



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

VALPROİK ASİD ile OLUŞTURULAN LENS HASARINA
EDARAVON'UN ETKİLERİ

Hatice ALABAK

Kimya Anabilim Dalı

Biyokimya Programı

DANIŞMAN
Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ

Aralık, 2016


İSTANBUL


Bu çalışma 02.12.2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Biyokimya programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.


Tez Jürisi:


Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi


Prof. Dr. Nuriye AKEV
İstanbul Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi


Prof. Dr. Özlem SAÇAN
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi


Prof. Dr. Ayşen YARAT
Marmara Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi


Prof. Dr. Ayşe OGAN
Marmara Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi



20.04.2016 tarihli resmi gazetede yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi'nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 57640 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim, araştırmalarım ve deneysel çalışmalarım boyunca, bilgi ve birikimi ile her zaman yanımda olan, beni yönlendiren ve her konuda yardım ve desteğini hep hissettiğim çok değerli danışman hocam Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Tüm yüksek lisans eğitimim süresince her zaman ve her konuda bana yol gösteren, iyi niyetini, hoşgörüsünü ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr.Özlem SAÇAN'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Tüm bu süreçte bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ilgi ve desteğini gördüğüm Sayın Doç. Dr. Sevim TUNALI'ya teşekkür ederim. Ayrıca deneysel çalışmalarım sırasında ilgi ve yardımlarından dolayı Yard. Doç. Dr.Bertan Boran BAYRAK'a, Yard. Doç. Dr. İsmet Burcu TÜRKYILMAZ'a ve Ar. Gör.Onur ERTİK' e teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemi sağlayan, bizim için çalışıp çabalayan, attığım her adımda beni yüreklendiren, aldığım her kararda yanımda duran, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, babam Veysel ALABAK'a, annem Sebahat ALABAK'a ve kardeşim, Cihan ALABAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın uygulama kısmını destekleyen İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Aralık, 2016

Hatice ALABAK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ	v
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET.....	viii
SUMMARY	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL KISIMLAR	3
2.1. LENS	3
2.1.1. Lensin Yapısı	3
2.1.1.1. Kapsül	4
2.1.1.2. Epitel.....	4
2.1.1.3. Lens Lifleri	5
2.1.1.4. Lens Zonülleri.....	5
2.1.2. Lensin Biyokimyası	5
2.1.2.1. Lens Elektrolitleri	5
2.1.2.2. Lens Proteinleri.....	6
2.1.2.3. Lens Lipidleri.....	7
2.1.2.4. Lens Glukoz Metabolizması	7
2.1.2.5. Lenste Oksidan ve Antioksidan Faktörler	8
2.2. EPİLEPSİ	9
2.2.1. Epilepsinin Tanımı	9
2.2.2. Epilepsinin Tarihçesi.....	9
2.2.3. Epilepsinin Patafizyolojisi	10
2.2.4. Epilepsinin İnsidansı	10
2.2.5. Epilepsinin Tedavisi.....	11
2.2.6. Epilepsinin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	12

2.3.	VALPROİK ASİT	12
2.3.1.	Valproik Asidin Farmakokinetik Özellikleri	13
2.3.2.	Valproik Asidin Yan Etkileri	13
2.4.	SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDANLAR.....	14
2.4.1.	Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	14
2.4.2.	Oksidatif Hasarın Sonuçları	15
2.4.3.	Hastalıklarda Serbest Radikallerin Rolü	15
2.4.4.	Antioksidanlar	15
2.5.	EDARAVON.....	16
3.	MALZEME VE YÖNTEM	17
3.1.	DENEYLERDE KULLANILAN CİHAZLAR.....	17
3.2.	ÇALIŞMAMIZDA KULLANILAN KİMYASAL MADDELER.....	18
3.3.	DENEY HAYVANLARI	19
3.4.	LENS HASARI OLUŞTURULMASI.....	20
3.5.	LENS DOKUSU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI	20
3.6.	SIÇANLARDAN LENS HOMOJENİZATININ HAZIRLANMASI.....	20
3.7.	LENS DOKUSUNDA GLUTATYON MİKTARI TAYİNİ	20
3.8.	LENS DOKUSUNDA LİPİD PEROKSİDASYONU TAYİNİ.....	22
3.9.	LENS DOKUSUNDA SÜPEROKSİT DİSMUTAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ	24
3.10.	LENS DOKUSUNDA GLUTATYON PEROKSİDAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ.....	26
3.11.	LENS DOKUSUNDA GLUTATYON REDÜKTAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ... ..	28
3.12.	LENS DOKUSUNDA GLUTATYON-S-TRANSFERAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ.....	29
3.13.	LENS DOKUSUNDA PROTEİN KARBONİL MİKTAR TAYİNİ.....	30
3.14.	LENS DOKUSUNDA ALDOZ REDÜKTAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ.....	32
3.15.	LENS DOKUSUNDA SORBİTOL DEHİDROJENAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ.....	33
3.16.	LENS DOKUSUNDA PROTEİN MİKTAR TAYİNİ.....	35
4.	BULGULAR	37
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	42
	KAYNAKLAR	49
	ÖZGEÇMİŞ.....	61

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: Gözün yapısı.....	4
Şekil 2.2: Valproik asidin kimyasal formülü.....	13
Şekil 2.3: Edaravon'un kimyasal formülü.....	16



TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 4.1: Deney ve kontrol grubu sıçanların lens GSH ve LPO değerleri.....	37
Tablo 4.2: Deney ve kontrol grubu sıçanların lens SOD, GP _x , GR ve GST değerleri.	38
Tablo4.3: Deney ve kontrol grubu sıçanların lens PC, AR ve SDH değerler	40



SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler Açıklama

dk	: Dakika
µL	: Mikrolitre
µM	: Mikromolar
µm	: Mikrometre
mV	: Mikrovolt
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mM	: Milimolar
nm	: Nanometre
mm	: Milimetre

Kısaltmalar Açıklama

AEİ	:Antiepileptik İlaç
ATP	:Adenozin Trifosfat
AR	:Aldoz Redüktaz
Ca²⁺	:Kalsiyum İyonu
Cl⁻	:Klorür İyonu
DETAE	:Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
DNPH	:2,4-Dinitro Fenil Hidrazin
DTNB	:5,5'-Ditio-bis- (2-nitro) Benzoik Asit
EEG	:Elektroensefalografi
Eda	:Edaravon
EDTA	:Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
GABA	:Gama Amino Butirik Asit
GPx	:Glutatyon Peroksidaz
GR	:Glutatyon Redüktaz
GSH	:İndirgenmiş Glutatyon
GST	:Glutatyon-S-Transferaz
GSSG	:Okside Glutatyon
LPO	:Lipid Peroksidasyonu
MMP	:Mitokondriyal Membran Potansiyel
NAD	:Nikotin Adenin Dinükleotid
NADH	:İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	:İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
PC	:Protein Karbonil
RNA	:Ribonükleik Asit
SD	:Standart Sapma
SDH	:Sorbitol Dehidrojenaz

SOD :Süperoksit Dismutaz
TBA :Tiyobarbütirik Asit
TCA :Trikloro Asetik Asit
VPA :Valproik Asit



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VALPROİK ASİD ile OLUŞTURULAN LENS HASARINA EDARAVON'UN ETKİLERİ

Hatice ALABAK

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr.Refiye YANARDAĞ

Valproik asit (2-propil valerik asit), çocuklarda ve yetişkinlerde rastlanan migren, bipolar rahatsızlıklar ve epileptik hastalıkların tedavilerinde tercih edilen bir ilaçtır. Yararlı etkilerinin yanı sıra uzun süreli kullanımı sonucunda birçok doku ve organda hasar meydana getirdiği literatürde belirtilmektedir. Valproik asidin serbest radikal üretimini arttırması doku ve organlarda meydana gelen hasarların sebeplerinden biri olarak gösterilmektedir. Edaravon (3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on), serbest radikal yakalayıcı özelliği sayesinde, birçok oksidatif stres parametreleri üzerinde koruyucu etki gösterebilen güçlü bir antioksidandır. Bu çalışmanın amacı, valproik asit ile oluşturulan lens hasarı üzerinde edaravonun koruyucu etkilerini araştırmaktır. Çalışmada, Sprague-Dawley erkek sıçanlar kullanıldı. Rastgele seçilen sıçanlar dört gruba ayrıldı. I. grup sıçanlar kontrol grubu sıçanlar olarak belirlendi. II. grup sıçanlara günde bir kez 0.5 g/kg valproik asidin intraperitoneal olarak, 7 gün süre ile verilmesiyle lens hasarı oluşturuldu. III. grup sıçanlara günde bir kez 30 mg/kg edaravon intraperitoneal olarak 7 gün süre ile verildi. IV. grup sıçanlara günde bir kez, intraperitoneal olarak, 0.5 g/kg valproik asit verilmesinden 2 saat sonra 30 mg/kg edaravon intraperitoneal olarak 7 gün süre ile verildi. Son valproik asit ve edaravon verilmesinden 16 saat sonra, aç bırakılan sıçanlar anestezi altında kesildi. Valproik asit verilmesiyle lens glutatyon değerinde ve

süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glutatyon-S-transferaz aktivitelerinde azalma, lipid peroksidasyonu ve protein karbonil seviyeleri ile aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrojenaz aktivitelerinde artma meydana geldi. Edaravon verilmesi bu etkileri tersine çevirdi. Elde edilen sonuçlardan, valproik asit verilmesi ile oluşan lens doku hasarına karşı edaravonun koruyucu etkileri olduğu ileri sürülebilir.

Aralık, 2016, 75, sayfa.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, valproik asit, edaravon, lens.



SUMMARY

M.Sc. THESIS

EFFECTS OF EDARAVONE ON LENS INJURY INDUCED BY VALPROIC ACID

Hatice ALABAK

İstanbul University

Institute of Graduate Studies in Science and Engineering

Department of Chemistry

Supervisor : Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ

Valproic acid (2-propyl valeric acid) is a drug which is preferred in the treatments of migraine, bipolar disorders and epileptic diseases that are seen in children and adults. Besides its beneficial effects, it is reported that valproic acid damages many tissues and organs at the end of long-term therapy. The enhancement in free radical production related to VPA administration is indicated as one of the reasons for tissue and organ damage. Edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazylone-5-one) is a powerful antioxidant which can show its protective effect on many oxidative stress conditions via its free radical scavenging property. The aim of the study was to investigate the protective effects of edaravone against valproic acid-induced lens injury in rats. Male Sprague Dawley rats were used in the study. The rats were randomly distributed into 4 groups. Group I; control rats. Group II; rats receiving intraperitoneally 0.5 g/kg valproic acid, daily for 7 days. Group III; rats receiving 30 mg/kg edaravone for 7 days, intraperitoneally, daily. Group IV; rats receiving 0.5 g/kg valproic acid, 2 h prior to the administration of 30 mg/kg edaravone for 7 days, intraperitoneally, daily. At the 16th hour after valproic acid and edaravone administration, all the animals were sacrificed under anesthesia. The administration of valproic acid caused a decrease in glutathione levels, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione-S-transferase activities and an increase in the levels of lipid peroxidation and protein

carbonyl content, aldose reductase and sorbitol dehydrogenase activities. Administration of edaravone reversed these effects. According to the results, the protective effect of edaravone may be put forward against valproic acid induced lens injury.

December, 2016,75,pages.

Keywords: Epilepsy, valproic acid, edaravone, lens.



1. GİRİŞ

Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize olan ve sık görülen kronik nörolojik bir hastalıktır. Nöbetler beyindeki nöronların aşırı ve hipersenkron aktivitesi sonucu ortaya çıkar (Blume ve diğ., 2001). Epileptik nöbet geçici bir durum olup kesin bir başlangıcı ve bitişi vardır (Alehan, 2010). Herhangi bir uyaran olmadan iki veya daha çok sayıda tekrarlayan nöbetler de epilepsi olarak tanımlanır (Forsgren, 2004).

Sekiz karbonlu bir bileşik olan valproik asit (2-propil-pentanoik asit, VPA), basit yapılı bir yağ asididir (Grugler ve VonUnruh, 1980). VPA, epilepsi tedavisinde kullanılmasının yanı sıra duyu bozukluğu, bipolar ve şizofrenik düzensizliklerin kontrol altına alınmasında, nöropatik acıların yok edilmesinde ve migren tedavisinde de kullanılır (Gram ve Bentsen, 1985; Silva ve diğ., 2008). VPA karaciğerde metabolize olur ve bazı metabolitleri antiepileptik etki gösterir. Ana metabolizasyon yolları, glukuronidasyon, mitokondride beta oksidasyonu ve sitokrom P450'de oksidasyondur (Swaiman ve Ashwal, 1999). Sıkça görülen yan etkiler, mide bulantısı, anoreksi, dispepsi, diyare, kilo artışı, deri döküntüleri ve saç dökülmesidir (Wyllie, 2006). Ayrıca hepatotoksite, teratojenite, devranış bozukluğu ve pankreatit gibi ciddi yan etkiler de görülmektedir. VPA insan organizmasına yüksek dozda alındığında koma ve ölüm meydana gelir.

Hücrede iç ve dış etmenler sonucu serbest radikaller oluşur. İlaçlar, metal iyonları (Fe, Cu, Cd, Ni), kirleticiler (O₃, CO, NO, ClO⁻, bazı çözücüler, toksinler, yangın) ve radyasyon dış etmenlerdir (Mercan, 2004). Proteinler ve membran lipidleri gibi hücre bileşenleri serbest radikallerden etkilenen moleküllerdir (Jesberger ve Richardson, 1991). Protein, karbohidrat ve lipid molekülleri serbest oksijen radikallerine maruz kaldıklarında oksidatif hasar meydana gelir.

Vücuttaki görevleri, reaktif oksijen türevlerinin oluşturduğu hasarları önleyen sistemlere antioksidan savunma sistemleri denir (Halifeoğlu ve diğ., 2005). Antioksidanlar, ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal reaksiyonların zararlı etkilerine karşı direkt ve dolaylı olarak hücreleri koruyan maddelerdir (Mercan, 2004).

Sentetik bir antioksidan olan edaravon da kuvvetli bir serbest radikal tutucudur (Abe ve diğ., 1988). Hidroksi radikallerinin iyi bir tutucusu olan edaravon, demirden kaynaklanan peroksidasyon hasarını azaltır (Nakamura ve diğ., 2008). Lipooksijenaz ve nonenzimatik lipid peroksidasyonunu engeller, böylece endotel damar hasarını azaltarak, nöronal ölümlü beyin ödemi ile buna eşlik eden nörolojik zararları erteleyerek ve iskemik yıkımı önleyerek antioksidan özelliklerini gösterir (Watanabe ve diğ., 1994).

Oksidatif stres pek çok hastalıkta rol oynar. Canlı sistemlerinde oksidan antioksidan sistemler denge halinde olup, antioksidan dengenin oksidan denge tarafına kayması ile canlı sistemde serbest radikaller artar. İnsanlar çeşitli hastalıkların tedavisinde farklı ilaçlar kullanırlar. Bu ilaçların oluşturduğu yan etkiler organizmada çeşitli dokularda reaktif oksijen moleküllerinin oluşmasına neden olur. Bu reaktif oksijen molekülleri sonucu oluşan oksidatif hasar lensin yapısını bozar. Organizmada bulunan antioksidan sistemler serbest radikallere karşı lensi korurlar (Keklikçi ve diğ., 2008; Taysi ve diğ., 2011). Çeşitli eksojen maddeler veya kimyasal bileşikler lenste oluşan hasarlara karşı koruyucu etki gösterirler (Tunali, 2014; Tunali ve diğ., 2015).

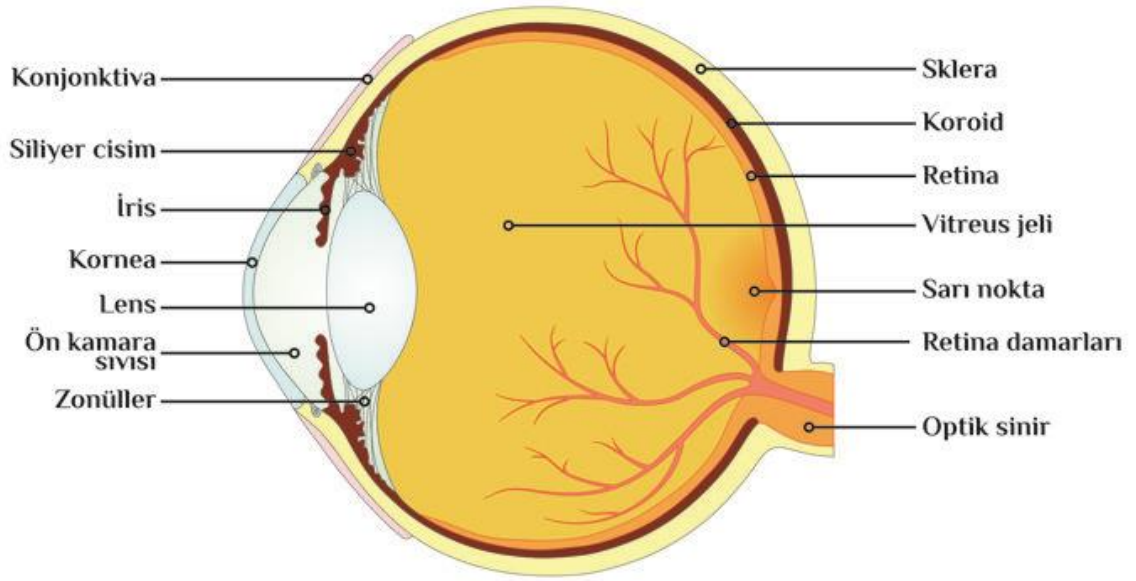
Bu çalışmada, valproik asit ile oluşturulan lens hasarına karşı sentetik bir antioksidan olan edaravonun koruyucu etkilerinin olup olmadığı biyokimyasal yöntemler ile araştırılmıştır.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. LENS

2.1.1. Lensin Yapısı

Korneadan sonra gözün en kırıcı ortamı olan lens, irisin ve pupila açıklığının arkası ile vitreusun ön kısmının arasında yer alır (Şekil: 2.1). Bikonveks şeklidir ve yaşam süresince insan vücudunda büyümeyi sürdüren tek yapıdır (Özçetin, 2004; Karel, 2010). Arka yüzünün eğriliğinin ön yüzüne göre daha çok olması bikonveks şeklinin özelliğidir (Şaipi, 2013). Lensin ön yüzünün tepe noktasına ön kutup, arka yüzünün tepe noktasına arka kutup, ön ve arka yüzünü çevreleyen kısmın birleşim yerine de ekvator denir (Özçetin, 2004; Karel, 2010). Lensin ekvatorial çapı doğumda düşük iken erişkin kişilerde bu oran artar, Ekvatorial çap bu uzunluklara eriştikten sonra sabit kalırken, ön arka uzunlukta artış olur (Demir, 2012). Doğumda 90 mg olan lens, ilerleyen yaşlarda 255 mg ağırlığa ulaşır (Karel ve Aslan, 2010). Fetal dönemden sonra sinir donanımı ve kan dolaşımı olmayan lens, bu dönemden sonra metabolik gereksinimlerinin tamamını gözdeki hümör aköz sıvısından sağlar. Saydam bir doku olan lensin başlıca görevleri; saydamlığı korumak, ışığı kırmak ve akomodasyonu sağlamaktır (O'Dwyer, 2008-2009).



Şekil 2.1: Gözün yapısı (Koytak, A., 2006-2016).

2.1.1.1. Kapsül

Lens epitel hücreleri ve fibrilleri saran kapsül ve bazal zardan oluşur ve sürekli kalınlaşır. Doğumda 8 mikron kalınlığında olan ön kapsülün kalınlığı erişkinlerde 14 mikrona kadar çıkarken, epitel hücrelerin uzantıları olan arka kapsül, yaşam boyu 4 mikron kalınlığında sabit kalır. Kapsül elastiki ve şeffaf bir yapıya sahiptir (Fındık, 2009). Enfeksiyöz bakteri ve virüslere karşı lensi korur, buna ek olarak salgılanan büyüme faktörleri için depo görevi görür (Danysh ve Duncan, 2009). Kapsül, lensin şeklinin korunmasını sağlayan ve küçük moleküllerin geçişine izin veren elastik bir zar ile sarılıdır (Snell ve Lemp, 1989; Olivero ve Furcht, 1993).

2.1.1.2. Epitel

Epitel, ön kapsülün altında bulunan ve hegzagonal bir şekilde tek sıra halinde dizili hücrelerin oluşturduğu bir tabakadır. Bu hücreler kübik bir yapıya sahip olup, 10µm uzunluğunda ve 15µm genişliğindedirler. 1cm² de 5000 hücre bulunur (Tamçelik ve Özçetin, 2004). Bu hücreler metabolik olarak aktiftirler. Epitel, ATP sentezleyerek DNA, RNA, protein, lipid sentezi ve lensin ihtiyacını karşılamak için enerji üretir. İki çeşit epitel hücre vardır, merkezdekiler bölünmezler, bunun aksine ekvatordakiler ömür

boyu bölünerek epitel hücre üretirler. Yeni hücreler, ekvatora giderek lens liflerine dönüşürler. Küçük moleküllü metabolitlerin ve iyonların giriş çıkışı desmozomlar ile sağlanır (O'Dwyer, 2008-2009).

2.1.1.3. Lens Lifleri

Lensin esas elamanı olan fibriller, ekvator çevresindeki lens epitel hücrelerinden oluşur. Bu hücreler hayatın ilk 80 yılı boyunca 200 milyon lens fibrili üretir. Bölünerek uzayan hücreler U şeklinde olmak üzere 180°'lik dönüş yaparlar (Özçetin, 2004). Genç lifler yüzeyde yaşlılar ise ortada yer alır. Hücre sınırları ve çekirdekleri belirgin olan genç liflerin kesitleri altıgendir. Çekirdek ve sitoplazmaları kaybolan yaşlı liflerin ise amorf bir maddeye dönüşmüştür. Lifler önde düz arkada ters olmak üzere Y harfi şeklinde bağlanır (Bengisu, 1990; Uğuz, 1993).

2.1.1.4. Lens Zonülleri

Ekvator bölgesinin lens kapsülünde, ön kısımda ve arka kısımda yapışmış halde lens zonülleri bulunur. Ekvatorial zonül fibrilleri kirpiksi kas nedeniyle lensin ekvator kısmına yapışıp ve uyum mekanizmasında görev alırken, ön-arka zonüllerde destek mekanizmasında rol alır (Yılmaz Suyadal, 2007).

2.1.2. Lensin Biyokimyası

2.1.2.1. Lens Elektrolitleri

Yetişkin bir insan ve hayvan lensinin hemen hemen % 66'sı su, % 33'ü ise proteinden meydana gelir. Lens dehidrate bir yapıdır ancak korteks nükleustan daha hidratedir. Lens, liflerdeki ve epitel zardaki Na-su pompası sayesinde dehidrate olma özelliğini korur. Lensin, kamaralar sıvısı ve vitreus ortamından daha düşük miktarda su içermesi kırıcılığının yüksek olmasını sağlar. Elektrolitler lenste mevcut olan elektrik gradiyenti sayesinde lensin içine girerler. İç bölgesi elektrolit olan lensin, liflerinde -23mV'luk, bozulmamış lens kapsülünde -64mV ile -74 mV arasında ve lensin ön-arka kutupları arasında ise -23 mV'luk potansiyel fark bulunur (Cotlier, 1987; Uğuz, 1993).

Yapısında yüksek miktarda potasyum, düşük miktarda sodyum ve klorür iyonları ve su içeren lensin bu değerleri kamaralar sıvısındaki değerlerden düşüktür. Lensin sodyum-potasyum dengesi Na^+ / K^+ -ATPaz pompası ile sağlanır. Na^+ / K^+ -ATPaz enzimi, hücre

içindeki elektrolit dengesinin korunmasında çok önemli bir role sahiptir. Bu enzim inhibe edildiğinde lenste sodyum ve klorür iyonları birikir ve bunun sonucunda hücreye su girişi artarak osmotik dengeyi bozar ve lensin şişmesine neden olur. Ayrıca bu su artışı lens liflerinin zarının kopmasına neden olur ve bunun sonucunda da lens şeffaflığını kaybeder. Sodyum ve potasyum gibi katyonlar ve klorür, bikarbonat, sülfat, askorbat, glutatyon gibi anyonlar lensteki osmolariteye katkı sağlarlar (Amoore ve diğ., 1959; Cotlier, 1987; Calvin ve diğ., 1992; Uğuz, 1993).

Lenste kamaralar sıvısına göre daha az miktarda bulunan kalsiyum, lensin içine özel kalsiyum kanalları ile girer ancak dışarıya atılımı Ca^{++} -ATPaz pompası ile olur. En çok epitelde bulunan Ca^{++} -ATPaz'ın korteksteki miktarı az olup nükleusta ise hiç bulunmamaktadır. Lensteki kalsiyum; zar geçirgenliğinde, zar proteinlerinin düzenlenmesinde, çözünürlüğünde ve sentezinde rol oynar (Cotlier, 1987; Uğuz, 1993).

2.1.2.2. Lens Proteinleri

Lens, insan vücudunda proteince en zengin olan yerdir ve ağırlıkça % 33'lük kısmı proteinlerden oluşur. Proteinler suda çözünebilir kristalin ve suda çözünemeyen albüminoidler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Suda çözünebilirler hücre içinde, çözünemeyenler ise lens liflerinin zarlarında bulunurlar. Kristalin proteinler alfa, beta ve gama olmak üzere üçe ayrılırlar. Lenste % 55 oranla en çok beta kristalin bulunurken suda çözünebilir proteinlerin % 32'si alfa kristalinlerden meydana gelir, gama kristalinler ise % 15 oranında bulunurlar. En büyük molekül yapısına sahip olan, doğumdan önce oluşup hayat boyu bulunan ve embriyonik lens proteini olarak bilinen alfa kristalin, albüminoidler ile yakın ilişkilidir. Genç bireylerde en yüksek alfa kristalin miktarı kortekste bulunurken, en yüksek albüminoid miktarı ise nükleusta bulunur. Alfa kristalin miktarı yaşla azalırken albüminoid miktarı artar, bu da agregat oluşumuna neden olarak lens opasitesi meydana getirir ve sonuç olarak ışığın daha çok saçılmasına neden olur. Lensin toplam protein miktarı zamanla azalır (O'Dwyer, 2008-2009; Karel ve Aslan, 2010). Lens proteinleri korteksin derin tabakaları ve çekirdekten ziyade, daha çok epitel hücrelerinde ve korteksin dış tabakalarında sentezlenir. Lens proteinlerinin yıkımından sorumlu enzimler ise proteaz ve aminopeptidazdır. Lens proteinleri, lensin şeffaflığını ve kırıcılığını sağlamakla görevlidir (Cotlier, 1987; Uğuz, 1993).

2.1.2.3. Lens Lipidleri

Hücre membranı ile bağlantılı olan lens lipidleri, protein kompleksinin içinde yer alırlar. Lens, kolesterol, fosfolipid ve glikosfingolipidleri içerir. Lens hücre zarının en önemli lipidi olan sfingomiyelinin, yüksek miktarda kolesterol ile birleşmesi lens hücre zarının daha stabil olmasını sağlar (Borazan ve Doğanay, 2003).

2.1.2.4. Lens Glukoz Metabolizması

Lensteki enerjinin çoğu glukoz metabolizması ile üretilir. Hümör aközden kolaylaştırılmış ve basit difüzyon ile lens içine alınan glukozun büyük bir kısmı heksokinaz enzimi sayesinde glukoz-6-fosfata çevrilir. Yaşla azalan heksokinaz enzimi, enerji üretiminin azalmasına neden olur ve sonuç olarak elektrolit metabolizmasının kontrolü zorlaşır. Glukoz-6-fosfat temel iki yol ile metabolize olur.

Anaerobik glikoliz yolu bunlardan biri olup glukozun % 78'i bu yolda kullanılır. Bu yolun son ürünü laktat olup her bir glukoz molekülünden 2 ATP üretilir. Lensin enerji ihtiyacının % 70'i bu yol ile karşılanır. Lensteki oksijen basıncı düşük olduğu için glukozun yalnızca % 3'ü sitrik asit döngüsüne gitmesine rağmen lensin ATP ihtiyacının % 25'i bu yolla sağlanır.

Diğer temel yol ise pentoz fosfat yolu olarak da bilinen heksoz monofosfat yoludur. Glukozun % 5'i bu yolda kullanılır. Daha çok artmış glukoz seviyelerinde uyarılan bu yolun önemi, glutasyon ve aldoz redüktaz enzimlerinin aktiviteleri için gerekli olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oluşmasıdır. Aldoz redüktazın bir başka görevinde glukoz metabolizmasının diğer bir yolu olan sorbitol yolunun anahtar enzimi olmasıdır.

% 5'i sorbitol yolunda kullanılan glukoz, önce aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole ardından polioll dehidrojenaz enzimi ile hümör aköze diffüze olabilen fruktoza çevrilir. Heksokinaz enziminin glukozu karşı ilgisi aldoz redüktaz enziminden çok daha fazladır. Glukoz seviyesinin lenste çok fazla arttığı durumlarda glikoliz yoluna göre sorbitol yolunun daha çok aktive olması sonucunda sorbitol ve fruktoz oluşumu oldukça artar. Buna ek olarak heksoz monofosfat yolu uyarılarak sorbitol oluşumu için gerekli olan aldoz redüktaz enziminin aktivitesinin artmasına daha fazla katkı sağlar. Osmotik basınç

artar, içeriye su girer ve sonuç olarak fibriller şişerek lens yapısında değişime ve opaklaşmaya neden olur (Weingeist ve diğ., 2000-2001; O'Dwyer, 2008-2009).

2.1.2.5. Lenste Oksidan ve Antioksidan Faktörler

Oksidatif faktörlerden olan ışık ve oksijene sürekli maruz kalan lens, oksijeni kamaralar sıvısından elde eder. Süperoksit anyonu, hidroksil radikali, lipit peroksit benzeri toksik oksijen radikalleri ve reaktif oksijen metabolitleri, oksijenin indirgenmesi esnasında meydana gelir (Cotlier, 1987; Southorn ve Powis, 1988; Bhuyan ve diğ., 1991; Devamanoharan ve diğ., 1991; Lerman, 1992; Biobizhayev ve Costa, 1994). Ksenobiyotikler, naftalin ve kinon benzeri maddeler de lenste serbest radikal oluşumuna neden olabirler (Bhuyan ve diğ., 1991; Lerman, 1992; Biobizhayev ve Costa, 1994). Bu metabolitler membran fosfolipidlerini ve proteinlerini etkiler. Proteinlerdeki sistein ve metioninin okside türevlerinin lenste birikmesi, enzim ve membran proteinlerinin sülfhidril gruplarının okside olması ve kamaralar sıvısında veya lenste bulunan lipidlerin LPO'na uğraması, lensin opaklaşmasına ve katarakt oluşumuna yol açar (Cotlier, 1987; Mizuno ve diğ., 1992; Biobizhayev ve Costa, 1994).

Serbest radikallerce başlatılan ve zardaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna sebep olan lipit peroksidasyonu (LPO), hücre ölümü ile biten patofizyolojik bir olay olup bunun sonucunda meydana gelen ürünlerin, hücredeki pek çok bileşiğin fonksiyonel grupları ile reaksiyona girerek zar hasarı ve enzim inaktivasyonuna sebep olduğu düşünülür (Yarat ve Emekli, 1989; Biobizhayev ve Costa, 1994; Tunalı, 1996).

Glutatyonun oksidatif hasardan korunmadaki rolü çok büyüktür. Lensteki glutatyonun neredeyse tamamı indirgenmiş formda (GSH) bulunur. Glutatyonun başlıca görevleri; proteinin tiyol gruplarını korumak, disülfid bağları arasındaki protein kümeleşmesini önlemek ve normal katyon transportu için gerekli olan sülfhidril gruplarını korumaktır. Glutatyon seviyesi insan ve deneysel katarakt modellerinde belirgin bir şekilde azalır ve oksidatif hasara karşı lens, savunmasız kalmış olur.

Lensteki en önemli antioksidanlardan biri de glutatyonudur. Antioksidan etkisini H_2O_2 ve organik peroksitleri, glutatyon peroksidaz enziminin kofaktör olarak rol aldığı reaksiyonlarla detoksifiye ederek gösterir. Lenste bulunan bir diğer enzim de süperoksit dismutaz (SOD) enzimidir (Borazan ve Doğanay, 2003).

2.2. EPİLEPSİ

2.2.1. Epilepsinin Tanımı

Epilepsinin kelime anlamı kavramak, yakalamak ve ele geçirmektir. Yunanca bir kelime olan epilepsi ‘epi’ üstünden, ‘lipsis’ tutmak, tutup sarmak anlamına gelen kelimelerden türemiştir (Aktin,1965).

Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize olan, sık görülen kronik nörolojik bir hastalıktır. Nöbetler beyindeki nöronların aşırı ve hipersenkron aktivitesinin sonucunda ortaya çıkar (Blume ve diğ., 2001). Epileptik nöbet geçici bir durum olup kesin bir başlangıcı ve bitişi vardır (Alehan, 2010). Herhangi bir uyaran olmadan iki veya daha çok tekrarlayan nöbet epilepsi olarak tanımlanır (Comission, 1981; Forsgren, 2004).

2.2.2. Epilepsinin Tarihçesi

İnsanlığın tarihi kadar eski olan epilepsi hastalığı, dünyanın birçok yerinde hala sihirler, dinsel ayinler ve bilimsel olmayan yöntemlerle tedavi edilmektedir. Epilepsi hastalığı ile ilgili ilk tarihi bilgiye M.Ö. 2080’de bildirilen Hammurabi Kanunları’nda rastlanır. Hammurabi Kanunları’nda ateş ile konvülsiyon arasında bir ilişki olduğu belirtilir (Yazıcı, 2010). Epilepsi hastalığının ilk gerçek tanımını ise M.Ö. 460 yılında Hipokrat yapmıştır. Yazdığı ‘Kutsal Hastalık’ kitabında epilepsi hastalığının beyinden kaynaklandığını ve başka hastalıklar gibi doğadan geldiğini, kutsal olmadığını ileri sürmüştür. Epilepsi ile depresyonun birbiri ile ilişkili olduğunu da ileri sürmüştür (Swinkels ve diğ., 2005; Yazıcı, 2010). Epilepsi hakkında ilk bilimsel tanım da 19. yüzyılda Huggings Jackson tarafından yapılmıştır. Jackson’a göre epilepsi hastalığı, özellikle beynin gri cevherinde oluşan deşarjlardır (Janz, 1987). Epilepsi hastalığını ilk kez sınıflandıran ise Gowers’tır (Yazıcı, 2010). 1875'te Caton maymun ve tavşanların kafalarına yerleştirdiği elektrotlar sayesinde beyindeki elektriksel hareketliliği keşfetmiş ve elektroensefalografi (EEG)’yi meydana getiren potansiyelleri bulmuştur. Alman psikiyatrist Hans Berger 1929 yılında insanlara ilk kez EEG’yi uygulamıştır. Adrian ve Matthews ise 1934’te EEG’yi güçlendirmiş ve kayıt edilmesine olanak sağlamışlardır. Gibbses’de özel EEG değerlerini keşfederek, epilepsi hastalığının tanı ve tedavisinde

önemli bir yol katetmiştir (O'Leary ve Goldring, 1976; Lowestein, 1998). Sir Charles Locock 1857'de epilepsi hastalarına potasyum bromür uygulayarak ilk kez sistemetik tedavi çalışmaları yapmıştır. Bromürler fenobarbital sentezlenene kadar tek antikövülsan ilaç olarak kullanılmıştır. 1912 yılında fenobarbital sentezi ile birlikte etkin tedavi dönemi başlamıştır. İlerleyen yıllarda epilepsi hastalığının tedavisi için daha başka ilaçlar da geliştirilmiştir. Günümüzde modern antikövülsan ilaçlar ile epilepsi nöbetlerinin % 75-80'i kontrol edilebilmektedir (O'Leary ve Goldring, 1976; Lowestein, 1998).

2.2.3. Epilepsinin Patofizyolojisi

Elektriksel yapılı serebral kortekste ani ve geçici krizler halinde gerçekleşen olaya nöbet denir (Cavazos ve Lum, 2004). Nöbetin oluşmasına neden olan deşarj, normal ileti yollarını kullanarak santral sinir sisteminde yayılır, şiddeti eksitator sistemler ile artar engellenmesi ise inhibitör mekanizmalar ile olur (Swaiman, 1994).

Epilepsi farklı anatomik, fizyolojik ve patolojik substratlar sayesinde meydana gelir ve gelişir (Swaiman,1994). Kortikal nöron ağı içinde bulunan inhibitör ve eksitatorler arasında birden meydana gelen uyumsuzluk nöbete neden olur. Beyindeki ana inhibitör nörotransmitteri gama amino-butirik asit (GABA)'tir. GABA, A ve B (GABA-A ve GABA-B) reseptörlerine bağlanarak işlev görür. Beyindeki ana eksitator nörotransmitter ise glutamattır. Eksitasyonun artması ya da inhibisyonun azalması nöbete neden olur (Cavazos ve Lum, 2004).

2.2.4. Epilepsinin İnsidansı

Az gelişmiş ülkelerin insidans değeri gelişmiş ülkelere kıyasla belirgin bir şekilde yüksektir. Sayısal verilere bakacak olursak gelişmiş ülkelerin insidansı 40-70/100.000, gelişmekte olan ülkelerin ise insidansı bu orandan daha yüksektir (Walter ve diğ., 2000). Az gelişmiş ülkelerde insidansın yüksek olmasının nedeni tam bilinmesede doğum öncesi ve doğum esnasında yaşanan olumsuzlukların ve kafa travmalarının daha sık görülmesi üzerinde durulmaktadır. İnsan yaşamının ilk 20 yılında epilepsi hastalığının ortaya çıkma riski yaklaşık olarak % 1 civarındadır, bu oran 75 yaşında %

3'e kadar yükselir. Buna göre küçük yaşlarda ve 60'lı yaşlardan sonra epilepsi insidansı yüksek seviyelere çıkar (Charles ve Shorvon, 1996; Walter ve diğ., 2000). Kadınlara göre erkeklerde, yaşın ilerlemesi ile birlikte insidans değerlerindeki artış 10 yıl önce başlar. Bunun da erkeklerdeki inme riski ile alakalı olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda inme riski 75 yaşından sonra artar bununla beraber de epilepsi insidanslarında belirgin bir artış olduğu dikkat çeker (Forsgren ve diğ., 1996). İleri yaşta artan epilepsi insidansı, aratan yaşam süresi ve semptomatik epilepsi olgularının daha uzun süre yaşanmasına bağlıdır (ILAE komisyonu,1997).

2.2.5. Epilepsinin Tedavisi

Antiepileptik ilaçlar (AEİ), epilepsiyi engellemezler, yalnızca kullanıldıkları süre boyunca nöbetleri azaltabilir ya da ortadan kaldırılabirler, bunun bilinmesi tedaviyi belirleme açısından önemlidir (Gün, 2006). Genel olarak en az iki ve daha çok nöbetten sonra AEİ tedavisine başlanması tavsiye edilir (Consensus statements: medical management of epilepsy, 1998; Hirtz ve diğ., 2003). Fakat daha öncesinden beyin hasarı ya da nörolojik bozukluğu olanlar ve ilerleyici nörolojik hastalığı bulunanlar gibi epilepsi nöbetinin tekrarlama riski yüksek olan hastalarda, ikinci nöbet beklenmeden ilaca başlanabilir. Tedavi planlanırken olabilecek ikinci nöbetin önlenmesinin faydası ve kullanılacak ilacın olası yan etkileri göz önüne alınmalıdır (Shinnar ve diğ., 2000; Özmen ve Aydınli, 2003). Tedaviye başlamadan hastalıkla ilgili belirtiler ayrıntıları ile kayıt edilmelidir (Kutt, 1984).

Antiepileptik tedavinin amacı, nöbet sıklık ve şiddetini minimum seviyelere indirmek, olabildiğince tam nöbet kontrolü sağlamak ve tekrarlayan nöbetlerin vereceği zararların önüne geçmek, hastanın yaşam kalitesini yükselterek sosyal hayatının devamını sağlamaktır (Comission, 1981; Walker ve Sander, 1994; Glasuer, 2002).

Antiepileptik tedavide monoterapi esastır. İlaça önce düşük dozla başlanır. İlacın dozu, nöbetler kontrol altında tutuluncaya ya da toksisite oluşuncaya kadar arttırılır. Eğer toksisite gözlenirse doz azaltılır. Bir ilaçla, toksisite meydana gelmeden nöbetler kontrol altında tutulamıyorsa başka bir antiepileptik ilaç denenir. Yeni ilaç da monoterapi olarak uygulanırken, diğer ilacın dozu azaltılarak kesilir. Aynı şekilde yeni ilacın dozu da nöbetler kontrol altında tutuluncaya ya da toksisite oluşuncaya kadar arttırılır.

Monoterapinin yetersiz kaldığı durumlarda ilaç etkileşimleri de göz önünde bulundurularak ikinci bir ilaç tedaviye eklenir. Bazı hastalarda ilaç etkileşimleri sebebi ile ikili ilaç kullanımında nöbet artışı görülür. Serumdaki ilaç seviyeleri kesin bilgi vermemekle birlikte tedavi sürecinde yol göstericidir. Hastaların bazılarında nöbetler iyileştirici seviyeden daha düşük dozlarda, bazılarının ise iyileştirici seviyeden daha yüksek dozlarda toksisite meydana gelmeden kontrol altına alınabilir. Antiepileptik ilaçların metabolize olması yaşa bağlı olmakla birlikte hamilelerde, karaciğer ve kronik böbrek hastalarında değişiklik gösterir. Tedavide nöbet tipine uygun ilaç verilmesi de çok önemlidir (Yurttaş, 2003-2005; Kurt ve ark., 2008; Yazıcı, 2010).

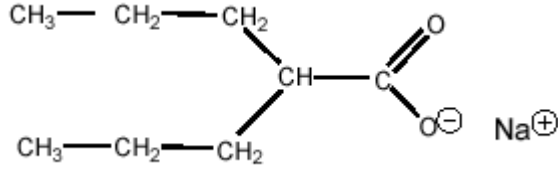
Nöbetler monoterapi ile %70, kombine tedavi ile % 15 oranında kontrol altına alınabilir, kalan kısım ise dirençli epilepsiler grubundadır (Sander, 2004). Hasta tedaviye başladıktan sonra 2-4 yıl nöbet geçirmezse ilacın dozu azaltılarak kesilir. İlaç en az 3 ay olmak üzere, ortalama 6-12 ayda kesilmelidir. İlaç kesildikten sonra nöbet % 20-25 oranında tekrarlar, bu tekrarın % 70-80'i ilk bir yılda olur (Conway ve diğ., 2006).

2.2.6. Epilepsinin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Epilepsi tedavisinde pek çok ilaç kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları; fenobarbital, fenitoin, pirimidon, etosüksimit, karbamazepin, oksikarbazepin, benzodiazepinler, diazepam, klorazepam, klobazam, lamotrijin, vigabatrin, topiramet, levetirasetam, tiagabin, felbamat, zonisamid ve gabapentindir. Çalışmamızda kullandığımız valproik asit de bu ilaçlardan biridir.

2.3. VALPROİK ASİT

1981'de kimyacı Burton tarafından organik bir çözücü olarak sentezlenen valproik asit (VPA)'in antikonvülsan özelliğini Meunier tanımlamıştır (Bowden, 2003). İlk kez absans nöbetlerin tedavisinde kullanılmıştır (Bourgeois, 1995). Kimyasal ismi; sodyum di-n-propil asetik asit olan VPA'nın kimyasal formülü: $C_8H_{15}O_2Na$ olup sekiz karbonlu bir yağ asididir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Valproik asidin kimyasal formülü (Altun, 2008).

VPA, GABA'yı yıkan enzimleri inhibe edip beyindeki GABA konsantrasyonunu arttırarak, sodyum kanallarını bloke ederek ve yüksek dozdaki T-Tip kalsiyum akımını inhibe ederek etki gösterir (Taylor ve Ghose, 1986).

2.3.1. Valproik Asidin Farmakokinetik Özellikleri

Ağız yoluyla alınan VPA'nın hemen hemen tamamı hızlıca emilir. Yemekten sonra alınması emilimini yavaşlatsa da etkisini azaltmaz. Sodyum tuzu 1,5 ve asit şekli 2 saat sonra plazma tepe konsantrasyonuna erişir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak % 90'dır. Yaklaşık olarak % 3-4'ü idrarla değişmeden atılan VPA'nın kalan kısmı metabolize olduktan sonra atılır. Tedaviye başladıktan yaklaşık olarak dört gün sonra kararlı hale gelir. % 95'inin metabolizasyonu hepatik uridin difosfat glukuronozil transferaz (UGT) enzimi ile olur. Günlük kullanım dozu, erişkinlerde 500-3000 mg olup çocuklarda ise 10-40 mg/kg'dır. Plasenta aracılığıyla yüksek miktarda fötüsa geçen VPA'nın anne sütü ile de % 2-5 oranında bebeğe geçtiği bulunmuştur. Karaciğer hastalığı olan kişilerde VPA kullanımı önerilmez (Şimşek, 2014).

2.3.2. Valproik Asidin Yan Etkileri

Bilişsel fonksiyonlar: Özellikle diğer ilaçlar ile birlikte kullanımında sedasyon sıkça rastlanan bir yan etkidir. VPA seviyesi yüksek olan hastalarda ise hafızada zayıflama, algılamada azalma ve muhakemede yavaşlama görülür (Herranz ve diğ., 1988; Swaiman ve Ashwal, 1999).

Davranış tarzı: Uyku hali, daha iyi ve uzun uyku ya da huzursuz ve kısa uyku, uykuya geçişte zorluk, hiperaktivite, agresiflik, yorgunluk ve mutsuzluk gibi yan etkiler gözlenir (Herranz ve diğ., 1988).

Gastrointestinal sistem:

Kilo artışı; kilo artışı en sık VPA kullanımında gözlenir. Bu artış erişkinlerde % 26, çocuklarda ve ergenlikte % 15'tir. Ağırlık artışı kadınlarda daha sık gözlenir (Swaiman ve Ashwal, 1999; Bowden, 2003; Herranz ve diğ., 1988). Bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı ve iştah artışı (Herranz ve diğ., 1988) da görülen yan etkilerdendir.

Gastrik iritasyon (Swaiman ve Ashwal, 1999), hepatatoksite ve pankreatit (Swaiman ve Ashwal, 1999; Bowden, 2003) gibi yan etkiler görülmektedir.

Hematolojik: Hastaların % 9'unda fibrinojen, % 36'sında protrombin zamanının anormalleşmesi ve % 5'inde ise trombositopeni görülür. Cerrahi müdahale öncesi kanama ve pıhtılaşma testleri yapılmalıdır. Trombositopenili kanama bozukluğu olan hastalara VPA verilmesi uygun değildir. Pelger-Huet anomalisi ve makrositik kırmızı hücreler VPA tedavisi süresince gözlenebilen yan etkilerdir (Swaiman ve Ashwal, 1999; Bowden, 2003).

Titreme ve hareket bozuklukları: Doza bağımlı olarak VPA tedavisine başlandıktan sonra ilk ay içerisinde ortaya çıkar ve doz azaltıldığında titreme de azalır (Herranz ve diğ., 1988).

2.4. SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDANLAR

2.4.1. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulunan, organik ve inorganik moleküllerle reaksiyon verme özelliği olan, aktif ve yarılanma ömürleri kısa olan bileşiklere serbest radikaller denir. Normal fizyolojik olaylar ve patolojik durumlarda meydana gelebilirler (Halliwell, 1991; Cheeseman ve Slater, 1993).

En önemli serbest radikaller oksijen türevleridir ve bunlardan da en önemlileri; süperoksit radikalleri ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikalleri (HO^{\cdot}), hidrojen peroksit (H_2O_2), hiperklorik asit ($HOCl$) ve singlet $O_2(O_2\uparrow)$ 'dir (Kurt, 2012).

2.4.2. Oksidatif Hasarın Sonuçları

Serbest radikaller; proteinler, nükleik asitler ve lipidler üzerine etki ederek hücrede hasar oluşumuna neden olurlar (Şentürk, 2004).

2.4.3. Hastalıklarda Serbest Radikallerin Rolü

Oksidatif stres, çoğu hastalık için sebep mi yoksa bu hastalıkların bir sonucu mu tam olarak bilinmese de kesin olan tek şey enzim ve yapı proteinlerindeki değişimlerin hastalıklar için çok önemli olduğudur (Cakatay ve Kayalı, 2004).

2.4.4. Antioksidanlar

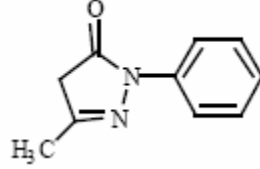
Canlı organizmada meydana gelen serbest radikallerin metabolize olmasını ve oluşmasını önleyen ve oluşan bu radikallerin temizlenmesini sağlayan savunma sistemlerine antioksidan denir (Ghiselli ve diğ., 2000; Erel, 2004).

Antioksidanlar, direkt ve dolaylı yoldan ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal reaksiyonların zararlı etkilerine karşı hücreyi korurlar (Mercan, 2004).

Antioksidan sistemin ana elemanları; endojen enzim sistemleri, suda çözünen radikal tutucular (GSH, C vitamini, ürik asit, glukoz, sistein), yağda çözünen radikal tutucular (E vitamini, karotenoidler ve retinoidler, bilirubin, ubikinonlar, flavonoidler) ve metal iyonlarını bağlayan proteinler (ferritin, transferrin, haptoglobin, hemopeksin, seruloplazmin, albümin)'dir (Uysal, 1998; Yalçın, 1998).

2.5. EDARAVON

Edaravon, 3-metil-1-fenil-2- pirazolin-5-on sistematik adı ile bilinen güçlü bir radikal tutucu olup antioksidan özelliğe sahip bir maddedir (Abe ve diğ., 1988) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Edaravon'un kimyasal formülü (Higashi ve diğ., 2006).

Hidroksi radikalleri için iyi bir toplayıcı olan ve demirden kaynaklanan peroksidasyon hasarını azaltan edaravon karaciğerde zehirsizleştirilerek konjuge bir biçimde hızlıca organizmadan atılır (Higashi ve diğ., 2006; Nakamura ve diğ., 2008).

Edaravon, lipooksijenaz ve nonenzimatik lipid peroksidasyonunu engeller, böylece endotel damar hasarını azaltarak, nöronal ölümlü beyin ödemi ile buna eşlik eden nörolojik zararları erteleyerek ve iskemik yıkımı önleyerek antioksidan özelliklerini gösterir (Watanabe ve diğ., 1994). Reaktif oksijen türlerinin neden olduğu doku hasarını onaran edaravon, damar tıkanıklığı ve geçici beyin iskemisi üzerinde koruyucu etki yapması nedeniyle akut beyin enfarktüsünün tedavisinde kullanılır (Watanabe ve diğ., 1994; Kwai ve diğ., 1997; Wu ve diğ., 2000). Peroksi radikali üzerinde inhibitör etki yaratan edaravon, E ve C vitaminlerine benzer etkiler yapar (Yamamoto ve diğ., 1996). Edaravonun oksidatif stres kaynaklı CCl₄'ün neden olduğu akut akciğer hasarında koruyucu etki gösterdiği bildirilmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Hensley ve diğ., 2000). Edaravon, serumda artan alanin transaminaz (ALT) ve laktat dehidrojenaz (LDH) aktivitelerini azaltır (Nakamoto ve diğ., 2003). Malondialdehit üretimini azaltan edaravon, hücre ve mitokondri zarlarını peroksidasyona karşı korur (Nakamura ve diğ., 2008).

Bu çalışmada, valproik asit ile meydana getirilen lens doku harabiyetine karşı edaravonun koruyucu etkisinin olup olmadığı biyokimyasal yöntemler ile araştırıldı.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. DENEYLERDE KULLANILAN CİHAZLAR

Buzdolabı	:Arçelik
Derin Dondurucular	:New-Brunswick Scientific -76 °C, Beko -20 °C
Distile Su Cihazı	:Brand MonoDest 3000
Etüv	:Memmert
Homojenizatör	:Cam Homojenizatör
pH Metre:	:Beckman pH Meter H5 HANNA
Santrifüj Cihazı:	:Denley BS400
Soğutmalı Santrifüj	:Sigma 3K30
Sonikatör	:Bandelin Sonorex
Spektrofotometre	:Shimadzu UV- Vis 1240
Su Banyoları	:Clifton, Memmert
Teraziler	:Mettler H10, Radwag AS220/C/2 terazi, Radwag XA60/220/X terazi, Gec Avery Terazi
Vorteks	:Fisons

3.2. ÇALIŞMAMIZDA KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Glutasyon (GSH) miktar tayininde, metafosforik asit (Carlo Erba 407465), etilendiamintetraasetik asit sodyum tuzu (EDTA $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$; Merck 2604134), sodyum klorür (NaCl; Merck 6400), trisodyum sitrat dihidrat ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$; Merck 6432), 5'5'- ditiyobis-2-nitro benzoik asid (DTNB; Fluka 43760), sekonder sodyum fosfat (Na_2HPO_4 ; Merck 106586), glutasyon (GSH; Fluka 49750) maddeler kullanıldı.

Lipid peroksidasyonu (LPO) miktar tayininde, triklorasetik asit (TCA; Riedel de Hæn 27242), sodyum hidroksit (NaOH; Merck 6462), 2-tiyobarbitürik asit (TBA; Merck 108180), 1,1,3,3-tetra etoksi propan (Sigma T9889) ve n-butanol (Merck 101990) kullanıldı.

Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi tayininde, tampon çözelti için sekonder sodyum fosfat (Na_2HPO_4 ; Merck 106586), potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4 ; Merck 105101), etilendiamintetraasetik asit (EDTA $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$; Merck 2604134), riboflavin (Sigma 47861) ve o-dianisidin hidroklorür (Fluka 33430) kullanıldı.

Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesi tayininde, tampon çözelti için dipotasyum hidrojen fosfat (K_2HPO_4 ; Merck A116773847), potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4 ; Merck 105101) kullanıldı. Etilendiamintetraasetik asit (EDTA $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$; Merck 2604134), sodyum azid (NaN_3 ; Sigma 71289), glutasyon (GSH; Fluka 49750), indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid 2' fosfat tetrasodyum tuzu (NADPH; Sigma N1630), glutasyon redüktaz (GR; Sigma G3664) ve H_2O_2 (Merck 1080600) kullanıldı.

Glutasyon redüktaz (GR) aktivitesi tayininde, tampon çözelti için Tris-HCl ($C_4H_{11}NO_3HCl$; Merck 108387), etilendiamintetraasetik asit (EDTA $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$; Merck 2604134), indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid 2'fosfat tetrasodyum tuzu (NADPH; Sigma N1630) ve okside glutasyon (GSSG; Sigma G45776) kullanıldı.

Glutasyon-S-transferaz aktivitesi tayininde, tampon çözelti için sekonder sodyum fosfat (Na_2HPO_4 ; Merck 106586), potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4 ; Merck 105101), glutasyon (GSH; Fluka 49750) ve 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB; Fluka 24440) kimyasal maddeler kullanıldı.

Protein karbonil (PC) miktar tayininde, 2,4-dinitrofenil hidrazin (DNPH; Merck 3081), hidroklorik asit (HCl; Merck 100314), triklorasetik asit (TCA; Riedel de Hæn 27242), guanidin hidroklorür (Fluka 50940), etanol (Riedel de Hæn 32221) ve etilasetat (Merck 822277) kullanıldı.

Aldoz redüktaz miktar tayininde, tampon çözelti için sekonder sodyum fosfat (Na_2HPO_4 ; Merck 106586), potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4 ; Merck 105101) kullanıldı. İndirgenmiş nikotin amid adenin dinükleotid 2' fosfat tetrasodyum tuzu (NADPH; Sigma N1630), DL-Gliseraldehid (Sigma G5001), sorbitol dehidrojenaz miktar tayininde, tampon çözelti için Tris-HCl ($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{HCl}$; Merck 108387), β -NAD⁺ (Sigma 43410), MgCl_2 (Fluka 63065) ve Sorbitol (Merck 7758) gibi kimyasal maddeler kullanıldı.

Total protein tayininde, sodyum karbonat (Na_2CO_3 ; Riedel de Hæn 13418), sodyum hidroksit (NaOH; Merck 6462), dipotasyum tartarat ($\text{C}_4\text{H}_4\text{K}_2\text{O}_6 \cdot 0,5 \cdot \text{H}_2\text{O}$; Merck 5160), bakır sülfat ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; Panreac), sodyum tungstat (Merck 106673), sodyum molibdat (Merck 6521), fosfat asidi (H_3PO_4 ; Merck 4967293), hidroklorik asit (HCl; Merck 100314), lityum fosfat ($\text{LiSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; Merck 5695), brom (Merck 1945) ve sodyum klorür (NaCl; Merck 6400) kullanıldı.

3.3. DENEY HAYVANLARI

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 25.03.2010 tarihli ve 54 sayılı izni ile yapılmıştır. Çalışmada 38 adet; ağırlıkları 169,53-371,28 gram aralığında olan 2,5-3 aylık Sprague Dawley türü erkek sıçanlar kullanıldı. Çalışmada sıçanlar rastgele seçilerek 4 sınıfa ayrıldı. Kontrol grubu 8 adet, deney grupları ise 10'ar hayvandan oluşturuldu.

3.4. LENS HASARI OLUŞTURULMASI

Sıçanlar dört gruba ayrıldı. 1. grup kontrol grubu sıçanlara 7 gün süre ile tek doz intraperitoneal olarak serum fizyolojik verildi. 2. grup sıçanlara lens hasarı oluşturmak için 7 gün süre ile 500 mg/kg valproik asit verildi. 3. grup sıçanlara 7 gün süre ile intraperitoneal olarak 30 mg/kg edaravon verildi. 4. grup sıçanlara ise 7 gün süre ile valproik asit verilmesinden 2 saat sonra intraperitoneal olarak 30 mg/kg edaravon 7 gün süre ile verildi.

3.5. LENS DOKUSU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Deneyin 8. gününde 16 saat aç bırakılan sıçanların anestezisi altında her iki gözünden lens doku örnekleri çıkarıldı.

3.6. SIÇANLARDAN LENS HOMOJENİZATININ HAZIRLANMASI

Tartılan lens doku örnekleri cam homojenizatörde % 0.9'luk serum fizyolojik ile homojenize edildi ve % 10'luk (w/v) lens dokusu homojenizatları hazırlandı. Homojenizat 10.000 rpm'de +4°C'de 20 dakika santrifüje edildi. Elde edilen lens doku homojenizatları eppendorf tüplerine konularak -76°C'de deney gününde kullanılmak üzere saklandı.

3.7. LENS DOKUSUNDA GLUTATYON MİKTARI TAYİNİ

Lens dokusunda glutatyon (GSH), Ellman metoduna göre tayin edildi. (Beutler, 1975). Ellman ayırıcı 5'-5' ditiyo-bis-2 nitro benzoik asid ile sülfhidril gruplarının reaksiyonu sonucu oluşan ürünün absorbanısı spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda okunur.

Çözeltiler

Çöktürme Çözeltisi

Metafosforik asit, EDTANa₂ veya EDTAK₂ ve NaCl belirtilen oranlarda tartılarak distile suda çözüldü.

Sodyum Sitrat Çözeltisi (% 1)

1 g sitrik asidin sodyum tuzu tartıldı. Beherde az miktarda distile suda çözüldü. Çözelti balon jojeye aktarıldı ve çözeltinin hacmi 100 mL'ye distile su ile tamamlandı. Bu çözelti belirtme reaktifi hazırlanırken kullanıldı.

Belirtme Reaktifi (Ellman Ayıracı) (%40 mg DTNB)

20 mg DTNB % 1'lik sodyum sitrat çözeltisinde çözüldü. Hacmi sodyum sitrat çözeltisi ile balon jodede 50 mL'ye tamamlandı.

Na₂HPO₄Çözeltisi (0.3 M)

10.65 g Na₂HPO₄ biraz distile suda çözüldü ve balon jodede hacmi 250 mL'ye tamamlandı.

Glutasyon Standart Çözeltisi

100 mg glutasyon (GSH) distile suda çözüldü. Hazırlanan bu stok çözeltiden glutasyon standartları hazırlandı. Hazırlanan standart çözeltiler yardımı ile glutasyon standart eğrisi çizildi.

Deneyin Yapılışı

0.5 mL lens doku homojenizatı alındı. Homojenizat üzerine çöktürme çözeltisinden 0.75 mL eklenerek karıştırıldı. Daha sonra 4000 rpm'de 5 dakika santrifüje edildi. Süpernatantlar ayrıldı ve oluşan çökelti atıldı. Deneye aşağıdaki tabloda mL olarak belirtilen çözeltilerden alınarak işlemlere devam edildi.

Çözeltiler	Numune	Standart	Kör
Süpernatant	0.5 mL	---	---
Distile Su	---	---	0.5 mL
Çalışma Standart Çözeltisi	---	0.5 mL	---
Na₂HPO₄	2 mL	2 mL	2 mL
Belirtme Reaktifi (DTNB)	0.25 mL	0.25 mL	0.25mL

Tüpler karıştırıldı, 5 dakika sonra absorbanlar 412 nm dalga boyunda spektrofotometrede okundu. Lens dokusunda glutatyon miktarı grafik ve formül yardımı ile hesaplandı.

3.8. LENS DOKUSUNDA LİPİD PEROKSİDASYONU TAYİNİ

Lens dokusunda lipid peroksidasyonu (LPO) Ledwozyw metoduna göre spektrofotometrik olarak tayin edildi (Ledwozyw ve diğ., 1986).

Kullanılan Çözeltiler

HCl Çözeltisi (0.6M)

250 mL'lik çözelti için balon jopenin içerisine bir miktar distile su konularak üzerine 12.43 mL derişik HCl ilave edildi. Bu çözelti triklorasetik asit çözeltisi hazırlanmasında kullanıldı.

Triklorasetik Asit Çözeltisi (1.22 M) (0.6 M HCl'de)

49.83 g triklor asetik asit (TCA) tartıldı. 0.6 M HCl'de çözüldü ve balon jodede hacmi 250 mL'ye 0.6 M HCl ile tamamlandı.

NaOH Çözeltisi (1 M)

1 g NaOH bir miktar distile suda çözüldü ve hacmi balon jode distile su ile 25 mL'ye tamamlandı.

Tiyobarbitürik Asit Çözeltisi (0.047 M)

666.66 mg tiyobarbitürik asit (TBA) 8 mL 1 M NaOH ve 92 mL distile suda çözüldü.

Standart Çözeltisi (4.4 nmol/mL 1,1,3,3-tetra etoksi propan)

Pipetle 0.1 mL 1,1,3,3-tetra etoksi propan alındı. Balon jeye konuldu distile su ile hacmi 100 mL'ye tamamlandı.

n-Butanol

Direkt orijinal şişesinden kullanıldı.

Deneyin Yapılışı

Numune, standart ve kör tüpleri aşağıdaki gibi hazırlandı.

Çözeltiler	Numune	Standart	Kör
Doku Homojenizati	0.5 mL	---	---
Triklorasetik Asit Çözeltisi	2.5 mL	2.5 mL	2.5 mL

Tüpler vortekste karıştırılıp 15 dakika oda temperaturünde bekletildi.

Standart Çözeltisi	---	0.5 mL	---
Distile Su	---	---	0.5 mL
Tiyobarbitürik Asit Çözeltisi	0.75 mL	0.75 mL	0.75 mL

Numune, standart ve kör tüpleri yukarıdaki deney prosedürüne göre hazırlandı. Çözeltiler vorteksle iyice karıştırıldı. Kaynar su banyosunda ağızlarına bilye kapatılarak 30 dakika kaynatıldı. Tüpler soğutuldu, tüplere 2 mL n-butanol ilave edilip tüplerin ağızları kapatılıp 40-50 kez alt üst edildi ve daha sonra 10 dakika 4000 rpm'de santrifüje edildi. Butanol fazı alınarak 532 nm'deki absorbans değeri köre karşı spektrofotometrede okundu. Lens dokusundaki LPO miktarı aşağıdaki formül yardımıyla hesaplandı.

$$\text{LPO miktarı (nmol MDA/mg protein)} = (N_{\text{Abs}}/St_{\text{Abs}}) \times 4.4/P \times 100$$

4.4= Standart çözeltisi (nmol/mL TEP)

P= % mg cinsinden doku protein miktarı

N= Numunenin absorbans değeri

St= Standardın absorbans değeri

3.9. LENS DOKUSUNDA SÜPEROKSİT DİSMUTAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ

Lens dokusunda süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin tayininde Mylorie ve diğ. (1986) tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı.

Kullanılan Çözeltiler

Sodyum-Potasyum Fosfat Deney Tamponu (50 mM) (pH 7.8)

0.708 g Na₂HPO₄ bir miktar distile suda çözüldü, 100 mL'ye distile su ile tamamlandı. 0.680 g KH₂PO₄ bir miktar distile suda çözülerek balon jodede hacmi 100 mL'ye distile su ile tamamlandı. pH 7.8 olan tampon çözeltiyi hazırlamak için 9 hacim Na₂HPO₄ ve 1 hacim KH₂PO₄ alınarak karıştırıldı.

Etilendiamintetraasetik Asit (EDTA) (0.1 mM)

0.0037 g EDTA tartıldı ve 50 mM pH 7.8 olan 100 mL sodyum-potasyum fosfat tamponu içinde çözülerek istenilen hacme tamamlandı.

Sodyum-Potasyum Fosfat Tamponu (10 mM) (pH 7.8)

0.142 g Na_2HPO_4 bir miktar distile suda çözüldü, son hacim 100 mL'ye distile su ile tamamlandı. 0.136 g KH_2PO_4 bir miktar distile suda çözüldü, son hacim 100 mL'ye distile su ile tamamlandı. pH 7.8 olan tampon çözelti hazırlamak için 9 hacim Na_2HPO_4 ve 1 hacim KH_2PO_4 alınarak karıştırıldı.

Riboflavin Çözeltisi (0.2 mM)

7.3 mg riboflavin tartıldı ve hazırlanan 10 mM pH 7.8 olan sodyum-potasyum fosfat tamponu ile çözüldü ve hacmi 100 mL'ye tamamlandı.

o-Dianisidin Hidroklorür Çözeltisi

19 mg o-dianisidin, 10 mL distile suda çözüldü.

SOD (120 IU /mL) Stok Standardı

Liyofilize SOD standardı 120 IU/mL olacak şekilde soğuk distile su ile çözüldü. Daha sonra bu stok standarttan uygun hacimler alınarak deney ortamında 2, 4, 6, 8, 10 ünite olacak şekilde SOD standart çözeltileri hazırlandı. Aşağıda tabloda belirtilen şekilde standartların spektrofotometrede 460 nm'de absorbans değerleri okundu. Absorbans ve konsantrasyon arasında standart grafik eğrisi çizildi.

Deneyin Yapılışı

Numune, kör ve standart tüpleri aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi hazırlandı.

Reaktifler	Kör	Standart	Numune
50 mM pH 7.8 Sodyum-Potasyum Fosfat Tampon Çözeltisi	2.7 mL	2.6 mL	2.6 mL
o-Dianisidin Çözeltisi	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL
Standart	---	0.1 mL	---

Doku Homojenizatu	---	---	0.1 mL
Riboflavin Çözeltisi	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL

Tüpler vortekste karıştırıldı. Spektrofotometrede 460 nm’de tüplerdeki çözeltilerin ilk absorbans değerleri okundu. Bütün tüpler karanlıkta floresans ışıkta 8 dakika bekletildi; tüplerdeki çözeltilerin 460 nm’de köre karşı ikinci absorbans değerleri okundu.

Yapılan seyreltmeler göz önüne alınarak doku homojenizatının SOD aktivitesi standart grafik yardımıyla (U/mg protein, dak.) cinsinden hesaplandı.

3.10. LENS DOKUSUNDA GLUTATYON PEROKSİDAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ

Lens dokusundaki glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi, Wendel (2003) metoduna göre tayin edildi.

Kullanılan Çözeltiler

Potasyum Fosfat Tamponu (0.25 M)

4.35 g K_2HPO_4 bir miktar distile suda çözüldü, 100 mL’ye distile su ile tamamlandı. 3.4 g KH_2PO_4 bir miktar distile suda çözüldü, 100 mL’ye distile su ile tamamlandı. pH 7.0 tampon çözeltiyi hazırlamak için 6 hacim K_2HPO_4 ve 4 hacim KH_2PO_4 alınarak karıştırıldı. Hazırlanan bu tampon çözeltiliye 0.093 g EDTA (2.5 mM) ve 0.0162 g NaN_3 (2.5 mM) tartıldı ve pH 7.0 olan çözeltiliye ilave edildi.

GSH Çözeltisi (10 mM)

0.003 g GSH tartılır ve distile su ile çözümlenerek 1 mL’ye tamamlanır. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlanır.

NADPH Çözeltisi (2,5 mM)

0.002 g NADPH distile ile çözülerek 1 mL'ye tamamlanır. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlanır.

Glutasyon Redüktaz Çözeltisi (6U/ml)

5.7 µL glutasyon redüktaz 1mL fosfat tamponu (0.25M, pH 7.0) ile seyreltilir. Deneyden hemen önce taze olarak hazırlanır.

H₂O₂ Çözeltisi (12 mM)

10 µL % 35'lik H₂O₂ distile su ile 10 mL'ye tamamlanır. Bu çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlanır.

Deneyin Yapılışı

Numune ve kör tüpleri aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi hazırlandı.

Reaktifler	Kör	Numune
Fosfat Tamponu	600 µL	400 µL
Doku Homojenizatı	200 µL	---
GSH Çözeltisi	100 µL	100 µL
NADPH Çözeltisi	100 µL	100 µL
Glutasyon Redüktaz Çözeltisi	100 µL	100 µL
H ₂ O ₂ Çözeltisi	100 µL	100 µL

H₂O₂ ilave edilip karıştırıldıktan hemen sonra spektrofotometrede 366 nm'de 5 dakika boyunca dakikada bir absorbansdaki azalma değeri kaydedildi. Bu deney için hesaplanmış ekstinksiyon kat sayısı 6.22 mM'dır. GPx aktivitesi (U/mg protein, dk.) cinsinden hesaplanır.

3.11. LENS DOKUSUNDA GLUTATYON REDÜKTAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ

Yöntemin esası, okside glutatyonun (GSSG) GR ile indirgenmesi sırasında yükseltgenen NADPH oranının hesaplanmasına dayanır (Beutler, 1971).

Kullanılan Çözeltiler

HCl Çözeltisi (50 mM)

1.36 mL derişik HCl distile su ile 250 mL'ye seyreltildi.

Tris Çözeltisi (50 mM)

1.51 g tris tartıldı distile suda çözüldü. Hacmi 250 mL'ye distile su ile tamamlandı.

Tris-HCl (Deney Tamponu) Tamponu (50 mM, pH 8)

50mM Tris çözeltisinden 125 mL alındı üzerine pH 8.0 olana kadar 50mM HCl çözeltisinden ilave edildi. 67mL HCl konulduğunda pH 8.0'e ayarlandı. Kalan hacim 93.06 mg EDTA.Na₂.2H₂O tris-HCl tamponu ile çözümlenerek 250 mL'ye tamamlandı.

NADPH Çözeltisi (2 mM)

0.83 mg NADPH 0.5 mL tris-HCl tamponu ile çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

GSSG Çözeltisi (20 mM)

6.15 mg GSSG 0.5 mL Tris-HCl tamponu ile çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Numune ve kör tüpleri aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi hazırlandı.

Reaktifler	Numune	Kör
Deney Tamponu	870 µL	900 µL
NADPH Çözeltisi	50 µL	50 µL
GSSG Çözeltisi	50 µL	50 µL
Doku Homojenizatı	30 µL	---

Örnek absorbansındaki azalma köre karşı, 5 dakika boyunca 340 nm'de spektrofotometrede ölçüldü ve dakikadaki absorbans değişimi saptandı.

Her bir örnek için GR aktivitesi, bu deneyde NADPH için belirlenmiş absorpsiyon katsayısı 6.22 olarak kullanıldı ve yapılan seyreltmeler göz önüne alınarak, ünite/mg protein olarak hesaplanır.

3.12. LENS DOKUSUNDA GLUTATYON-S-TRANSFERAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ

Lens dokusunda glutatyon-S-transferaz aktivitesi (GST) Habig ve Jacoby (1981) metoduna göre spektrofotometrik olarak tayin edildi.

Kullanılan Çözeltiler

Sodyum-Potasyum Fosfat Tamponu (0.2M) (pH 6.6)

7.098 g Na_2HPO_4 az miktarda distile suda çözüldü, son hacim 250 mL'ye distile su ile tamamlandı. 6.8045 g KH_2PO_4 az miktarda distile suda çözüldü, son hacim 250 mL'ye distile su ile tamamlandı. pH 6.6 tamponu için 4 hacim Na_2HPO_4 ve 6 hacim KH_2PO_4 çözeltilisinden alınarak karıştırıldı.

GSH Çözeltisi (60mM)

9.22 mg GSH 0.5 mL distile suda çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

1-Kloro-2,4-dinitrobenzen Çözeltisi (CDNB) (60mM)

6.07 mg CDNB 0.5 mL mutlak alkolde çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Numune ve kör aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi hazırlandı.

Reaktifler	Numune	Kör
Homojenizat	0.5 mL
200mM Sodyum-Fosfat Tamponu pH 6.6	1.5 mL	2 mL
60 mM GSH Çözeltisi	0.05 mL	0.05 mL
60 mM CDNB Çözeltisi	0.05 mL	0.05 mL
Distile su	0.9 mL	0.9 mL

Tablodaki reaktiflerden belirtilen miktarlarda alınarak bir küvete konuldu. Küvet kapağı kapatılarak alt üst edildi ve spektrofotometrede 340 nm'de 3 dakika boyunca dakikada absorbans değerleri okundu. GST aktivitesi (U/mg protein) cinsinden hesaplanır.

3.13. LENS DOKUSUNDA PROTEİN KARBONİL MİKTAR TAYİNİ

Doku protein karbonil miktarı, spektrofotometrik olarak 2,4-dinitrofenilhidrazinin karbonil gruplarıyla reaksiyona girerek 2,4-dinitrofenilhidrazonu oluşturmasına bağlı olarak belirlenir.

2,4-dinitrofenilhidrazin, metal katalizli oksidasyona uğramış olan proteinler için bir belirteçtir (Levine ve ark.,1990).

Kullanılan Çözeltiler

DNPH Çözeltisi (2,4-Dinitrofenil hidrazin) (10mM)

0.4954 g DNPH 2.5 M HCl'de çözüldü ve hacmi HCl ile 250 mL'ye tamamlandı.

HCl Çözeltisi (2.5M)

103.62 mL derişik HCl alındı balon jojeye konuldu üzerine 500 mL oluncaya kadar distile su ilave edildi.

TCA (Triklorasetik asit) Çözeltisi (% 20)

50 g TCA tartıldı. Distile suda çözülerek çözeltinin hacmi 250 mL'ye distile su ile tamamlandı.

Guanidin Hidroklorür Çözeltisi (6M)

57.318 g guanidin hidroklorür distile suda çözülerek hacmi 100 mL'ye tamamlandı.

Etanol-Etilasetat (1:1)

100 mL etanol ile 100 mL etilasetat karıştırıldı.

Deneyin Yapılışı

Deney aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi yapıldı.

Reaktifler	Numune	Kör
Süpernatant	0.5mL	0.5 mL
DNPH çözeltisi	2mL
HCl Çözeltisi	2mL

Tüpler bir saat oda temperaturünde karanlıkta inkübe edildi. 15 dakikada bir vorteksle karıştırıldı.

TCA Çözeltisi	2.5 mL	2.5mL
---------------	--------	-------

Tüpler 5 dakika buzun içinde bekletildi, sanrifüje edildi. Üst kısım atıldı, çökelti 3 kez 2 mL etanol, etilasetat (1:1) karışımı ile yıkandı. Son çökelti 1mL guanidin hidroklorür ile muamele edildi ve 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Spektrofotometrede 370 nm'de köre karşı absorbans değerleri okundu. Lens dokusunda protein karbonil miktarı aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

Protein karbonil (nmol protein karbonil/mg protein)= Abs×90.9/mg protein

Abs= Absorbans değeri

3.14. LENS DOKUSUNDA ALDOZ REDÜKTAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ

Aldoz redüktaz aktivitesi Hayman ve Kinoshita (1965) yöntemine göre tayin edildi.

Kullanılan Çözeltiler

Sodyum-Potasyum Fosfat Tamponu (0.067M) (pH 6.2)

2.37 g Na_2HPO_4 az miktarda distile suda çözüldü, 250 mL'ye distile su ile tamamlandı.

2.27 g KH_2PO_4 az miktarda distile suda çözüldü, 250 ml'ye tamamlandı. pH 6.2 tamponu için 2 hacim Na_2HPO_4 ve 8 hacim KH_2PO_4 olacak şekilde karıştırıldı.

NADPH Çözeltisi (0.25mM)

0.21 mg NADPH 1 mL distile suda çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

DL-Gliseraldehid Çözeltisi (0.5 mM)

0.045 mg DL-gliseraldehid 1mL distile suda çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Reaktifler	Numune	Kör
Fosfat Tamponu	0.7mL	0.8mL
NADPH Çözeltisi	0.1mL	0.1mL
Doku Homojenizatı	0.1mL	0.1mL
DL-Gliseraldehid Çözeltisi	0.1mL	0.1mL

Tablodaki reaktiflerin hepsi bir küvete ilave edildikten sonra sonra küvet kapağı kapatılarak alt üst edilir ve hemen spektrofotometreye konularak 3 dakika boyunca 30 saniyede bir 340 nm'deki absorbans değişimi kaydedildi.

Aldoz Redüktaz Aktivitesi (U/mg protein)=[((Δ OD/dk) \times V_{total})/(6.22 \times V_{örnek}) \times f]/(mg protein/mL)

Δ OD= Absorbans farkı

3.15. LENS DOKUSUNDA SORBİTOL DEHİDROJENAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ

Lens dokusunda sorbitol dehidrojenaz aktivitesi Baretto ve Beutler metoduna göre spektrofotometrik olarak tayin edildi (Baretto ve Beutler, 1975). Reaksiyon sonucu oluşan ürünün absorbansı 340 nm dalga boyunda spektrofotometrede okundu.

Kullanılan Çözeltiler

Tris Çözeltisi (1M)

12.114 g Tris distile su ile çözülerek 100 mL'ye tamamlandı.

HCl Çözeltisi (1M)

8.2898 mL HCl distile su ile 100 mL'ye tamamlandı.

Tris-HCl Tamponu (1M) (pH 8.0)

1M Tris çözeltisinden 50 mL alındı üzerine pH 8.0 olana kadar 1M HCl çözeltisinden ilave edildi 35.25 mL HCl ilave edilerek pH 8.0'e ayarlanarak 100 mL'ye tamamlandı.

NAD⁺(50mM)

0.0331 g NAD⁺ 1 mL distile suda çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

MgCl₂ Çözeltisi (100 mM)

0.0203g MgCl₂ 1mL distile suda çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

Sorbitol Çözeltisi (200mM)

0.0364 g sorbitol 1mL distile suda çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Tüplere numune ve kör için belirtilen reaktifler tablodaki oranlarda alındı.

Reaktifler	Numune	Kör
1M Tris-HCl Tamponu	100µL	100µL
50mm NAD⁺ Çözeltisi	100µL	100µL
100mm MgCl₂ Çözeltisi	100µL	100µL
Homojenizat	100µL
Distile su	500µL	600µL

Numune ve kör tüpler 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.

200 mm Sorbitol Çözeltisi	100µL	100µL
----------------------------------	-------	-------

10'uncu dakikada sorbitol ilave edilerek reaksiyon başlatılır. 340 nm dalga boyunda 4 dakika boyunca dakikada bir absorbans artan değerleri kaydedilir. SDH aktivitesi (U/mg protein) cinsinden hesaplanır.

3.16. LENS DOKUSUNDA PROTEİN MİKTAR TAYİNİ

Yöntemin esası, alkali ortamda bakır iyonları ile reaksiyona sokulan proteinlerin Folin ayırıcı ile indirgenmesi sonucu oluşan mavi rengin şiddetinin spektrofotometrik olarak ölçülmesidir (Lowry ve diğ., 1951).

Kullanılan Çözeltiler

A Reaktifi (% 2 Na₂CO₃)

% 2 Na₂CO₃: 2 g Na₂CO₃ tartıldı, 0.1 N NaOH çözeltisi ile çözülerek hacmi 100 mL'ye tamamlandı.

B Reaktifi (% 0.5 CuSO₄ 5H₂O)

% 0.5 CuSO₄.5H₂O: 0.05 g CuSO₄. 5H₂O tartıldı ve % 1 dipotasyum tartarat çözeltisi ile çözüldü. Hacmi 10 mL'ye tamamlandı. Bu çözelti her gün taze olarak hazırlandı.

C Reaktifi

Alkali sodyum karbonat çözeltisinin 50 mL'sine 1 mL bakır sülfat çözeltisinin ilavesi ile hazırlandı. Bu karışım yarım saat içinde bozulduğundan her kullanışta tekrar taze olarak çözelti hazırlandı.

E Reaktifi (Folin Reaktifi)

1500 mL'lik Florence balonuna 100 g sodyum tungstat, 25 g sodyum molibdat, 700 mL distile su, 50 mL % 85'lik fosfat asidi ve 100 mL derişik HCl konuldu. Geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Üzerine 150 g LiSO₄, 50 mL distile su ve birkaç damla brom ilave edildi. Bromun fazlasını uzaklaştırmak için 15 dakika daha kaynatıldı, soğutuldu ve distile su ile son hacim 1 L'ye tamamlandı. (Bu stok Folin reaktifidir, deneylerde kullanılırken 1:2 oranında distile su ile seyreltilerek kullanıldı.)

Lens dokusunda spektrofotometrik olarak total protein miktarını tayin etmek için % 100 mg albumin ihtiva eden stok çözelti hazırlandı. Bundan serum fizyolojik ile seyreltmeler yapılarak % 2, 4, 6, 8, 10 mg albumin ihtiva eden çalışma standart çözeltileri hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Kör, numune ve standart tüpleri aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi hazırlandı.

Reaktifler	Kör	Numune	Standart
Standart Çözeltisi	---	---	0.5 mL
Doku Homojenizatu	---	0.5mL	---
Serum Fizyolojik	0.5 mL	---	---
C Reaktif	2.5 mL	2.5 mL	2.5 mL

Tüpler vortekste karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika beklendi.

E Reaktif	0.25 mL	0.25 mL	0.25 mL
-----------	---------	---------	---------

Tüpler vortekste karıştırıldı. 30 dakikanın sonunda spektrofotometrede 500 nm'de köre karşı absorbansları okundu. Standart eğri yardımıyla numunenin % mg protein olarak miktarı hesaplandı.

İstatiksel Değerlendirme

Tüm deneylerde elde edilen bulgular, NCCS paket programına göre istatistiksel olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmada, VPA ile oluşturulan lens hasarına Eda'nın etkilerini görmek için sıçanların lens doku örneklerinde, incelenen biyokimyasal parametrelere ait sonuçlar Tablo 4.1-4.3 arasında verildi.

Lens GSH ve LPO değerleri Tablo 4. 1' de verildi.

Tablo 4.1: Deney ve kontrol grubu sıçanların lens GSH ve LPO değerleri.

Grup	GSH (nmol GSH/mg protein)*	LPO (nmol MDA/mg protein)*
Kontrol	18.28±4.35	0.15 ± 0.12
Kontrol +Eda	10.01±1.96	0.10 ± 0.09
VPA	5.62±1.99 ^a	0.77 ± 0.31 ^a
VPA+Eda	10.28±3.38 ^b	0.07 ± 0.01 ^c
P_{ANOVA}	0.004	0.0001

***Ortalama ±SD**

^ap<0.05 kontrol

^bp>0.05 VPA

^cp<0.005 VPA

Kontrol, kontrol+Eda, VPA ve VPA+Eda gruplarının GSH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (P_{ANOVA}= 0.004).

Kontrol grubu ile kontrol + Eda verilen grubun GSH değerleri birbiri ile karşılaştırıldığında kontrol + Eda grubunun GSH değerleri anlamsız olarak azaldı. VPA

verilen sıçanların GSH değerleri ile kontrol grubu değerleri karşılaştırıldığında VPA uygulanan hayvanların değerleri anlamlı olarak azaldı ($P < 0.05$). VPA ile VPA + Eda grubu birbiri ile karşılaştırıldığında VPA + Eda grubunun VPA'ya göre anlamsız olduğu bulundu ($P > 0.05$) (Tablo 4.1).

Dört grup birbiri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında LPO değerlerinde anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($P_{ANOVA} = 0.0001$).

Kontrol grubu ile kontrol + Eda verilen grubun LPO değerleri birbiri ile karşılaştırıldığında kontrol + Eda grubunun LPO değerinin anlamsız olduğu bulundu. VPA verilen sıçanların LPO değerleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında VPA verilen sıçanların LPO değerleri arttı ($P < 0.05$). VPA ile VPA + Eda grubu birbiri ile karşılaştırıldığında VPA+ Eda grubunun LPO değerleri azaldı ($P < 0.05$) (Tablo 4.1).

Lens SOD, GPx, GR ve GST değerleri Tablo 4. 2 de verildi.

Tablo 4.2: Deney ve kontrol grubu sıçanların lens SOD, GPx, GR ve GST değerleri.

Grup	SOD (U/mg protein)*	GPx (U/g protein)*	GR (U/ mg protein)*	GST (U/mg protein)*
Kontrol	53.12 ± 25.57	34.06 ± 6.42	0.028 ± 0.0172	0.011±0.0058
Kontrol + Eda	66.68 ± 22.15	45.99 ± 17.21	0.011 ± 0.0072	0.012±0.0051
VPA	14.65 ± 5.37 ^a	24.77 ± 4.56 ^a	0.005 ± 0.0015 ^a	0.004±0.0025 ^a
VPA + Eda	52.10 ± 29.20 ^b	36.98 ± 5.37 ^b	0.013 ± 0.0034 ^c	0.018±0.0085 ^b
P_{ANOVA}	0.006	0.028	0.002	0.006

***Ortalama ±SD**

^ap<0.05 kontrol

^bp<0.05 VPA

^cp<0.001 VPA

Kontrol, kontrol + Eda, VPA ve VPA + Eda grupları birbiri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında SOD, GPx, GR ve GST aktivitelerinde anlamlı farklılıklar olduğu görüldü ($P_{ANOVA}= 0.006$, $P_{ANOVA} = 0.028$, $P_{ANOVA}= 0.002$, $P_{ANOVA} =0.006$).

Kontrol grubu ile kontrol + Eda verilen grubun SOD aktiviteleri birbiri ile kıyaslandığında kontrol + Eda grubunun SOD aktivitesi kontrol grubuna göre anlamsız olarak arttı. VPA verilen sıçanların SOD aktiviteleri ile kontrol grubu kıyaslandığında VPA verilen sıçanların SOD aktiviteleri anlamlı olarak azaldı ($P<0.05$). VPA ile VPA + Eda grubu birbiri ile kıyaslandığında VPA + Eda grubunun SOD aktiviteleri anlamlı olarak arttı ($P<0.05$) (Tablo 4. 2).

Kontrol grubu ile kontrol + Eda verilen grubun GPx aktiviteleri birbiri ile kıyaslandığında kontrol + Eda grubunun GPx aktivitesi anlamsız olarak arttı. VPA verilen sıçanların GPx aktiviteleri ile kontrol grubu kıyaslandığında VPA verilen sıçanların GPx aktiviteleri anlamlı olarak azaldı ($P<0.05$). VPA ile VPA + Eda grubu birbiri ile kıyaslandığında VPA + Eda grubunun GPx aktiviteleri anlamlı olarak arttı ($P<0.05$) (Tablo 4. 2).

Kontrol grubu ile kontrol + Eda verilen grubun GR aktiviteleri birbiri ile karşılaştırıldığında kontrol + Eda grubunun GR aktivitesi anlamlı olarak azaldı ($P<0.05$). VPA verilen sıçanların GR aktiviteleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında VPA verilen sıçanların GR aktiviteleri anlamlı olarak azaldı ($P<0.05$). VPA ile VPA + Eda grubu birbiri ile karşılaştırıldığında VPA + Eda grubunun GR aktiviteleri VPA'ya göre arttı ($P<0.001$) (Tablo 4. 2).

Kontrol grubu ile kontrol + Eda verilen grubun GST aktiviteleri birbiri ile karşılaştırıldığında kontrol + Eda grubunun GST aktivitesi anlamsız olarak arttı. VPA verilen sıçanların GST aktiviteleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında VPA verilen sıçanların GST aktiviteleri anlamlı olarak azaldı ($P<0.05$). VPA ile VPA + Eda grubu birbiri ile karşılaştırıldığında VPA + Eda grubunun GST aktiviteleri VPA'ya göre arttı ($P<0.05$) (Tablo 4. 2).

Lens PC, AR ve SDH değerleri Tablo 4.3' de verildi.

Tablo 4.3: Deney ve kontrol grubu sıçanların lens PC, AR ve SDH değerler

Grup	PC	AR	SDH
	(nmolkarbonil/mg protein)*	(U/mg protein)*	(U/mg protein)*
Kontrol	7.89±1.69	0.0015±0.0007	0.0005±0.0003
Kontrol +Eda	8.14±2.51	0.0012±0.0011	0.0003±0.0002
VPA	16.43±7.36 ^a	0.0028±0.0023	0.0035±0.0019 ^a
VPA+Eda	5.48±2.32 ^b	0.0004±0.0003	0.0004±0.0002 ^b
P_{ANOVA}	0.001	0.142	0.0001

***Ortalama ±SD**

^ap<0.05 kontrol

^bp<0.05 VPA

Dört grubun PC değerleri ve AR ve SDH aktiviteleri karşılaştırıldığında PC değeri ile SDH'ın aktivite değerleri arasında anlamlı farklılıklar olduğu bulundu (P_{ANOVA}= 0.001, P_{ANOVA}= 0.0001).

Kontrol grubu ile kontrol + Eda verilen grubun PC değerleri birbiri ile kıyaslandığında kontrol + Eda grubunun PC değeri anlamsız olarak arttı. VPA verilen sıçanların PC değerleri ile kontrol grubu kıyaslandığında VPA verilen sıçanların PC değerleri anlamlı olarak arttı (P<0.05). VPA ile VPA + Eda grubu birbiri ile kıyaslandığında VPA + Eda grubunun PC değerleri VPA'ya göre azaldı (P<0.05) (Tablo 4.3).

Kontrol grubu ile kontrol + Eda verilen grubun AR aktiviteleri birbiri ile karşılaştırıldığında kontrol + Eda grubunun AR aktivitesi kontrol grubuna göre anlamsız olarak azaldı. VPA verilen sıçanların AR aktiviteleri ile kontrol grubu

karşılaştırıldığında VPA verilen sıçanların AR aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamsız olarak arttı. VPA ile VPA + Eda grubu birbiri ile karşılaştırıldığında VPA + Eda grubunun AR aktiviteleri VPA grubuna göre anlamsız olarak azaldı (Tablo4.3).

Dört grubun SDH aktivitesi birbiri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($P_{ANOVA} = 0.0001$).

Kontrol grubu ile kontrol + Eda verilen grubun SDH aktiviteleri birbiri ile karşılaştırıldığında kontrol + Eda grubunun SDH aktivitesi kontrol grubuna göre anlamsız olarak azaldı. VPA verilen sıçanların SDH aktiviteleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında VPA verilen sıçanların SDH aktiviteleri anlamlı olarak arttı ($P < 0.05$). VPA ile VPA + Eda grubu birbiri ile karşılaştırıldığında VPA + Eda grubunun SDH aktiviteleri anlamlı olarak azaldı ($P < 0.05$) (Tablo 4.3).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Epilepsi en ciddi kronik nörolojik hastalıklardan biri olup, dünyada yaklaşık 50 milyon kişi epilepsi hastasıdır. Bu sayı her yıl gittikçe artmaktadır. Halk arasında bu hastalığa sara hastalığı denir. Epilepsi çocuk ve ergenlik çağında görülen nörolojik bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde görülme insidansı 25-50/100.000'dir. Epilepsi her yaş grubunda görülen bir hastalık olmasına rağmen genellikle en genç ve en yaşlı kişilerde görülür.

Epilepsi için bilinen risk faktörleri genetik yatkınlıktan başka, beyin tümörleri, alkol, travmatik kafa yaralanmaları ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarıdır. Gebelikte maruz kalınan radyasyon, gebelikte alınan çeşitli ilaçlar, enfeksiyon hastalıkları, zor doğum ve beynin oksijensiz kalması gibi doğumla ilgili yaşanan sorunlar epilepsiye neden olabilir.

Çocuklarda epilepsi, vücudun tümünde kasılma, çene kilitlenmesi, bön bakma, anlamsız şekilde dalma, anlamsız tekrarlayan hareketler, ani bir şekilde baş düşmeleri, irkilme, kol ve bacaklarda anlamsız sıçramalar ve fazla miktarda göz kırpması gibi belirtilerle karakterizedir.

Bu hastalığın tedavisinde karbamezapin, fenitoin, VPA gibi çeşitli antiepileptik ilaçlar kullanılır.

Bu ilaçların etkin dozlarda kullanımı ile hastalarda çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. VPA'yı yüksek dozlarda alan hastalarda karaciğerde hepatotoksite oluşur ve buna bağlı olarak diğer dokularda da çeşitli hasarlar oluşabilir (Goldenson ve diğ., 1997; Swaiman ve Ashwal, 1999; Williams ve diğ., 2000). VPA verilen hastaların serumlarında VPA düzeyi 100 µg/mL değerlerinin üzerine çıktığında hastalarda, pankreatit, asidoz, hiperamonemi, karaciğer toksisitesi ve elektrolit metabolizmasında bozukluğun meydana geldiği Sztajnkrzyer (2002) tarafından öne sürülmüştür. VPA gastrointestinal sistemden kolayca ve hızlı bir şekilde absorbe edilir, enjeksiyondan 1-4 saat sonra serumdaki konsantrasyonu artar. VPA alan hastaların kanlarında VPA düzeyi 850 µg/mL'ye ulaştığında tüm hastalarda koma ve asidoz durumu olduğu Spiller ve diğ., tarafından ileri sürülmüştür (Spiller ve diğ., 2000). Valproik asit veya diğer

kimyasal maddelerin vücutta oluşturduğu hasarı gidermek için çeşitli deneysel çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda, çeşitli antioksidan özelliğe sahip bileşikler veya çeşitli bitki ekstreleri kullanılmıştır. Bunlar edaravon (Oktay ve diğ., 2015; Oktay ve diğ., 2016), B₆ vitamini (Tunali, 2014), U vitamini (Sokmen ve diğ., 2012), kuersetin (Chaudhary ve diğ., 2015), resveratrol (Ourique ve diğ., 2016), omega-3-yağ asidi (Abdel- Dayem ve diğ., 2014), pazı (Ustundag ve diğ., 2016) ve taurin (Doğru Abbasoglu ve diğ., 2001)'dir.

Vücudumuzda oluşan oksidatif stresi önlemeye çalışan çeşitli enzim ve endojen maddeler bulunmaktadır. Vücuda alınan veya vücutta oluşan bazı oksidanlar belirli bir düzeyin üzerine çıkabilir. Oluşan bu oksidanları yok etmek için vücuttaki antioksidanlar yeterli düzeyde olmadığında oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, karbohidrat, lipit ve nükleik asitleri üzerine etki ederler. Zararlı olan tüm bu etkilere oksidatif stres adı verilir. Vücutta yetersiz olan veya yetersiz düzeye inebilen antioksidanlara ilave olarak dışarıdan antioksidanların alınması gereklidir (Valko ve diğ., 2007).

Edaravon'un sıçanlarda kimyasal maddeler ile oluşturulan çeşitli hayvan modellerinde koruyucu etkilerinin olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür (Im ve diğ., 2015; Mori ve diğ., 2015; Ji ve diğ., 2016).

Edaravon'un Parkinson ve amyotropik lateral sklerosis nöroprotektif etkisinin olduğu gösterilmiştir (Kikuchi ve diğ., 2011). Ketamin ile oluşturulan mania hastalığında edaravonun etkileri incelenmiş ve edaravon'un oluşan hasarı önlediği görülmüştür (Arslan ve diğ., 2016).

Glutatyon, glutamik asid, sistein ve glisinden oluşan non protein yapısındaki tripeptiddir (Ali ve diğ., 2014). Bu madde organizmada pek çok metabolik sistemde önemli rol oynar (Anderson ve Meister, 1989). GSH, başta karaciğer olmak üzere dalak, böbrek, lens, lökosit ve eritrositlerde bulunur. Serbest radikallerin etkilerini azaltmak için reaksiyona girebilecek olan tiyol grubunu yapısında bulundurması nedeni ile GSH antioksidan özellik gösterir (Ruswort ve Megson, 2014).

Çeşitli hastalıklarda veya kimyasal maddeler ile oluşturulan doku hasarlarında doku ve kan glutatyon miktarının azaldığı tespit edilmiştir (Chis ve diğ., 2016). VPA ile

oluşturulan karaciğer lens hasarında, doku GSH miktarının azaldığı görülmüştür (Sokmen ve diğ., 2012). Sıçanlarda Wi-Fi ile oluşturulan lens hasarında GSH değerinin azaldığı Tok ve diğ.; (2014) tarafından belirtilmiştir.

H₂O₂ ile oluşturulan lens hasarında GSH değerinin yine azaldığı Zhou ve arkadaşları (2016) tarafından öne sürülmüştür. Lenste yüksek miktarda bulunan GSH değerinin uygun biyolojik fonksiyonlarda koruyucu olarak görev yaptığı ve antioksidan özellik gösterdiği belirtilmiştir (Tok ve diğ., 2014). Abdel-Dayem ve arkadaşları tarafından 14 gün boyunca günde 500 mg/kg VPA verilen sıçanların karaciğerlerinde GSH seviyelerinin azaldığı belirtilmiştir (Abdel-Dayem ve diğ., 2014). Chaudhary ve diğ., (2015) tarafından in vitro olarak (5,10 ve 20 mg) VPA ile oluşturulan nefrotoksisitede böbrek dokusundaki GSH değerinin arttığı bulunmuştur. Cakmak ve Yanardag tarafından VPA ile oluşturulan karaciğer toksisitesinde de karaciğer GSH düzeyinin azaldığı bulunmuştur (Cakmak ve Yanardag, 2015).

Çalışmada, VPA ile oluşturulan lens hasarında GSH düzeyinin lenste azaldığı, edaravon verilmesi ile GSH değerinin arttığı bulunmuştur. Edaravonun GSH düzeyini artırması GSH sentezinde rol oynayan enzim aktivitelerinin artması ve GSSG'un GSH'a dönüşümünde rol oynayan glutatyon redüktaz enzim aktivitesinin artması ile de ilgili olabileceği öne sürülebilir. Bazı kimyasal maddeler ve çevre ortamındaki kimyasallar lens antioksidan sistemin hasar görmesine neden olurlar.

Lipid peroksidasyon reaksiyonları ürünlerinden olan MDA'nın hücre membranında iyon değişimini etkileyerek hücre membran yapılarında değişikliğe yol açtığı Niki ve diğ., (2005) tarafından öne sürülmüştür. LPO ürünlerinde oluşturduğu hasarla birlikte LPO değerinin arttığı öne sürülmüştür. VPA verilmesi ile çeşitli dokularda LPO düzeyinin arttığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Sokmen ve diğ., 2012; Tunali, 2014; Abdel-Dayem ve diğ., 2015; Cakmak ve Yanardag, 2015).

Çalışmamızda da VPA verdiğimiz sıçanların lens LPO miktarlarında anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. VPA + Eda verilmesi ile artmış olan LPO'nun anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. LPO değerinin azalması lens dokusundaki hasarın önlendiğini göstermektedir.

Oksijenle solunum yapan tüm canlılar oksidatif strese maruz kalırlar. SOD, oksijen radikallerinin H_2O_2 'ye dismutasyonu katalizleyen, hücreleri oksijen radikallerinin zararlı etkilerinden koruyan ve serbest radikallere karşı savunmayı gerçekleştiren antioksidan bir enzimdir.

Yapılan çalışmalarda SOD aktivitesinin VPA uygulanan sıçanlarda (Gezginci-Oktayoglu ve diğ., 2016; Oktay ve diğ., 2016), diyabette (Sacan ve diğ., 2016), pentilentetrazol ile oluşturulan epilepsi modellerinde (Bayrak, 2015), arttığı veya azaldığı gösterilmiştir. Lityum karbonat ile oluşturulan böbrek hasarında (Ben Saad ve diğ., 2016) ve etanol ile oluşturulan karaciğer ve böbrek toksitesinde de SOD aktivitesinin azaldığı görülmüştür (Kamoun ve diğ., 2016). Pipenger ve diğ., (1989) uzun süreli VPA alan hastaların eritrositlerindeki SOD aktivitesinin azaldığını, Yis ve diğ., (2009), epilepsi hastası olan çocukların eritrosit SOD aktivitelerinde artış olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yüksel ve arkadaşları (2000), 13 aylık bir periyotta valproat alan hastaların eritrositlerinde SOD aktivitelerinin arttığını rapor etmişlerdir. Ayrıca yine epileptik çocuklara uygulanan VPA'nın SOD aktivitesini azalttığı Sobaniec ve diğ., (2006) tarafından öne sürülmüştür.

Çalışmamızda SOD aktivitesinin VPA uygulanan sıçanların lenslerinde azaldığı saptanmıştır. VPA grubuna antioksidan bir madde olan edaravon uygulandığında azalmış olan SOD enzim aktivitesinin arttığı görülmüştür.

Glutatyona bağlı enzimler antioksidan ve detoksifikasyon özelliklerinden dolayı organizmada oluşan hasarları önlemede önemli role sahiptirler (Ketterer, 1988).

Tetramerik bir enzim olan glutasyon peroksidaz, glutatyona bağlı bir enzim olup, serbest radikallerin hidroksi peroksit ile hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlar. Enzim aktivitelerindeki azalma, hidrojen peroksit birikmesine ve hücre hasarına yol açar. GPx lipid peroksidasyonunun başlamasını önler, hem de lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid hidroperoksitlerin metabolizmasını sağlar.

GPx endojen bir antioksidan enzim olup peroksitlerin zehirsizleştirilmesinde önemli bir role sahiptir. GPx oksidan maddelere karşı hücreyi korur. GPx indirgenmiş glutatyonu yükseltgenmiş forma çevirir (Yüksel ve diğ., 2001; Sobaniec ve diğ., 2006). VPA alan

hastalarda GPx aktivitesinin kontrole göre azaldığını Kurekçi ve diğ., (1995), arttığını ise Cengiz ve arkadaşları (2000) öne sürmüşlerdir.

VPA ile oluşturulan toksisitede lens dokusunda GPx aktivitesinin kontrole göre arttığı, B₆ verilmesi ile artmış olan GPx aktivitesinin azaldığı Tunalı (2014) tarafından rapor edilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda VPA ile oluşturulan lens hasarında GPx aktivitesinin azaldığı, Eda verilmesi ile bu değer arttığı saptanmıştır.

Diyabetik sıçanlarda (Sacan ve diğ., 2016), amiadoron ile oluşturulan toksisitede (Turkyilmaz ve Yanardag, 2016), VPA ile oluşturulan lens (Sokmen ve diğ., 2012 ve karaciğer hasarında (Cakmak ve Yanardag, 2015), pentilen tetrazol verilen sıçanlarda (Bayrak, 2015), hiperlipidemi oluşturulan sıçanlarda (Doger ve diğ., 2011), alüminyum ile oluşturulan toksisitede (Bulan ve diğ., 2015) çeşitli dokularda GPx aktivitelerinde artma görülürken, bazı çalışmalarda bu enzim aktivitelerinde azalma olduğu görülmüştür.

Çalışmada VPA ile oluşturulan lens hasarında GPx aktivitesinin azaldığı, Eda verilmesi ile bu değer arttığı saptanmıştır. Enzim aktivitesinin artması lensde oluşan hasarın önlendiğini göstermektedir.

GR, GSH redoks siklusundaki enzimlerden biridir. Bu enzimin aktivitesinin valproat tarafından inhibe edildiği Graf ve diğ., (1998) tarafından rapor edilmiştir. VPA verilen sıçanların lens dokusunda GR aktivitesinin azaldığı, Tunalı ve diğ., (2015) tarafından bildirilmiş, U vitamini verilmesi ile GR aktivitesinin arttığı öne sürülmüştür. Çalışmamızda elde edilen bulgular da bu çalışmaya benzerdir. VPA verdiğimiz sıçanların lens GR aktivitesi azalmış, Eda verilmesi ile azalan aktivitenin arttığı bulunmuştur.

GST bir multienzim ailesi olup, organizmada detoksifikasyon işlemlerinden sorumludur. Bu çalışmada, GST enzim aktivitesi VPA verilen sıçanlarda kontrol grubuna göre azalmıştır. VPA uygulanan sıçanlarda lens GST enzim aktivitesinin azaldığı, U vitamini verilmesi ile lens GST aktivitesinin arttığı Tunalı ve diğ., (2015) tarafından öne sürülmüştür. Diğer bir çalışmada VPA verilen sıçanların ince bağırsak dokularında da VPA aktivitesinin azaldığı, Eda verilmesi ile azalmış olan GST

aktivitesinin arttığı, Oktay ve diğ., (2015) tarafından öne sürülmüştür. Bu çalışmada da VPA verilen sıçanların lens GST aktivitesinin azaldığı, Eda verilmesi ile arttığı görüldü.

PC proteinlerdeki kalıcı oksidatif hasarın göstergesi olarak kullanılmaktadır (Cakatay ve Kayalı, 2004). Çeşitli hastalıklarda proteinlerin oksidasyonu artmaktadır (Cakatay ve Kayalı, 2004). Toksik madde verilmesi ile oluşan serbest radikaller PC bileşiklerinin oluşumuna neden olmaktadır. Okside olmuş proteinlerde proteolize yatkınlık ve normal fonksiyonlarda azalma meydana gelmektedir. VPA verilen sıçanlarda PC değerinin artması proteinlerin oksidasyonuna neden olduğunu ve buna bağlı olarak lenste hasar meydana geldiğini bize göstermektedir. Eda ve VPA grubunun PC düzeylerinin VPA grubuna göre azalması, Eda verilmesinin proteinlerin oksidasyonunu önlediğini ve proteinleri kalıcı oksidatif hasardan koruduğunu bize göstermektedir.

Aldoz redüktaz enzimi retina, lens ve vasküler hücreler gibi birçok farklı dokuda bulunan bir enzimdir. Poliöl yolunun ilk enzimidir. Diyabetiklerde katarakt oluşumunda rolü olan bir enzimdir. Bu yolun aktive olması NADPH'nin azalmasına yol açar. VPA verilen sıçanlarda aldoz redüktaz aktivitesinin arttığı Tunali ve diğ., (2015) ve Tunali (2014) tarafından bildirilmiştir. B₆ ve U vitamini verilmesi ile AR aktivitesinde azalma olduğu görülmüştür. Aldoz redüktaz aktivitesinin azalması ile sıçanlarda oluşan lens hasarının önlediğini bize göstermektedir. Bazı doğal bileşiklerin in vitro olarak AR inhibitörü olduğu Tomlinson ve diğ., (1994) tarafından öne sürülmüştür. Genellikle flavonoidler AR olarak bilinmektedir (Nakai ve diğ., 1985).

Jung ve diğ., (2011) tarafından klorojenik asidin AR inhibitörü olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda VPA uyguladığımız sıçanların lenslerinde AR aktivitesinin arttığı görülmüştür. Bu sonuç diğer yaptığımız lens ile ilgili sonuçlara uygunluk göstermektedir (Tunali, 2014; Tunali ve diğ., 2015). Çalışmamızda VPA grubuna Eda verilmesi ile artmış olan AR aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. AR aktivitesindeki artıştaki azalma lenste oluşan hasarın önlediğini bize göstermektedir.

Sorbitol dehidrojenaz (SDH) alkol dehidrojenaz sınıfı bir enzim olup, sorbitolün fruktoza dönüşümünü katalize eder. SDH böbrek karaciğer, lens gibi vücudun her yerinde bulunmaktadır. Çeşitli hasarlarda SDH aktivitesinin çeşitli dokularda arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Khorsand ve diğ., 2016). Çalışmamızda lens dokusu

SDH aktivitesinin VPA verilmesi sonucunda arttığı, Eda verilmesi ile azaldığı bulundu. Lens SDH aktivitesinin artması lens dokusunun bozulduğunu, Eda verilmesi ile hasar gören lens dokusunun düzeldiğini bize göstermektedir.

Çalışmada, VPA uygulanan sıçanlarda enzim aktivitelerinde azalma veya artma görülmesi lens dokusunun VPA uygulanması ile hasar gördüğünü bize göstermektedir. Sentetik bir antioksidan olan edaravon verilmesi ile biyokimyasal parametrelerin normal değere yakın bir değere geldiği görülmektedir.

Sonuç olarak, VPA kullanan epilepsi hastalarında VPA'nın oluşturduğu lens hasarında edaravon'nun koruyucu etkisinin görülmesi epilepsi hastalığının tedavisinde edaravonun alternatif bir ilaç olabileceğini ve epilepsi tedavisine katkı sağlayabileceği öne sürülebilir.

KAYNAKLAR

- Abe, K., Yukı, S., Kogure, K., 1988, Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger, *Stroke*, 19: 480-485.
- Abdel-Dayem, M.A., Elmarakby, A.A., Abdel-Aziz, A.A., Pye, C., Said, S.A., El-Mowafy, A.M., 2014, Valproate-induced liver injury: modulation by the omega-3 fatty acid DHA proposes a novel anticonvulsant regimen, *Drugs in R D.*, 14: 85-94.
- Aktin, E., 1965, Epilepsinin tarihçesi, *Nöropsikiatri Arşivi*, 6: 57-65.
- Alehan, F., 2010, *Epilepsiye giriş, epileptik nöbet ve sendromların sınıflandırılması, Çocuk Nörolojisi*, In: Gökçay, E., Sönmez, F.M., Topaloğlu, H., Tekgül, H., Gürer, Y.K.Y.(ed), Anıl Matbaacılık, Ankara, 271-7.
- Ali, N., Rashid, S., Nafees, S., Hasan, S.K., Sultana, S., 2014, Beneficial effects of chrysin against methotrexate-induced hepatotoxicity via attenuation of oxidative stress and apoptosis, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 385: 215-223.
- Altun, B., 2008, *Valproat ile tedavi edilen epilepsili çocukların serum leptin, nöropeptidy, ghrelin ve adiponektin düzeyleri ile karotid arter intima media kalımlıklarının değerlendirilmesi*, Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi.
- Amoore, J.E., Bartley, F., Heyning, R., 1959, Disturbution of sodium and potassium within cattle lens, *Journal of Biochemistry*, 52: 126-133.
- Anderson, M.E., Meister, A., 1989, Glutathione monoesters, *Analytical Biochemistry*, 183: 16-20.
- Arslan, F.C., Tiryaki, A., Yıldırım, M., Özkorumak, E., Alver, A., Altun, İ.K., İnce, İ., Gedikli, Ö., 2016, The effects of edaravone in ketamine-induced model of mania in rats, *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 76:192-198.
- Baretto, O.C., Beutler, E., 1975, The sorbitol-oxidizing enzyme of red blood cells, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 85: 645-649.
- Bayrak, G., 2015, *Sıçanlarda pentilentetrazol ile oluşturulan epilepsiye U vitamininin etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi.
- Bengisu, Ü., 1990, *Göz hastalıkları*, 3. Baskı, Beta basım yayın dağıtım A.Ş., İstanbul, s.10, 118-132, 208.

- Ben Saad, A., Rjeibi, I., Brahmi, D., Smida, A., Ncib, S., Zouari, N., Zourgui, L., 2016, *Malva sylvestris* extract protects upon lithium carbonate-induced kidney damages in male rat, *Biomedicine Pharmacotherapy*, 84: 1099-1107.
- Beutler, E., 1971, *Red cell metabolism, a manual of biochemical methods*, 12th Academic Press., London, 68-70.
- Beutler, E., 1975, *Glutathione in red cell metabolism a manual of biochemical methods* 2nd ed. Grune and stratton, New York, 112-114.
- Bhuyan, K.C., Bhuyan, D.K., Podos, S.M., 1991, Free radical enhancer xenobiotic is an inducer of cataract in rabbit, *Free Radical Research Communications*, 12-13: 609-20.
- Biobizhayev, A.M., Costa, B.E., 1994, Lipid peroxide and reactive oxygen species generating systems of the systems of the crystalline lens, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1225: 326-337.
- Blume, W.T., Lüders, H.O., Mizrahi, E., Tassinari, C., van Emde Boas, W., Engel, J. Jr., 2001, Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE task force on Classification and terminology, *Epilepsia*, 42: 1212-1218.
- Borazan, M., Doğanay, S., 2003, *Sodyum selenitle oluşturulan deneysel katarakt modelinde resrevatrolün etkisi, Doktora Tezi*, İnönü Üniversitesi, Malatya.
- Bourgeois, B.F.D., 1995, Antiepileptic drugs in pediatric practice, *Epilepsia*, 36: 34-45.
- Bowden, C.L., 2003, Valproate, *Bipolar Disorders*, 5: 189-202.
- Bulan, N.O., Sarıkaya-Unal, G., Tunali, S., Arda-Pirinççi, P., Yanardag, R., 2015, Melatonin is a potent modulator of antioxidative defense and cellular proliferation against aluminum toxicity in rats, *Turkish Journal of Biology*, 39: 911-924.
- Cakatay, U., Kayalı, R., 2004, Protein oksidasyonunun klinik önemi, *Cerrahpasa Tıp Dergisi*, 35: 140-149.
- Cakmak, N.H., Yanardag, R., 2015, Edaravone, a free radical scavenger, protects liver against valproic acid induced toxicity, *Journal of The Serbian Chemical Society*, 80: 627-637.
- Calvin, H., Von Hogen, S., Hess, L.J., Patel, A.S., Joseph Fu S.C., 1992, Lens GSH depletion and electrolyte changes preceding cataracts induced by buthionine sulfoximine in Suckling mice, *Experimental Eye Research*, 54: 621-626.
- Cavazos, J.E., Lum, F., 2004, Seizures and epilepsy: overview and classificatione medicine, <http://www.emedicine.com/neuro/topic415.htm>.
- Cengiz, M., Yüksel, A., Seven, M., 2000, The effects of carbamazepine and valproic acid on the erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase

- and serum lipid peroxidation in epileptic children, *Pharmacological Research*, 4: 423-425.
- Charles Cockerell, O., Shorvon, S.D., 1996, *Epilepsy current concepts*, Epidemiology, London.
- Chaudray, S., Ganjoo, P., Raiusddin, S., Parvez, S., 2015, Nephroprotective activities of quercetin with potential relevance to oxidative stress induced by valproic acid, *Protoplasma*, 251: 209-217.
- Cheeseman, K.H., Slater, T.F., 1993, An introduction to free radical biochemistry, *British Medical Bulletin*, 49: 481-493.
- Chis, I.C., Muresan, A., Oros, A., Nagy, A.L., Clichici, S., 2016, Protective effects of quercetin and chronic moderate exercise (training) against oxidative stress in the liver tissue of streptozotocin-induced diabetic rats, *Acta Physiologica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 103: 49-64.
- Comission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures, *Epilepsia*, 1981; 22: 489-501.
- Consensus statements: medical management of epilepsy, *Neurology* 1998; 51: 39-43.
- Conway, J.M., Kriel, R.L., Birnbaum, A.K., 2006, Antiepileptic drug therapy in children, *Pediatric Neurology*, 4: 1105 –1130.
- Cotlier, E., 1987, *The lens*, Adler's physiology of the eye, In: Moses, R.A., Hart, W.M. (ed.), The CV mosby company st. louis, Washington, Toronto, 268-290.
- Danysh, B.P., Duncan, M.K., 2009, The lens capsule, *Experimental Eye Research*, 88: 151-164.
- Demir, E., 2012, *Sıçanlarda radyasyonla oluşturulan katarakta lens dokusunda oksidan / antioksidan sisitem üzerine çörek otu yağı, timokinon, propolis ve kafeik asit fenetil esterinin etkisinin araştırılması*, Doktora Tezi, Gaziantep Üniversitesi.
- Devamanoharan, P.S., Ramachandran, S., Varma, D.S., 1991, Hydrogen peroxide in the eye lens: radioisotopic determination, *Current Eye Research*, 10: 831-838.
- Dogru-Abbasoğlu, S., Kanbağlı, O., Balkan, J., Cevikbaş, U., Aykaç-Toker, G., Uysal, M., 2001, The protective effect of taurine against thioacetamide hepatotoxicity of rats, *Human and Experimental Toxicology*, 20: 23-27.
- Doger, M.M., Sokmen B.B., Yanardag, R., 2011, Combined effects of niacin and chromium treatment on heart of hyperlipidemic rats, *Human and Experimental Toxicology*, 30: 1561-1566.
- Erel, O.A., 2004, Novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions, *Clinical Biochemistry*, 37: 112-119.

- Fındık, H., 2009, *Fakoemülsifikasyon cerrahisinde 3,0 ve 4,1 mm kornea kesilerinin astigmatizma üzerine etkisi*, Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Forsgren, L., 2004, *Incidence and prevalence*, Epilepsy in children, In: Wallace, S.J., Farrell, K., (ed.), 2nd edn, Arnold, London, 21-25.
- Forsgren, L., Bucht, G., Eriksson, S., Bergmark, L., 1996, Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study, *Epilepsia*, 37: 224-229.
- Gezginci-Oktayoglu, S., Turkyılmaz, I.B., Ercin, M., Yanardag, R., Bolkent, S., 2016, Vitamin U has a protective effect on valproic acid-induced renal damage due to its anti-oxidant, anti-inflammatory, and anti-fibrotic properties, *Protoplasma*, 253: 127-135.
- Ghiselli, A., Serafini, M., Natella, F., Scaccini, C., 2000, Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data, *Free Radical Biology and Medicine*, 29: 1106-1114.
- Glasuer, T.A., 2002, Advancing the medical management of epilepsy: disease modification and pharmacogenetics, *Journal of Child Neurology*, 17: S85-S93.
- Goldenson, E.S., Engel, J., Pedly, T.A. (eds), 1997, Epilepsy, *Lippincott-Raven, Philadelphia*, 15-36.
- Graf, W.D., Oleinik, O.E., Glauser, T.A., et. al., 1998, Altered antioxidant enzyme activities in children with a serious adverse experience related to valproic acid therapy, *Neuropediatrics*, 29: 195-201.
- Gram, L., Bentsen, D.K., 1985, Valproate, an updated review, *Acta Neurologica Scandinavica*, 72: 129-139.
- Grugler, R., VonUnruh, G., 1980, Clinical pharmacokinetics of valproic acid, *Clinical Pharmacokinetics*, 5: 67-83.
- Gün, İ., 2006, *Epilepsili hastalarda antiepileptik ilaç tedavisine uyumun değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi.
- Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H., Telo, S., 2005, Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durumu, *Firat Tıp Dergisi*, 10: 117-122.
- Halliwell, B., 1991, Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease, *American Journal of Medicine*, 91: 14-22.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., 1999, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd ed., Clarendon Press, Oxford, 617-783.

- Hayman, S., Kinoshita, J.H., 1965, Isolation and properties of lens aldose reductase, *Journal of Biological Chemistry*, 240: 877-882.
- Hensley, K., Robinson, K.A., Gabbita, S.P., Salsman, S., Floyd, R.A., 2000, Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury, *Free Radical Biology and Medicine*, 28: 1456-1462.
- Herranz, J.L., Armijo, J.A., Arteaga, R., 1988, Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine and valproate during monotherapy in children, *Epilepsia*, 29: 794-804.
- Higashi, Y., Jitsuiki, D., Chayama, K., et al., 2006, Edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one), a novel free radical scavenger, for treatment of cardiovascular diseases, *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery*, 1:85-93.
- Hirtz, D., Berg, A., Bettis, D., Camfield, C., Camfield, P., Crumrine, P., et al., 2003, Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology and the practice committee of the child neurology society, *Neurology*, 60: 166-175.
- Habig, W.H., Jacoby, W.B., 1981, Assay of differentiation on glutathione-S-transferase, *Methods in Enzymology*, 77: 398-405.
- ILAE Commission Report. 1997, The epidemiology of the epilepsies: Future directions. *Epilepsia*, 38: 614-618.
- Im, G.J., Chang, J., Lee, S., Choi, J., Jung, H.H., Lee, H.M., Ryu, S.H., Park, S.K., Kim, J.H., Kim, H.J., 2015, Protective role of edaravone against cisplatin-induced ototoxicity in an auditory cell line, *Hearing Research*, 330:113-118.
- Janz D., 1987, *When should antiepileptic drug treatment be terminated?* In: Wolf, P., Dam, M., Janz, D., And dreifuss eds: *advances in epileptology: the xth epilepsy international symposium*, New York: Raven Press, 365-372.
- Jesberger, A.J., Richardson, J.S., 1991, Oxygen free radicals and brain dysfunction, *International Journal of Neuroscience*, 57: 1-17.
- Ji, L., Liu, Y., Zhang, Y., Chang, W., Gong, J., Wei, S., Li, X., Qin, L., 2016, The antioxidant edaravone prevents cardiac dysfunction by suppressing oxidative stress in type 1 diabetic rats and in high-glucose-induced injured H9c2 cardiomyoblasts, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 94: 996-1006.
- Jung, H.A., Islam, M.D., Kwon, Y.S., Jin, S.E., Son, Y.K., Park, J.J., Sohn, H.S., Choi, J.S., 2011, Extraction and identification of three major aldose reductase inhibitors from artemisia montana, *Food and Chemical Toxicology*, 49: 376-384.

- Kamoun, Z., Kamoun, A.S., Bougatef, A., Kharrat, R.M., Youssfi, H., Boudawara, T., Chakroun, M., Nasri, M., Zeghal, N., 2016, Hepatoprotective and nephroprotective effects of sardinelle (*Sardinella aurita*) protein hydrolysate against ethanol-induced oxidative stress in rats, *Environmetal Science and Pollution Researh International*. Doi.10.1007/s11356-016-7424-4.
- Karel, F., 2010, *Lens hastalıkları*, Temel göz hastalıkları, In: O'Dwyer, P.A., Akova, Y.A., (ed), Ayrıntı Basımevi, Ankara. p. 347-360.
- Karel, F., Aslan, B.S., 2010, *Lens*, Temel göz hastalıkları, In: Aydın, P., Akova, Y.A., (ed.), Gunes Kitabevi, Ankara, 347-397.
- Keklikçi, U., Akpolat, V., Özekinci, S., Ünlü, K., Çelik, M.S., Tunik, S., 2008, Çok düşük frekanslı manyetik alanın ratlarda lens üzerine etkileri, *Dicle Tıp Dergisi*, 35: 249-253.
- Ketterer, B., 1988, Protective role of glutathione and glutathione transferases in mutagenesis and carcinogenesis, *Mutation Research*, 202: 343-361.
- Khorsand, M., Akmalı, M., Sharzad, S., Beheshtitabar, M., 2016, Melatonin reduces cataract formation and aldose reductase activity in lenses of streptozotocin-induced diabetic rat, *Iranian Journal of Medical Sciences*, 41: 305-13.
- Kikuchi, K., Takeshige, N., Miura, N., Morimoto, Y., Ito, T., Tancharoen, S., Miyata, K., Kikuchi, C., Iida, N., Uchikado, H., Miyagi, N., Shiomi, N., Kuramoto, T., Maruyama, I., Morioka, M., Kawahara, K.I., 2012, Beyond free radical scavenging: beneficial effects of edaravone (radicut) in various diseases (review), *Experimental and Therapeutic Medicine*, 3:3-8.
- Koytak, A., 2006-2016, *Göz anatomisi/göz dr.com/göz sağlığı ve hastalıkları*, <http://gozdr.com/?p=403>, [Ziyaret tarihi: 12 Kasım 2016].
- Kurt, A.N., 2012, *Valproik asit veya karbamazepin kullanan epilepsili çocuk hastalarda oksidatif stres ve karnitin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması*, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi.
- Kurt, S., Karaer, H., Kaplan, Y., 2008, Epilepsili hastalarda karbamazepin ve okskarbazepin tedavisinin serum lipid düzeylerine etkisi, *Nöropsikiyatri Arşivi*, 45:32-35.
- Kutt, H., 1984, Interactions between anticonvulsants and other commonly prescribed drugs, *Epilepsia*, 25:118-131.
- Kürekçi, A.E., Alpay, F., Tanindi, S., Gökçay, E., Ozcan, O., Akin, R., İşimer, A., Sayal, A., 1995, Plasma trace element, plasma glutathione peroxidase, and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy, *Epilepsia*, 36: 600-604.

- Kwai, H., Nakai, H., Suga, M., Yuki, S., Watanabe, T., Saito, K., 1997, Effects of a novel free radical scavenger, MCI-186, on ischemic brain damage in the rat distal middle cerebral artery occlusion model, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 281: 921-927.
- Ledwozyw, A., Michalak, J., Stepien, A., Kadziolka, A., 1986, The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis, *Clinica Chimica Acta*, 155:275-283.
- Lerman, S., 1992, Free radical damage and defense mechanism in the ocular lens, *Lens and Eye Toxicity Research*, 9: 9-24.
- Levine, R.L., Garland, D., Oliver, C.N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A.G., Ahn, B.W., Schaltiel, S., Stantman, E.R., 1990, Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins, *Methods in Enzymology*, 186: 464-478
- Lowenstein, D.H., 1998, Status epilepticus, *New England Journal of Medicine*, 338: 970-976.
- Lowry, O.H., Rosebrough, H.J., Farr, A.L., Randall, R.J., 1951, Protein measurement with the folin phenol reagent, *Journal of Biological Chemistry*, 193: 265-275.
- Mercan, U., 2004, Toksikolojide serbest radikallerin önemi, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 15: 91-96.
- Mizuno, A., Shumiya, S., Toshima, S., Nakano, T., 1992, Alteration of lens disulfide bonds in newly developed hereditary cataract rat, *Japanese Journal of Ophthalmology*, 36: 417-425.
- Mori, K., Beppu, T., Fujisawa, Y., Onodera, M., Ogasawara, K., Sasaki, M., Ehara, S., Sakai, A., Endo, S., 2015, Effect of free radical scavenger, edaravone, for patients with carbon monoxide poisoning, *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 139: 56-61.
- Mylorie, A.A., Collins, H., Umbles, C., et al., 1986, Erythrocyte SOD activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 82: 512-520.
- Nakai, N., Fujii, Y., Kobashi, K., Nomura, K., 1985, Aldose reductase inhibitors: flavonoids, alkaloids, acetophenones, benzophenones, and spirohydantoin of chroman, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 239: 491-496.
- Nakamoto, N., Tada, S., Kameyama, K., Kitamura, K., Kurita, S., Saito, Y., Saito, H., Ishii, H., 2003, A free radical scavenger, edaravone, attenuates steatosis and cell death via reducing inflammatory cytokine production in rat acute liver injury, *Free Radical Research*, 37: 849-859.

- Nakamura, A., Akamatsu, Y., Miyagi, S., Fukumori, T., Sekiguchi, S., Satomi, S., 2008, A free radical scavenger, edaravone, prevents ischemia-reperfusion injury in liver grafts from non-heart-beating donors, *Transplantation Proceedings*, 40: 2171-2174.
- Niki, E., Yoshida, Y., Saito, Y., Noguchi, N., 2005, Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 338: 668-676.
- O'Dwyer, P.A., 2008-2009, *Lens ve katarakt*, The eye M.D association, american academy of ophtalmology, Güneş Kitabevi, Ankara, 11: 5-9; 11-17.
- Oktaç, S., Alev, B., Koç-Oztürk, L., Tunali, S., Demirel, S., Emekli-Alturfan, E., Tunali-Akbay, T., Akyuz, S., Yanardag, R., Yarat, A., 2016, Edaravone ameliorates valproate-induced gingival toxicity by reducing oxidative-stress, inflammation and tissue damage, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 26: 232-240.
- Oktaç, S., Alev, B., Tunali, S., Emekli-Alturfan, E., Tunali-Akbay, T., Koç-Ozturk, L., Yanardag, R., Yarat, A., 2015, Edaravone ameliorates the adverse effects of valproic acid toxicity in small intestine, *Human and Experimental Toxicology*, 34: 654-661.
- O'Leary, J.L., Goldring, S., 1976, *Science and epilepsy neuroscience gains in epilepsy research*, Raven Press, New York.
- Olivero, D.K., Furcht, L.T., 1993, Type IV collagen, laminin, and fibronectin promote theadhesion and migration of rabbit lens epithelial cells in vitro, *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 34:2825-2834.
- Ourique, G.M., Pes, T.S. Saccol, E.M., Finamor, I.A., Glanzner, W.G., Baldisserotto, B., Pavanato, M.A., Gonclaves P.B., Baretto K.P., 2016, Resveratrol prevents oxidative damage and loss of sperm motility induced by long-term treatment with valproic acid in wistar rats, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 68: 435-43.
- Özçetin, H., 2004, *Cerrahi lens*, Fakoemülsifikasyon, In: Özçetin, H., Tamçelik, N., (ed.), Türk Oftalmoloji Derneği Yayınları, p.1-11.
- Özçetin, H., 2004, *Fakoemülsifikasyon*, Türk Oftalmoloji Eğitim Yayınları, 2:4.
- Özmen, M., Aydınli, N., 2003, Çocukluk çağı epilepsilerine yaklaşım ve tedavi, *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Sayısı*, 1: 136-143.
- Pipenger, C.E., Meng, X., Von Lente, F., Rothner, A.D., 1989, Valproate therapy depresses GSH-Px and superoxide dismutase enzyme activity. A possible mechanism for VPA induced idiosynceratic drug toxicity, *Clinical Chemistry*, 35: 1173-1177.
- Rushwort, G.F., Megson, I.L., 2014, Existing and potential therapeutics uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits, *Pharmacology and Therapeutics*, 141:150-159.

- Sacan, O., Turkyilmaz, I.B., Bayrak, B.B., Mutlu, O., Akev, N., Yanardag, R., 2016, Zinc supplementation ameliorates glycoprotein components and oxidative stress changes in the lung of streptozotocin diabetic rats, *Biometals*, 29: 239-248.
- Sander, J.W., 2004, The use of antiepileptic drugs--principles and practice, *Epilepsia*, 6:28-34.
- Shinnar, S., Berg, A.T., O'Dell, C., Newstein, D., Moshe, S.L., Hauser, W.A., 2000, Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure, *Annals of Neurology*, 48: 140-147.
- Silva, M.F., Aires, C.C., Luis, P.B., Ruiter, J.P., Ijst, L., Duran, M., Wanders, R.J., 2008, Tavares de almieda I, valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review, *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 31: 205-216.
- Snell, R.S., Lemp, M.A., 1989, *The eyeball*, Clinical anatomy of the eye, Blackwell Scientific, Oxford, 119-194.
- Sobaniec, W., Solowiej, E., Kulak, W., Bockowski, L., Smigielska-Kuzia, J., Artemowicz, B., 2006, Evaluation of the influence of antiepileptic therapy on antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in erythrocytes of children with epilepsy, *Journal of Child Neurology*, 21: 558-62.
- Sokmen, B.B., Tunali S., Yanardag, R., 2012, Effects of vitamin U (S-methyl methionine sulphonium chloride) on valproic acid induced liver injury in rats, *Food and Chemical Toxicology*, 50: 3562-3566.
- Southorn, P.A., Powis, G., 1988, Free radicals in medicine. I. chemical nature and biological reactions, *Mayo Clinic Proceedings*, 63: 381-389.
- Spiller, H.A., Krenzelok, E.P., Klein-Schwartz, W., Winter, M.L., Weber, J.A., Sollee, D.R., Bangh, S.A., Griffith, J.R., 2000, Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity, *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, 38: 755-760.
- Sztajnkrzyca, M.D., 2002, Valproic acid toxicity: overview and management, *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, 40: 789-801.
- Swaiman, K.F., 1994, *Pediatric neurology, principles and practice*, American neurological association, 2th edition, America.
- Swaiman, K.F., Ashwal, S., 1999, *Pediatric neurology principles and practice*, St. Louis, Missouri, Mosby, 3th edition, 629-718.
- Swinkels, W.A., Kyk, J., Van Dyck, R., Spinhoven, P., 2005, Psychiatric comorbidity in epilepsy, *Epilepsy Behavior*, 7:37-50.
- Şaipi, A., 2013, *Multifokal göz içi lens uygulanan olgularda klinik sonuçlar*, Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi.

- Şimşek, F., 2014, *Karbamazepin valproik asit monoterapisi alan epilepsi hastalarında serum karnitin ve adiponektin düzeyi*, Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi.
- Şentürk, H., 2004, Serbest radikal hasarının hepato-biliyer sistem hastalıklarındaki rolü, *Kocatepe Tıp Dergisi*, 5 : 1–8.
- Tamçelik, N., Özçetin, H., 2004, *Fakoemülsifikasyon*, Fikret Özsan Matbaası, İstanbul.
- Taylor, A., Ghose, K., 1986, Diurnal variation of serum copper and zinc in epileptics receiving anticonvulsants, *Human Toxicology*, 5: 195–200.
- Taysi, S., Okumuş, S., Ezirmik, S., Uzun, N., Yılmaz, A., Akyüz, M., Tekelioğlu, Ü., Dirier, A., Al, B., 2011, The protective effects of L-carnitine and vitamin E in rat lenses in irradiation-induced oxidative injury, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 20: 15-21.
- Tok, L., Nazıroglu, M., Doğan, S., Kahya, M.C., Tok, O., 2014, Effects of melatonin on Wi-Fi-induced oxidative stress in lens of rats, *Indian Journal of Ophthalmology*, 62: 12-15.
- Tomlinson, D.R., Stevens, E.J., Diemel, L.T., 1994, Aldose reductase inhibitors and their potential for the treatment of diabetic complications, *Trends in Pharmacological Sciences*, 15:293-297.
- Tunali, T., 1996, *DeneySEL diyabette deri proteinlerinin ve antioksidan sistem elemanlarının incelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi.
- Tunali, S., 2014, The effects of vitamin B6 on lens antioxidant system in valproic acid-administered rats, *Human and Experimental Toxicology*, 33: 623-628.
- Tunali, S., Kahraman, S., Yanardag, R., 2015, Vitamin U, a novel free radical scavenger, prevents lens injury in rats administered with valproic acid, *Human and Experimental Toxicology*, 34: 904-910.
- Turkyilmaz, I.B., Yanardag, R., 2016, Vitamin U ameliorates glycoprotein components, enzym and tissue factor activities of amiodarone toxicity, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 20: 131-136.
- Uğuz, Z., 1993, *Kısa süreli akut diyabet oluşturulmuş sıçanlarda lens glutasyonu, lens proteinlerinin non-enzimatik glikozilasyonu ve önemi*, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi.
- Ustundag, U.V., Tunali, S., Alev, B., Ipekçi, H., Emekli-Alturfan, E., Tunali-Akbay, T., Yanardag, R., Yarat A., 2016, Effects of chard (*Beta vulgaris* L. var. cicla) on cardiac damage in valproic acid-induced toxicity, *Journal of Food Biochemistry*, 40: 132-139.
- Uysal, M., 1998, Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan antioksidan dengeyi etkileyen koşullar, *Klinik Gelişim*, 11: 336–341.

- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T., Mazur, M., Telser, J., 2007, Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *International Journal of Biochemistry Cell Biology*, 39: 44-84.
- Yalçın, A.S., 1998, Antioksidanlar, *Klinik Gelişim*, 11: 342–346.
- Yamamoto, V., Kuwahara, T., Watanabe, K., 1996, Antioxidant activity of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one, *Redox Report*, 2: 333-338.
- Yarat. A., Emekli, N., 1989, The effect of nonenzymatically glycosylated collagen on normal human platelets, *Clinica Chimica Acta*, 185: 203-206.
- Yazıcı, E., 2010, *Epilepsi hastalarında kişilik özellikleri ve ilişkili etmenler*, Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi.
- Yılmaz Suyadal, B., 2007, *Fakoemülsifikasyon cerrahisi sırasında vitreus içine düşmüş lens parçaları olgularında pars plana vitrektomi sonuçları*, Uzmanlık tezi, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Yis, U., Seçkin, E., Kurul S.H., Kuralay, F., Dirik, E., 2009, Effects of epilepsy and valproic acid on oxidant status in children with idiopathic epilepsy, *Epilepsy Research*, 84: 232-237.
- Yuksel, A., Cengiz, M., Seven, M., Ulutin, T., 2000, Erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children with valproate and carbamazepine monotherapy, *Journal of Basic and Clinical Pharmacology*, 11: 73-81.
- Yuksel, A., Cengiz, M., Seven, M., Ulutin, T., 2001, Changes in the antioxidant system in epileptic children receiving antiepileptic drugs: two-year prospective studies, *Journal of Child Neurology*, 16:603-606.
- Yurttaş, O., 2003-2005, *Nörolojik hastalıklar*, İç hastalıkları, Bölüm 17, Güneş Kitabevi, s:3657-3671.
- Walker, M.C., Sander, J.W., 1994, Developments in antiepileptic drug therapy, *Current Opinon in Neurology*, 7: 131-139.
- Walter, G., Bradley Robert, B., Daroff, Gerald, M., Fenichel, C. David Marsden, 2000, Neurology in clinical practice. *The Epilepsies*, 71: 1745.
- Watanabe, T., Yuki, S., Egawa, M., Nishi, H., 1994, Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia, possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 268: 1597-1604.
- Weingeist, T.A., Liesegang, T.J., Grand, M.G.(ed.), 2000-2001, American academy of ophthalmology, basic and clinical science course 2 lens and cataract anatomy, Chapter 1.5-9.

- Wendel, A., 2003, Glutathione peroxidase, *Methods in Enzymology*, 1981, 77:325-333.
- Williams, H., Lesser, R.P., Lesser, T., 2000, *The Epilepsies*, Neurology in clinical practice, In: Bradley W.G., Daroff, R.B., Fenichel, G.M., Marsden, C.D., (ed.), Butterworth-Heinemann, Woburn, 1745-1777.
- Wu, T.W., Zeng, L.H., Wu, J., Fung, K.P., 2000, MCI-186 further histochemical and biochemical evidence of neuroprotection, *Life Sciences*, 67: 2387-2392.
- Wyllie, E., 2006, The treatment of epilepsy, Principles and practice, 4.ed. Lippincott Williams and Wilkins, 1247.
- Zhou, Y.F., Guo, B., Ye, M.J., Liao R.F., Li S.L., 2016, Protective effect of rutin against H₂O₂-induced oxidative stress and apoptosis in human lens epithelial cells, *Current Eye Research*, 41: 933-942.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Hatice ALABAK
Doğum Yeri	KEŞAN
Doğum Tarihi	18.01.1991
Uyruğu	XT.C. □ Diğer:
Telefon	0543 273 88 99
E-Posta Adresi	haticealabak@gmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Bülent Ecevit Üniversitesi
Fakülte	Fen Edebiyat Fakültesi
Bölümü	Kimya Bölümü
Mezuniyet Yılı	20.06.2013

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya
Programı	Biyokimya
Mezuniyet Tarihi	02.12.2016