıflandırılması, ILAE 2010.

NÖBETLERİN SINIFLANDIRILMASI, ILAE 2010
I. JENERALİZE NÖBETLER
A. Tonik- klonik
B. Absans
• Tipik
• Atipik
• Özel belirtisi olan absans
• Miyoklinik absans
• Göz kapağı myoklonisi
C. Miyoklinik
• Miyoklinik
• Miyoklinik atonik
• Miyoklinik tonik
D. Klonik
E. Tonik
F. Atonik
II. FOKAL NÖBETLER
III. BİLİNMEYEN
A. Epileptik spazm

## 2.2. Eser Element

### 2.2.1. Eser Element Hakkında Genel Bilgi

Doğada bulunan 94 elementin ortalama üçte birinin yaşam açısından gerekli olduğu bilinmektedir (55). Çoğu element analizi yapılacak olan örneklerde çok küçük miktarda bulunur ve bu elementlerin tayini mümkün olsa bile, var olan tekniklerle kantitatif olarak analizi oldukça zordur. Bu şekilde çok zor tayin edilebilen konsantrasyonları ifade etmek ve açıklayabilmek için 'eser' tanımı kullanılmaktadır. Bu elementlere ise 'eser element' denilmektedir (56).

Eser elementlerin insan vücudundaki ortalama miktarının 10 gr olduğu bilinmektedir (57). Bu minerallerin günlük alınması gereken miktar 1 mg'dan azdır ve her birinin vücuttaki miktarı vücut ağırlığının %0.01'inden daha azını

oluşturmaktadır. Yeryüzünde doğal halde bulunan 94 elementin 27'si yaşam açısından vazgeçilmezdir (58). Eser elementlerin majör görevi; enzim sistemleri ile taşıyıcı proteinlerin yapısında bulunmaktır ve bunun dışında bazı hormon ve moleküllerin işlevleri için de gereklidirler.

Krom (Cr), manganez (Mn), demir (Fe), kobalt (Co), bakır (Cu), çinko (Zn), selenyum (Se), molibden (Mo), flor (F), iyot (I), vanadyum (V), nikel (Ni), silisyum (Si), kalay (Sn) ve kadmiyum (Cd) elementleri; bütün canlı organizmalar için esansiyel olduğu belirlenmiş eser elementlerdir (59).

### **2.2.3. Eser Elementlerin Sınıflandırılması**

Eser elementler 4 grupta incelenir (60).

1. *Esansiyel eser elementler:* Bakır (Cu), Çinko (Zn), Demir (Fe), Kobalt (Co), Molibden (Mo), Manganez (Mn), Krom (Cr), Selenyum (Se), İyot (I), Flor (F)

2. *Muhtemelen esansiyel eser elementler:* Nikel (Ni), Silisyum (Si), Vanadyum (V), Lityum (Li), Kalay (Sn)

3. *Esansiyel olmayan eser elementler:* Bor (B), Alüminyum (Al), Brom (Br), Kadmiyum (Cd), Arsenik (As)

4. *Esansiyel olmayan diğer eser elementler:* Altın (Au), Antimon (Sb), Arsenik (As), Bizmut (Bi), Cıva (Hg), Germanyum (Ge), Kurşun (Pb), Titanyum (Ti), Rubidyum (Rb) 'dir.

İnsan vücudunun kütlesi 6 temel, 6 minör elementten oluşmaktadır. Temel elementler; oksijen, karbon, hidrojen, azot, fosfor ve kalsiyum iken minör elementler; sülfür, potasyum, sodyum, klor, magnezyum ve silisyum 'dur (22).

**Tablo 2.4.** Elementler ve biyokimyasal rolleri.

Element	Biyokimyasal rolü
<b>Arsenik</b>	Artan arginin üre + ornitin, Meto, metil bileşiklerin metabolizması
<b>Bakır</b>	Çeşitli enzimlerin yapısında, demir emilimi
<b>Bor</b>	Membran fonksiyonu, nükleik asit biyosentezi ve linyin biyosentezinin kontrolü.
<b>Çinko</b>	Normal cenin gelişimi, bağışıklık sistemi, vitamin A'nın taşınımı, sperm yapımı, birçok enzimin yapısında, genetik ve protein yapımında
<b>Demir</b>	Hemoglobin oluşumu, miyoglobinin bir parçası, enerji kullanımı
<b>Florür</b>	Kemik ve diş oluşumu
<b>Fosfor</b>	Her hücrede yer alır, pH tamponlama
<b>Kadmiyum</b>	Ribozomlarda Betois uzamayı uyarır
<b>Kalay</b>	Riboflavin ile Etkileşimler
<b>Kalsiyum</b>	Kemik ve dişlerin temel yapı taşı, kan pıhtılaşması, kan basıncı, sinir fonksiyonu, kasların kasılması ve gevşemesi
<b>Klorür</b>	Uygun sindirim
<b>Kobalt</b>	B12'nin bir parçası olarak kan oluşumu ve sinir fonksiyonları
<b>Krom</b>	İnsülin ile ilişkili, glikozdan enerji salınımı için gerekli
<b>Kurşun</b>	Birçok enzim etkileri
<b>Kükürt</b>	Bazı aminoasitlerin bileşeni, biotin, tiamin ve insülinin parçasıdır. Metabolizmanın düzenlenmesi
<b>Lityum</b>	Sodyum pompasının kontrolü
<b>Mangan</b>	Birçok hücre faaliyetleri ve enzim fonksiyonlarının yürütülmesi
<b>Magnezyum</b>	Kasların kasılması, sinir iletimi, protein sentezi, enzim faaliyetleri
<b>Molibden</b>	Birçok hücre faaliyetleri ve enzim fonksiyonlarının yürütülmesi
<b>Nikel</b>	Haemopoiesis'in azaltılması, urease bileşeni
<b>Potasyum</b>	Kasların kasılması, sinir iletimi, protein sentezi, birçok reaksiyonda görev almak
<b>Selenyum</b>	Vücut bileşenlerinin oksidasyondan korunması
<b>Silisyum</b>	Bağ dokusu ve osteojenik hücrelerinde yapısal rol
<b>Sodyum</b>	Vücut sıvılarının iyonik şiddetini belirli düzeyde tutmak
<b>Vanadyum</b>	ATPase, p-transferases'in inhibasyonu, sodyum pompasının kontrolü

### 2.2.3.1. Bakır

Bakır insan metabolizmasında biyokatalizator olarak görev yapar ve birçok metalloenzimin ve bazı doğal pigmentlerin yapısında bulunur. Örnek olarak seruloplazmin, sitokrom C, oksidaz, süperoksit dismutaz, askorbat oksidaz, lizil oksidaz, tirozinaz, ürikaz, galaktoz oksidaz, δ- aminolevulinat dehidrataz, dopamin beta hidroksilaz gibi birçok enzimin ve proteinin bileşenidir. Bakır enzimlerine kuproenzim adı verilir ve erişkin bir insanda 70-150 µg/dL bakır bulunur. Bu bakırın %10'u en çok karaciğerde sonrasında ise beyin, kalp ve böbrekte, çok az miktarda da

kas, kemik ve endokrin salgı bezlerinde bulunur. Kanda plazmaya ve eritrositlere dağılmış durumda olan ise %90'lık kısımdır. Plazmadaki bakırın ise %95'i seruloplazminde, geriye kalan kısmı da albümin ve aminoasitlere bağlanmış olarak bulunur. (60,61).

Bakır; oksidatif reaksiyonlarda, eritropoezde görev alır ve demir metabolizmasında önemli bir rolü bulunur. Eksikliğinde demir emilimi azalır. Ferroksidaz aktivitesine sahip olan ve bakır içeren seruloplazmin, demir transferine bağlanmadan önce ferrodemiri ( $Fe^{+2}$ ) ferik demire ( $Fe^{+3}$ ) oksitler. Bundan dolayı demirin hemoglobinin yapısına katılabilmesi için gereklidir. Eksikliğinde ise; demir eksikliğine bağlı olarak hipokrom mikrositer anemiye benzer bir durum ortaya çıkar. Demir eksikliğinden farklı olarak oluşan anemide demir verilerek düzeltilmesi yapılamaz. (62).

Wilson hastalığı bakır metabolizmasının önemli kalıtsal bir hastalığıdır, vücudun çeşitli doku ve organlarında bakır birikmesi sonucunda hastalık tablosu gözlenir. Nadir gözlenen Menkes hastalığı ise; bakır eksikliğinde bakırın bağırsaktan emiliminde ki hata sonucu oluşan X kromozomuna bağlı kalıtsal bir hastalıktır. Bakır, sitokrom-c oksidaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimlerinde aktif bir komponentidir. Akut ve kronik enfeksiyonlarda serum bakır artmaktadır. Bu artışın sebebinin enfeksiyon sırasında değişen seruloplazmin sentezinin neden olduğu düşünülmektedir. Bakırın büyüme ve gelişme üzerinde de etkisi bulunmaktadır. (63).

### **2.2.3.2. Selenyum**

Selenyumun insan metabolizması üzerine etkileri 1950'lere kadar net bir şekilde bilinmiyordu. Çoğunlukla toksik etkileri üzerinde duruluyordu. İlerleyen zamanlarda selenyumun vitamin E gibi hücre koruyucu ve antioksidan olarak çalıştığı anlaşıldı. Ayrıca erken yaşlanmayı ve dokuların oksidasyon sebebi ile zarar görmesini engellediği saptandı (64). Schwartz ve Foltz ise 1957 yılında selenyumun tüm memeliler için eser element olduğu belirtilmiştir (65,66).

Hidrojen peroksit ile glutatyon birlikte hücrede yıkıcı özelliğe sahiptirler. Hücrenin bu yıkıcı etkiden korunabilmesi için ise glutatyon peroksidaz enziminin hidrojen peroksiti parçalaması gerekir. Eritrositteki glutatyon peroksidazın biyolojik

olarak aktif olması için ise selenyuma ihtiyaç vardır. Selenyum uzun süre eksik olduğu zaman glutatyon peroksidaz aktivitesi tüm vücut dokularında azalmaktadır. Selenyum glutatyon peroksidaz enziminin önemli bir parçasıdır. Diğer antioksidan işlevlerinden dolayı süt çocuklarının sağlıklı büyüme ve gelişmesinde yeterli düzeyde selenyum alınması gerekmektedir (67).

Serum selenyumun normal seviyesi 46-143 µg/L'dir. Eksikliğinde özellikle hematolojik parametreleri etkileyen demirle birlikte, diğer eser elementlerden çinko, bakır ve selenyum birçok biyolojik işlevin yanında demir metabolizmasında bazı basamaklarda da görev aldığı tespit edilmiştir (68).

### **2.2.3.3. Çinko**

Çinkonun önemi ve insan sağlığı ile ilişkisini Raulin 1869 yılında ortaya koymuştur. Vücut yoğunluğu açısından eser elementler içerisinde demirden sonra ikinci sırayı almaktadır (68).

İnsan vücudunda ortalama 2-3 gr kadar bulunur. Çinko; kanda, pankreasta, alyuvarlarda, karaciğerde, prostatta, pankreasta, bazı kaslarda ve kemiklerde bulunur. Ağır metallerin zararsız hale getirilmesi için çinko gereklidir. Çinko protein, lipit, karbonhidrat ve nükleik asitlerin sentezinde, gen ekspresyonunda, embriyogeneziste ve üremede rol oynamaktadır (69).

Serum çinko miktarının normalde 70-120 µg/L olması beklenir. Çinkonun vücuttaki en önemli fonksiyonu ise vücudun genel gelişimini düzenlemek, sperm üretimini kolaylaştırmak, protein ve RNA sentezlerine etki etmektedir (70).

Enzimlerin etkisi, membran ve karbonhidrat metabolizması, endokrin sistemler gibi etkiler çinkonun biyolojik olarak önemini ortaya koymaktadır (71). Çinko memeli sistemlerde esansiyel bir elementtir ve metaloenzimlerde önemli rol oynamaktadır. Bunların en önemlileri ise; karbonik anhidraz, alkalin fosfat, DNA ve RNA polimerazlar, timidin kinaz, karboksi peptidazlar ile alkol dehidrogenazdır. Bu enzimlere bakıldığı zaman çinkoya genellikle enzimin aktif bölgesinde rastlanmıştır (72).

Çinko kadmiyumun metabolik bir antagonistidir. Çinko vücutta herhangi bir kadmiyum fazlalığında devreye girer ve ağır metal birikimini engeller (73). Ağır metallerin zararsız hale getirilmesi için de çinkoya ihtiyaç duyulmaktadır (74). Çinko vücuttan deri, böbrek ve bağırsak yoluyla atılmaktadır (75, 76).

#### 2.2.4. Toksik Element

Doğada bulunan ağır metallerin bazı bileşenleri yüksek konsantrasyonda alındığı zaman canlıların biyolojik fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Bu ağır metallerin bazılarında uzun süre maruz kalındığı takdirde kansere neden olabildikleri veya kısa süreli bile olsa yüksek dozda maruz kalındığında ise ölümlerle sonuçlandığı görülmektedir (77).

Bileşikler çeşitli ortamlarda konsantrasyonlarına göre; majör, minör ve eser olmak üzere üç grupta toplanırlar. Konsantrasyonu %0.1'den daha büyük bileşenler majör bileşenleri ifade ederken, minör bileşen ise konsantrasyonu %0.1 ile 100 mg/L arasında olan derişimler için kullanılır. Konsantrasyonu 100 mg/L' den küçük olanları da eser bileşenler oluşturur. Son zamanlarda ng/mL düzeyindeki derişimler için ultra eser terimi de kullanılmaktadır. Bileşikler farklılık gösteren ortamlarda konsantrasyonlarına bağlı olarak majör, minör ve eser olmak üzere 3 grupta toplanırlar. Majör bileşenlerin konsantrasyonu %0,1'den daha büyük bileşenleri belirtirken, minör bileşen; konsantrasyonu %0,1 ile 100mg/L arasındaki derişimlerde kullanılır. Eser bileşenler ise; konsantrasyonunun 100mg/L' den küçük olduğunu belirtir (78).

İnsan dokusunda majör düzeyde bulunan elementler Ca, P, Na, Cl, S ve Mg' dir. Eser elementler (<100 mg/L) üç sınıfta toplanabilir:

- *Gerekli eser elementler:* Cu, Mn, Cr, Co, V, Se, Fe, Zn.
- *Gerekli olmayan, tedavi amacıyla kullanılan eser elementler:* Al, Au, Bi, Li, Ga, Pt.
- *Gerekli olmayan toksik elementler:* Pb, Cd, Ag, Ni, As, Hg, Sb, Te, Ti.

Gerekli eser elementler enzim metal komplekslerinde aktivatör olarak veya metallo enzimlerin gerekli bileşeni olarak görev yaparlar (78). Gerekli olmayan veya

canlı organizma tarafından alındığında toksik etki gösteren eser elementler, canlı organizma için gerekli elementlerin enzim sistemindeki fonksiyonel işleyişini etkiler. Gerekli ve gerekli olmayan bütün eser elementlerin organizmada izin verilen konsantrasyonun üzerinde istenmeyen etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Kişilerin yaşadıkları bölgenin durumuna göre de vücutlarındaki eser element miktarı değişkenlik gösterir. Özellikle kandaki eser element düzeyi günlük alınan gıdalara göre şekil alır (79).

### **2.3. Eser Element Analiz Yöntemleri**

Eser elementlerin tayininde kullanılan ölçüm yöntem ve tekniklerini 7 grupta inceleyebiliriz (80, 81).

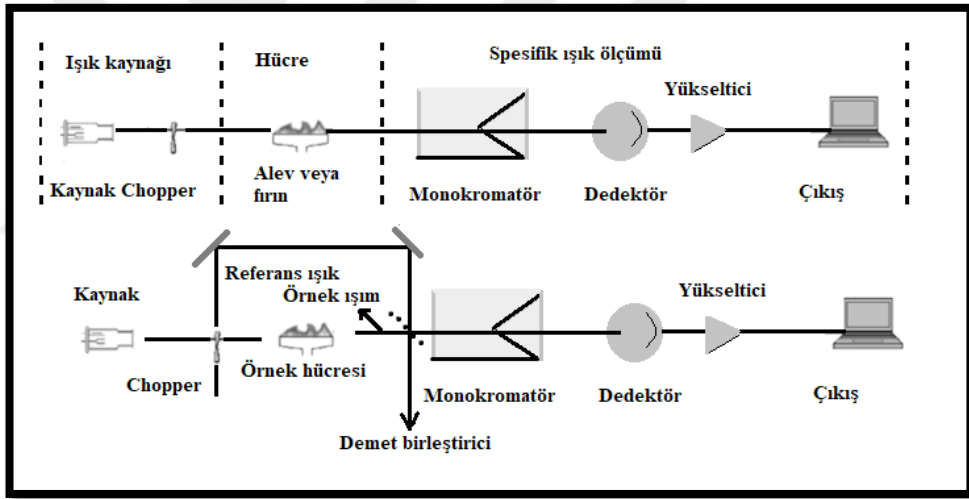
- 1) Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS)
  - a) Alevli Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (FAAS)
  - b) Grafüt Fırınlı Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (GFAAS)
- 2) İndüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektroskopisi (ICP-OES)
- 3) İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektroskopisi (ICP-MS)
- 4) X Işını Floresansı (XRF)
- 5) Toplam Yansıma X ışınları Floresansı (TXRF)
- 6) Nötron Aktivasyon Analizi (NAA)
- 7) Elektroanalitik Yöntemler (Polorografi, Voltametri)

#### **2.3.1. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi**

Eser elementlerin tayininde kullanılan en yaygın yöntemlerden birisi atomik absorpsiyon spektroskopisidir. Rutin analizlerde analitik laboratuvarlarında ve biyolojik, klinik ve çevre araştırma laboratuvarlarında atomik absorpsiyon spektrometresi kullanılmaktadır. Atomik absorpsiyon spektroskopisinin dayandığı ilke; elektromanyetik ışığın yüksek sıcaklıkta gaz halindeki element atomları

tarafından absorpsiyonunun ölçülmesidir. Bir elementin AAS ile analizini yapabilmek için önce o elementi nötr hale getirmek ve ardından buhar haline getirerek bir kaynaktan gelen elektromanyetik ışın demetinin yoluna dağıtılması gerekir. Işığın absorplayan atomlar, temel enerji düzeyinden kararsız uyarılmış enerji düzeylerine geçerler ve burada absorpsiyon miktarının temel düzeydeki atom sayısına bağlı olduğu bilinmektedir (82).

Atomik absorpsiyon spektroskopisinde nicel analizin temelini Lambert-Beer yasası oluşturur. Ortama gelen ışımaya şiddeti,  $I_0$ , ortamdaki çıkan ışımaya şiddeti,  $I$  ise  $I_0/I$  oranının logaritması olarak tanımlanan absorpsiyon ( $A$ ) ilgilenilen elementin derişimi ile doğru orantılıdır. Atomik absorpsiyon gözlenebilme sınırı, örnek ortamına ve kullanılan atomlaştırıcının tipine bağlıdır. Bu sınır alevde  $\mu\text{g/ml}$  iken grafit fırında  $\text{ng/ml}$ 'dir (82).



Şekil 2.1. Tek ve çift ışın yollu alevli AAS cihazının şematik görünümü.

#### a) Alevli Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (FAAS)

Alev ile çalışılan bu spektrofotometrede çalışılan örneklerin gözlenebilme sınırı ppm düzeyindedir. Hava-asetilen alevi en yaygın kullanım olmakla birlikte, atomlaştırılması zor olan Si, Al, Ti gibi elementlerin ölçümünde ise daha düşük gözlemlenebilme sınırlarına ulaşılabilen Azot oksit-Asetilen ( $\text{N}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_2$ ) alevi kullanılmaktadır (83).

Alevli AAS'de örnek genellikle aerosol olarak alev girişine verilir. Kullanılan alevler ise hava asetilen ve azot oksit-asetilendir. Bur alevler yanan alev olarak adlandırılır. Uzun ince alev maksimum seçicilik için AAS'de tercih edilir.

b) Grafit Fırınlı Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (GFAAS)

Ölçümü yapılacak analit için gerekli gözlemlenebilme sınırları ppb düzeyinde ise grafit fırın kullanılmaktadır. Temelinde ise kurutma, kül etme ve atomlaştırma vardır. Fırınlı atomik absorpsiyon spektroskopisi atomik hücre ve örnek giriş sistemi dışında alevli AAS gibi bazı zorunlu enstürimentasyona sahiptir.

Fırınlı AAS'de ek olarak ihtiyaç duyulan geçici ve hızlı oluşturulan sinyal prosesine uyumlu olarak hızlı elektronik devrelerdir. Uygulamada AAS hızlı elektronik yeteneklere sahiptir ve birçok ticari sistem alev ve fırın sistem değişikliğe sahiptir.

Fırınlı AAS'de miktar mikrolitre hacimleri veya mikrogram kütleleri olarak kullanılır (84).

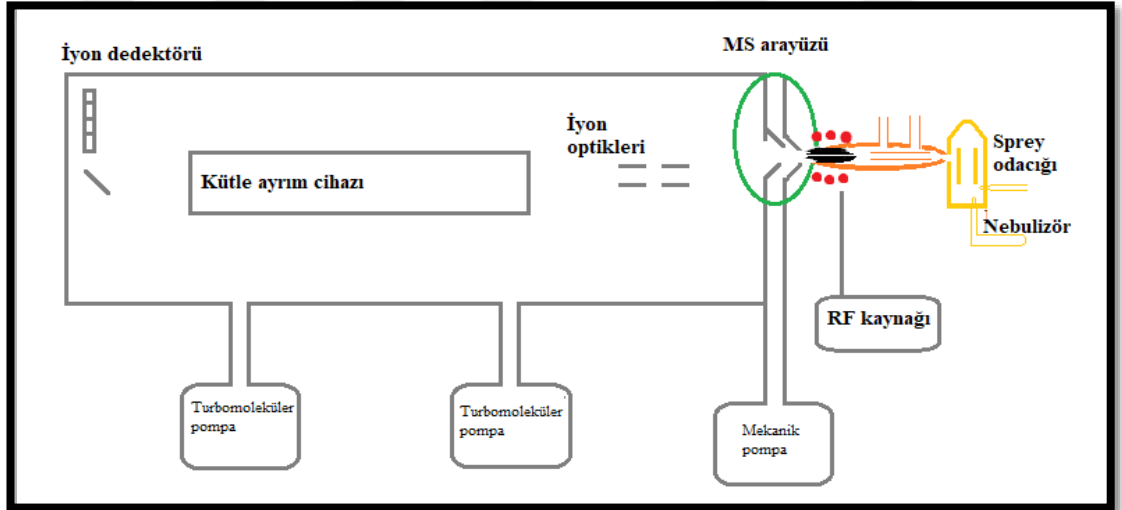


**Şekil 2.2.** Grafit fırınlı AAS.

### 2.3.2. İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometrisi (ICP-MS)

İndüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresinde termal enerji; bir kütle spektrometresinde analiz edilebilecek, tercihen elektrik yüklü partiküller üretmek için, daha yüksek sıcaklıklarda ve indüktif olarak çiftleşmiş bir plazma tarafından analit elementlerine iletilir. Bu iyonlar, elektrik yüklerine ve kütlelerine göre ayrılırlar. Bunun sebebi ise bir elementin her bir izotopu için bilgi elde etmeyi sağlamasıdır. Bundan dolayı bu teknik bazı durumlarda, sadece elemente özgü yöntemlerden daha kesindir ve numunelerin izotop seyreltme analizinin prensibine göre incelenmesini sağlar. Bazı metal olmayan numunelerle birlikte tüm metaller ve geçiş metalleri, ICP-MS ile aynı anda tayin edilebilirler. Burada ki tayin kapasitesi oldukça iyidir. Bu teknik, elementlerin ultra eser analizleri için standart yöntem haline gelmiştir (85).

ICP-MS, kütle spektroskopisinin doğru, düşük tespit limitleri ile ICP teknolojisinin kolay numune girişi ve hızlı analiz özelliği birleştirilerek geliştirilmiştir (85). (Şekil 2.3).

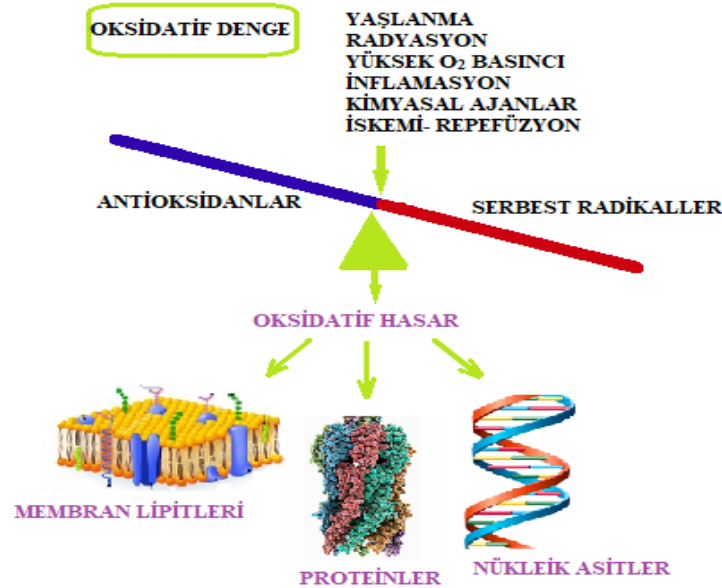


Şekil 2.3. ICP-MS' in temel bölümleri.

### 2.4. Oksidatif Stres

Serbest radikaller vücudumuzda besinlerin oksijen kullanarak enerjiye çevrilmesi sırasında oluşan metabolik yan ürünlerdir. Serbest radikaller kararsız bir yapıdadırlar ve kararlı hale gelmek için hücrelere saldırarak hasar oluştururlar.

Antioksidanlar ise serbest radikalleri etkisiz hale getirerek hücreleri bu hasarlardan korurlar. Antioksidanların serbest radikalleri etkisiz hale getirebilmesi için serbest radikaller ve antioksidanlar vücutta dengede olmalıdır. Bazen hücrel savunma mekanizması vasıtasıyla ortadan kaldırılardan daha fazla reaktif oksijen türleri (ROS) oluşabilir ve bunlar hücrelerde oksidatif hasarlara yol açar ve bu duruma oksidatif stres denir (86). Hücre membranlarında ve hücre yapılarında bulunan lipid, protein, karbonhidrat ve DNA gibi biyomoleküllerin oksidasyonu sonucu hücre zarar görür ve birbirini izleyen reaksiyonlar sonucunda nekroz veya apoptozis ile hücre ölümü gerçekleşir. UV ışınları, radyasyon, stres, sigara, iskemik reperfüzyon, ilaç ve toksin metabolizması, kolestaz ve alkol metabolizması gibi olaylar sırasında oluşabilen reaktif oksijen türleri oluşabilir. Süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit ve hidroksi etil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri, hepatositlerde apoptozis ve nekroz, ateroskleroz, kalp hastalıkları, kanser, serebrovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, akut renal yetmezlik, akciğer hastalıkları, amfizem, bronşit ve alkolik karaciğer hastalıkları ve yaşlanmaya bağlı dejeneratif bozuklukların da yer aldığı patolojik durumların oluşumuna katkıda bulunurlar.



Şekil 2.4. Oksidatif stres.

## 2.5. Antioksidanlar

Serbest radikaller sebebiyle oluşmuş oksidasyonu önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelere antioksidan adı verilir (87).

Antioksidanlar endojen kaynaklı veya ekzojen kaynaklı olabilirler. Endojen antioksidanlar enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılırken, ekzojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olarak sınıflandırılabilirler.

**Tablo 2.5.** Endojen ve ekzojen antioksidanlar (87).

ENDOJEN ANTIÖKSİDANLAR		EKZOJEN ANTIÖKSİDANLAR		
ENZİM OLANLAR	ENZİM OLMAYANLAR	VİTAMİNLER	İLAÇLAR	GIDA ANTIÖKSİDANLARI
1) Süperoksit dismutaz (SOD) 2) Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi 3) Glutasyon S-Transferazlar (GST) 4) Katalaz 5) Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) 6) Hidroperoksidaz.	1) Melatonin 2) Seruloplazmin 3) Transferrin 4) Miyoglobin 5) Hemoglobin 6) Ferritin 7) Bilirubin 8) Glutasyon 9) Sistein 10) Metiyonin 11) Ürat 12) Laktoferrin 13) Albümin	1) α-tokoferol (vitamin E) 2) β-karoten 3) Askorbik asit (vitamin C) 4) Folik asit (folat)	1) Ksantin oksidaz inhibitörleri 2) NADPH oksidaz inhibitörleri 3) Rekombinant süperoksit dismutaz 4) Trolox-C (vitamin E analogu) 5) Endojen antioksidan aktiviteyi artırıcılar 6) Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar 7) Demir redoks döngüsü inhibitörleri 8) Nötrofil adezyon inhibitörleri. 9) Sitokinler 10) Barbitüratlar 11) Demir şelatörleri.	1) Butylated hydroxytoluene 2) Butylated hydroxyanisole 3) Sodium benzoate 4) Ethoxyquin 5) Propylgalate 6) Fe-superoxyde dismutase.

### 2.5.1. Antioksidan Mekanizmalara Örnekler

#### 2.5.1.1. Glutasyon (GSH ve GSSG)

Glutasyon (L-gama-glutamil-L-sisteinil glisin); antioksidan hücresel savunmada yer alan, tiyol grubu içeren, protein olmayan, hücre içinde en fazla bulunan antioksidandır. Sistein, glutamik asit ve glisinden oluşan bir tripeptittir ve aktif grubunu sisteinin içerdiği tiyol (-SH) grubu temsil etmektedir. Glutasyon

(GSH), tüm organlarda, özellikle karaciğerde üretilen, bütün organlarda bulunan bir moleküldür (88). Tiyol grupları sayesinde, enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla ve serbest radikalleri yakalamak suretiyle görev yapan hücresel antioksidan olan glutatyon, serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır (89). Eritrosit içindeki en önemli ve miktarı en çok olan antioksidan GSH'tır.

### **2.5.1.2. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)**

Hücrelerin sitozolünde ve mitokondri matriksinde bulunan  $H_2O_2$  ve organik peroksitlerin redüksiyonunununundan sorumlu olan enzim glutatyon peroksidazdır (90). İki tipi vardır. Selenyuma bağımlı olan tipi, hem  $H_2O_2$ 'i hem de lipid hidroperoksitleri indirgerken; selenyumdan bağımsız olan diğer tipi lipid hidroperoksitleri indirger (91). Reaksiyon sonucu okside glutatyon (GSSG) oluşur. GSSG konsantrasyonundaki artış oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilir (92).

Membranda bulunan fosfolipid hidroksiperoksitlerinin alkole indirgenmesinden sorumlu olan sitozolik fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz enzimi (GSH-Px) de vardır. GSH-Px, membrana bağlı en önemli antioksidanlardan olan vitamin E yetersiz olduğunda membranı peroksidasyona karşı korur. GSH-Px eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır (87).

### **2.5.1.3. Süperoksit Dismutaz (SOD)**

Sitozol ve mitokondrilerde bulunan bu enzim süperoksit radikallerini etkisizleştirerek, hücreleri süperoksit radikallerinin zararlı etkilerinden korur. İçeriğindeki metal iyonuna göre sitozolik dimerik Cu, Zn-SOD ve mitokondriyal tetramerik Mn-SOD ve ekstrasellüler matrikste EC-SOD izoenzimleri bulunur. Tepkime sonucu oluşan  $H_2O_2$ 'nin ortadan kaldırılması için GSH peroksidaz ve katalaz (CAT) ile birlikte çalışır (92).

#### **2.5.1.4. Glutasyon Redüktaz (GSH-Red)**

Bir flavoprotein olarak hücre içinde sitozol ve mitokondride bulunan glutasyon redüktaz (GR), nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) varlığında oksitlenmiş glutasyonun tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüştürerek dolaylı antioksidan etki gösterir (91). Glutasyonun indirgenmiş halde kalması birçok antioksidan enzim aktivitesi için önemlidir. Selenyum düzeyindeki azalma glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz düzeylerinde azalmaya neden olur.

#### **2.5.1.5. Tiyoller**

Oksidatif stresi belirlemek için, canlı organizmalardaki oksidan ve antioksidan molekülleri ölçmek üzere pek çok test kullanılmıştır. Bir grup organik bileşik olan tiyoller, karbon atomu ile sülfür atomunun hidrojen ile kombinasyonu ile oluşan sülfidril (-SH) grubuna sahip organik bileşiklerdir. Plazma tiyol havuzu esas olarak albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda da düşük molekül ağırlıklı tiyollerden (sistein, sisteinil glisin, glutasyon, homosistein, gama glutamil sistein) oluşur. Merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller, redüktan özellikleri sayesinde vücuttaki herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşmasını önlemede kritik öneme sahiptir (93). Canlı organizmalarda oluşan ROS'lar fazla elektronlarını tiyollere transfer eder ve onları okside ederek disülfid bağları oluştururlar. Ancak bu disülfid bağlar tersinirdir, yani organizmanın antioksidan oksidan dengesine göre tiyollere geri dönebilir. Dolayısıyla tiyol-disülfid homeostazisi dinamiktir (94,95). Bu dinamik tiyol-disülfid homeostazisinin antioksidanlarca korunması; detoksifikasyonda, sinyal transdüksiyonunda, apoptoziste, enzimatik aktivasyonun regülasyonunda, transkripsiyon faktörlerinde ve hücrel sinyal mekanizmalarında kritik öneme sahiptir. Oksidatif stresin sebep olduğu hastalıklarda tiyol- disülfid homeostazisinin etkilendiği düşünülmektedir (96, 97).

Oksidatif stres sonucu oluşan membran lipitleri, DNA, RNA ve proteinlerdeki yapısal değişiklikler, artmış nöbet riski ve tekrarlayan nöbetlerin ana mekanizmalarından biri olarak görülmektedir. Epilepsili hastalarda tiyol-disülfid homeostazisinin değiştiği ve patogeneizde oksidatif stresin sorumlu olduğu kuvvetle muhtemeldir (98).

## 2.6. Epilepsi ve Oksidatif Stres

Daha önce yapılmış çalışmalar epilepsi patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığını göstermiştir (99, 100, 101). Oksidatif stres sonucu hücrelerde ve protein, DNA, RNA ve karbonhidrat gibi biyolojik yapılarda hasar oluşur. Oksidatif stres, hücrel metabolizma sırasında oluşan hidroksil radikali ( $\text{OH}^\cdot$ ), süperoksit radikali ( $\text{O}_2^\cdot$ ) ve hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) gibi reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunun artması veya bu türlere karşı savunma mekanizmalarının azalması sonucu ortaya çıkar. Beyin dokusu ve vücudumuzdaki oksijeni en çok kullanan dokulardan biri olduğu için oksidatif strese karşı çok duyarlıdır. Santral sinir sisteminde (SSS) oksidatif stres oluşumu antioksidan savunma sistemi yetersizliğine ve ROS üretiminin artmasına bağlıdır. İlave olarak beyin, poliansatüre yağ asitlerinden zengindir ve bu asitlerin peroksidasyonu ile oluşan serbest radikallerde oksidatif strese neden olur (98). Oksidatif stres pek çok hastalığa neden olabildiği gibi SSS'de de dejeneratif süreçlere yol açarak epilepsi patogenezinde rol oynayabilir (102, 103).

## 3. MATERYAL VE YÖNTEM

### 3.1. Materyaller

#### 3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmalarda kullanılan kimyasallar analitik reaktif ayar (Analytical reagent grade- ACS) saflıkta olup, Sigma -Aldrich'den satın alınmıştır. Çalışmalarda Tip 1 ultrasaf su kullanılmıştır.

#### **Bakır, çinko, selenyum Ölçümü İçin;**

- Bakır standart çözeltisi
- Çinko standart çözelti
- Selenyum standart çözelti
- Ultra saf HNO<sub>3</sub>
- Triton-X 100

#### **Tiyol Ölçümü İçin;**

- Sodyum borhidrat (NaBH<sub>4</sub>)
- Formaldehit
- Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)
- Tris
- 5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic) acid (DTNB, Ellman reaktifi)
- Metanol
- **Reaktif 1 (R1):** 10 mM EDTA (3,8 g) tartılarak 1000 mL 100 mM Tris tamponunda (pH: 8,2) çözüldü.
- **Reaktif 2(R2):** 10 mM (3,963 g) DTNB 1000 mL metanolde çözüldü. Reaktif taze olarak hazırlanıp kullanıldı.
- **(Total Tiyol) Reaktif 3 (R3):** DTNB

- **Okside Redükte Glutasyon Ölçümü İçin;**

**Tiyol Tayini için kullanılan kimyasallar:**

- 5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic) acid (DTNB, Ellman reaktifi)
- Metanol
- Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)
- Tris
- Hidroklorik asit (HCl)

**Protein çöktürme için kullanılan kimyasal:**

- Trichloroacetic acid (TCA)

**Okside glutasyon redüksiyonunda kullanılan kimyasallar:**

- Sodyum borohidrat (NaBH<sub>4</sub>)
- Sodyum hidroksit (NaOH)
- HCl
- Methanol

**Kullanılan diğer kimyasallar:**

- 2-Merkaptoetanol
- Sodyum klorür (NaCl)

**3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler**

- Thermo (Franklin, MA, USA) İCE 3300 model AAS
- Otomatik pipetler: Socorex (İsviçre), Nichipet (Japonya)
- Vorteks: Genie 2 (Amerika)
- Otoanalizör: Roche Hitachi Cobas c501 (Almanya)
- -80° C derin dondurucu: Sanyo (Japonya)

- Hassas terazi: Mettler Toledo ML204-a (Amerika)
- Otomatik pipetler: Socorex (İsviçre), Nichipet (Japonya)
- Soğutmalı santrifüj: Nüve NF800R (Türkiye)
- Otoanalizör: Roche Hitachi cobas c501 (Almanya)
- -80 °C derin dondurucu: Sanyo (Japonya)
- Hassas terazi: Mettler Toledo ML204-a (Amerika)
- pH metre: Inolab WTW pH 730 (Almanya)
- Spektrofotometre: Shimadzu UV 1800 (Japonya)
- Otomatik pipetler: Socorex (İsviçre), Nichipet (Japonya)
- Benmari: Lab Companion BS-21 (Güney Kore)
- KHB ST-360 microplate okuyucu
- Biosan TS-100 thermo-shaker çalkalayıcı

### **3.2. Yöntem**

Spektrofotometrik yöntemler kullanılarak yapılan ölçümlerde; oksidatif hasarın incelenmesi için serumda native tiyol, total tiyol, disülfid seviyeleri ölçüldü. Tam kan numunelerinde hücre içi okside ve redükte glutatyon seviyeleri ölçüldü. Serum numunelerinde atomik absorpsiyon spektrometri cihazından yararlanılarak eser element ölçümü (bakır, çinko ve selenyum) yapıldı. Sayısal veriler Microsoft Excel elektronik çizelgesine aktarılacak ve SPSS yazılımında analiz yapıldı.

#### **3.2.1. Çalışma Grubunun Seçilmesi**

Epilepsinin patogenezinde rol oynayan etmenler içinde oksidatif hasar ve eser element miktarının rolünün olup olmadığını açığa çıkarmayı amaçladığımız çalışmamızda, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuru yapmış, epilepsi grubu hastalar ve epilepsi tanısı olmayan bireyler seçildi.

### **3.2.2. Örneklerin Toplanması**

Bu çalışmaya Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuru yapmış, tam kan ve serum numunesi vermiş, epilepsi teşhisi konmuş hastaların atık kanları ile yine aynı polikliniğe başvuru yapmış ve epilepsi tanısı olmayan tam kan ve serum numunesi vermiş bireylerin atık kanları kullanıldı.

Çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Esenboğa Külliyesi 18.05.2018-17 tarih ve karar numaralı, 2018-164 araştırma kodlu onayı alındıktan sonra yapıldı. Hastalara gerekli bilgilendirme yapıldı, atık kanlar dışında kan alınmayacağı bildirildi.

41 adet hasta ve 43 adet kontrol numunesi toplandı. Toplanan hasta ve kontrol serum numuneleri santrifüj edilip  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Tam kan numuneleri 3 defa NaCl ile yıkandıktan sonra TCA ile çöktürme işlemi yapıldı ve üstte kalan süpernatant ayrılarak analiz süresine kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

### **3.2.3. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS) ile Bakır, Çinko ve Selenyum Analizi**

#### **3.2.3.1. Bakır ve Çinko Analizi**

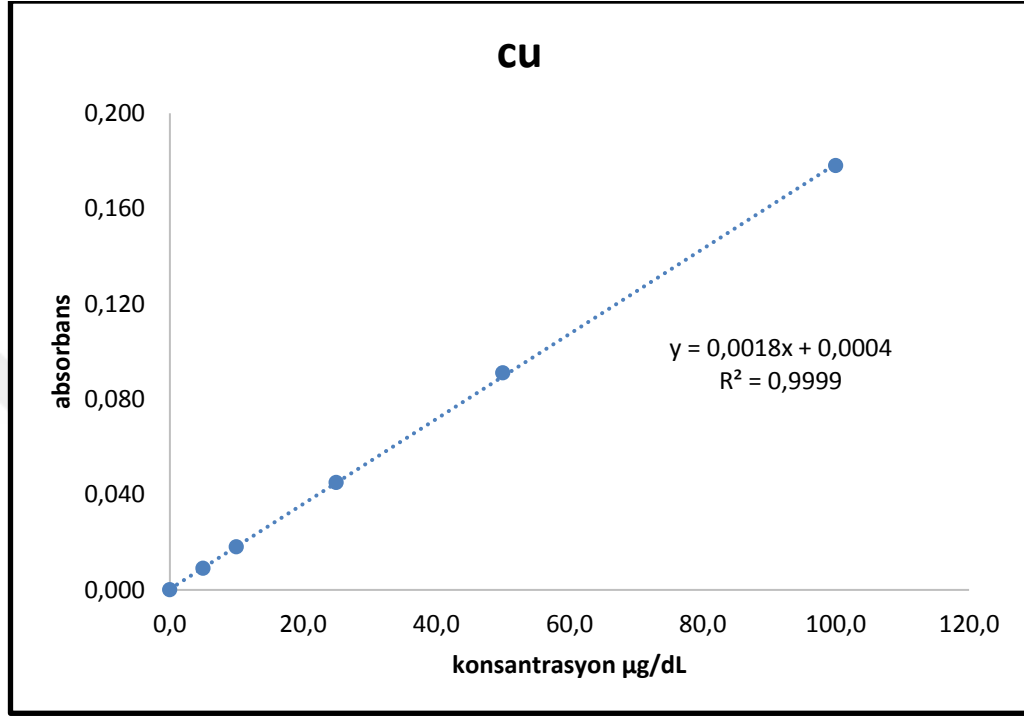
Bu çalışmada analizler Thermo marka (Franklin, MA, USA) iCE 3300 model AAS kullanılarak yapıldı. Işık kaynağı olarak oyuk katot lambası kullanıldı.

Bakır ve çinko analizi için alevli atomik absorpsiyon spektrometrisi kullanılmış, zemin düzeltmesi döteryum lambası ile yapılmıştır. Alev ünitesinde hava-asetilen gazı kullanıldı.

#### **Bakır (Cu)**

Standart Cu grafiği çizmek için, 1000 mg/L'lik Cu stok standart kullanıldı. Bu stoktan 1 mL alınarak % 1'lik  $\text{HNO}_3$  ile hacmi 50 mL'ye tamamlandı. Bu ara stok standarttan, % 1'lik  $\text{HNO}_3$  ile seyreltilerek 100, 50, 25, 10, 5  $\mu\text{g/dL}$  konsantrasyonlu standartlar hazırlandı. Hazırlanan standart çözeltiler Cu oyuk katot lambasıyla (HCL) 324.8 nm dalga boyunda, AAS-alev ünitesinde okutuldu ve Cu

standart eğrisi oluşturuldu. Cu'ya ait standart eğri Şekil 3.1.'de gösterilmektedir. Cu seviyeleri belirlenecek olan tüm örnekler %1'lik HNO<sub>3</sub> ile 10 kat dilüe edildi. AAS-alev ünitesinde kalibrasyon eğrisine karşı numuneler okutuldu. Alev ünitesinde hava-asetilen gazı kullanıldı.



**Şekil 3.1.** Bakır kalibrasyon (standart) eğrisi.

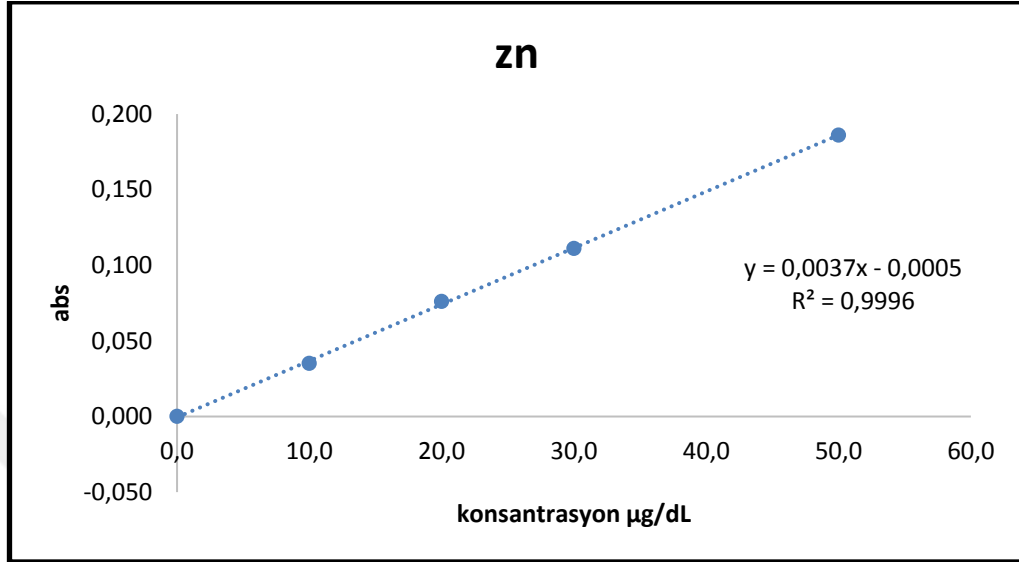
**Tablo 3.1.** Bakır için alevli-AAS deneysel değişkenler.

Parametreler	Çalışma Koşulları bakır
Dalga Boyu(nm)	324.8
Bant Genişliği (nm)	0.5nm
Yakıt Türü	Hava/asetilen
Asetilen Akış Hızı(L/min)	0.8 l/min

### Çinko (Zn)

Standart Zn grafiği çizmek için 1000 mg/L'lik Zn stok standart kullanıldı. Bu stoktan 1 mL alınarak %1'lik HNO<sub>3</sub> ile hacmi 50 mL' ye tamamlandı. Bu ara stok standarttan, %1'lik HNO<sub>3</sub> ile seyreltilerek 50, 30, 20, 10 µg/dL konsantrasyonlu standartlar hazırlandı. Hazırlanan standart çözeltiler Zn oyuk katot lambasıyla (HCL) 213.9 nm dalga boyunda, AAS-alev ünitesinde okutuldu. Zn standart eğrisi oluşturuldu. Zn' ye ait standart eğri Şekil 3.2.'de gösterilmektedir. Zn seviyeleri

belirlenecek olan tüm örnekler %1'lik HNO<sub>3</sub> ile 10 kat dilüe edildi. AAS-alev ünitesinde kalibrasyon eğrisine karşı numuneler okutuldu. Alev ünitesinde hava-asetilen gazı kullanıldı.



Şekil 3.2. Çinko kalibrasyon (standart) eğrisi.

Tablo 3.2. Çinko için alevli-AAS deneysel değişkenler.

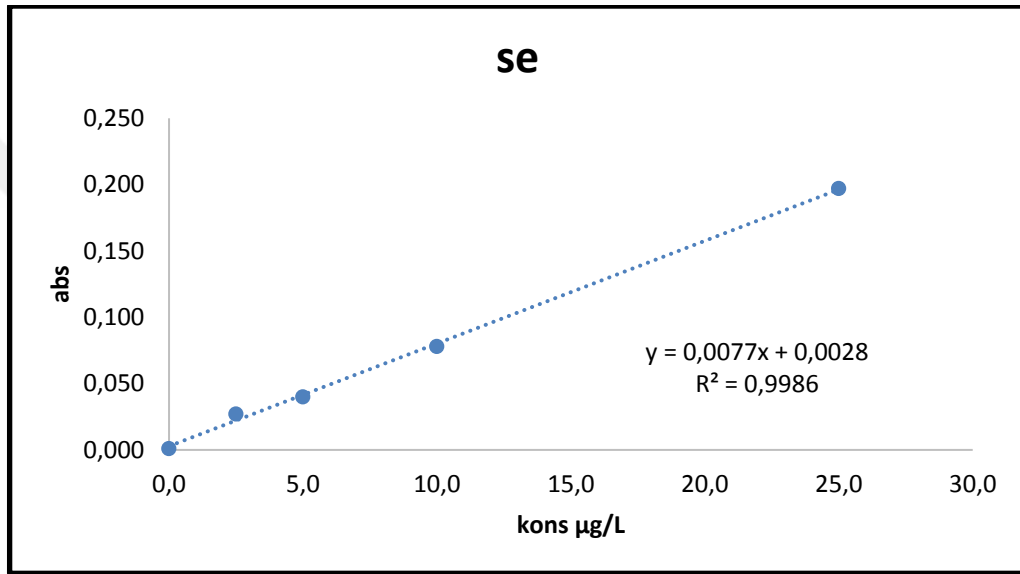
Parametreler	Çalışma Koşulları çinko
Dalga Boyu(nm)	213.9
Bant Genişliği(nm)	0.2
Yakıt Türü	Hava/ asetilen
Asetilen Akış Hızı(L/min)	1.2

### 3.2.3.2. Selenyum Analizi

Bu çalışmada analizler Thermo marka (Franklin, MA, USA) iCE 3300 model AAS kullanılarak yapıldı. Selenyum analizi, serum içerisindeki konsantrasyonu sebebiyle Grafit Fırın Atomik Absorpsiyon spektrometre (GFAAS) cihazı ile çalışıldı.

Işık kaynağı olarak selenyum oyuk katot lambası ve zemin absorpsiyonunu düzeltebilmek amacıyla grafit kısımda zeeman zemin düzeltme kullanıldı. GFAAS de atomlaştırma ortamı olarak argon gazı kullanıldı.

Kalibrasyon standartları hazırlanırken 1000 mg/L Se standartından, 200 kat seyreltilerek 5 mg/L birinci ara standart çözeltisi hazırlandı. Daha sonra 5 mg/L birinci ara standart çözeltisi 100 kat seyreltilerek 50 µg/L'lik ikinci ara standart çözeltisi hazırlandı. 25-10-5-2.5 µg/L çalışma standartları 1 mg/L ikinci ara standart çözeltiden uygun hacim oranlarında seyreltilerek hazırlandı. Seyreltme işlemleri %1'lik (v/v) HNO<sub>3</sub> çözeltisi ile yapıldı. Kalibrasyon eğrisi Şekil 3.3.'de gösterilmektedir. Serum numunesi %1'lik (v/v) HNO<sub>3</sub> çözeltisi ve 0.3 mL %0.2'lik (v/v) Triton X-100 çözeltisi eklendi.



Şekil 3.3. Selenyum kalibrasyon (standart) eğrisi.

Tablo 3.3. Selenyum analiz fırın programı.

Basamak	Sıcaklık (°C)	Çıkış süresi (°C/s)	Kalış süresi (s)	Argon akışı (mL/dakika)
1	90	10	10	0.2 L/mL
2	100	2	5	0.2 L/mL
3	110	2	15	0.2 L/mL
4	300	50	10	0.2 L/mL
5	1000	200	10	0.2 L/mL
6	2200	0	3	Off (read)
7	2600	0	2	0.2

**Tablo 3.4.** Selenyum AAS deneysel değişkenler.

Parametreler	Çalışma Koşulları
Dalga Boyu(nm)	196nm
Bant Genişliği (nm)	0.5
Yakıt Türü	Argon
Enjeksiyon sıcaklığı	50°C

### 3.2.4. Tiyol-Disülfidin Analizi

Tiyol düzeyi ölçümü:

Total ve serbest tiyol ölçümü için Erel ve Neşelioğlu'nun "Modifiye Ellman Yöntemi" kullanıldı. Total ve serbest tiyol ölçümünde kullanılacak ilk reaktifler [(total tiyol ölçümü için reaktif 1 (R1), serbest tiyol ölçümü için reaktif 1' (R1')] farklı iken, diğer iki reaktif aynıydı. R1, çalışma gününde 378 mg sodyum borohidrat ( $\text{NaBH}_4$ ) son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde, 1000 mL su-metanol solüsyonu (1/1 hacim oranında) içinde çözülerek taze olarak hazırlandı ve kullanıldı. R1', son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde 585 mg sodyum klorür ( $\text{NaCl}$ ), 1000 mL su-metanol solüsyonu (1/1 hacim oranında) içinde çözülerek hazırlandı. Reaktif 6 ay +4°C'de saklanabilir özellikteydi. Reaktif 2 (R2), hem total tiyol hem de serbest tiyol ölçümünde kullanıldı. 0.5 ml formaldehit (son konsantrasyonu 6.715 mM) ve 3.8 gr EDTA (son konsantrasyonu 10 mM), 1000 mL Tris tamponunda, 100 mM ve pH 8.2'de çözülerek hazırlandı. Bu reaktif +4°C'de 6 ay stabildi. Reaktif 3 (R3)'de hem total hem de serbest tiyol ölçümünde kullanıldı ve çalışma gününde 3.963 gr 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB), 1000 mL metanol içinde çözülerek DTNB'nin son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde hazırlanarak taze olarak kullanıldı. Total ve serbest tiyol ölçüm prensibi: Total tiyol ölçümü için 10 µL R1 (serbest tiyol ölçümü için 10 µL R1' kullanılır) ile 10 µL numune karıştırıldı. Sonrasında R2 ve R3 ilave edilerek ilk absorbans (A1) okuması 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak. İkinci absorbans (A2) okuması ise reaksiyonun plato yaptığı 10. dakikada aynı dalga boyunda gerçekleştirildi. A2-A1 absorbans farkı elde edilerek ölçüm tamamlandı (104). Total ve serbest tiyol düzeylerinin hesaplanmasında 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in molar ekstinksiyon katsayısı olan 14.100 mol/L-1 cm<sup>-1</sup> kullanıldı. Disülfid düzeyi, (total disülfid-serbest disülfid) /2 formülünden hesaplandı. Tüm sonuçlar litrede mikromol (µmol/L) olarak raporlandı (22).(104)

### 3.2.5. Okside Redükte Glutasyon Analizi

#### Kullanılan kimyasal çözeltiler

#### Tiyol tayini için kullanılan kimyasal çözeltiler:

- **Reaktif 1:** 10 mM EDTA (3.8 g) tartılarak 1000 mL 100 mM Tris tamponunda (pH: 8.2) çözüldü.
- **Reaktif 2:** 10 mM (3.963 g) DTNB 1000 mL metanolde çözüldü. Reaktif taze olarak hazırlanıp kullanıldı.

#### Modifiye tiyol tayini kullanılan kimyasal çözeltiler:

Tiyol tayini için kullanılan R 1'in içerisindeki Tris tamponunun konsantrasyonu 500 mM olacak şekilde modifikasyonu yapıldı.

#### Protein çöktürme için kullanılan kimyasal çözeltiler:

%20'lik TCA solüsyonu: 200 g TCA 800 mL deiyonize su içerisinde çözüldü. Son hacim deiyonize su ile 1000 mL'ye tamamlandı. %20 w/v'lik TCA çözeltisi hazırlandı.

#### Dilüsyon işlemleri için kullanılan kimyasal çözeltiler:

%5'lik TCA solüsyonu: (Miktarlar aynı nasıl %5) 200 g TCA 800 mL deiyonize su içerisinde çözüldü. Son hacim deiyonize su ile 1000 mL'ye tamamlandı. %20 w/v'lik TCA çözeltisi hazırlandı.

#### Okside Glutasyon redüksiyonu ve TCA'nın asiditesini ortadan kaldırmak için kullanılan kimyasal çözeltiler:

25 mM (0.94575 g) ile 5 M (189.15 g) arasında değişen konsantrasyonlarda  $\text{NaBH}_4$  ve 0,1 (4 g) M ile 5 M (200 g) arasında değişen konsantrasyonlarda NaOH tartılarak 600 mL içerisinde çözüldü. Son hacim methanol-su solüsyonu (%50, v/v) ile 1000 mL'ye tamamlandı. Reaktif taze olarak hazırlanıp kullanıldı.

- A reaktifi: 3.5 M  $\text{NaBH}_4$  ve 1.5 M NaOH içeren çözelti hazırlandı.

**Reaksiyon ortamında kalan fazla NaBH<sub>4</sub>'ü ortadan kaldırmak için kullanılan kimyasal çözeltiler:**

Stok HCl asit çözeltisi (12 M) kullanıldı.

### **3.2.5.1. Eritrosit (Lisat Hemolizat) Süpernatantı Eldesi**

EDTA içeren kan toplama tüplerine alınan kanlar 900 g'de +4 °C'de soğutmalı santrifüj ile 10 dakika santrifüj edildi. Üstte kalan sarı plazma kısmın üst seviyesi belirlenerek uzaklaştırıldı. Altta kalan eritrosit paketleri 3 defa izotonik NaCl solüsyonu ile yıkandı. Son yıkamadan sonra plazma atılmadan önce belirlenen seviyeye kadar soğuk distile su eklenerek eritrositler patlatıldı. Elde edilen eritrosit lizatından 3 hacim alınarak üzerine 1 hacim %20'lik TCA solüsyonu eklenerek proteinler presipite edildi. Bu işlem sonrası tekrar 1500 g'de santrifüj edildi ve üstte kalan süpernatant alınarak ölçümlerde kullanıldı.

### **3.2.5.2. Nativ Tiyol ve Glutasyon (GSH) Tayini**

Hu tarafından modifiye edilen Ellman yöntemi kullanıldı (105, 106). Yöntem DTNB molekülünün serbest tiyoller tarafından redüklenerek disülfid ve bir molekül 5-tiyonitrobenzoik asit oluşturması prensibine dayanır. Bu yöntemin tamponu modifiye edilerek örneklerdeki nativ GSH miktarları belirlendi.

### **Otomatik analizör için ölçüm prosedürü:**

- Numune hacmi: 10 µl numune
- Reaktif 1 hacmi: 110 µl (Tris tamponu (500 mM, pH: 8.2) içerisinde 10 mM EDTA)
- Reaktif 2 hacmi: 10 µl (Metanol içerisinde 10 mM DTNB çözeltisi)
- Dalga boyu: Birincil dalga boyu = 415 nm, ikincil dalga boyu = 700 nm (opsiyonel)
- Okuma noktası: İlk absorbans R1 ve R2 karışımından hemen önce, son absorbans reaksiyon trasesi platoya eriştiğinde alındı (toplam analiz süresi yaklaşık 10 dk.).

- Kalibrasyon tipi: Linear (reaksiyon 2-merkaptolanol ile kalibre edildi).  
Sonnuqlar  $\mu\text{mol/L}$  olarak verildi.

Modifiye Tiyol yontemlerinde reaktif 1 iqlerisindeki Tris tamponu 500 mM ya da 1000 mM olarak değiştirildi. Ölçümler tiyol tayini ile aynı prosedür kullanılarak yapıldı.

### 3.2.5.3. Toplam Glutatyon Tayini

Hemolizat süpernatantları ve 3 hacim GSSG çözeltisi-1 hacim %20'lik TCA solüsyonu (3/1 v/v) iqleren örnekler kullanıldı.

#### GSSG'lerin redüksiyonu:

600  $\mu\text{L}$  örnek üzerine 150  $\mu\text{L}$  3.5 M  $\text{NaBH}_4$  ve 1.5 M  $\text{NaOH}$  iqleren solüsyon (A reaktifi)10 cm uzunluğundaki şeffaf sekonder tüplere eklendi. Böylece  $\text{NaBH}_4$ 'ın köpük oluşturan reaksiyonundan kaynaklanabilecek örnek kaybı engellendi. Reaksiyon ortamında kalan fazla  $\text{NaBH}_4$ 'ü süpürmek için 70  $\mu\text{L}$  12 M  $\text{HCl}$  (B reaktifi) kullanıldı.

Reaksiyon tamamlandıktan sonra Nativ GSH prosedürü ile tekrar GSH'lar ölçüldü ve toplam GSH miktarı belirlendi. Sonuqlar dilüsyon katsayısı ile çarpılarak  $\mu\text{mol/L}$  şeklinde verildi.

#### GSSG miktarının hesaplanması:

Ölçülen Toplam GSH düzeylerinden Nativ GSH düzeyleri çıkarılarak ikiye bölündü ve GSSG hesaplandı. Sonuqlar  $\mu\text{mol/L}$  şeklinde verildi.

$$\text{GSSG} = (\text{Toplam GSH-Native GSH}) / 2$$

### 3.2.5.4. Hemoglobin Tayini

Hemoglobin (Hb), oksihemoglobin, karboksihemoglobin, methemoglobin şeklinde olan tüm hemoglobinin stabil Hb derivesi olan syanmethemoglobin haline çevrilmesi ve fotometrede 540 nm'de absorbansın okunması ile tayin edildi. Bu amaçla kan örneği Drabkin solüsyonu (potasyum ferrisiyanür, potasyum siyanür,

sodyum bikarbonat) ile karşılaştırıldı. Ferrisiyanür, hemoglobindeki demiri ( $Fe^{+2}$ ) oksitleyerek methemoglobine ( $Fe^{+3}$ ) dönüştürür. Siyanür ise, methemoglobine bağlanarak siyanomethemoglobin (HiCN) oluşturur. Sodyum bikarbonat ise siyanomethemoglobin oluşumunu hızlandırır. Siyanomethemoglobinin 540nm’de absorpsiyonu ölçülerek; numunelerdeki hemoglobin konsantrasyonu hesaplandı (107).

### 3.3. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiği, SPSS for Windows 24 kullanılarak yapıldı. Değişkenler Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılım gösteren parametreler için, parametrik testlerden Independent sample t-testi uygulandı.

Korelasyon analizinde yine normal dağılım gösteren parametreler için pearson korelasyon testi kullanıldı. Bütün değerler ortalama±standart sapma ile verildi. İstatistiksel olarak  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

Dağılıma bakıldı normal, independent sample t test kullanıldı. Korelasyon analizi içinde pearson korelasyon analizi gerçekleştirildi. Bunu SPSS ve 24 ile yapıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hasta grubunda 19 erkek, 22 kadın; kontrol grubunda ise 22 erkek 21 kadın vardı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $39.5 \pm 15.7$ ; kontrol grubunun yaş ortalaması  $36.8 \pm 12.9$  olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Çalışmaya dahil edilen hastalardan 29'u jenaralize, 12'si parsiyel epilepsi hastasıydı. Nöbet sıklık ortalaması  $1.36 \pm 3.08$  (yıl) idi. Epilepsi tipi ve nöbet sıklığı ile çalışan parametreler arasında bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ). İlaç kullanma süresi ve kullanılan ilaç çeşidi sayısı ile çalışan parametreler arasında bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Ortalama vücut kitle indeksleri gruplar arasında farklılık göstermedi.

Hasta ve kontrol grubu arasında Native tiyol, Total tiyol, Disülfid, Hgb ve Selenyum oranları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Hasta ve kontrol grubu arasında Nativ GSH, Total GSH, GSSG, Nativ GSH/Hgb, Total GSH/Hgb, GSSG/Hgb ve Bakır oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı ( $p < 0.001$ ). Hasta ve kontrol grubu arasında Çinko oranları açısından istatistiksel bir fark vardı ( $p = 0.034$ ).

Hasta grubunda ortalama bakır düzeyi  $127.0 \pm 31.2$   $\mu\text{g/dL}$ , ortalama çinko düzeyi  $90.9 \pm 28.8$   $\mu\text{g/dL}$ , selenyum düzeyi  $97.9 \pm 25.0$   $\mu\text{g/dL}$  iken; kontrol grubunda ortalama bakır düzeyi  $102.9 \pm 16.4$   $\mu\text{g/dL}$ , çinko düzeyi  $104.7 \pm 29.5$   $\mu\text{g/dL}$ , selenyum düzeyi  $99.7 \pm 21.0$   $\mu\text{g/L}$  idi. Hasta grubunda bakır düzeyi anlamlı olarak yüksek iken ( $p < 0.001$ ), çinko düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu ( $p = 0.034$ ).

Hemoglobin düzeyleri ile; nativ tiyol ( $r: 0.30$   $p: 0.06$ ), total tiyol ( $r: 0.39$   $p < 0.001$ ), disülfid ( $r: 0.48$   $p < 0.001$ ), bakır ( $r: -0.40$   $p < 0.001$ );

Bakır düzeyleri ile; Hemoglobin ( $r: -0.40$   $p < 0.001$ ), Nativ GSH ( $r: -0.26$   $p: 0.016$ ), Total tiyol ( $r: -0.24$   $p: 0.025$ ), GSSG/Hemoglobin ( $r: 0.30$   $p: 0.005$ );

Hastalık süresi ile; Nativ tiyol ( $r: -0.35$   $p: 0.028$ ), Total tiyol ( $r: -0.42$   $p: 0.008$ ), Disülfid ( $r: -0.39$   $p: 0.014$ );

Selenyum düzeyleri ile; Nativ GSH/Hgb (r: -0.20 p:0.05), Total GSH/Hgb (r:-0.23 p:0.04) olarak bulundu ve bu parametreler arasında anlamlı ilişkiler (korelasyon) saptandı.

**Tablo 4.1.** Epilepsi ve kontrol grubu olan hastaların genel özellikleri ve tiyol-disülfid homeostasisi parametreleri/ hasta ve kontrol gruplarının demografik bilgileri ve tam kan örneklerinden ölçülen parametrelerin sonuçları.

	<b>Hasta grubu (n=41)</b>	<b>Kontrol grubu (n=43)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş (Yıl)</b>	39.5±15.7	36.8±12.9	0.400
<b>Cinsiyet (Erkek/Kadın)</b>	19/22	22/21	0.67
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.6±4.4	25.9±3.6	0.736
<b>Hastalık Süresi (Yıl)</b>	9.17±8.89	-	-
<b>Nöbet sıklığı (Yıl)</b>	1.36±3.08	-	-
<b>Native tiyol (µmol/L)</b>	439.1±50.8	451.0±49.5	0.282
<b>Total tiyol (µmol/L)</b>	466.9±55.9	478.5±52.5	0.333
<b>Disulfide (µmol/L)</b>	13.9±7.1	13.7±5.8	0.913
<b>İndeks 1(%) Disülfid/Nativ tiyol×100 (SSSH)</b>	3.2±1.58	3.1±1.47	0.790
<b>İndeks 2 (%) Disülfid/Total tiyol (SS-Total SH)</b>	2.93±1.37	2.87±1.23	0.798
<b>İndeks 3 (%) Nativ tiyol/Total tiyol (SH/Total SH)</b>	94.1±2.73	94.28±2.47	0.798
<b>Nativ GSH (µmol/L)</b>	584.4±141.3	858.3±243.9	<0.001*
<b>Total GSH (µmol/L)</b>	811.8±156.3	1028.2±240.1	<0.001*
<b>GSSG (µmol/L)</b>	113.7±21.2	84.9±27.3	<0.001*
<b>Hgb (gr/dL)</b>	13.8±1.5	13.8±1.5	0.999
<b>Nativ-GSH/Hgb (µmol/g)</b>	4.2±1.0	6.3±1.9	<0.001*
<b>Total GSH/Hgb (µmol/g)</b>	5.9±1.1	7.5±1.9	<0.001*
<b>GSSG/Hgb (µmol/g)</b>	0.8±0.2	0.6±0.2	<0.001*
<b>Bakır (µg/dL)</b>	127.0±31.2	102.9±16.4	<0.001*
<b>Çinko (µg/dL)</b>	90.9±28.8	104.7±29.5	0.034*
<b>Selenyum (µg/L)</b>	97.9±25.0	99.7±21.0	0.733

\*Tüm değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. p< 0.05

Hastalık süresi ile; native tiyol, total tiyol, disülfid, indeks 1, indeks 2 ve indeks 3 seviyeleri arasında anlamlı negative bir korelasyon gözlemlendi.

Cinsiyet ile; total tiyol, disülfid, hemoglobin, indeks 1 ve indeks 2 sevieleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon gözlenirken, bakır, Total GSH/Hgb, GSSG/Hgb ve indeks 3 seviyeleri arasında ise anlamlı negatif bir korelasyon gözlemlendi.

Nativ tiyol ile; total tiyol ve hemoglobin seviyeleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon gözlemlendi.

Total tiyol ile; cinsiyet, nativ tiyol, disülfid ve hemoglobin seviyeleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon gözlemlendi.

Disülfid ile; cinsiyet, total tiyol ve hemoglobin seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken, bakır, Nativ GSH/Hgb ve Total GSH/Hgb seviyeleri arasında ise anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi.

Hemoglobin ile; nativ tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken, bakır, Nativ GSH/Hgb, Total GSH/Hgb ve GSSG/Hgb seviyeleri arasında ise anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi.

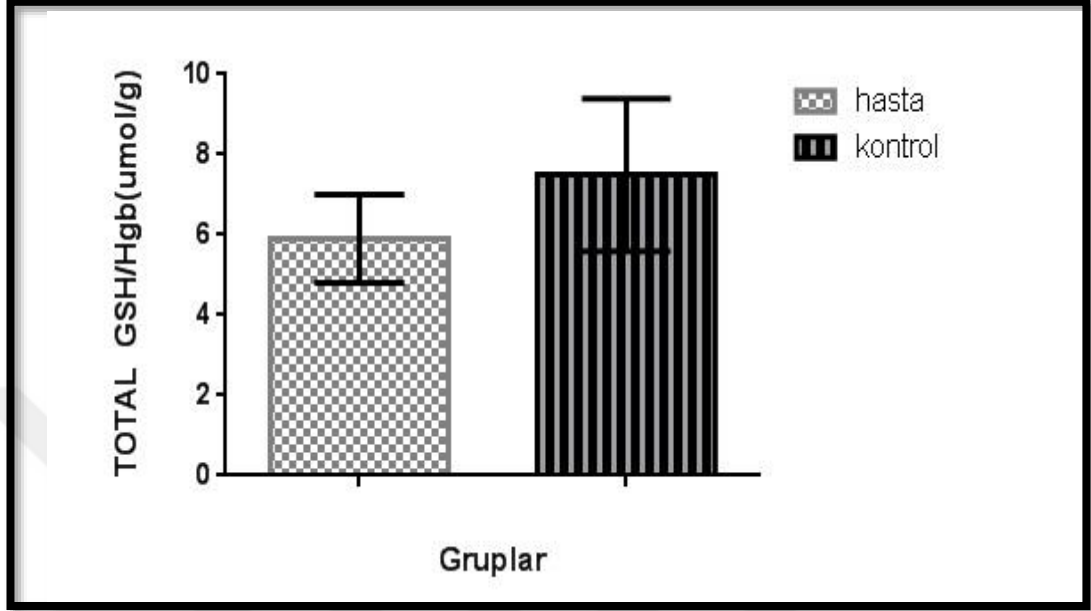
Bakır ile GSSG/Hgb seviyesi ile anlamlı negatif korelasyon gözlenirken; cinsiyet, total tiyol, disülfid, Nativ GSH/Hgb, Total GSH/Hgb ve GSSG/Hgb seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi.

Nativ GSH ile; total GSH, Nativ GSH/Hgb ve Total GSH/Hgb seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken, bakır ve GSSG/Hgb seviyeleri arasında ise anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi.

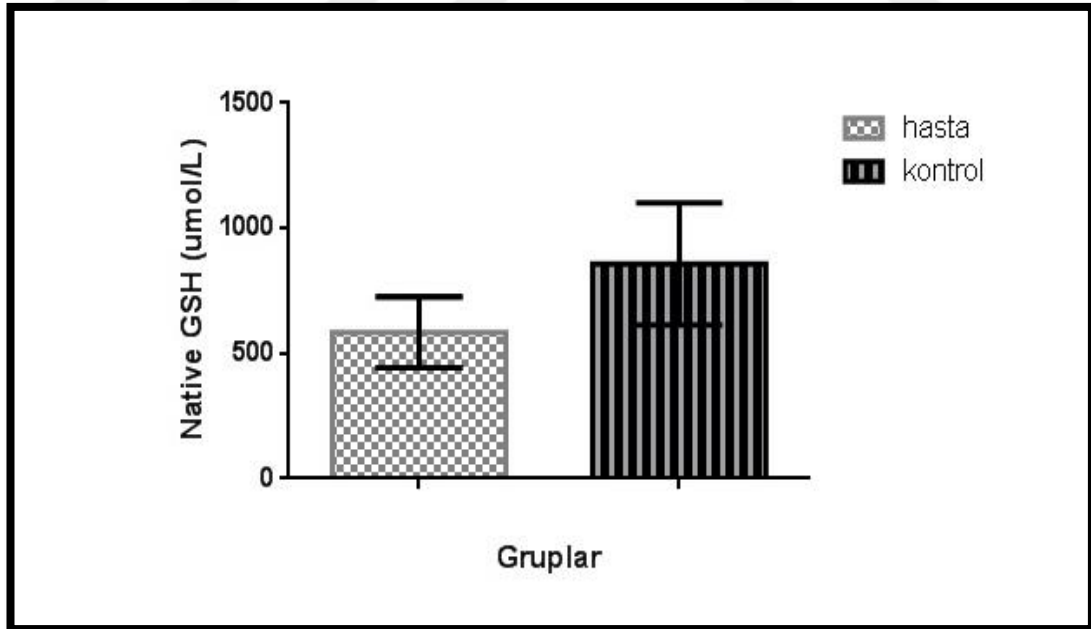
GSSG ile GSSG/Hgb seviyesi arasında anlamlı negatif bir korelasyon gözlenirken; nativ GSH ve GSSG/Hgb seviyeleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon gözlemlendi.

Nativ GSH/Hgb ile; nativ GSH, total GSH ve total GSH/Hgb seviyeleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon gözlenirken, GSSG, GSSG/Hgb, indeks 1 ve indeks 21 seviyeleri arasında anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi.

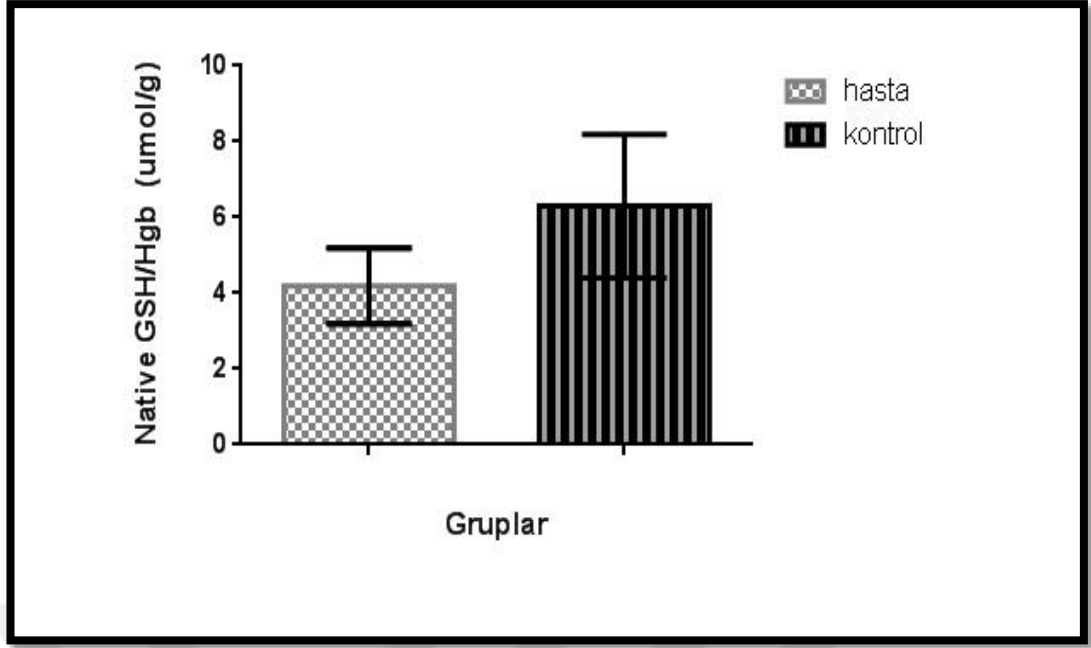
Total GSH/Hgb ile; nativ GSH, total GSH ve nativ GSH/Hgb seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken, indeks 1 ve indeks 2 seviyeleri arasında anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi.



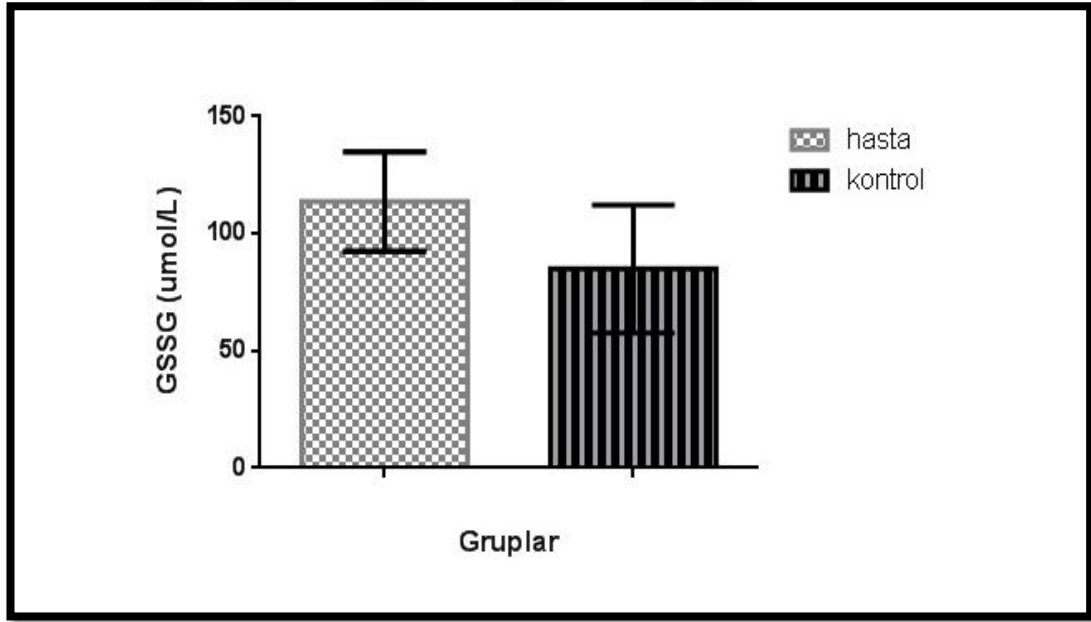
Şekil 4.1. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının total GSH/Hgb değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



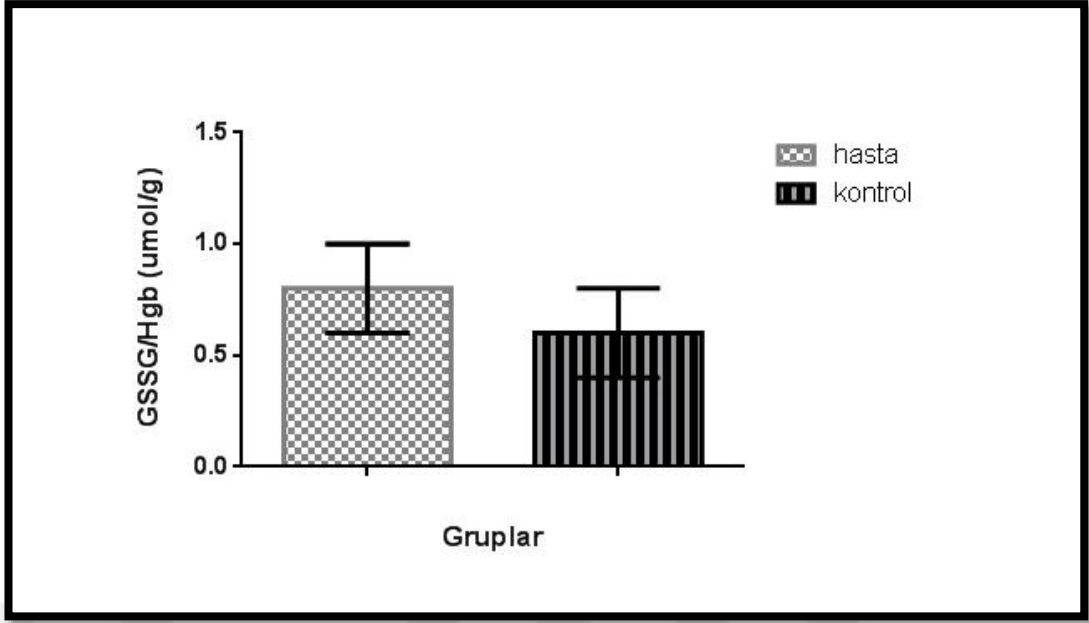
Şekil 4.2. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının nativ GSH değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



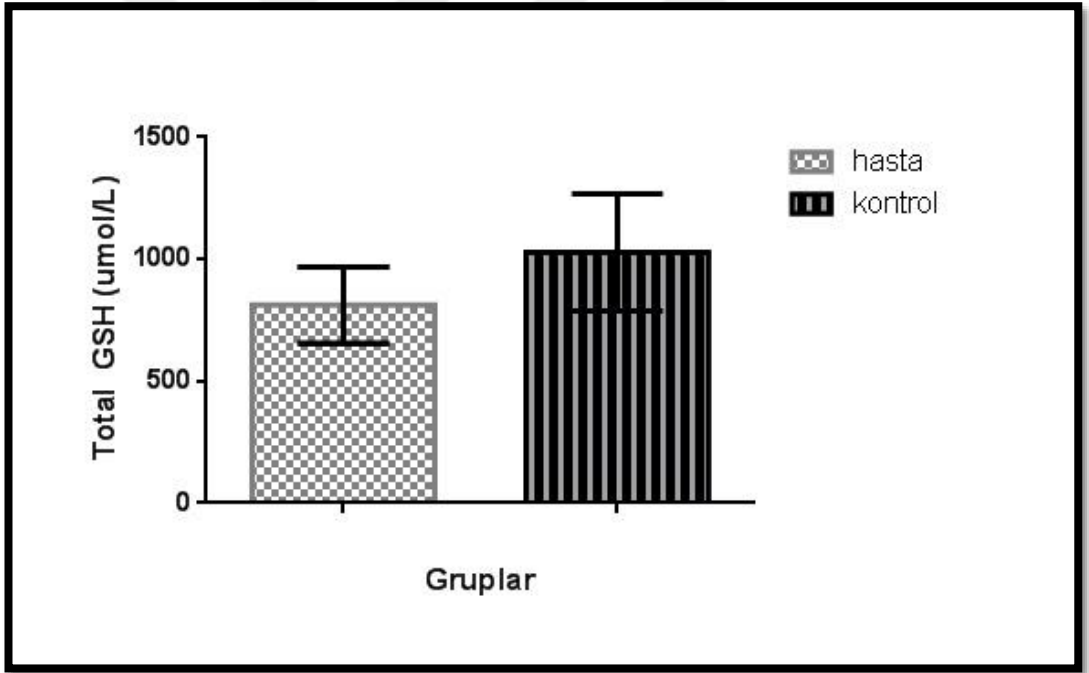
Şekil 4.3. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının nativ GSH/Hgb değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



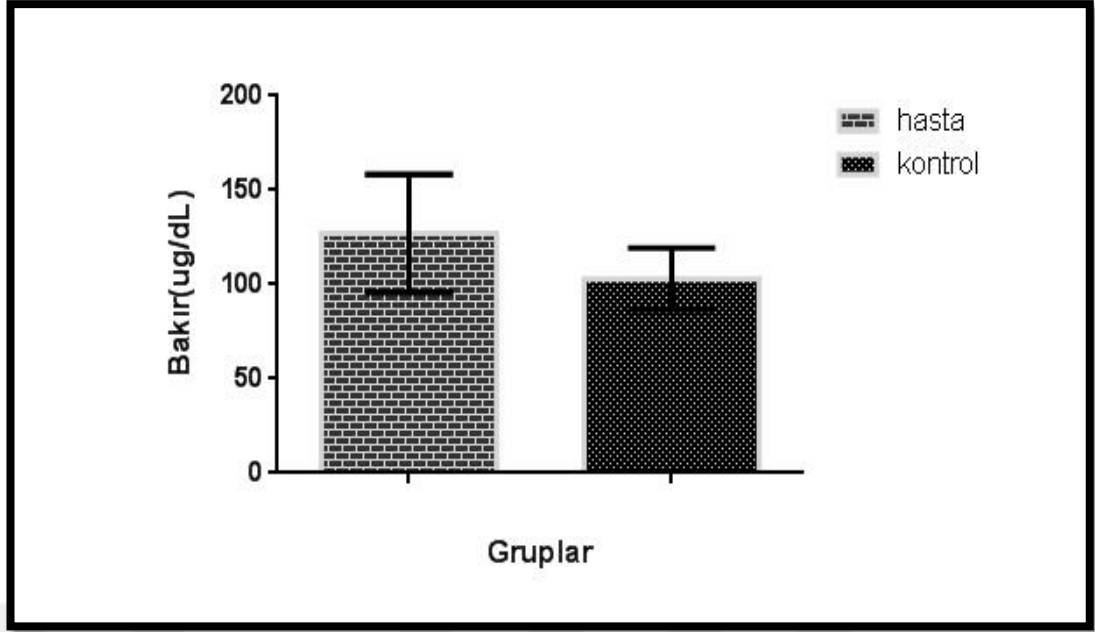
Şekil 4.4. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının GSSG değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



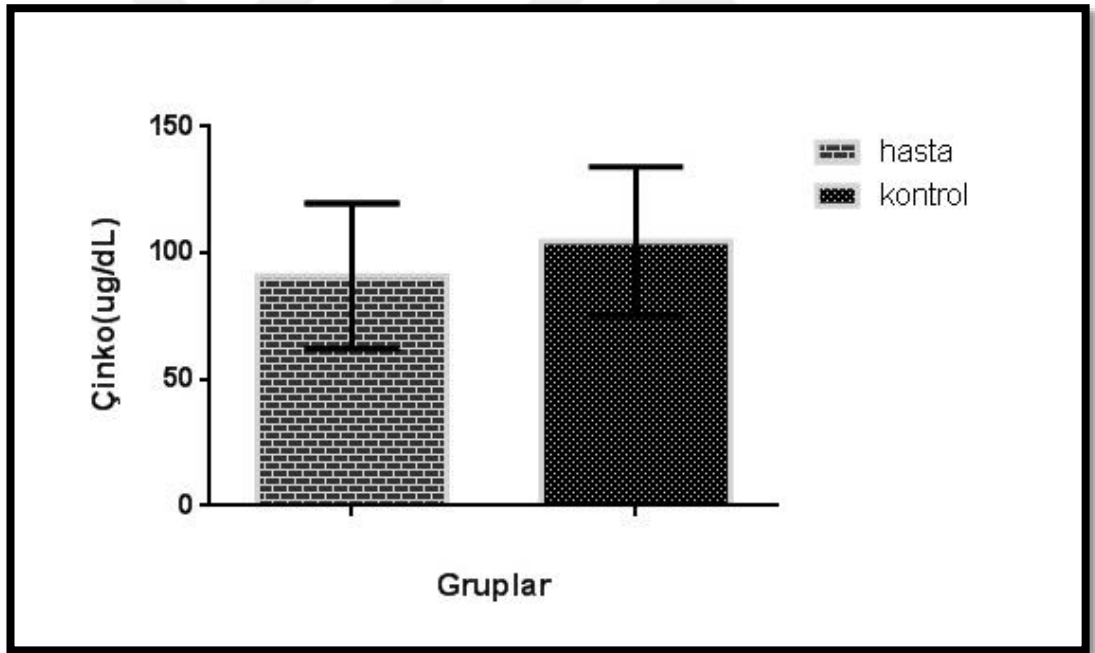
Şekil 4.5. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının GSSG/Hgb değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



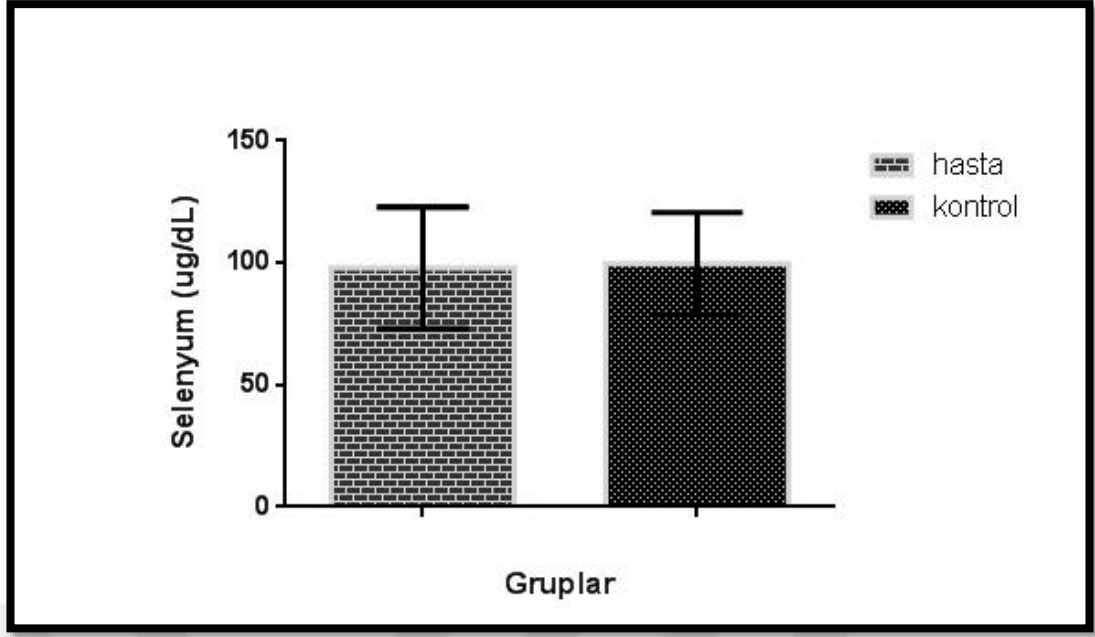
Şekil 4.6. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının total GSH değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



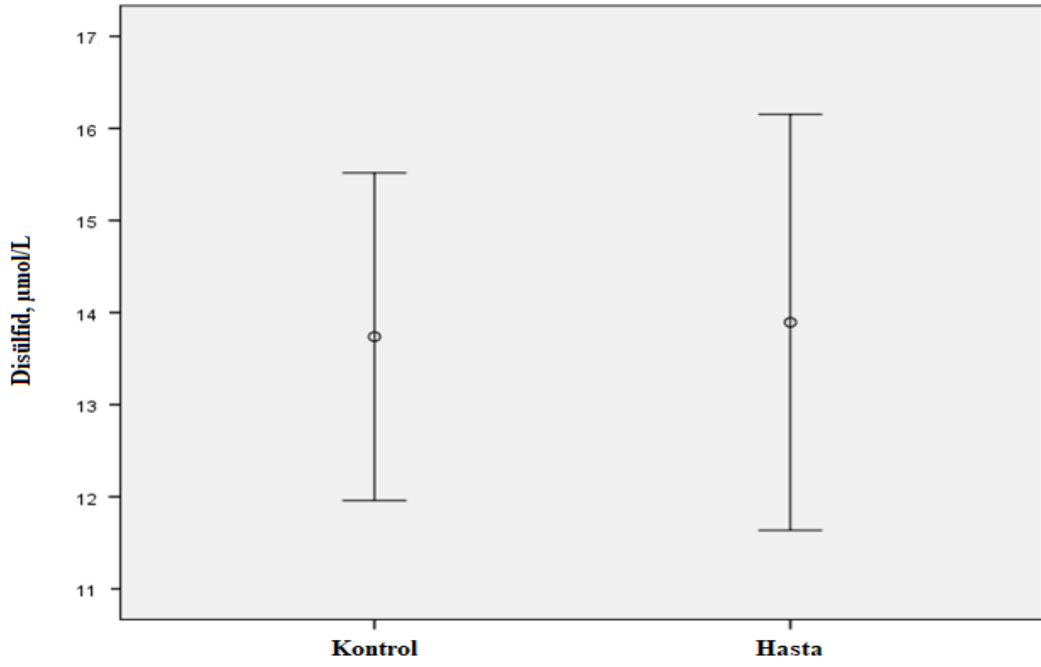
Şekil 4.7. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının bakır değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



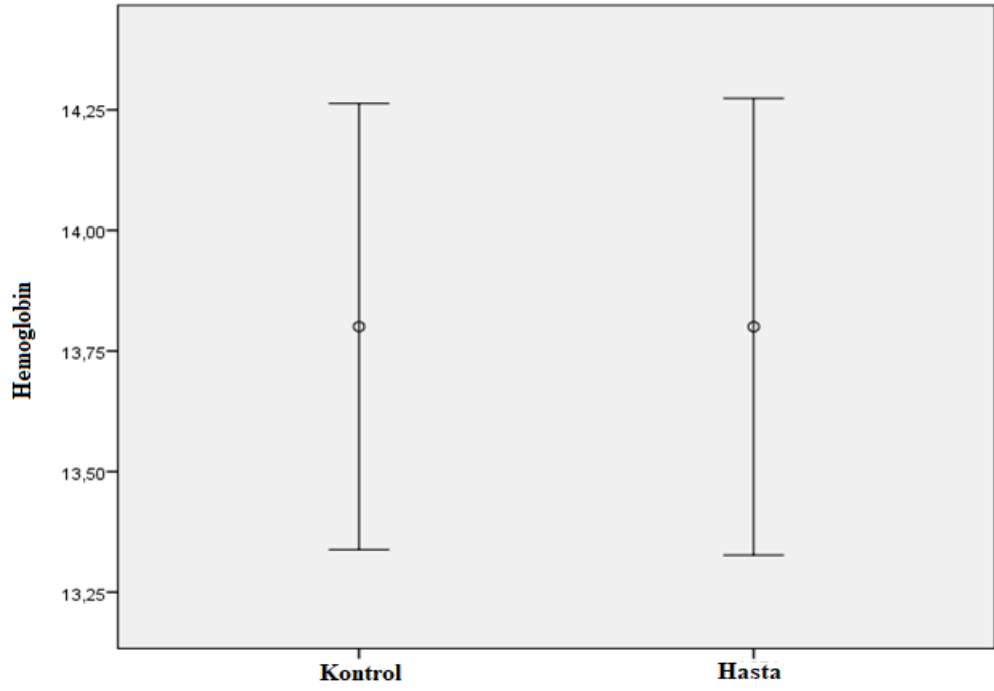
Şekil 4.8. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının çinko değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



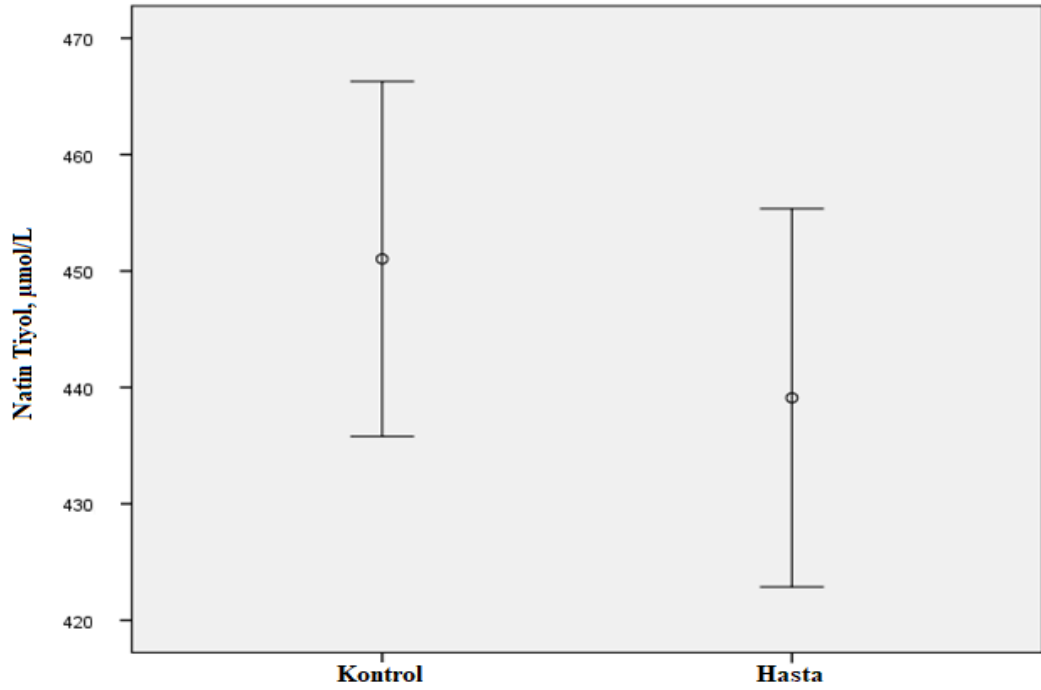
Şekil 4.9. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının selenyum değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



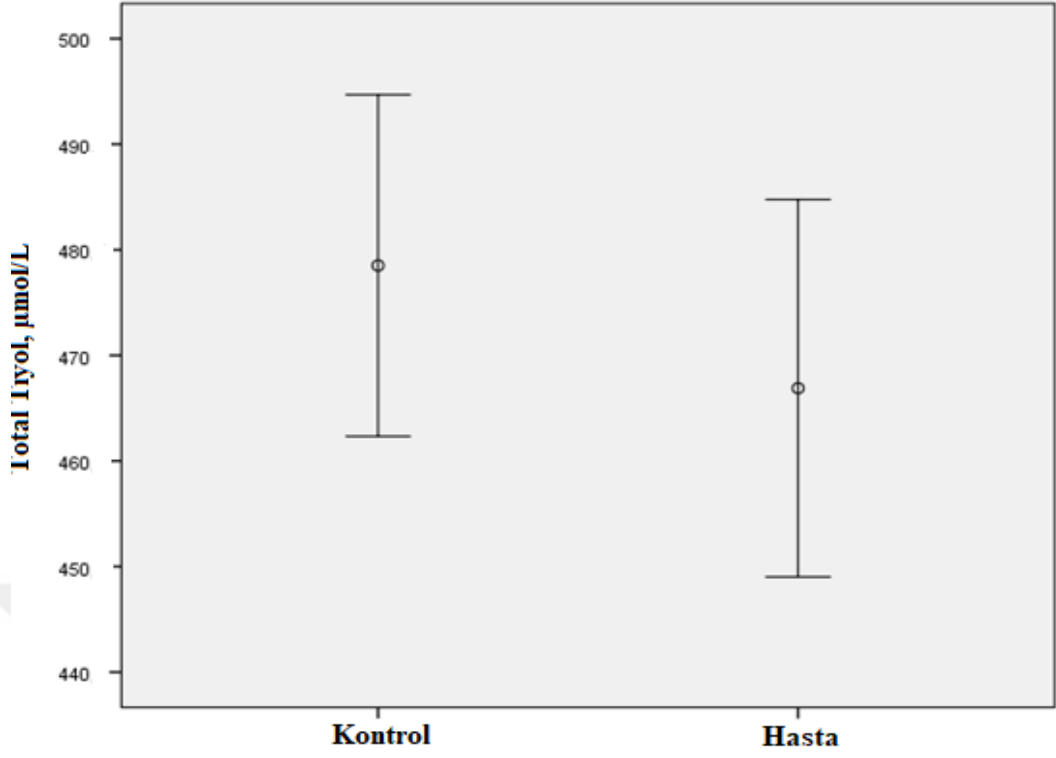
Şekil 4.10. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının disülfid değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



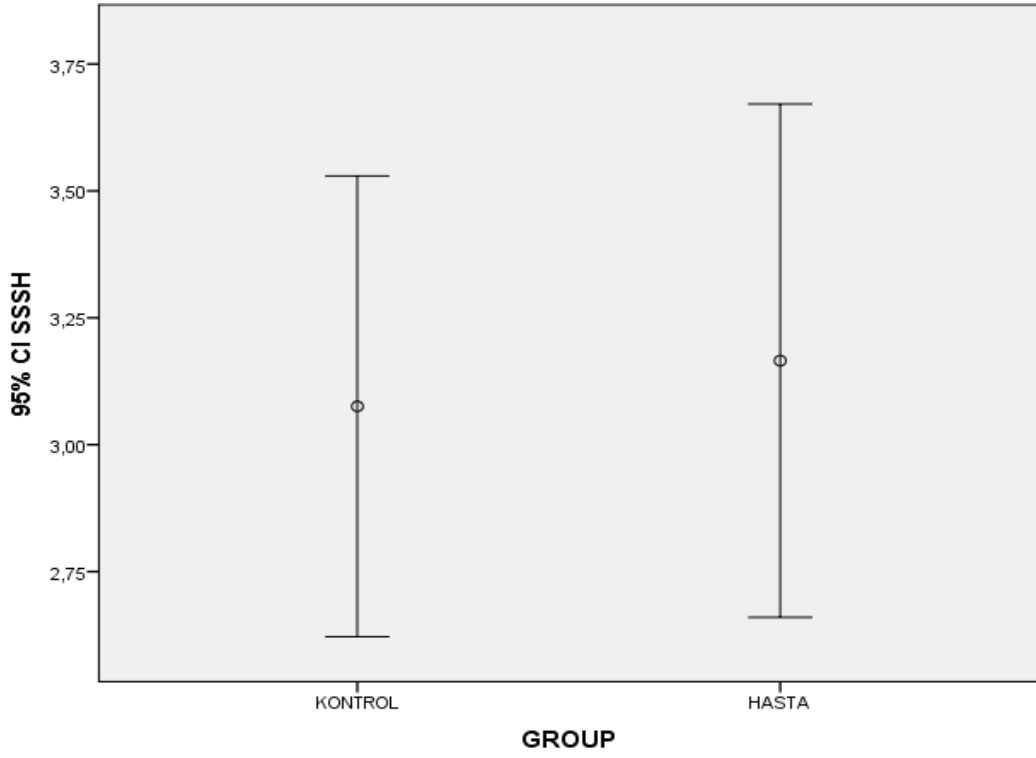
Şekil 4.11. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının hemoglobin değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



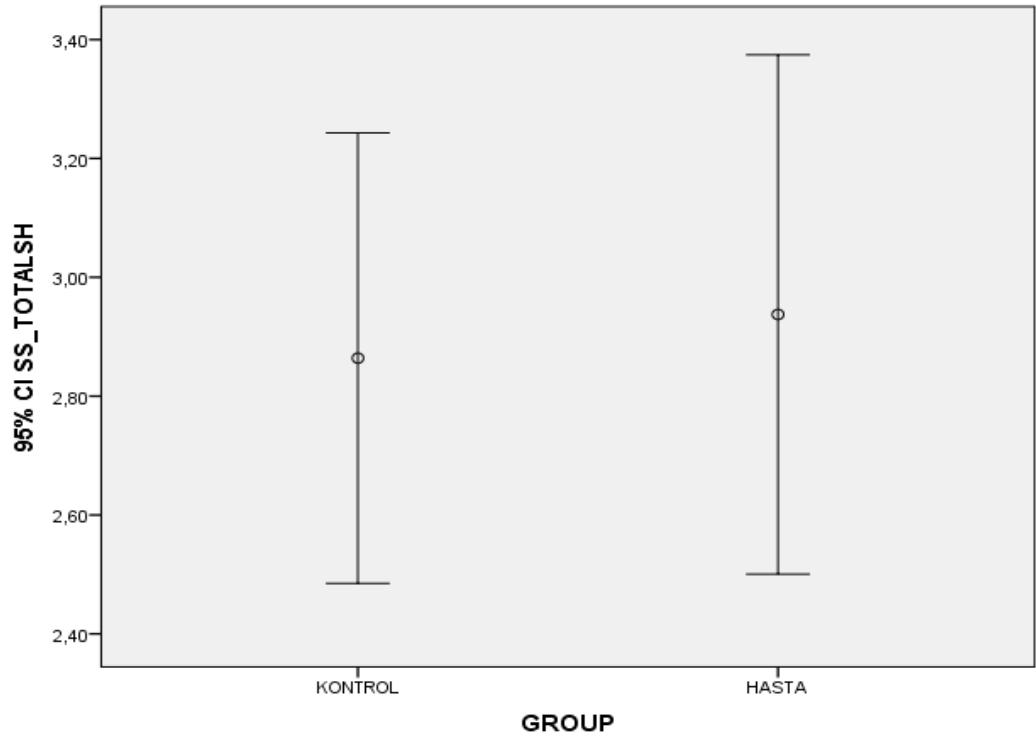
Şekil 4.12. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının nativ tiyoil değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



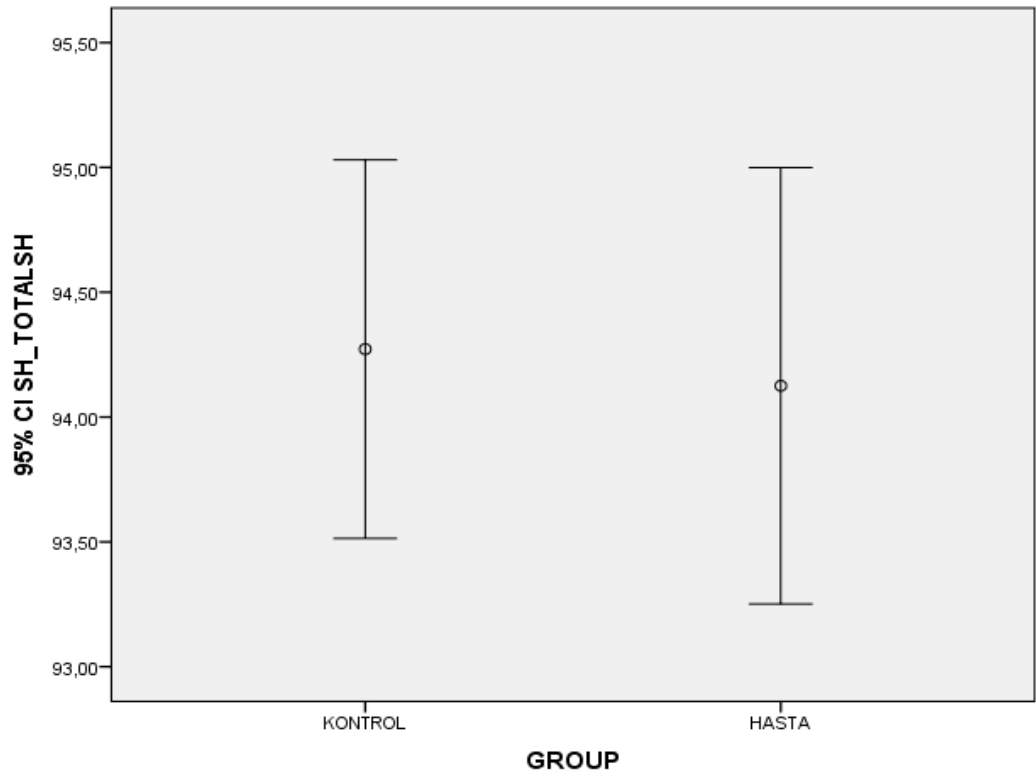
Şekil 4.13. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının total tiyol değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



Şekil 4.14. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının disülfid/ nativ tiyol değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



Şekil 4.15. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının disülfid/ total tiyol değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ ).



Şekil 4.16. Sağlıklı kontrol ve epilepsi hastalarının nativ tiyol/ total tiyol değerleri ( $\bar{x} \pm \sigma M$ )

## 5. TARTIŞMA

Epilepsi dünya nüfusunun yaklaşık %2-3'ünü etkileyen majör bir sağlık problemidir. Hastalık ırk ayrımı olmaksızın erkek ve kadınlarda eşit olarak görülmektedir. Epilepsi nöbetleri herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ancak sıklıkla çocuklar ve yaşlılar etkilenir. Epilepsinin nedenleri halen tartışılmaktadır. Epileptogenezin mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır (108).

Serbest radikaller biyolojik sistemlerde oksidatif strese neden olan bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran moleküllerdir. Oksidatif stres, prooksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulması sonucu oluşur. Reaktif oksijen radikalleri proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve DNA yapılarına zarar verir (109, 110). Oksidatif stres sonucu oluşan membran lipitleri, DNA, RNA ve proteinlerdeki yapısal değişiklikler, artmış nöbet riski ve tekrarlayan nöbetlerin ana mekanizmalarından biri olarak görülmektedir. Serbest radikallerin artması veya antioksidan savunma mekanizmalarının azalmasıyla oluşan membran lipit peroksidasyonunun nöbet kontrolünde önemli bir rolü vardır (111, 112).

Yüksek oksijen tüketimine sahip olan beyin oksidatif strese yatkındır. Beyinde yüksek seviyede poliansatüre yağ asitlerinin bulunması ve rölatif olarak antioksidan savunma mekanizmalarının daha zayıf olması beyin dokusunu oksidatif hasara daha yatkın hale getirir. Oksidatif stres sebebiyle meydana gelen beyin hasarları inme, migren, tansiyon, demans ve epilepsi gibi pek çok serebral hastalığın patogenezinde rol oynar (113, 114, 115). Önemli antioksidan moleküllerden biride tiyollerdir. Tiyol metabolizması pek çok SSS fonksiyonlarının fizyolojisinde anahtar bir rol oynayarak hücreler arasında sinyal transdüksiyonunun (iletiminin) sağlıklı bir şekilde devamını sağlar. Alzheimer, Parkinson, ve multipl skleroz (MS) gibi nörodejenerasyonla seyreden hastalıklarda anormal tiyol-disülfid homeostazisinin olduğu gösterilmiştir (96, 116). Oksidatif stres sonucu oluşan tiyol-disülfid homeostazisindeki değişikliklerin saptanması çeşitli anormal biyokimyasal prosesler hakkında bilgi verebilir (96). Oksidatif stres yüksek ihtimalle epileptogenezden sorumludur ve epilepsi teşhisi alan hastalarda bu homeostazisinin bozulmuş olduğu düşünülmektedir.

Epilepsi ve eser element seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda epilepsi hastalarında eser element düzeylerinde değişiklik olduğu, bu değişikliğin nöbetlere yatkınlık, nöbet gelişimi ve nöbetlerin sonlanmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Epilepsi ve eser element düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen bu çalışmalarda eser element düzeyindeki değişikliklerin hastalığa neden olma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Eser element düzeylerindeki değişikliklerin vücuttaki oksidan/antioksidan dengesini bozduğu buna bağlı olarak membran lipit peroksidasyonunun geliştiği ve bu durumun epilepsi oluşumunda etkili olabileceği iddia edilmektedir (117, 118, 119, 120).

Epilepsi ile bağlantısı üzerine en çok çalışma yapılan eser element Zn dir. Epilepsinin etyolojisini ortaya çıkarmak için yapılan pek çok çalışmada kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda düşük Zn seviyeleri gösterilmiştir. Düşük Zn seviyelerinin epilepsinin yanı sıra santral sinir sistemi defektleri, periferik nöropati ve febril konvülsiyonla ilişkili olduğu bulunmuştur (121, 122). N- Metil-Aspartat (NMDA) reseptörleri iyonik glutamat reseptörlerinin bir tipidir ve çalışmalar devam etmektedir. Bu reseptörler sinapslarda uzun süreli değişimleri tetikler ve öğrenme, hafıza gibi fizyolojik işlevlerde rol oynamaktadır. NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması; iskemik felç; Alzheimer, Parkinson, Huntington hastalığı, amiotropik lateral sklerozis ve kronik ağrı gibi istenmeyen patolojik durumlara yol açabilmektedir. Bu nedenle kronik ağrı tedavisinde NMDA reseptör antagonistlerinin etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Epileptik nöbetlerin oluşmasında önemli rol oynayan NMDA reseptörlerinin Zn düşüklüğü ile aktive olduğu gözlenmiştir(123,124). Bazı çalışmalarda antiepileptik ilaçların serum Zn seviyelerini düşürdüğü iddia edilsede, bir yıl boyunca sodyum valproat ve karbamazepin kullanan hastalarla yapılan bir çalışmada serum Zn seviyelerinin normal olduğu gösterilmiştir (125). Çinko, inhibitör bir transmitter olan GABA'nın üretiminde önemli bir rol oynayan glutamik asit dekarboksilaz enziminin regülatörüdür. Bu enzimin eksikliği epileptik hastalıklara sebep olabilir. Sodyum kanalları, T tipi kanallar ve GABA reseptörleri gibi pek çok iyon kanalı çinko ve bakır ile aktive olur.

Bir diğerk önemli eser element olan Cu, farklı iyon kanalları üzerine etki ederek nöronal eksitabilite ve sinaptik kominikasyonda rol oynar (126). Düşük serum Cu seviyeleri ve epilepsi hastalarında nöbet indüksiyonu arasında ilişki bulunmuştur (127).

Selenyumunda epilepsi patolojisinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Se antioksidan savunma mekanizmalarını düzelterek epilepsi hastalarında nöronal hasara karşı koruyucu bir rol oynar. Se, GSHPx in kofaktörlerinden birisidir. GSHPx glutatyon aracılığı ile hidrojen peroksidazın indirgenme reaksiyonunu katalizlemektedir. GSHPx antioksidatif savunma mekanizmalarında rol oynar ve hücre içi hidrojen peroksid seviyelerini kontrol eder (128, 129). Oksidatif strese bağlı serbest radikal üretiminin artması veya antioksidatif savunma mekanizmalarının azalması membran lipid peroksidasyonuna sebep olarak nöbetlerin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Epilepsili hastalarda Se ve GSHPx seviyeleri düşük bulunmuştur (117, 130).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada; epilepsi patogenezinde rol oynayan etmenler içinde oksidatif hasarın ve eser element miktarlarının etkisinin olup olmadığını açığa çıkarmayı amaçladık. Çalışmamızda hasta grubuna 19 erkek, 22 kadın; kontrol grubuna ise 22 erkek 21 kadın dâhil ettik. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 29 jenarilize, 12 parsiyel epilepsili idi. Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. ( $p>0,05$ ) Hastalık süresi  $9.17 \pm 8.89$ , nöbet sıklığı ise  $1.36 \pm 3.08$  idi.

Çalışmamızda hasta grubundan elde edilen veriler, sağlıklı bireylerin verileri ile karşılaştırıldığında; Zn (Hasta:  $90.9 \pm 28.8$  ( $\mu\text{g/dL}$ ), Kontrol:  $104.7 \pm 29.5$  ( $\mu\text{g/dL}$ )), ve Cu (Hasta:  $127.0 \pm 31.2$  ( $\mu\text{g/dL}$ ), Kontrol  $102.9 \pm 16.4$  ( $\mu\text{g/dL}$ )) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gördük ( $p<0.001$ ). Bunlardan Cu hasta grubunda anlamlı olarak yüksek çıkarken, Zn sonuçları anlamlı olarak düşük idi. Se seviyelerini ise anlamlı olmamakla birlikte hasta grubunda daha düşük bulduk ( $p>0,05$ ).

Seven ve arkadaşlarının, dirençli epilepsili hastalarla yapmış olduğu çalışmada cinsiyet ve yaş olarak fark bulunamazken Zn düzeyleri hasta grupta düşük bulunmuş (131). Literatürde yapılan pek çok çalışmada bizim çalışmamız ile benzer

şekilde serum Zn seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (129, 120, 133, 134, 135, 136). Verroti ve ark. AEİ kullanan hastalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak serum Zn seviyelerinin normal olduğunu bulmuşlardır (137). Yapılan benzer çalışmalarda bizim çalışmamızın aksine, hasta grupta serum Zn seviye sonuçlarının hasta grupta yüksek olduğu gözlenmiştir (138, 139, 140).

Serum Cu seviyelerinin bizim çalışmamızda olduğu gibi yüksek bulunduğu farklı çalışmalar mevcuttur. (120, 129, 133, 141, 142, 143, 144, 136) Bu yüksekliğin nedeni tam olarak açıklanamasa da bakır bağlayan proteinlerin hepatik sentezinin artması, bakırın intestinal absorpsiyonun değişmesi, bakırın vücut doku dağılımındaki değişiklikler ve ekstre edilme paternlerindeki değişiklikler veya tüm bunların kombinasyonlarının etkili olabileceği iddia edilmektedir. Antikonvulzan ilaç kullananlarda serum bakır seviyesinin yüksek bulunmasında pek çok faktör rol oynayabilir. Sarangi ve arkadaşları serum Cu seviyelerindeki artışın, antiepileptik ilaçların enzim indüklemeye potansiyeli ile seruloplazminin hepatik sentezinin artışına bağlı olabileceğini söylemişlerdir. Serum bakır seviyesini yüksek bulan bir çok çalışmanın yanı sıra serum bakır seviyesini normal veya düşük bulan bir çok çalışma da bulunmaktadır. Anus ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada epilepsili hastalarda serum Cu seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (137, 138). Saad ve ark ise epilepsili çocuklarla yapmış olduğu çalışmada ise Cu seviyeleri düşük bulunmuş ise de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (145). Cu seviyesi arttıkça oksidasyonun arttığına dair birçok çalışma mevcuttur (132, 139). Bakırın oksidant etkisini ortadan kaldırmak için kullanılan eritrosit içi antioksidan tiyol grupları (GSH) yükseltgenerek GSSG moleküllerine dönüşür. Böylece GSSG gruplarının artması beklenir. Bizim çalışmamızda da benzer bir şekilde Cu düzeyi arttıkça eritrosit içi tiyol metabolizmasının oksidant tarafını yansıtan GSSG/Hgb düzeyi artmıştır (r:0.30; p:0.005).

Daha önce yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer olarak epilepsi hastalarında Se düzeyleri düşük görülmüştür. (138, 145, 147, 148, 149) Seven ve arkadaşlarının, dirençli epilepsili hastalarla yaptığı çalışmada Se düzeyleri hasta grupta düşük bulunmuştur (131). Verroti ve ark. ise AEİ kullanan hastalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak serum Se seviyesinin normal olduğunu bulmuşlardır. (137).

Soghazadeh ve ark yapmış oldukları meta analiz çalışmasında 40 adet epilepsili hastalarla, 20 adet febril konvülsiyonlu hastalarla yapılmış 60 makale incelediklerinde, serum, saç ve BOS da Zn, Cu, Se ve Mn seviyelerini karşılaştırmışlar; serum Zn konsantrasyonları epilepsili hastalarda grubuna göre yüksek bulunurken FK'lı hastalarda serum Zn ve Cu düşük saptamışlardır. (146).

Biz çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında Native tiyol, Total tiyol, Hgb, Disülfid, indeks 1, indeks 2, indeks 3 oranları arasında anlamlı bir fark bulamadık. ( $p>0,05$ ) Hasta grupta nativ tiyol, total tiyol, indeks 3 ve selenyum oranları düşük iken disülfid, indeks 1 ve indeks 2 oranlarını yüksek bulduk.

Serumdaki tiyol disülfid homeostazisi epilepsili hastalarda çelişkilidir. Bizim çalışmamıza benzer olarak Gümüşyayla ve arkadaşlarının yaptıkları total tiyol, nativ tiyol, disülfid, indeks 1, indeks 2 ve indeks 3 değerlerinde anlamlı bir farklılığa rastlamamışlardır (98).

Elmas ve arkadaşları bizim çalışmamızdan farklı olarak indeks 1, indeks 2 oranlarını yüksek, indeks 3 oranını ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulmuş iken; çalışmamıza benzer olarak nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeylerinde anlamlı bir fark bulamamışlardır (150).

Kurt ve arkadaşlarının febril konvülsiyonlu hastalar ile yapmış olduğu çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer olarak total tiyol ve nativ tiyol oranlarında anlamlı bir fark görülmezken, bizden farklı olarak disülfid oranı hasta grubunda anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Aynı çalışmada; bizden farklı olarak indeks 1, indeks 2 ve indeks 3 oranları arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür (151).

Bu çelişkili sonuçları ortadan kaldırabilmek için serum tiyol disülfid homeostazisi çalışmasının yanısıra ilk defa tarafımızca 'Epileptik hastalarda eritrosit içi tiyol disülfid homeostazisi' çalışılmış ve buraya odaklanmanın daha doğru olabileceği öngörülmüştür.

Çalışmamızda hasta grubundan elde edilen veriler, sağlıklı bireylerin verileri ile karşılaştırıldığında; Nativ GSH (Hasta:  $584.4\pm141.3$ , Kontrol:  $858.3\pm243.9$ ), Total GSH (Hasta:  $811.8\pm156.3$ , Kontrol  $1028.2\pm240.1$ ) ve GSSG (Hasta:  $113.7\pm21.2$ , Kontrol:  $84.9\pm27.3$ ) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptadık ( $p<0.001$ ). Eritrosit içi nativ GSH, Total GSH ve GSSG düzeylerini standardize etmek için birim hemoglobine başına düşen düzeyleri belirledik. Nativ GSH/Hgb (Hasta:  $4.2\pm 1.0$ , Kontrol:  $6.3\pm 1.9$ ), Total GSH/Hgb (Hasta:  $5.9\pm 1.1$ , Kontrol:  $7.5\pm 1.9$ ), ve GSSG/Hgb (Hasta:  $0.8\pm 0.2$ , Kontrol:  $0.6\pm 0.2$ ) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ( $p<0.001$ ). Görüldüğü gibi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda nativ GSH/Hgb ve total GSH/Hgb düzeyleri azalmış, GSSG/Hgb artmış olarak elde edildi.

Menon ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak eritrosit içi GSH'ı hasta grubunda kontrole göre düşük bulmuşlardır(152). Ayrıca Mueller ve arkadaşları geliştirdikleri manyetik rezonans spektroskopisi (H-NMR) tekniğini kullanarak aktif epilepsisi olan epileptik hastalar, aktif epilepsisi olmayan epileptik hastalar ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında nöbet aktivitesinden bağımsız olarak GSH oranlarını epilepsi hastalarının her iki hemisferindeki parietooccipital bölgede anlamlı olarak düşük seviyelerde bulmuşlardır (153).

Patsoukis ise yapmış olduğu çalışmada pentylenetrazol vererek farelerde epilepsi nöbeti oluşturarak, 15. dakika, 30. dakika ve 24. saatlerde nöbet sonrası farelerin beyinde GSH ve GSSG düzeylerine bakmış ve azalma gözlemlemiştir. Patsoukis, bu değerlerin azalması ile OS in arttığını belirtmiştir. Oksidasyon durumunda GSH düzeyinin azalması ve GSSG düzeyinin artması beklenir. Bu durumda Patsoukis'in yaptığı çalışmada GSSG düzeyinin azalması oksidasyon varlığı ile çelişmektedir. Fakat bizim çalışmamızda GSH düzeyi azalırken GSSG düzeyi beklendiği gibi artmıştır. Bu durum kanımızca hücre içi tiyol disülfid mekanizmasının ölçümünde kullandığımız yöntemin daha üstün olmasından kaynaklanmaktadır (154).

Eritrosit içindeki en önemli ve miktarı en çok olan antioksidan GSH'tır. GSH glutamat, sistein ve glisin amino asitlerinden oluşan bir tripeptiddir ve memeli hücrelerde en çok bulunan tiyoldür. Beyin, vücudun ağırlık olarak %2 sine tekabül etmesine rağmen vücut tarafından harcanan oksijenin %20 sini kullanır. Bu sebeple de beyin oksidatif hasara en açık olan organdır. İlave olarak doymamış yağ asitlerinden zengin bir yapısı vardır ve bazı bölümleri yüksek oranda demir içerir. Tüm bunlar beynin etkili bir antioksidan sisteme ihtiyacı olduğunu gösterir. GSH bu

sistemin önemli bir bölümünü oluşturur (155, 156). Antioksidatif sistem disfonksiyonun, özellikle de GSH sistemindeki disfonksiyonun pek çok nörodejeneratif hastalığın (AD, Huntington Hastalığı, PD, ALS, herediter spastik parapleji, cerebellar dejenerasyon gibi) oluşumundan ve epilepsideki nöronal hücre ölümünden sorumlu olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır ( 157, 158, 159).

Bu çalışmada epileptik hastaların serum nativ tiyol, total tiyol seviyelerinin etkilenmediği gözlenmiştir. Fakat sağlıklı kontroller ve epilepsi hastaları karşılaştırıldığında eritrosit içi GSH ve GSSG seviyelerinde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Eritrositler, ROS'lerden etkilenen ilk hücreler arasında olduğu için oksidatif stres çalışmalarında oldukça geniş çapta kullanılmaktadır (160). Çünkü eritrositlerin membranlarında oldukça yüksek oranda çoklu doymamış yağ asidi ve yapısında oksidasyonu katalizleyen demir iyonları bulunmaktadır. Bunlar da ROS'ların saldırısı için eritrositlerin hassas olmasına yol açmaktadır (161). Oksidanlar, eritrosit membranlarında önemli değişikliklere sebep olurlar (162). Eritrosit içinde artan oksidanları ortadan kaldırabilmek için başta GSH olmak üzere antioksidan ürünler kullanılır. Örneğin Tip II Diabetes Mellitus'taki hiperglisemik durum serbest radikal oluşumunu artırmaktadır. Glukozun otooksidasyonu sonucu, son yörüngelerinde bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektron içeren yüksek reaktif bileşikler olan serbest radikallerin aşırı miktarda oluşması ve oksidan/antioksidan dengenin bozulması ile birlikte oksidatif stres artmaktadır (163, 164, 165, 166). Diyabetli hastalarda kan glukoz düzeylerinin iyi kontrol edilemediği uzun süreli hiperglisemi durumlarında, SOD ve GSH-Px aktivitelerinin oldukça azalacağı, serbest oksijen radikallerinin tam olarak detoksifiye edilemeyeceği ve bunun sonucunda da eritrosit membranı ve diğer hücresel yapılarda ciddi hasarlanmalar meydana gelebileceğini düşünmekteyiz. Bu durumun aşırı ve kontrolsüz gelişimi ise vasküler ve diğer komplikasyonları da beraberinde getirebilir. Diyabette artan oksidatif stres ve buna bağlı olarak antioksidan kapasitenin azalması bu hastalığın tedavisinde antioksidan sistemin güçlendirilmesini gerektirmektedir (167). Eritrosit içindeki artan oksidanlar, eritrosit membranlarında önemli değişikliklere yol açıp hücre iskeleti proteini içeriğinin azalmasına ve yüksek molekül ağırlığına sahip proteinler üretilmesine neden olarak eritrositlerin şekil ve reolojik özelliklerinde değişikliklere yol açabilirler (168). Tüm bu etkiler sonucunda eritrosit membranında lipid peroksidasyonu meydana gelmektedir. Lipid peroksidasyonunun meydana

gelişini en iyi gösteren bileşik malondialdehidir. Çok reaktif bir molekül olan malondialdehid, eritrositlerin membranlarındaki fosfolipid ve proteinler arasındaki çapraz bağlara bağlanarak hemolize neden olur (169). Orak hücreli anemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, talasemiler ve herediter sferositozis gibi intravasküler hemoliz ve dolaşan serbest hemoglobin ile ilgili klinik sendromlar endotel disfonksiyonuna, trombozise ve vasküler hastalıklara yol açabilirler. Tüm bunlar göz önüne alındığında hemoliz sonucu ortaya çıkan demir ve hemin pro-oksidatif etkilerini azaltacak metotlar tedavide kullanılabilir (170).

Çalışmamızda hasta grubunda bakır seviyesi anlamlı olarak yüksek, çinko seviyesi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Eser element düzeyindeki bu değişikliğin oksidan/antioksidan dengeyi bozduğunu fakat serum tiyol disülfid homeostazisinden ziyade eritrosit içi GSH/GSSG düzeylerini değiştirdiğini tespit ettik. Bu nedenle epileptik hastaların patogenezinin serum tiyol disülfid homeostazisinden ziyade eritrosit içi tiyol disülfid homeostazisi ile ilişkili olabileceğini öngörmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; epilepsi patogenezinde rol oynayan etmenler içinde oksidatif hasarın ve eser element miktarlarının etkisinin olup olmadığını açığa çıkarmayı amaçladık. Hasta serumunda bakır seviyesini anlamlı olarak yüksek, çinko seviyesini anlamlı olarak düşük, selenyum seviyesini ise anlamlı olmamakla birlikte düşük bulduk. Oksidatif stresi araştırmak için kullandığımız parametrelerden serum tiyol disülfid dengesininde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulmazken, hücre içi GSH/GSSG düzeylerinde anlamlı bir fark bulduk.

Biz bu çalışmada epilepsi hastalarında serum eser element düzeyi ve tiyol-disülfid dengesi ile birlikte ilk defa hücre içi GSH/GSSG düzeylerini çalıştık ve bu dengenin GSSG lehine anlamlı olarak artmış olduğunu tespit ettik.

Epilepsi dünya nüfusunun yaklaşık %2-3'ünü etkileyen, oldukça sık görülen bir hastalık olup, ırk ayrımı olmaksızın erkek ve kadınlarda eşit olarak her yaşta ortaya çıkabilir. Bu nedenle bu hastalığın patogenezinin anlaşılmasında verilerimizin yol gösterici nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hasta grubunda bakır seviyesi anlamlı olarak yüksek, çinko seviyesi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Eser element düzeyindeki bu değişikliğin oksidan/antioksidan dengesi bozduğunu fakat serum tiyol disülfid homeostazisinden ziyade eritrosit içi GSH/GSSG düzeylerini değiştirdiğini tespit ettik. Bu nedenle epileptik hastaların patogenezinin serum tiyol disülfid homeostazisinden ziyade eritrosit içi tiyol disülfid homeostazisi ile ilişkili olabileceğini öngörmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Naderi S, Acar F, Mertol T, Arda MN. Functional anatomy of the spine by Avicenna in his eleventh century treatise, *Al-Qanun fial-Tibb The Canons of Medicine Neurosurgery*, 2003;52: 1449–53.
2. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia*, 1997; 38:1275-82.
3. Cerić I, Mehić-Basara N. Ibn Sina--psychology and psychological disorders. *Med Arh*, 1997; 51: 21-3.
- 4- Ozer IJ. Images of epilepsy in literature, *Epilepsia*, 1991; 32: 798- 809.
- 5- Çetinkaya F. Çocuk Nöroloji Polikliniğinde 2009-2012 Yılları Arasında Dirençli Epilepsi Tanısı Alan Hastaların Etiyolojik Değerlendirilmesi, Pediatri A.B.D., Uzmanlık tezi, Bursa: Uludağ Üniversitesi, 2012.
- 6- Elçioğlu Ö, Aktin E. Epilepsinin tarihçesi, hipokrattan günümüze epilepsi, *Nöropsikiyatri Arşivi Düşünen Adam Dergisi*, 1965;6(2):57-65.
- 7- Jackson JH. Lectures of the diagnosis of epilepsy. *Selected writings of John H., Selected writings of John H. Jackson*, 1951;pp:276-307.
- 8- Aktin E. Epilepsinin tarihçesi, *Nöropsikiyatri Arşivi*, 1965; 6(2): 57-65.
- 9- Elçioğlu Ö. Geçmişten Günümüzde Epilepsi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Deontoloji ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı, Yüksek lisans tezi, Bursa: Uludağ Üniversitesi, 1987.
- 10- Jackson JH. A study of convulsions. *Trans St., Andrews Med Crad Assoc.*, 1870; 3: 1-45.
- 11- Aykut C, Bingöl C. Grubu, T. N. D. E. Ç. Epilepsi Rehberi, *Türk Nöroloji Derneği Rehber Yayınları*, 2007.
- 12- Özdemir Ü, Taşcı S. Kronik Hastalıklarda Psikososyal Sorunlar ve Bakım, *Erü Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2013, 1: 57-72.

- 13- Janz D. When should antiepileptic drug treatment be terminated In:Wolf P, Dam M, Janz D. And Dreifuss F eds., Advances in Epileptology, *The Xth Epilepsy International Symposium*, New York: Raven Press, 1987: 365- 372.
- 14- Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen, *1<sup>st</sup> report. Arch Psychiat.Nervenkr.* 1929; 87: 527-70.
- 15- Eşkazan E. Tarihte epilepsi ve epileptolojinin kısa tarihçesi. *İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri*, 2008;(1.Baskı):3-11.
- 16- Subutay N. Epilepsi Fizyo patolojisi. Türkiye Klinikleri, *Journal Of Neurology*, 2004, 2.2, 97-101.
- 17- Baybek H, Turasay N, Eksen M, Bozyer İ. Epilepsili hastaların hastalıkları konusundaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi, *International Journal Of Human Sciences*, 2006, 1(1).
- 18- Durna Z. *Kronik Hastalıklar ve Bakım*, 1.Baskı. *İstanbul*, Nobel Tıp Kitapevi, 2012.
- 19- Fazlıoğlu K, Hocoğlu Ç, Sönmez FN. Çocukluk Çağı Epilepsisinin Aileye Etkisi, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2010: 190-205.
- 20- Ünal A.S. Epilepsi Tanılı Hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemlerinin Kullanımının Araştırılması, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D, Uzmanlık tezi, Erzurum: Atatürk Üniv., 2014.
- 21- Fisher R.S, Acevedo C., Arzimanoglou A. A practical clinical definition of epilepsy, *Epilepsia*, 2014; DOI: 10.1111/epi.12550.
- 22- Okumuş S. Serum Oksidatif Stres Parametrelerinin Epilepsi Hastalığı ile İlişkisi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.B.D., Uzmanlık tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, 2014.
- 23- Yazıcı E. Epilepsi Hastalarında Kişilik Özellikleri ve İlişkili Etmenler, Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2010.

- 24- Trescher WH, Lesser RP. The epilepsies. Walter G, Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel. *Neurology in Clinical Practice (5th Ed)*, Butterworth & Heinemann, 2008; 1909-45.
- 25- Yeni SN. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. *Epilepsi. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri*, 2008;(1.Baskı):65-73.
- 26- Trescher WH, Lesser RP. The epilepsies. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel. *Neurology in Clinical Practice (5th Ed)*, Butterworth & Heinemann. 2008; 1909-45.
- 27- Durna Z. İç Hastalıkları Hemşireliği. *Akademi Basım*, İstanbul:2013: 321-314.
- 28- Bradley WG, RB, Fenichel; GM Marsden CD. Neurology in clinical practice, *The Epilepsies*, 2000; 71: 1745.
- 29- Cockerell O.C., Shorvon D.S..Epilepsy Current Concepts, *Epidemiology*, London, 1996.
- 30- Bittencourt PRM, Adamolekun B, Bharucha N. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology, *Epilepsia*, 1996; 37: 11211127.
- 31- Engel J JR. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology, *International League Against Epilepsy (ILAE)*, *Epilepsia*. 2001; 42: 796-803.
- 32- 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.
- 33- Yeni SN. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri., *İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri*, 2008; (1.Baskı): 65-73.
- 34- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984, *Epilepsia*, 1993; 34: 453-68.

- 35- Usta E. Epilepsi Hastalarında Uyku Bozuklukları Ve Yaşam Kalitesine Etkisi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.B.D., Uzmanlık tezi, Trabzon: KATÜ, 2013.
- 36- Williams H, Lesser RP, Lesser T. The Epilepsies. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (ed), *Neurology in clinical practice* (.(3rd ed). Butterworth-Heinemann, Woburn 2000, pp 1745-77
- 37- Bingöl CA. Epilepsi Rehberi Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu K2007 Epilepsi Rehberi, Türk Nöroloji Derneği, 2007.
- 38- Bora S, Yeni, SN, & Gürses, C. Epilepsi. *Nobel Tıp Kitabevleri*, İstanbul, 1. Basım, 2008.707-734,
- 39- Lesser, R. P. Psychogenic seizures, *Neurology*, 1996, 46(6), 1499-1507.
- 40- Görgülü Ü, Fesci H. Epilepsi ile Yaşam: Epilepsinin Psikososyal Etkileri, *Göztepe Tıp Dergisi*, 2011, 26(1): 27-32,
- 41- Engel J.Jr. Seizures and Epilepsy, *Philadelphia, FA Davis Co*, 1989.
- 42- Roger J., Dravet C., Bureau M. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, *London, John Libbey Eurotext*, 1985.
- 43- Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review, *Neurology*, 1991; 41: 965-72.
- 44- Rogawski M. A. Principles of antiepileptic drug action, *Antiepileptic Drugs (5th ed.) Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins*, 2002; 1-22.
- 45- Erdinç, O. Epilepside Tedavi Prensipleri, *Nobel Tıp Kitabevleri*, İstanbul, 2013.
- 46- Yeni N. Epilepsi ve Acil Sorunlar, *İç Hastalıklarında Aciller Sempozyum Dizisi*, No:29 Mart 2002 sayfa 219- 36.
- 47- Baykan B., Gürses C. Epilepsi. Nöroloji İ.Ü İstanbul Tıp Fak. Temel Klinik Bilimler Ders Kitapları, *Nobel Tıp Kitabevleri*, İstanbul, 2004 sayfa 279- 309,

- 48- Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review, *Neurology*, 1991;41:965-72.
- 49- Aicardi J, Bax M, Gillberg C, Ogier H. Diseases of the Nervous System in Childhood, *mac Keith Press*, London. 1998;638-63.
- 50- Toklu Z., Kutlu G., Demirbaş H., Koyuncu G., İnan E.L. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi Polikliniğine Başvuran Epilepsi Hastalarının Demografik ve Klinik Bulguları. *Epilepsi, Türk Epilepsi ile Savaş Derneği*, 2012. 18(1):13-18,
- 51- Okumuş S. Serum Oksidatif Stres Parametrelerinin Epilepsi Hastalığı İle İlişkisi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.B.D, Uzmanlık Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniv., 2014.
- 52- Bingöl C. A. Epilepsi Rehberi, *Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu*. 2007; 27-30.
- 53- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies:report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009, *Epilepsia*, 2010;51(4):676-85.
- 54- Köse Leba L. Epilepsi Hastalarında Valproik Aside Bağlı Tremor: Klinik ve Elektrofizyolojik İnceleme, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.B.D., Uzmanlık tezi, İstanbul: İstanbul Üniv. 2016.
- 55- Uslu M. Sofra Tuzu Örneklerindeki Bazı Eser Elementlerin İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometri İle Aerosol Seyrelme Yöntemi Uygulanarak Kolay Ve Hızlı Tayini, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya A.B.D., Yüksek lisans tezi, Çankırı: Çankırı Karatekin Üniv., 2014.
- 56- Kurnaz H. Bazı Balık Dokularında Selenyum Birikiminin Hidrür Oluşturma Ve Grafit Firin Atomik Absorbsiyon Spektrometri İle İncelenmesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya A.B.D., Yüksek lisans tezi, Edirne: Trakya Üniv., 2013.

- 57- Kendirci M. Alzheimer Hastalarının Saç Ve Tırnaklarında Eser Element Düzeyleri, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.B.D., Uzmanlık tezi, Kayseri: Erciyes Üniv., 2013.
- 58- Çayır A. Eksojen Obeziteli Çocuk Hastalarda Tiroid Fonksiyonları Ve Eser Elementler, Çocuk Endokrinoloji A.B.D., Uzmanlık tezi, Erzurum. Atatürk Üniv., 2013.
- 59- Reinhold JG. Trace Elements, *A selective Survey Clin Chem*, 1995; 21: 476500.
- 60- Ünal M, Yöntem M. Biyokimya, *Aybil Dijital Baskı Sistemleri ve Matbaa*, 2011;86-105.
- 61- Adam B, Yiğitoğlu MR. Tıbbi biyokimya, *Nobel Tıp Kitapları*, 2012;512-513.
- 62- Hoffman HN, Phylly RL, Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency, *Gastroenterology*, 1988; 94: 508-12.
- 63- Laitinen R, Vuori E, Viikari J. Serum zinc and copper: associations with cholesterol and triglyceride levels in children and adolescents, *Cardiovascular risk in young Finns. J Am Coll Nutr*, 1989; 8: 400-406.
- 64- Litov RE, Combs GF Jr. Selenium in pediatric nutrition, *Pediatrics*, 1991; 87: 339-51.
- 65- Akkuş İ, Şekeroğlu MR, Üner A, Aköz M, Kurt E. Selenyum Dağılışı, metabolizması ve fizyopatolojisi, *S.Ü. Tıp Fak Dergisi*, 1991;4:547-551.
- 66- Kumpulainen J. Selenium: Requirement and supplementation, *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1989; 351:114-117.
- 67- Kuppasamy UR, Dharmani M, Kanthimathi MS, Indran M. Antioxidant enzyme activities of human peripheral blood mononuclear cells exposed to trace elements, *Biol Trace Elem Res*, 2005; 106: 29-40.

- 68- Solmaz A. Çocuklarda B12 Vitamin Eksikliğinin Eser Element Düzeylerine Etkisi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Şanlıurfa: Harran Üniv., 2013.
- 69- Adilay, U. Glioblastoma Multiforme ve Benign Meningiom Olgularında Tümör Dokusunda Ölçülen Çinko, Demir ve Kadmiyum Düzeylerinin Karşılaştırılması, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık tezi, İstanbul, (Basılmamış), 2006.
- 70- Uygül E. Türkiye’de üretilen ballarda mineral ve eser element konsantrasyonların Araştırılması, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniv., 2011.
- 71- Kaya E., Atakan İH., Alagöl B., Ersoy E., Kaplan M., İnci O., Mesanenin Değişici Epitelyum Hücreli Kanseri Tanısında Nükleer Matriks Protein 22 (NMP22)’nin yeri. Türk Üroloji Dergisi. 2001. 27(3):s.279-84,
- 72- avdar AO, Bahceci M, Akar N, Dincer FN, Erten J. Maternal hair zinc concentration in neural tube defects in Turkey, Biol Trace Elem Res. 1991; 30: 81-5.
- 73- Hambridge K.M. Assessing the Trace Element Status of Man, Proceedings of the Nutrition Society, 1988; 47: p.37-44.
- 74- Perger F. Zingmangel und Störungen in İmmunreaktionen und bei Diabetes. Erfahrungsheilkunde. (Cadmium, Blei, Quecksilber)und ihre Therapie, Aerztezeitschrift für Naturheilverfahren.10, 1989; p.774-794.
- 75- Bilici M. Van Yöresi Sanayi Sitesinde Çalışan İşçilerin Kan Serumlarında Bazı Elementler (Çinko, Krom, Kurşun, ve Kadmiyum) ile Bazı Karaciğer Enzimleri (ALT ve AST) Seviyesinin Tayini, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek lisans tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2005.
- 76- Sandstead H.H., Burk R.F., Booth G.H.J., Darby W. J. Current Concepts on Trace Mineral, Clinical Considerations, Medical Clinics of North America, 1970;54.

- 77- Karaduman F.A. Toksik Eser Elementlerin Önderiştirilerek Tayininde Polimerik Reçinelerin Kullanılması, Fen Bilimleri Enst., Analitik Kimya A.B.D., Yüksek lisans tezi, Elazığ: Fırat Üniv., 2017.
- 78- Mertz W. Trace Elements in Human and Animal Nutrition, Fifth Ed., Newyork, Academic Press, 1987.
- 79- Delves H.T. The Analysis of Biological and Clinical Materials Prog., Analist. Atom Spections., 4, 1-48.
- 80- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics 4nd. Edition, U.S.A, Elsevier, 2006;425- 446:1118-1141.
- 81- Duran C. Bazı eser elementlerin XAD-200 reçinesinde zenginleştirildikten sonra AAS ile analizleri, Doktora tezi, Trabzon: Karadeniz Teknik Üniv., 2000.
- 82- Armağan, F. Kolonda Katı Faz Özütleme ile Bazı Eser Elementlerin Zenginleştirilmesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim dalı, Yüksek lisans tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, 2000.
- 83- Armağan, F., Kolonda Katı Faz Özütleme ile Bazı Eser Elementlerin Zenginleştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri: Erciyes Üniv, 2000. s. 31-33,
- 84- Göçer Ö. Co, Ni ve Cr elementlerinin adsorpsiyonla zenginleştirilmesi ve grafit fırınlı aas ile tayini, Yüksek Lisans tezi, Fen Bilimleri Enst., İstanbul: İstanbul Üniv., 1995.
- 85- MerckChemical  
[www.merckchemicals.com.tr/analitikprensip/c\\_K2eb.s1OFCY](http://www.merckchemicals.com.tr/analitikprensip/c_K2eb.s1OFCY)  
AAAE dye 1RbT2M (Temmuz 2011).
- 86- Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin onemi, YYU Vet . Fak. Derg., 2004; 15(1-2) : 91-96.

- 87- Kozalı Ş. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazında Tiyo/Disülfid Homeostazisi ve Perinatal Sonuçlara Etkisi, Sağlık Bilimleri Enst., Kadın Hastalıkları Doğum Kliniği, Uzmanlık tezi, İstanbul: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2017.
- 88- Alışık M. Eritrosit İçi Okside, Redükte ve Toplam Glutasyon Miktarını Ölçen Yeni Kolorimetrik Bir Yöntem Geliştirilmesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya bölümü, Uzmanlık tezi, Ankara, 2017.
- 89- Meister A, Anderson ME. Glutathione, Annual Review of Biochemistry, 1993. 52:711-60,
- 90- Wendel A, Cikryt P. The level and half-life of glutathione in human plasma, FEBS letters, 1980. 120(2): p. 209-211.
- 91- Ursini F, Maiorino M, Gregolin C. The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1985. 839(1): p. 62-70.
- 92- Birben E, Sahiner C, Sackesen S, Erzurum O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense, World Allergy Organ J, 2012. 5(1): p. 9-19.
- 93- Yavuz D. Koah Atak ve Stabil Dönem Hastalarında Tiyo/Disülfid Dengesizliği, Atak Belirteci Olarak Kullanılabilir mi?, Tıp Fakültesi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık tezi, İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 2017.
- 94- Pecorelli A, Natrella F, Belmonte G, Miracco C, Cervellati F, Ciccoli L. NADPH oxidase activation and 4-hydroxy-2-nonenal/ aquaporin-4 adducts as possible new players in oxidative neuronal damage presents in drug-resistant epilepsy, Biochim Biophys Acta 2015;1852(3):507–19.
- 95- Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation, J Biol Chem, 2013;288(37):26489–96.
- 96- Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis, Clin Biochem, 2014;47:326–32.

- 97- Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes, *Free Radic Biol Med*, 2013;65:244–53.
- 98- Yayla Ş, Vural G, Bektaş H, Neşelioğlu S, Deniz O, Erel Ö. Epilepsili Hastalarda Dinamik Tiyol-Disülfid Homeostazisinin Değerlendirilmesi, *Epilepsi*, 2016;22(3):86-92 DOI: 10.14744/epilepsi.2016.86580.
- 99- Zhu X, Dong J, Shen K, Bai Y, Zhang Y, Lv X. NMDA receptor NR2B subunits contribute to PTZ-kindling-induced hippocampal astrocytosis and oxidative stress, *Brain Res Bull* 2015;114:70–8.
- 100- Rabbani SA, Ali SM. Effect of piperine on pentylenetetrazole induced seizures, cognition and oxidative stress in mice, *Academic Journals*, 2015;9:433–9.
- 101- Kovac S, Dinkova-Kostova AT, Abramov AY. The Role of Reactive Oxygen Species in Epilepsy, *Reactive Oxygen Species*, 2016;1:38–47.
- 102- Chuang YC. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in seizure-induced neuronal cell death, *Acta Neurol Taiwan*, 2010;19(1):3–15.
- 103- Cock HR. The role of mitochondria and oxidative stress in neuronal damage after brief and prolonged seizures, *Prog Brain Res*, 2002;135:187–96.
- 104- Ozcan E, Salim N. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis, *Clin Biochem.*, 2014. 47: 326-332,
- 105- Ellman G, Lysko H. A precise method for the determination of whole blood and plasma sulfhydryl groups, *Analytical biochemistry*, 1979. 93: p. 98-102.
- 106- Hu M. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma, *Methods in enzymology*, 1994. 233: p. 380-385.
- 107- Measurement of Hb Concentration (Manual Technique of Hemoglobinometry)

- 108- Khaled S, Hammad E, Hassan F.A, Badry R. Trace element, oxidant, and antioxidant enzyme values in blood of children with refractory epilepsy, *International Journal of Neuroscience*, 2014; 124(3): 181–186.
- 109- Sittsworth JD Jr, Lanthorn TH. Lactate mimics only some effects of D-glucose on epileptic depolarization and long-term synaptic failure, *Brain Res.*, 1993;630:21–27.
- 110- Zarnowski T, Kleinrok Z, Turski WA. 2,3-dihydroxy-6-nitro-7 sulfamoylbenzo(F)quinoxaline enhances the protective activity of common antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice, *Neuropharmacology*. 1993;32:895–900.
- 111- Menon B., Ramalingam K. Low plasma antioxidant status in patients with epilepsy and the role of antiepileptic drugs on oxidative stress, *Ann Indian Acad Neurol.*, 2014. 17 (4): 398-404,
- 112- Piccini B. Oxidative stress in children affected by epileptic encephalopathies, *Journal of the Neurological Sciences*, 300 (2011) 103–106.
- 113- Menon B, Ramalingam K, Kumar RV. Oxidative stress in patients with epilepsy is independent of antiepileptic drugs, *Seizure*, 2012, 21(10):780–784.
- 114- Kim HK, Nunes PV, Oliveira KC, Young LT, Lafer B. Neuropathological relationship between major depression and dementia: a hypothetical model and review, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012.
- 115- Gokce C, Aytac, B, Durak ZE, Yoldas, T. Serum oxidant and antioxidant status of patients with chronic tension-type headache: possible effects of medical treatment, *Neurol Sci.*, 2015, 36(10):1171–1175.
- 116- Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation, *J Biol Chem*, 2013;288(37):26489–26496.
- 117- Yuksel A, Cengiz M, Seven M. Erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic

- children with valproate and carbamazepine monotherapy, *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2000;11:73–81.
- 118- Hamed SA, Abdellah MM. Trace elements and electrolytes homeostasis and their relation to antioxidant enzyme activity in brain hyperexcitability of epileptic patients, *J Pharmacol Sci*, 2004;96:349–359.
- 119- Hirate M, Takeda A, Tamano H. Distribution of trace elements in the brain of EL (epilepsy) mice, *Epilepsy Res.*, 2002;51:109–116.
- 120- Wojciak RW, Mojs E, Stanislawski-Kubiak M. The serum zinc, copper, iron, and chromium concentrations in epileptic children, *Epilepsy Res.*, 2013;104:40–44.
- 121- Andre VM, Cepeda C, Vinters HV, Huynh M, Mathern GW, Levine MS. Interneurons, GABA currents, and subunit composition of the GABAA receptor in type I and type II cortical dysplasia, *Epilepsia*. 2010;51(suppl 3):166-170.
- 122- Amiri M, Farzin L, Moassesi ME, Sajadi F. Serum trace element levels in febrile convulsion, *Biol Trace Elem Res.*, 2010;135:38-44.
- 123- Hao XT, Wong ISM, Kwan P. Interrater reliability of the international consensus definition of drug-resistant epilepsy: a pilot study, *Epilepsy Behav.*, 2011. 22(2):388–390,
- 124- Hamed SA, Abdellah MM, El-Melegy N. Blood levels of trace elements, electrolytes, and oxidative stress/antioxidant systems in epileptic patients. *J Pharmacol Sci.*, 2004. 96(4):465–473,
- 125- Schrauzer GN. The nutritional significance, metabolism and toxicology of selenomethionine. *Adv Food Nutr Res.*, 2003. 47:73–112,
- 126- Saghadzadeh A, Mahmoudi M, Meysamie A, Gharedaghi M, Zamponi GW, Rezaei N. Possible role of trace elements in epilepsy and febrile seizures: a meta-analysis, *Nutr Rev.*, 2015;73:760-779.

- 127- Thiel RJ, Fowkes SW. Down syndrome and epilepsy: a nutritional connection, *Med Hypotheses*, 2004;62:35-44.
- 128- Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences*, New York, NY: Demos Medical; 199
- 129- Yurekli VA, Nazıroğlu M. Selenium and topiramate attenuates blood oxidative toxicity in patients with epilepsy: a clinical pilot study, *Biol Trace Elem Res.*, 2013;152:180-18
- 130- Ashrafi MR, Shabani R, Abbaskhanian A. et al. Selenium and intractable epilepsy: is there any correlation, *Pediatr Neurol.*, 2007;36:25–9.
- 131- Yüksel, A., Cengiz, M., Seven, M., Ulutin, T. Erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children with valproate and carbamazepine monotherapy, *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.*, 2000, 11, 73—81.
- 132- Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Mlyniec K, Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- $\kappa$ B signaling. *inflammopharmacology* 2017. Feb;25(1):11-24.
- 133- Armutcu F, Ozerol E, Gurel A. Effect of long-term therapy with sodium valproate on nail and serum trace element status in epileptic children, *Biol. Trace Elem Res.*, 2004;102:1–10.
- 134- Das A., Sarwar S., Hossain S., Bamik S. Elevated Serum Lipid Peroxidation and Reduced Vitamin C and Trace Element Concentrations Are Correlated With Epilepsy
- 135- Ahijad Shohag H, Ullah A, Qusar S, Rahman M, Hasnat A. Alterations of serum zinc, copper, manganese, iron, calcium, and magnesium concentrations and the complexity of interelement relations in patients with obsessive-compulsive disorder, *Biol Trace Elem Res.*, 2012. 148:275-280,

- 136- Talat M.A., Anwar A., Mohommed L. Serum levels of zinc and copper in epileptic children during long-term therapy with anticonvulsants, *Neurosciences*, Vol. 2015. 20 (4),
- 137- Verrotti A, Basciani F, Trotta D, Pomilio MP, Morgese G, Chiarelli F. Serum copper, zinc, selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children before and after 1 year of sodium valproate and carbamazepine therapy, *Epilepsy Res.*, 2002;48(12):71-5.
- 138- Singh A. A study of serum level of trace elements in patients with childhood epilepsy, . *Int J Contemp Pediatr.*, 2016 Nov;3(4).
- 139- Ahangar N, Naderi M, Noroozi A, Ghasemi M, Zamani E, Shaki F. Zinc Deficiency and Oxidative Stress Involved in Valproic Acid Induced Hepatotoxicity: Protection by Zinc and Selenium Supplementation. *Biol Trace Elem Res.* 2017. 179:102-109,
- 140- Kumar L, Chaurasiya OS, Gupta AH. Prospective study of level of serum zinc in patients of febrile seizures, idiopathic epilepsy and CNS infections. *People's J Scient Res.*, 2011;4:1-4.
- 141- Liu, C.S., Wu, H.M., Kao, S.H., Wei, Y.H. Serum trace elements, glutathione, copper/zinc superoxide dismutase, and lipid peroxidation in epileptic patients with phenytoin or carbamazepine monotherapy, *Clin. Neuropharmacol.*, 1998, 21, 62—64.
- 142- Prasad R, Singh A, Das BK. Cerebrospinal fluid and serum Zn, Cu, Mg and Ca levels in children with idiopathic seizures, *J Clin Diag Res.*, 2009;3:1841-6.
- 143- Ulvi H, Yigiter R, Yoldas T, et al. Zinc and copper contents in hair and their serum concentrations in patients with epilepsy, *Eastern J Med.*, 2002;7:31-5.
- 144- Hamed SA, Abdellah MM, El-Melegy N. Blood levels of trace elements, electrolytes, and oxidative stress/antioxidant systems in epileptic patients, *J Pharmacol Sci.*, 2004;96:465-73.

- 144- Hamed SA, Abdellah MM. Trace elements and electrolytes homeostasis and their relation to antioxidant enzyme activity in brain hyperexcitability of epileptic patients, *J Pharmacol Sci.*,2004;96:349–59.
- 145- Saad K, Hammad E, Hassan AF, Badry R. Trace element, oxidant, and antioxidant enzyme values in blood of children with refractory epilepsy, *Int J Neurosci.* 2014;124:181-186.
- 146- Rezaei N. Possible role of trace elements in epilepsy and febrile seizures: a meta-analysis, *Nutrition Reviews Advance Access*, 2015. 73(11):760-79
- 147- Ashrafi, M.R., Shabaniyan, R., Abbaskhanian, A., Nasirian, A., Ghofrani, M., Mohammadi, M. Selenium and intractable epilepsy: is there any correlation, *Pediatr. Neurol.*, 2007b 36, 25—29.
- 148- 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.
- 149- Ramaekers VT, Calomme M, Vanden Berghe D, Makropoulos W. Selenium deficiency triggering intractable seizures, *Neuropediatrics*, 1994, 25:217–223.
- 148- Weber G, Maertens P, Meng X. Glutathione peroxidase deficiency and childhood seizures, *Lancet*, 1991;337:1443–1444.
- 150- Elmas B., Erel Ö., Ersavaş D. Thiol/disulfide homeostasis a novel indicator of oxidative stress in children with simple febrile seizures, *Neurol Sci.*, Springer-Verlag Italia S.r.l., 2017.
- 151- Kurt A., Demir H., Aydın A., Erel O. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in children with febrile seizure, *European Journal of Epilepsy*, 2018.
- 152- Menon B., Ramalingam K. Low plasma antioxidant status in patients with epilepsy and the role of antiepileptic drugs on oxidative stress, *Ann Indian Acad Neurol.*, 2014. 17 (4): 398-404,
- 153- Mueller S.G., Trabesinger A.H., Wieser H.G. Brain glutathione levels in patients with epilepsy measured by in vivo, *Neurology*, 2001. 57:1422–1427,

- 154- Patsoukis, N., Zervoudakis, G., Georgiou, C. D., Angelatou, F., Matsokis, N. A., Panagopoulos, N. T. Effect of pentylenetetrazol-induced epileptic seizure on thiol redox state in the mouse cerebral cortex, *Epilepsy Research*, 2004. 62(1), 65–74,
- 155- Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain, *Prog Neurobiol.*, 2000. 62:649–671,
- 156- Cooper AJL. Glutathione in the brain: disorders of glutathione metabolism, The molecular and genetic basis of neurological disease, Butterworth–Heinemann, 1195–1230, 1997.
- 157- Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration, *Eur J Biochem.*, 2000. 267:4904–4911,
- 158- Frantseva MV, Perez Velasquez JL, Hwang PA, Carlen PL. Free radical production correlates with cell death in an in vitro model of epilepsy, *Eur J Neurosci.*, 2000. 12:1431–1439,
- 159- Frantseva MV, Perez Velasquez JL, Tsoraklidis G, et al. Oxidative stress is involved in seizure-induced neurodegeneration in the kindling model of epilepsy, *Neuroscience*, 2000. 97:431– 435,
- 160- Carl, H., Soumya, R., Srinivas, P. Oxidative stress in erythrocytes of banked ABO blood. *Hematology* 2016. 21(10): 630-634,
- 161- Khalili, M., Ebrahimzadeh, M.A., Safdari, Y. Antihaemolytic activity of thirty herbal extracts in Mouse red blood cell. *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju* 2014., 65: 399-406,
- 162- Balkan S. Eritrositlerde *İn Vitro* Oksidatif Strese Karşı Antioksidan Olarak Değerlendirilen Çeşitli Bitki Ekstraktları, *Trakya University Journal of Natural Sciences*, 2017. 18(2): 185-191,
- 163- Wolff SP., Diabetes mellitus and free radicals, *Br. Med. Bulletin.*, 1993. 49(3): 642-652,

- 164- Paolisso G., Giugliano D. Oxidative stress and insulin action: is there a relationship?, *Diabetologia*, 1996. 39: 357-363,
- 165- Vanizör B., Örem A., Karahan SC. Decreased nitric oxide end-products its relationship with high density lipoprotein and oxidative stress in people with type II diabetes without complications, *Diabetes Res. Clin.Prac.*, 2001. 54: 33-39,
- 166- Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular diseases. The role of oxidative stress, *Metabolism*, 1995. 44: 363-368,
- 167- Cigremis Y. , Köse M. , Özudurlu F. Tip Iı Diabetes Mellitus'lu Hastaların Eritrosit İçi Cu,Zn- Sod, Cat Ve Gsh-Px Antioksidan Enzim Düzeylerinin Araştırılması+ G.Ü. Fen Bilimleri Dergisi 16(2):239-244,2003 Issn 1303.9709
- 168- Suwalsky M., Orellena P., Avello M. Protective effect of Ugni molinae Turcz against oxidative damage of human erythrocytes, *Food and Chemical Toxicology* 2007., 45: 130–135,
- 169- Sugihara, T., Rawicz, W.E.A., Hebbel, R.P. Lipid hydroperoxides permit deformation-dependent leak of monovalent cation from erythrocytes, *Blood* 1991., 77, 2757–2763,
- 170- Erythrocyte Hemolysis and Hemoglobin Oxidation Promote Ferric Chloride-induced Vascular Injury S R Kevin J. Woollard, Sharelle Sturgeon , Jaye P. F. Chin-Dusting , Hatem H. Salem , and Shaun P. Jackson

## 8. EKLER

### EK-1. Etik Kurul



## ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ (AYBÜ) ETİK KURULU PROJE ONAY BELGESİ



Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi/Enstitüsü Tıbbi Biyokimya bölümü akademisyenlerinden/ öğrencilerinden Yasemin Sönmez 'in, "Epilepsi Hastalarında Eser Element Düzeyi, Tiyo-Disülfid Dengesi Hücre içi Okside ve Redükte Glutasyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi" adlı araştırması değerlendirilmiştir.(Bu kısım başvuru sahibi tarafından doldurulmalıdır)

Proje etik açısından uygun bulunmuştur.

Proje etik açısından geliştirilmesi gerekmektedir.

Proje etik açısından uygun bulunmamıştır.

AYBÜ ETİK KURULU KARARI (Etik Kurul tarafından doldurulacaktır)	
Araştırma kodu (Yıl – Araştırma sıra no)	2018-164
Başvuru formunun Etik Kurula ulaştığı tarih	16.04.2018
Etik Kurul Karar toplantı tarihi ve karar no	18.09.2018 -17
Yer	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Esenboğa Külliyesi
Katılımcılar	Formda imzası bulunan üyelerimiz toplantıya katılmıştır.

### KURUL BAŞKANI, BAŞKAN YARDIMCISI VE ÜYELER:

Prof. Dr. Cem Şafak ÇUKUR

Başkan

İMZA

Prof. Dr. Tekin AKDEMİR

Üye

Prof. Dr. Necmiye ÜN YILDIRIM

Üye

Prof. Dr. Seldağ GÜNEŞ PESCHKE

Üye

Yrd. Doç. Dr. Özge GÖKBULUT ÖZDEMİR

Üye

Yrd. Doç. Dr. Fatma DOĞAN GÜZEL

Üye

Yrd. Doç. Dr. Behlül TOKUR

Üye

Yrd. Doç. Dr. Şule ÇEKİÇ KAYA

Üye

## EK-2. Özgeçmiş

<b>KİŞİSEL BİLGİLER</b>	
Adı Soyadı	: Yasemin SÖNMEZ
Doğum tarihi	: 31.07.1988
Doğum yeri	: Ankara
Medeni hali	: Bekar
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara
Tel	: 0 538 392 06 87
Faks	: -
E-mail	: snmzzysmnn@gmail.com
<b>EĞİTİM</b>	
Lise	: Anıttepe YDA Lisesi
Lisans	: Gazi Üniversitesi, Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği
Yüksek lisans	: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi - Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya A.B.D.
<b>YABANCI DİL BİLGİSİ</b>	
İngilizce	: -
<b>ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR</b>	