

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PARSİYEL VE JENERALİZE EPİLEPSİLİ KADIN VE ERKEK
HASTALARDA BAZI SERUM MİNERAL DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMALI ANALİZİ**

Fen ve Tek. Öğrt. Emrah DOĞAN
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANLAR
Prof. Dr. İsmail MERAL
Doç. Dr. Temel TOMBUL

VAN-2011

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PARSİYEL VE JENERALİZE EPİLEPSİLİ KADIN VE ERKEK HASTALARDA
BAZI SERUM MİNERAL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMALI ANALİZİ**

Fen ve Tek. Öğrt. Emrah DOĞAN
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANLAR

Prof. Dr. İsmail MERAL

Doç. Dr. Temel TOMBUL

Bu Çalışma Bap Başkanlığı'nca 2010-SBE-YL063 Nolu Projesi Olarak desteklenmiştir.

VAN-2011

T.C
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PARSİYEL VE JENERALİZE EPİLEPSİLİ KADIN VE ERKEK
HASTALARDA BAZI SERUM MİNERAL DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMALI ANALİZİ**

Fen ve Tek. Öğrt. Emrah DOĞAN
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. İsmail MERAL

Doç. Dr. Temel TOMBUL

Yrd. Doç. Dr. Aydın HİM

TEZ KABUL TARİHİ

04.03.2011

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli danışman hocalarım Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İsmail MERAL'e, Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Temel TOMBUL'a, istatistiksel analizlere yardımlarından dolayı Doç. Dr. Sıddık KESKİN'e, kan alınmasında yardımcı olan Süheyla GÖNÜL'e, kan vererek çalışmama destek veren bütün hastalarım ve bu yorucu süreçteki destek ve anlayışları için aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	III
Teşekkür	III
İçindekiler	IV
Simgeler ve Kısaltmalar	VII
Tablolar.....	VII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Epilepsi.....	5
2.1.1. Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler	6
2.1.2. Jeneralize nöbetler (konvulzif veya non-konvulzif)	7
2.1.3. Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler.....	7
2.2. Nöbet (iktus, iktal olay).....	7
2.3. Parsiyel (Lokal, Fokal) Nöbetler	8
2.4. Jeneralize Nöbetler.....	10
2.5. Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflanması	13
2.5.1. Lokalizasyona bağlı (Parsiyel) epilepsiler ve sendromlar	13
2.5.2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar.....	14
2.5.3. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler.....	15
2.5.4. Özel sendromlar.....	15
2.6. Epilepsi Risk Faktörleri.....	15
2.6.1. Kafa travmaları	15
2.6.2. Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları.....	16
2.6.3. Gelişme geriliği, mental retardasyon ve serebral palsi	16
2.6.4. Febril konvulziyon.....	16

2.6.5. Ailesel ve genetik faktörler	17
2.7. Antiepileptik Tedavi.....	17
2.8. Mineraller	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Gereç	27
3.1.1. Grupların oluşturulması	27
3.1.2. Kullanılan araç ve gereçler.....	27
3.2. Yöntem.....	28
3.3. İstatistik Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	37
ÖZET.....	42
SUMMARY	43
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ag	: Gümüş
BKİ	: Boy Kilo İndeksi
Ca	: Kalsiyum
Cd	: Kadmiyum
Cl	: Klor
Cu	: Bakır
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EEG	: Elektroensefalogram
Fe	: Demir
GABA	: Gamma Amino Butirik Asit
ILAE	: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsiyle Savaş Ligi)
JE	: Jeneralize Epilepsi
JTK	: Jeneralize Tonik Klonik
K	: Potasyum
Mg	: Magnezyum
Mn	: Mangan
Mo	: Molibden
Na	: Sodyum
NMDA	: N-metil-D-aspartat
P	: Fosfor
PE	: Parsiyel Epilepsi
RNA	: Ribo Nükleik Asit
SAĞ	: Sağlıklı Birey
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Zn	: Çinko

TABLÖLAR

Tablo 1. Çalışmaya alınan katılımcılara ait tanımlayıcı özellikler.....	27
Tablo 2. Sağlıklı bireyler ile parsiyel ve jeneralize epilepsi hastalarına ait Cu, Zn, Ca, Na, K, Fe, Mg, P, Cl, Mn değerleri.....	30
Tablo 3. Sağlıklı erkek bireyler ile parsiyel ve jeneralize epilepsili erkek hastalara ait Cu, Zn, Ca, Na, K, Fe, Mg, P, Cl, Mn değerleri.....	31
Tablo 4. Sağlıklı kadın bireyler ile parsiyel ve jeneralize epilepsili kadın hastalara ait Cu, Zn, Ca, Na, K, Fe, Mg, P, Cl, Mn değerleri.....	31
Tablo 5. Sağlıklı bireylerde özellikler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları.....	32
Tablo 6. Jeneralize epilepsili hastalarda özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları.....	32
Tablo 7. Parsiyel epilepsili hastalarda özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları.....	33
Tablo 8. Sağlıklı erkek bireylerde özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları.....	34
Tablo 9. Jeneralize epilepsili erkek hastalarda özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları.....	34
Tablo 10. Parsiyel epilepsili erkek hastalarda özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları.....	35
Tablo 11. Sağlıklı kadın bireylerde özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları.....	35
Tablo 12. Jeneralize epilepsili kadın hastalarda özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları.....	36
Tablo 13. Parsiyel epilepsili kadın hastalarda özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları.....	36

1. GİRİŞ

Epilepsi; santral sinir sisteminde değişik etyolojik nedenlere bağlı olarak kortikal veya subkortikal bölgelerde yer alan nöron gruplarının ani, anormal ve hipersenkron değarjları sonucu, sıklıkla spontan olarak ortaya çıkan ve genellikle tekrarlayıcı nitelikte olan bir tablodur. Anormal değarjların ortaya çıktığı ve yayıldığı nöronların somatik ve psişik fonksiyonları ile ilgili geçici bozukluklarla karakterizedir (Wallace ve ark., 1997; Engels ve ark., 1989). Epilepsi parsiyel nöbetler, jeneralize nöbetler ve sınıflandırılmayan nöbetler olarak üç ana grupta toplanabilir.

Epilepsi tüm dünyada yaygın olarak görülen nöronal bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerdeki insidansı 40-70/100.000 değerinde olup gelişmekte olan ülkelerde 100-190/100.000 oranındadır (Guberman ve ark., 1999; Bradley ve ark., 2000; Sander ve ark., 1996). Ailesinde veya akrabalarında epilepsi rahatsızlığı olan kişilerde rahatsızlığın meydana gelme ihtimali daha yüksektir. Tedavisi uzun sürelidir, hatta gerekirse ömür boyu bile devam edebilir. Tedaviye dirençli bazı epilepsi türleri vardır. Bu tür durumlarda ise cerrahi yöntemle başvurulabilir. Tedaviye başlarken hangi ilaçların kullanılacağı ilaçların yan etkilerine bakılarak ve epilepsi türlerine göre karar verilir.

Epileptik aktiviteyi tek bir mekanizma ile açıklamak mümkün değildir. Herediter hastalıklar, konjenital anomaliler, travma, skar oluşumu, infeksiyon, hipoksi, hipoglisemi, tümör, serebral infarkt, vaskülit veya dejeneratif hastalıklar nöronal fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Beynin etkilenen bölgesinde selektif inhibitör nöron kaybı söz konusudur. Kısıtlı bir alanda, dentritik yapılarda proliferasyon, artmış sinaptik bağlantılar ve sinaptik reorganizasyon meydana gelebilir. Epilepsi muhtemelen artmış glutamat ve aspartat salınımı ile artmış n-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör aktivitesi sonucu lokal paroksizmal değarji başlatan relatif olarak büyük bir hücre popülasyonunun fonksiyon bozukluğu sonucu gelişir. Anormal denritik aę örgüsü aracılığı ile çıkış bölgesinden diğer bölgelere yayılan değarjlar, inhibitör mekanizmalara sahip olmayan nöronları ateşleyerek fokal nöbetlerin ortaya çıkmasına sebep olur. Deęarj yayılımının ilerlemesi jeneralize nöbetlere neden olur. Eksitator değarjlar, gama-

aminobütirik asit (GABA)-erjik nöronların kontrolündeki inhibitör mekanizmaları devre dışı bırakır. Epileptik nöbetlerin oluşumunda diğer nörotransmitterlerin rolü muhtemelen kısıtlıdır (Baykan ve ark., 2004).

Son yıllarda, santral sinir sisteminde eser elementlerin fonksiyonları üzerinde yapılan çalışmalar bu elementlerin beyinin nörotransmitter ve aerobik metabolizmasında önemli rol oynadıklarını göstermiştir. Eser elementlerin beyinde belli bölgelerde yoğunlaşmış olarak bulunmaları, bu elementlerin özel fonksiyonları olduğuna işaret etmektedir. Çinko, beyinde özellikle hipokampus ve hipotalamusta yoğunlaşmış olarak bulunmaktadır. Nöronal fonksiyonlarda, membran stabilitesi ve sinaptik eksitabilitenin düzenlenmesinde çinkonun önemli rolü olduğu bilinmektedir (Sezer, 2005).

Farhad ve ark. (2002) antiepileptiklerle kronik tedavi sonucu hastalarda hipokalsemi, hipofosfatemi ve serum alkalin fosfataz düzeyinin arttığını bildirmişlerdir. Bütün canlı organizmalar için esansiyel olduğu saptanmış mikroelementler demir, iyot, bakır, manganez, çinko, kobalt, molibden, selenyum, krom, kalay, vanadyum, flor, silikon, nikel, arsenik ve kadmiyumdur (Saner, 2002).

Yeryüzünde doğal olarak bulunan 98 elementin 27'si yaşam için vazgeçilmezdir. Bir elementin esansiyel olabilmesi için o elementin canlı organizmanın tüm sağlıklı dokularında bulunması, konsantrasyonunun değişik canlı türlerinde oldukça sabit olması, eksikliğinde türe göre farklılık göstermeksizin aynı anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal bozuklukların ortaya çıkması, eksikliğin giderilebilmesi ile de bu bozuklukların önlenmesi ve düzelmesi gerekmektedir (Saner, 2002).

Günlük gereksinimi 1 mg'ın üstünde olanlara makroelement, altında olanlara ise mikroelement veya eser element denir. Bu elementlerden 16 tanesi eser element olarak adlandırılır. Bütün canlı organizmalar için esansiyel olduğu saptanmış mikroelementler demir, iyot, bakır, manganez, çinko, kobalt, molibden, selenyum, krom, kalay, vanadyum, flor, silikon, nikel, arsenik ve kadmiyumdur (Saner, 2002).

Cu; birçok protein ve enzimin temel bileşimidir. Elektrolitlerin gelişmesinde ve pigment üretiminde önemli rol oynar. Kollajen ve elastin üretiminde, sağlıklı kemik yapısı ve sinir sisteminin etkinliği için gereklidir (Trunbo ve ark., 2001). Memelilerde bulunan Cu'lu enzimlerin en çok bilinenleri; serbest radikallere karşı vücut savunmasında anahtar rol oynayan sitozolik ve mitokondirial sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz, seruloplazmin, tirozinaz, ürikaz, dopamin-beta-hidroksilaz, elastin ve kollojenin bağlanmasında gerekli olan lizil oksidaz, spermin oksidaz, benzilamin oksidaz, diamin oksidaz (histaminaz), triptofan 2,3-dioksijenaz, elektron transportunda rol oynayan sitokrom-c oksidaz, Kemik iliğinde ferrik demirin kırmızı hücre prekürsörlerine taşınmasında, ferröz depo demirine oksidasyonu ve transferrine bağlanması gerekir bu işlem için gereken ferrokksidaz seruloplazmin içerir (Kaplan ve ark., 1987; Alpers ve ark.,1995; Dallman, 1987; Peter ve ark.,1993).

İnsan vücudunda en fazla bulunan element Ca'dır. Ca; iskelet gelişmesi, kan koagülasyonu, hücre permeabilitesi, kas kontraksiyonu, karbonhidratların ve yağların metabolizması için son derece önemlidir. Ca'nın % 90'ı kemiklerde olup kalanı da ekstraselüler sıvıda, dokularda ve plazmada dağılmıştır (Thomas, 1973; Wu ve ark., 2001).

Organizmada özellikle enzimlerin aktivasyonunda rol oynayan bir mineraldir. Ca ve fosfor emilimini arttırarak kemiklerin yapısının korunmasını sağlar. Kalp yetersizliği profilaksisinde kullanılır. Sinir sistemi iletisinde ve kas kasılmasını kolaylaştırır, dişleri güçlendirir (Güngör, 2003).

Vücudun Fe içeriği öncelikle Fe depolarının durumuna, besinlerdeki Fe miktarı, şekline ve diyetdeki gıdaların karışımına bağlı olan Fe emiliminin kontrol edilmesi ile düzenlenir. Başlıca Fe içeren besinler karaciğer, yumurta sarısı, hububat, et, böbrek, dalak, yeşil sebze ve meyvelerdir. Fe'nin emilimini baskılayanlar kepek, polifenoller (çaydaki taninler dahil) ve fosfattır (Tershakovec ve ark., 2004).

Fe konsantrasyonu normal değer altına düştüğü zaman Fe eksikliği anemisi oluşur. Fe eksikliğine çocuklarda ve adolesanlarda sık rastlanır. Adolesan dönemde Fe yetersizliği kısmen hızlı büyüme ile ilgilidir. Kas kitlesinde, kan hacminde ve eritrosit

sayısındaki hızlı ve belirgin artış, kasta miyoglobin, eritrositlerde hemoglobin yapımı Fe gereksinimini attırır (Kınık, 1996). Eksiklik, Fe'den fakir gıdalarla beslenenlerde, kanama durumlarında, malabsorbsiyon sendromlarında ve uzun süren enfeksiyonlarda görülür. Ayrıca adolesan dönemde Fe eksikliği menstruasyon, gastrik ülser gibi kan kaybı sonucu da oluşabilir (Kınık, 1996; Saner ve ark., 2002; Tershakovec ve ark., 2004).

P; Ca ile beraber kemiğin başlıca elementlerindedir. Vücut fonksiyonlarında çok yönlü rol oynar. Karbonhidrat, protein ve yağların metabolizmasına yardımcı olur. Kas kontraksiyonu için gerekli enerjiyi sağlar. Dişlerin ve kemiklerin gelişmelerini destekler. Yağ asitlerinin transportuna yardımcı olur (Schulman,1981; Thomas, 1973).

Mineral maddeler ve epilepsi üzerine günümüze kadar yapılan çalışmalar mineral maddelerin vücudumuzda çok önemli işlevlere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. İz elementlerin beyinde belirli bölgelerde toplanmaları, bu elementlerin çok önemli görevleri olduğunu göstermektedir. Epilepsili hastalarda mineral madde seviyesiyle ilgili daha önce yapılan çalışmalarda; Zn ve Cu düzeylerine bakılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu çalışmalarda epilepsili hastalar parsiyel ve jeneralize olarak sınıflandırılmadan genel olarak ele alınmıştır. Bizim tez çalışmamızda ise serum mineral madde değerleri parsiyel ve jeneralize epilepsili kadın ve erkek hastalarda, gerek epilepsinin çeşidi ve gerekse cinsiyet yönünden değerlendirildi ve çalışmaya daha önce epilepsili hastalarda bakılmamış birçok mineral madde ve iz element dahil edildi. Bu nedenle tez çalışmasında; 20–40 yaş arası parsiyel ve jeneralize epilepsili kadın ve erkek hastalarda bazı serum mineral madde (Mn, Zn, Ca, Na, Cl, K, P, Mg, Cu, Fe) düzeylerinin karşılaştırılmalı olarak analiz edilmesi sonucu epilepsi ile mineral madde değerleri arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

Epileptik nöbet; fizyolojik olarak santral sinir sistemi fonksiyonunun ani, paroksizmal, yüksek veya düşük frekanslı, yüksek voltajlı elektrik deşarjı ile sonuçlanan değişiklikleridir. Bu deşarj serebral korteksin herhangi bir yerinde veya subkortikal yapılardaki uyarılabilir nöron topluluğunun bir araya gelmesi ile oluşur (Engel, 2001).

İlk kez Jackson (1951) 19. yüzyılın sonlarında epilepsinin modern tanımını “sinir dokusunun arasına, aşırı ve düzensiz deşarjı” olarak yapmıştır. Epilepsi kelimesi yunanca ‘kavramak, yakalamak, ele geçirmek’ anlamına gelen “Epi” ile “lipsis” tutmak, tutup sarsmak kelimelerinden türemiş, buna karşın nöbet kelimesinin karşılığı olarak kullanılan “seizure” kelimesi tutmak, yakalamak, ele geçirmek anlamındaki “to seizure” fiilinden gelişmiştir (Aktin, 1965; Wolf, 2000).

Epilepsi ilk çağlardan beri bilinmektedir. M.Ö. 460 yılında doğan Hipokrat epilepsiyi bir beyin hastalığı olarak ilk kez tanımlamıştır. Epilepsi ile ilgili ilk monograf olan “on the sacred disease” (kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında hastalığın beyin yerleşimli olduğunu belirtmiş ve epilepsiye “malcaduque” adını vermiştir (Aktin, 1965; Elçioğlu, 1987). Son yüzyılda epilepsi kavramı; pek çok klinisyenin gözlemlerinin birikimi ile nörofizyoloji, görüntüleme, genetik ilerlemelerin de katkısıyla oluşturulmuştur (Walter ve ark., 2000). Epilepsi ve nöbetlerin patogenezi anlamada ilerlemeler olmasına rağmen, insanlarda epilepsinin hücresel temeli hala aydınlatılamamıştır. Epilepsinin temel mekanizmaları üzerinde yapılan çalışmalar epileptogenez işleminde farklı mekanizmaların etkilendiğini göstermiştir. Epilepsiye neden olan çok sayıda mekanizma öne sürülmüştür (Bora, 2003; McNamara, 1999).

Epileptogenez terimi, ilk nöbet öncesinde oluşan ve epileptik beyni kendiliğinden tekrarlayıcı nöbetlere eğilimli, nöbet yoğunluğunu arttıran ve epilepsiyi tedaviye dirençli hale getiren olayları içermektedir. Başlangıçta genetik malformasyon, kafa travması, inme veya enfeksiyon gibi bir hasar oluşmakta ve daha sonra

epileptogenez oluşması için bir sessiz dönem geçtikten sonra, bunu kendiliğinden tekrarlayıcı nöbetler izlemektedir (Sutula ve ark., 2003).

Etyolojilerine göre epileptik nöbetler; idiyomatik, kriptojenik ve semptomatik olarak ayrılabilir. İdiyomatik epilepsilerde altta yatan herhangi bir patolojik bir süreç yoktur, ailesel özellik dikkati çeker, nöbetler göreceli olarak daha azdır ve tedaviye yanıt daha iyidir. Semptomatik epilepside altta yatan bir beyin hastalığı ve buna bağlı nörolojik bozukluklar saptanabilir, tedaviye yanıt değişkendir ve spontan sonlanma olasılığı düşüktür. Kriptojenik epilepsiler ise sebebi gizli kalan ancak altta yatan edinsel bir nedenin olması gerektiği düşünülen gruptur (Baykan ve ark., 2004; Patsalos ve ark., 2002).

Epilepsinin prevalansı gelişmiş ülkeler için ortalama 6/1.000, gelişmekte olan ülkelerde ise 18.5/1.000 olarak bulunmuştur (Erdoğan, 2001). İlk olarak 1960'larda uluslararası epilepsi uzmanlarının bir araya gelmesi ile epileptik nöbetlerin sınıflamasının temelleri atılmıştır. International League Against Epilepsy (ILAE)'nin uzun yıllar çalışmaları sonucunda 1981 yılında epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması yapılmıştır. Diğer taraftan epilepsilerde klinik seyir, prognoz, etyoloji ve dolayısıyla tedavi yaklaşımının çok farklı özellikler gösterebileceği dikkate alındığında yalnız semiyolojik nöbet sınıflaması yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle 1989 yılında epileptik sendromların sınıflaması yapılmıştır (Baykan ve ark., 2004).

2.1.1. Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler

A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç durumu bozulmaksızın)

- a. Motor semptomlu
- b. Somatosensoryal veya özel duyuusal semptomlu
- c. Otonomik semptomlu
- d. Psikik semptomlu

B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden)

- a. Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu
- b. Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması
- c. Sekonder jeneralize nöbete dönüşen

2.1.2. Jeneralize nöbetler (konvulzif veya non-konvulzif)

- a. Absans nöbetleri
- b. Myoklonik nöbetler
- c. Klonik nöbetler
- d. Tonik nöbetler
- e. Tonik-klonik nöbetler
- f. Atonik nöbetler (astatik)

2.1.3. Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

2.2. Nöbet (İktus, İktal Olay)

Bir nöron grubundaki aşırı anormal deşarj nedeniyle beyin fonksiyonlarında meydana gelen geçici bir bozukluktur. Nöbetin tipi ve klinik belirtileri bu anormal deşarjın kaynağına ve ilgilendirdiği beyin bölümlerine bağlıdır. Nöbetler hakkındaki bilgilerimizin artması ile sınıflandırma çalışmaları paralel gitmiştir. İlk nöbet sınıflaması Galen tarafından yapılmıştır. Bu sınıflamada nöbetler beyin hastalıklarına, kalp hastalıklarına ve vücudun çeşitli bölgelerindeki lezyona bağlı olarak gruplandırılmıştır. Daha sonraki yıllarda nöbetler organik bir temele bağlı olan nöbetler veya histerik nöbetler şeklini almıştır. Gowers'in sınıflaması grand mal, petit mal ve histerik nöbet şeklindedir. Jackson ise nöbetleri fonksiyon bozukluğu ile beraber anatomik, patolojik temele göre sınıflamanın uygun olacağını düşünerek, jeneralize ataklar (genuine-gerçek epilepsi) ve fokal ataklar (unilateral başlayan konvülzyon) olarak ayırmıştır. Bu tarihsel gelişime karşın 1969 yılındaki Uluslararası Epilepsiyle Savaş Ligi (ILAE) toplantısına kadar nöbetleri fokal ve jeneralize olarak ayırmak yaygın olarak kullanılmamıştır. 1981 yılında nöbetlerin, nöbet tipi ve iktal interiktal

EEG bulguları ile birlikte değerlendirilerek sınıflanmasına karar verilmiştir. Bu sınıflamanın diğer bir önemli noktası da parsiyel nöbetlerin bilincin etkilenip etkilenmemesine bağlı olarak ikiye ayrılması olmuştur. Epilepsilerde klinik seyir, prognoz, etyoloji ve dolayısıyla tedavi yaklaşımının çok farklı özellikler gösterebileceği dikkate alındığında, epilepsi yalnızca nöbet semiyolojisi ve EEG ile yapılan nöbet sınıflaması yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle son yıllarda çabalar epileptik sendromları sınıflama yönünde yoğunlaşmıştır (Baykan ve ark., 2004).

2.3. Parsiyel (Lokal, Fokal) Nöbetler

Bir serebral hemisferin lokal bir bölgesindeki nöronların deşarjları sonucu ortaya çıkan, klinik ve elektroensefalografik bulgusu anatomik lokalizasyonla ilgili olan nöbetlerdir. Nöbet sırasında bilinç değişikliği olup olmamasına göre ikiye ayrılır. Bilinç değişikliği olmazsa basit parsiyel nöbet, bilinç değişikliği olursa kompleks parsiyel nöbet olarak sınıflandırılır. Parsiyel bir nöbet yayılmadan sona erebilir, korteksin diğer bölgelerine yayılabilir veya deşarjlar yaygınlaşarak jeneralize tonik- klonik nöbete dönüşebilir. Parsiyel nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbete dönüşürse tam bilinç kaybı olur (Luders ve ark., 1998; Engel, 1998).

A. Basit parsiyel nöbetler: Motor, somato-sensoryel, özel duyular, otonom, psişik belirtiler vererek ortaya çıkan nöbetlerdir (Yeni, 2002).

Motor nöbetler: Motor belirtilerle ortaya çıkan parsiyel nöbetlerde, kortekste motor alanın etkilenen bölgesine bağlı olarak bir veya birden fazla vücut bölgesinde (kol, bacak, yüz) sıklıkla klonik tarzda motor belirtiler izlenebilir. Bu nöbetlerden sonra nöbetin izlendiği beden yarısında dakikalar veya saatler süren geçici felçler (Todd paralizisi) izlenebilir (Yeni, 2002).

Duyu ile ilgili nöbetler: Somato-sensoryel nöbetler korteksin duyu ile ilgili bölgelerinden (post santral girus) kaynaklanan nöbetlerdir ve karşı beden yarısında iğnelenme, karıncalanma şeklinde hissedilirler. Özel duyular ile ilgili nöbetlerden biri vizüel nöbetlerdir. Bu nöbetler vizüel korteks ile vizüel yardımcı korteks bölgelerinden kaynaklanabilir ve kaynaklandığı alana bağlı olarak basit ışık çakmalarından iyice

şekillenmiş halusinyasyonlara kadar değişik belirtiler verebilirler. İşitme ile ilgili nöbetler temporal lobda işitme ile ilgili assosiyasyon korteksinden kaynaklanır, görsel nöbetlerde olduğu gibi basit işitsel halusinyasyonlardan bir hayli entegre halusinyasyonlara kadar değişken olabilirler (bir müzik parçası gibi). Koku ile ilgili nöbetler infero-medial frontal ve mesial temporal bölgelerden çıkabilirler ve genellikle kötü, istenmeyen kokulardan oluşan halusinyasyonlar şeklinde tanımlanırlar. Sıklıkla temporal lobun unkus bölgesinden kaynaklandıkları için bu nöbetlere "uncinate" nöbetler de denmektedir. Tat duyumu ile ilgili halusinyasyonlar çok değişik olmakla birlikte genellikle bu nöbetler "metalik bir tat" olarak tarif edilirler. Bu nöbetlerde mesial temporal ve infero-mesial frontal bölgelerden kaynaklanırlar. Vertijinö nöbetler düşme hissi ya da uçuyormuş hissi olarak tarif edilirler ve superior temporal girusdan kaynağını alırlar (Yeni, 2002).

Otonom nöbetler: Kusma, renk solması, kızarma, terleme, piloereksiyon, pupillalarda dilatasyon, en kontinans gibi otonomik belirtiler basit parsiyel nöbetlerde izlenebilir. Bu belirtiler kortekste pek çok alandan kaynaklanabilirler; limbik korteks, singulat girus (Yeni, 2002).

Psişik belirtiler: Yüksek serebral fonksiyonların aksaması sıklıkla kompleks parsiyel nöbetlerde şuurun etkilenmesi ile birlikte görülür. Hasta daha önce hiç görmediği, yaşamadığı bir tecrübeyi daha önce yaşamış gibi (dejavu), ya da daha önce tanıdığı, bildiği bir yaşantıyı ilk defa (jamaisvu) yaşıyormuş gibi hisseder. Dismnestik nöbetler olarak da tanımlanan bu nöbetler sıklıkla temporal lob kaynaklıdır. Bu nöbetlerin dışında yine yüksek serebral fonksiyonlarla ilgili zamanın ve çevrenin algılanmasında bozukluk (mikropsi, makropsi), depersonalizasyon, rüya hal olarak tanımlanan nöbetler de görülebilir. Afektif semptomatolojili nöbetlerde ise yoğun korku yada öfke hissedilebilir. Bu nöbetlere sıklıkla otonom belirtilerde eşlik eder (Yeni, 2002).

B. Kompleks parsiyel nöbetler: Basit parsiyel nöbetler bölümünde bahsedilen tüm özellikleri aynı şekilde gösterirler. Ancak bu nöbetlerde şuur etkilenmiştir. Burada şuurun etkilenmesi ile kastedilen sadece şuurun uyanıklık hali değildir. Kimi zaman uyanıklık korunduğu halde hasta etraftan tümüyle kopmuş ve habersiz bir hale de

gelebilir. Basit parsiyel nöbetlere ek olarak kompleks parsiyel nöbetlerde otomatizmalar sıklıkla izlenir. Otomatizmalar az veya çok koordine ve amaçlıymış gibi görünen istemsiz hareketlerdir. Çoğu zaman istemliymiş izlenimi verdiklerinden gözlemciler tarafından sorulmadıkça bildirilmezler. Otomatizmalar basit ya da komplike olabilirler. Basit otomatizmalar yalanma, yutkunma, ağız şapırdatma şeklinde görülebilir. Komplike otomatizmalar ise yürüme, üstüyle başıyla oynama, nöbet öncesi hastanın yaptığı işe devam etmesi şeklinde ortaya çıkabilir. Otomatizmalar pek çok nöbet tipinde izlenebilir. Herhangi bir anatomik değerlendirme yapmaya yaramazlar (Yeni, 2002).

C. Sekonder jeneralize tonik-klonik olan parsiyel nöbetler: Bu nöbetler basit parsiyel yada kompleks parsiyel olarak başlayıp sekonder yayılımla jeneralize tonik-klonik hale gelebilirler (Yeni, 2002).

2.4. Jeneralize Nöbetler

Jeneralize nöbetler, ilk klinik ve elektrografik belirtilerin her iki hemisferin aynı anda tutulduğunu gösteren belirtilerle başlarlar. Nöbetler sırasında şuur etkilenebilir ve bu nöbetin ilk belirtisi olabilir. Motor belirtiler iki taraflı olur. Bu nöbetlerde klinik dışlaşmalarına göre alt gruplara ayrılırlar (Yeni, 2002).

- A. Absans nöbetleri
- B. Myoklonik nöbetler
- C. Klonik nöbetler
- D. Tonik nöbetler
- E. Tonik-klonik nöbetler
- F. Atonik nöbetler

A. Absans nöbetler (petit mal): Esas olarak çocukluk çağı nöbetleridir. Sıklıkla üç yaştan büyük çocuklarda görülür. Büyük çoğunluğunda nöbetler pubertede sona erer veya sıklığı azalır. Bazen de jeneralize tonik-klonik nöbetlere (grand mal) dönüşebilir. Çok kısa süreli nöbetlerdir. Süre birkaç saniye ile bir dakika arasında değişir. En sık 5-20 saniye sürelidir. Kısa süreli olmasına karşın, bir gün içinde çok sayıda tekrarlayabilir (bazen 40-50 kez). Başlangıç anidir. Yapılmakta olan aktivite aniden durur, hasta boş

bakışlı hareketsiz hale gelir (dona kalma). Gözler yukarı doğru kayabilir. Bu sırada sorulara cevap vermez. Uzun süren nöbetlerde tam bir ilişki kaybı olmaksızın, sadece konfüzyona giren hasta, az çok otomatik bir davranışı sürdürebilir. Bu tür basit absanslar sırasında postural tonus korunduğu için düşme olmaz (Williams, 1953). Yukarıda özetlenen basit absanslar dışında başka klinik belirtilerin eşlik ettiği kompleks absans nöbetleri de vardır. Klonik komponentli kompleks absanslar sırasında, göz kapaklarında, ağız köşesinde veya diğer kaslarda miyoklonik jerkler vardır.

Otomatizma ile giden kompleks absanslarda yutkunma, yalanma veya giysilerle oynama gibi otomatik el hareketleri görülebilir. Tonik ve atonik belirtili kompleks absanslar daha enderdir. Absans nöbetlerine de otonomik belirtiler eşlik edebilir. Çocukluk çağı absansı 4-8 yaş arasında görülür. Nöbetler gün içinde çok sayıda tekrarlayabilir. Birlikte jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetler görülebilir. 10 -12 yaş dolayında görülen juvenil absansta JTK nöbetler daha sık görülür (Williams, 1953).

Basit absanslarda EEG'de 3 Hz bilateral senkron ve simetrik diken-dalga kompleksi (SW deşarjı) görülmesi tipiktir (Williams, 1953). Kompleks absanslarda ise irregüler diken dalga deşarjları, multiple diken dalga deşarjları (PSW) görülür. Absanslarda deşarjlar hiperventilasyona çok duyarlıdır. Bir kısmında foto sensitivite de görülür (Benbadis, 2001).

B. Myoklonik nöbetler: Myokloni; kas gruplarının istem dışı, ani ve hızlı kasılmalarıdır. Sadece yüzde, gövdede bir veya birkaç ekstremitede veya jeneralize olabilirler. Aslında normal kişilerde de ani ses veya ışık uyararı ile ortaya çıkan sıçrama veya irkilmeler bir tür miyoklonik kasılmadır. Ayrıca yine normal kişilerde uykuya dalarken ortaya çıkabilen sıçramalar absans ve tonik-klonik nöbetlerle birlikte olabilir. Miyoklonus epilepsi dışında birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Miyoklonik epilepsi nöbetleri ise ekstremitelerde özellikle üst ekstremitede hakim ani, çok kısa süreli, fleksiyon veya ekstansiyon şeklinde kasılmalarla karakterizedir. Kasılmalar tek veya tekrarlayıcı olabilir. Senkron veya asenkron olabilirler. Uykuya dalarken ve uyanırken daha siktir (Benbadis, 2001).

Miyoklonik epilepsiler arasında en sık görüleni 6p-15q kromozomlarına bağlı (Gardiner, 2000) genetik geçişli olan juvenil miyoklonik epilepsidir (JME). Birinci derece akrabalarda yaklaşık % 5,5 oranında aynı epilepsi görülmektedir (Wirrell ve ark., 1996). Üst ekstremitelerde hakim, sıçrama, irkilme şeklindeki kasılmalar, alt ekstremiteleri de tutarsa, ani kısa süreli düşmeler görülür. Uykusuz geçen bir gecenin sabahında miyoklonik kasılmaların (jerk) artması oldukça tipiktir. Hastaların yarısından çoğunda jeneralize tonik-klonik nöbetler (JTK) eşlik eder. Bazan JTK nöbetler miyoklonik jerklerden yıllar sonra ortaya çıkar. EEG’de zemin aktivitesinin normal olması, kısa süreli jeneralize dikenler ile multiple diken-dalga komplekslerinin ortaya çıkması oldukça tipiktir. Fotik uyarı ile deşarjların aktive olması (fotosensitivite) de sık görüldüğünden parlak ışıklı uyarlardan kaçınmaları konusunda hastalar uyarılmalıdır (Benbadis, 2001).

C. Klonik nöbetler: Jeneralize klonik kasılmalar, tonik fazın olmadığı jeneralize epilepsilerde görülebilir. Tekrarlayıcı klonik jerklerle karakterizedir. Bazan vücudun bir yarısında bir veya iki ekstremitede de, fokal kalabilir. Ardı sıra fokal sıçramalar şeklinde olabilir. Klonik nöbetler çocuklarda, özellikle süt çocuklarında daha sık görülür (Benbadis, 2001).

D. Tonik nöbetler: Klonik faz olmadan, hastanın saniyeler süren opistotonus posturu almasıdır. Bu sırada genellikle gözler yukarı kayar ve siyanoz görülebilir. Özellikle çocukluk çağındaki epilepsilerde ve uykuda ortaya çıkar. Tutulan kaslara göre sınıflandırılırlar (tonik aksiyel, aksorizomelik vs.). EEG’de düşük amplitudlu hızlı aktivite veya 10 Hz’lik ritmik aktivite (rek ruiting ritm) görülür. Unilateral tonik nöbetler daha ender olup, nöronal hipereksitabilite durumlarında (hipokalsemi vs) ve değişik merkezi sinir sistemi hastalıklarında görülür (Benbadis, 2001).

E. Tonik-klonik nöbetler: En sık karşılaşılan jeneralize nöbetlerdir ve sıklıkla "grand mal" nöbet olarak tanımlanırlar. Bu nöbetler öncesinde aura olmaz. Ani tonik bir kas kontraksiyonu ile başlayan nöbetler sırasında solunum kaslarının da kasılmasıyla birlikte başlangıçta epileptik bir çığlık duyulabilir. Tonik fazda hasta yere düşer ve kendisini yaralayabilir. Bu fazda hasta kaskatı kesilmiştir, solunum durmuştur ve buna bağlı olarak siyanoz gelişir. Dil ısırılabilir. Tonik dönemi takiben klonik faz gelişir.

Klonik dönemde ekstremitelerde ritmik istemsiz atmalar izlenir ve kloniler arasında solunum hareketleri başlar. Ancak henüz yeterli bir solunum başlamadığı için siyanoz devam etmektedir. Klonik fazda ağızdan salya gelebilir ve bu fazın sonunda sfinkter kusuru gelişebilir. Nöbetin sonunda hasta derin bir nefes alır ve tüm vücudu gevşek olarak derin bir koma hali ile yatar. 15-30 dakika arasında süren bu postiktal dönemden sonra şuur yavaşça açılırken, hasta kendisini yorgun ve halsiz hisseder, sıklıkla yaygın kas ağrılarında ve baş ağrısından şikayet eder. Yukarıda tanımlanan jeneralize tonik-klonik nöbet semiyolojik olarak parsiyel başlangıçlı JTK nöbetlerden farksızdır. Ancak aura özellikleri, postiktal otomatizmaların varlığı ve diğer anamnez ve EEG bulguları ile bu iki tip nöbeti ayırt etmek mümkün olur (Yeni, 2002).

F. Atonik nöbetler: Çenenin ve/veya ekstremitelerin kas tonusunun ani kaybıyla şekillenen ve buna bağlı olarak ani yere düşmelere neden olan nöbetlerdir. Bu nöbetler çok kısa sürelidir. Nöbet sırasında şuur etkilenmez, etkilendiği takdirde ise bu durum çok kısa süreli olur. Baş ve yüz travmalarına en çok sebep olan nöbetlerdir (Yeni, 2002).

2.5. Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflandırılması

2.5.1. Lokalizasyona bağlı (parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

A. İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç) epilepsiler ve sendromlar

- a. Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
- b. Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
- c. Primer okuma epilepsisi

B. Semptomatik epilepsiler ve sendromlar

- a. Temporal lob epilepsisi
- b. Frontal lob epilepsisi
- c. Pariyetal lob epilepsisi
- d. Oksipital lob epilepsisi

- e. Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası
- f. Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

C. Kriptojenik epilepsiler ve sendromlar

2.5.2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

A. İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç - yaş sırasına göre) epilepsiler

- a. Selim ailesel yenidoğan konvülzyonları
- b. Selim yenidoğan konvülzyonları
- c. Süt çocuğunun selim myoklonik epilepsisi
- ç. Çocukluk çağı absans epilepsisi
- d. Jüvenil absans epilepsisi
- e. Jüvenil myoklonik epilepsisi
- f. Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi
- g. Diğer jeneralize idyopatik epilepsiler
- h. Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

B. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre) epilepsiler

- a. West sendromu (infantil spazmlar, Blintz-Nick-Salaam Kraempfe)
- b. Lennox-Gastaut sendromu
- c. Myoklonik astatik nöbetli epilepsisi
- d. Myoklonik absanslı epilepsi

C. Semptomatik epilepsiler

D. Nonspesifik etyolojisi olan epilepsiler

- a. Erken myoklonik ensefalopati
- b. Supression-burst'lu erken infantil epileptik ensefalopati
- c. Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

E. Spesifik sendromlar

2.5.3. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler

A. Jeneralize ve fokal konvülzyonlu epilepsiler

- a. Yenidoğan konvülzyonları
- b. Süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi
- c. Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken dalgalı epilepsi
- d. Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
- e. Diğer bilinmeyen epilepsiler

B. Net jeneralize veya fokal konvülzyon özelliği olmayanlar

2.5.4. Özel sendromlar

- a. Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle)
- b. Febril konvülzyonlar
- c. İzole nöbet veya izole status epileptikus
- d. Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

2.6. Epilepsi Risk Faktörleri

2.6.1. Kafa travmaları

Sivil toplumda kapalı kafa travmalarına bağlı epilepsi, yaklaşık % 3-7 oranında bildirilmiştir. Bilinç kaybı, amnezi veya kafa kırığı olduğunda bu oran 3 ila 6 kez artmaktadır. Beş yıllık risk yaklaşık % 5'tir. Yarım saatten az süren amnezi ve bilinç kaybı durumlarında belirgin bir risk artımı yoktur. Çökme kırığı olmadan 30 dakika ile 24 saate kadar bilinç kaybı olanlarda risk % 2'dir. Bir günden fazla bilinç kaybı süren ve/veya intrakranial kitle etkisi olanlarda risk yaklaşık %12'dir. Kunt kafa travmalarını takiben 10 yıl içinde, delici kafa travmalarında ise hayat boyu epilepsi riski vardır. Travmanın ciddiyetine ilaveten travmanın ilk haftası içinde nöbet olması, subdural

hematom ve enfeksiyon gibi komplikasyonların olması, prognozu etkileyecektir. Ciddi travması ve ilk günlerde nöbeti olanlarda postravmatik epilepsi riski en yüksek olup % 36'dır. Ciddi travması olan, fakat erken dönemde nöbeti olmayanlarda risk % 10'dur. Ciddi travması olanların hayatta kalma oranları oldukça düşüktür. Bu nedenle tüm epileptiklerin içinde travmaya bağlı epilepsi oranı % 4'tür (Annegers, 1994).

2.6.2. Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları

Klinik serilerde epilepsi olgularının % 1'inin SSS enfeksiyonlarına bağlı olduğu görülmektedir. SSS enfeksiyonları en sık çocuklarda ve yaşlılarda görülür. SSS'i enfeksiyonu epilepsi riskini arttırmaktadır. Bu artış yaştan ziyade enfeksiyonun türü ve erken dönemde nöbetin olup olmadığına bağlıdır. Aseptik menenjit sonucu epilepsi riskinin artması belirgin değildir. Bakteriyel menenjiti takiben 2 yıl içinde epilepsi riski 5 kat artar. Bakteriyel menenjit sonucu epilepsi gelişme riski 5 yıl ile sınırlıdır. Viral menenjitlerde bu süre 15 yıldır (Annegers, 1994).

Ensefalitli hastalarda epilepsi gelişme riski; hastalık esnasında nöbeti olanlarda 5 yıla kadar % 10, yirmi yıla kadar % 22'dir. Hastalık esnasında nöbeti olmayanlarda, 20 yıl içinde epilepsi gelişme şansı % 10'dur. Bu risk erken dönemde nöbeti olan bakteriyel menenjit için % 13, nöbeti olmayanlarda ise % 2'dir (Annegers, 1994).

2.6.3. Gelişme geriliği, mental retardasyon ve serebral palsi

Doğumsal nörolojik bozukluklar, mental retardasyon ve serebral palsi (CP) ile epilepsi beraberliği iyi bilinmektedir. Canlı doğumların % 0,3 – 6'sında CP görülür. Bunların 1/3'ünde de epilepsi gözlenir (Annegers, 1994).

2.6.4. Febril konvulziyon

Febril konvulziyon, epilepsi gelişimi için bir risk teşkil etmektedir. Febril konvulziyon geçiren hastalarda 25 yaşına kadar epilepsi gelişme riski % 6 olup, bu normal toplumun 3 katı kadardır (Annegers, 1994).

2.6.5. Ailesel ve genetik faktörler

Eskiden beri ailesel bir hastalık olarak düşünülen epilepside genetik faktörlerin etkinliği net değildir. Bazı mendelien geçişli olgular bildirilmiştir (Annegers, 1994). Epilepsinin genetik geçişi tek bir gen ile açıklanamamaktadır. Sadece juvenil myoklonik epilepside kromozom 6 bozukluğu bunun dışındadır. Epilepsinin ailesel olduğunu gösteren kuvvetli ipuçları mevcuttur. Çalışmalar epileptik kişilerin ailelerinde, normallere göre epilepsi insidansının 2.5 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (Annegers, 1994). Bununla beraber kafa travması, ensefalit ve beyin tümörü gibi sebeplerden dolayı oluşan semptomatik epilepsilerde ailesel bir yükünlüğün görülmemesi doğaldır. Çalışmalar annesi epileptik olanların, babası epileptik olanlara göre daha yüksek risk taşıdıklarını göstermektedir. Sonuç olarak bazı epileptik sendromlarda belirli bir genetik geçiş varken, diğerlerinde genetik geçişin etkisi çok az veya yoktur (Annegers, 1994).

2.7. Antiepileptik Tedavi

Spesifik bir etyolojik yaklaşımın olmaması ve patofizyolojik mekanizmaların tam anlaşılması nedeniyle, epilepside ilaç tedavisine yaklaşım, epilepsiye yol açan nedenin ortadan kaldırılmasından çok, kronik antiepileptik ilaç kullanımı ile semptomların kontrolü ve nöbetlerin baskılanması şeklinde olmaktadır. Antiepileptik ilaçlar, epileptojenezis boyunca beyin dokusunda gelişmiş olan kronik hipereksitabilite üzerine etkilidir. Yine hipereksitabiliteyi azaltmakla birlikte, patolojik hücreler üzerinde inhibisyonu arttırmak suretiyle epileptik nöbetin ortaya çıkmasını önler. Bu nedenle antikonvulziv tedavi sadece semptomatik etkili olup, hastalığın kendisini tedavi etmez (Wolfgang, 1998). Epilepsi tedavisinde, son on yıl içinde yeni antiepileptiklerin girmesi ayrıca eski ilaçların formülasyonundaki değişiklikler ile birlikte dramatik bir ilerleme olmuştur. Bununla birlikte pek çok hastada yan etki gelişmiş ve tolere edilebilen antiepileptik dozlarında da zayıf nöbet kontrolü sağlanmıştır (Schmidt, 2002).

Epilepsi tedavisinde ilk basamak, tanının doğru konması ve ilaçla tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesidir. Tedavi gereken epilepsi hastalarında, günde en düşük doz ile birlikte, yan etki görülmeden nöbet kontrolü sağlayabilmektir. Yeni tanı konmuş

epilepsi hastalarına antiepileptik tedavi başlanırken, monoterapi ile başlamak gerekir. Monoterapi ile yaklaşık %60- 70 oranında epilepsi hastalarında başarılı bir nöbet kontrolü sağlanabilir. Bununla birlikte epilepsi hastalarının 1/3'ünde bu tedavi yaklaşımı nöbet kontrolünde yetersiz kalabilir ve politerapi gereksinimi olabilir (Baykan ve ark., 2004; Sander, 2004).

Başarılı bir epilepsi tedavisi için epilepsinin ve epileptik nöbetin doğru olarak teşhis edilmesi ve verilecek antiepileptiklerin bu yönde seçilmesi, temelde büyük önem taşımaktadır (Yamatogi, 2004). Ferhad ve ark. (2002) antiepileptiklerle kronik tedavi sonucu hastalarda hipokalsemi, hipofosfatemi ve serum alkalin fosfataz düzeyinin arttığını bildirmişlerdir. Bütün canlı organizmalar için esansiyel olduğu saptanmış mikroelementler demir, iyot, bakır, manganez, çinko, kobalt, molibden, selenyum, krom, kalay, vanadyum, flor, silikon, nikel, arsenik ve kadmiyumdur (Saner, 2002).

2.8. Mineraller

Yeryüzünde hayatın başlangıcından beri var olan minerallerden bazıları canlılar geliştikçe insan vücuduna da girmişlerdir. İşte bu mineraller dokularda çok düşük miktarlarda bulunmakla birlikte yaşam için vazgeçilmez fonksiyonlarda önemli roller alırlar. Günlük gereksinimleri çok düşük (1 mg'dan az) olduğu ve her birinin vücuttaki miktarı vücut ağırlığının % 0,01'inden daha azını oluşturduğu için bu minerallerle eser elementler adı verilmiştir (Reinhold, 1995).

Yeryüzünde doğal olarak bulunan 98 elementin 27'si yaşam için vazgeçilmezdir. Eser elementleri başlıca üç gruba ayırabiliriz.

- a. Esansiyel olanlar
- b. Esansiyel olmayanlar
- c. Esansiyel olup olmadıkları kesin olarak belli olmayanlar

Bir elementin esansiyel olabilmesi için bazı kriterlere kesin olarak uyması gerekmektedir. Bu kriterleri şöyle sıralayabiliriz.

1. Element, tüm organizmaların tüm sağlıklı dokularında bulunmalıdır
2. Konsantrasyonları değişik canlı türlerinde oldukça sabit olmalıdır
3. Eksikliğinde değişik türlerde benzer yapısal ve fizyolojik bozukluklar ortaya çıkmaktadır
4. Eksikliğin giderilmesi durumunda var olan strüktürel ve fizyolojik bozukluklar önlenmeli veya düzeltilebilmelidir

İnsan vücudunda bulunan elementlerden 16 tanesi bu kriterlere uymaktadır. Günlük gereksinimi 1 mg'ın üstünde olanlara makroelement, altında olanlara ise mikroelement veya eser element denir. Bütün canlı organizmalar için esansiyel olduğu saptanmış mikroelementler; krom, manganez, demir, kobalt, bakır, çinko, selenyum, molibden, flor, iyot, vanadyum, nikel, arsenik, silikon, kalay ve kadmiyumdur (Reinhold, 1995).

Eser elementlerin biyokimyasal fonksiyonları, yapılarında metal içeren metalloenzimlerin veya enzim aktivatörlerinin belirlenmesiyle mümkündür. Eser elementler, humoral ve selüler mekanizmalar da immunoregülasyon, sinir iletimi, kas kasılması, membran potansiyeli regülasyonu ve mitokondrial aktivitenin sağlanması gibi fonksiyonlarda rol oynarlar (Kızıler, 1998; Laleli, 1993; Bağdatlıoğlu, 1998).

Elementlerin başlıca üç fonksiyonu vardır.

1. Kemiklerin ve dişlerin yapı taşı durumundadırlar (Ca, P, Mg gibi).
2. Beden sıvılarının ve hücrelerin kompozisyonu kontrole yardımcı olan çözünür (solüble) tuzlar oluştururlar. Hücrelerin dışındaki sıvılarda (kan gibi) Na ve Cl, hücrelerin içerisinde ise K, Mg ve F bu ikinci grup fonksiyona dahildir.
3. Birçok enzimde esas maddelerdir veya bazı proteinlerin (hemoglobin gibi) fonksiyonlarında yada enerji kullanılmasında yer alırlar. Fe, P ve öteki elementlerin çoğu bu gruptadırlar (Üsdal ve ark., 1991).

Çinko (Zn)

İnsanlarda metabolik faaliyetler için gerekli olan iz elementlerin başında Zn gelmektedir (Üsdal,1991; Barness,1996). Canlılarda Zn'nin önemi ilk kez 1869 yılında

Raulin tarafından ileri sürülmüş bu elementin *Aspergillus niger* adlı bir mantarın büyümesinde gerekli olduğu belirtilmiştir (Kızıler,1998). Zn, normal büyüme ve gelişme için gerekli olup, hücresel büyüme, bölünme ve farklılaşma için mutlaka olması gereken bir elementtir (Ece, 1998; Barker, 1999).

Zn yetmezliği durumunda; büyüme yavaşlamakta, immunité baskılanmakta, hücre, metabolik fonksiyonlarını yerine getirememektedir (Barker,1999; Perrone, 1999; Günay, 1990). Zn; hücresel metabolizmanın protein sentezi, DNA ve RNA metabolizması, karbonhidrat ve lipid metabolizması gibi hemen hemen hücrenin bütün metabolik faaliyetlerinde anahtar role sahiptir (Hambidge ve ark., 1993; Aytékin, 1993; Arcasoy, 1996).

Zn, yaşayan bütün organizmalar için gereklidir. Katalitik, regülatör veya doğrudan doğruya nükleik asit ve diğér gen düzenleyici proteinlerinde yapısal element olarak rol alır (Buford ve ark., 1987; Alpers, 1995; Arcasoy, 1998). Zn'nin, transkripsiyon faktörlerindeki yapısal rolü ilk defa 1983'de "protein transcription factor III A (PTF III A)" da gösterilmiştir (Alpers ve ark., 1995; Günay,1990). Uyarıcı ve inhibe edici birçok enzimin yapısal bileşeni ve kofaktörüdür (Üsdal,1991; Alpers ve ark., 1995; Seymen ve ark., 1999).

Zn, insan organizmasındaki birçok enzimin işleyişinde görev almaktadır. Süperoksit dismutaz (SOD) enziminin yapısında Cu oranında Zn da bulunmaktadır. Plazmada serbest halde bulunan Zn, hücrelerde membran stabilizatörü olarak fonksiyon görmektedir (Hambidge, 1997).

Glutamat'tan Gamma Amino Butirik Asit (GABA) oluşumunda rol alan glutamik asit dehidrogenaz, Zn kullanan bir metalloenzimdir (Seymen ve ark., 1999). Sinaptik vezikül butonlar ve hipokampal fonksiyonlar mossy fiberlerindeki Zn'ye bağımlıdır (Seymen ve ark., 1999). Bazı araştırmalarda şizofreniklerin hipokampal Zn miktarındaki azalma gösterilmiştir. Zn eksikliği ve dopamin fazlalığı şizofrenide sık rastlanan biyolojik bir olaydır (Seymen ve ark., 1999). Nöron motivasyonu ve proliferasyonunda rol oynayan subselluler DNA ve RNA polimeraz enzimi de Zn metalloenzimleridir (Onağ, 1998; Seymen ve ark., 1999).

Nöropsikiyatrik özellikler Zn eksikliği halinde iyice belirginleşirler. Henüz mekanizması tam açıklanmamakla birlikte Zn'nin sinir büyüme faktöründe yapısal ve düzenleyici rolü olduğuna inanılmaktadır (Prasad, 1995).Yapılan bir çalışmada, yetişkin insanlar histidinle beslenerek çinko yetersizlikleri artırılmış ve bu da zincürü'ye sebep olmuştur. Buna bağlı olarak serebellar fonksiyon bozuklukları ve mental değişiklikler gelişmiş ve bu sapmalar çinkonun tekrar alımıyla kaybolmuştur (Henkin, 1975).

Bakır (Cu)

Cu; birçok oksidatif enzimin vital komponentidir. Hem eritropoezde, hem de yapısına katıldığı birçok enzimler yoluyla hayati önem taşır (Barnessve ark., 1996; Günay, 1990; Peter ve ark., 1993). Bu elementin omurgalılarda ilk tesbit edilen fonksiyonu anemiyi önlemesidir. Daha sonraları, hem sentezi için gerekli olduğu ve sitokrom oksidaz yapısında bulunduğu tesbit edilerek, önemi daha iyi anlaşılmıştır. Hemoglobin sentezinin değişik evrelerinde bakır kullanılmaktadır. Serbest Cu organizmada hücre membranları üzerine prooksidan bir ajan olarak rol oynamaktadır. Yapılan daha ileri çalışmalar birçok enzimin yapısına girdiğini göstermiştir. Büyüme ve üremede rol alan birçok enzim de katalizör olarak Cu iyonuna gerek vardır (Üsdal ve ark., 1991; Nişli ve ark., 1999, Hambidge, 1997).

Memelilerde bulunan Cu'lu enzimlerin en çok bilinenleri: Serbest radikallere karşı vücut savunmasında anahtar rol oynayan sitozolik ve mitokondirial sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz, seruloplazmin, tirozinaz, ürikaz, dopamin-beta-hidroksilaz, elastin ve kollojenin bağlanmasında gerekli olan lizil oksidaz, spermin oksidaz, benzilamin oksidaz, diamin oksidaz (histaminaz), triptofan 2,3-dioksijenaz, elektron transportunda rol oynayan sitokrom-c oksidaz, kemik iliğinde ferrik demirin kırmızı hücre prekürsörlerine taşınmasında, ferröz depo demirine oksidasyonu ve trans ferrine bağlanması için gerekir (Kaplan,1987 ; Alpers ve ark., 1995; Dall man, 1987; Peter ve ark, 1993).

Son yıllardaki çalışmalar, kan pıhtılaşmasında da Cu'nun rol oynadığı faktör V'in kuproprotein olduğunu göstermiştir. Cu hem koagülasyonda hem de fibrinoliziste rol oynamaktadır (Perrone, 1999; Dallman, 1987).

İnsanda Cu'nun % 10'nu dolaşımda (plazma ve eritrositlerde), % 90'ı dokulardadır. En yüksek konsantrasyonda bulunduğu dokular karaciğer, balık, istiridye, yer fıstığı, beyin, böbrek, dalak ve kalptir (Üsdal ve ark., 1991; Alpers ve ark., 1995; Nişli ve ark., 1999). Daha az konsantrasyonda kemik, kas ve saçın yapısında yer alır. Fakat kitleleri dolayısıyla, vücut bakırının % 50'si kas ve kemiklerde bulunur. Salgı bezleri (prostat, hipofiz, tiroid ve timus), düşük bakır içeren dokulara örnektir. Karaciğer, et, kabuklu deniz ürünleri, fındık, ceviz ve sebzelerde oldukça bol bulunur (Kaplan ve ark., 1987; Sylura, 1993).

Diğer metal iyonları özellikle Cd, Mo, Ag ve Zn iyonları, Cu'nun bağlandığı sülfidril grupları için yarışır. Bu durum Zn ve Cd'un Cu absorpsiyonunu antagonize etmesini açıklamaktadır. Sülfidril anyonları da, Cu ile sülfid bağları kurarak emilimini engeller. Bu nedenle, Wilson hastalığında diyetle alınan Cu'nun emilmesini önlemede, tedavi amacıyla kullanılır (Üsdal ve ark., 1991; Sylura, 1993).

Cu; birçok protein ve enzimin temel bileşimidir. Elektrolitlerin gelişmesinde pigment üretimin de önemli rol oynar. Kollajen ve elastin üretiminde sağlıklı kemik yapısı ve sinir sisteminin etkinliği için gereklidir (Trunbo ve ark., 2001).

Eser elementlerin biyokimyasal fonksiyonları, yapılarında metal içeren metallo-enzimlerin veya enzim aktivatörlerinin belirlenmesiyle mümkündür. Eser elementler, humoral ve selüler mekanizmalarda immunoregülasyon, sinir iletimi, kas kasılması, membran potansiyeli regülasyonu ve mitokondrial aktivitenin sağlanması gibi fonksiyonlarda rol oynarlar (Bağdathoğlu, 1998; Kızıler, 1998; Laleli, 1993).

Magnezyum (Mg)

Mg, vücudumuzdaki her hücrenin ihtiyacı olan bir mineraldir. Mg depolarının yarısı doku ve organlardaki hücrelerin içinde, diğer yarısı kemikte Ca ve P ile kombine ve sadece % 1'i kanda serbest halde bulunmaktadır. Kandaki Mg düzeyini sabit tutmak, fonksiyonların sürdürülmesi için önemlidir. Vücutta Mg, Ca ile belirli bir dengede bulunmalıdır. Mg ve Ca arasındaki denge korunmazsa, Ca fazlalığı vücut için toksik hale gelir ve kalp rahatsızlığına, artritlere, osteoporoz, damar sertleşmesine, dokuların

ve organların kalsifikasyonuna neden olur (Rude ve ark., 1998; Heaney ve ark., 2001). Mg, birçok biyokimyasal reaksiyonda kofaktör olarak yer almakta, normal kas ve sinir fonksiyonunun sürdürülmesine, kalp ritminin korunmasına ve kemik sağlamlığının devamına yardımcı olmaktadır. Ayrıca protein sentezi ve enerji metabolizmasının da da rol alır (Heaney ve ark., 2001).

Mg; adenzin trifosfat ihtiva eden üçbinden fazla enzimin, özellikle de fosfat transferi yapan enzimlerin kofaktörü olarak görev alır (McLean, 1994). Mg bağımlı enzim sistemlerinden bir tanesi, hücre membranları arasındaki elektriksel gradienti düzenleyen membran pompasıdır. Bu nedenle Mg, elektriksel olarak uyarılabilen dokuların aktivitesinde önemli rol oynar (Elin, 1988; Marino, 1995). Ayrıca, Mg kardiyak kontraktile ve periferik vasküler tonusun devamlılığının sağlanmasında önemli rolü olan düz kas hücrelerindeki kalsiyum hareketini de regüle eder (Whiteve ark., 1989). Sinirsel uyarıların transmisyonunda önemli rol oynayan tiamin pirofosfat kofaktör aktivitesi için Mg gereklidir ve bu da makro moleküler yapıyı stabilize eder (Reinhart, 1988). Serum Mg'nin % 70'i ultrafiltrasyona uygundur; kalan kısmı proteine bağlıdır. Ca gibi proteine bağlanan Mg da pH'ya bağımlıdır (Kroll ve ark., 1985).

Mg, hormonların (insülin, tiroid hormonları, östrojen, testosteron, DHEA), nörotransmitterlerin (dopamin, katekolamin, serotonin, GABA), mineral ve elektrolitlerin iletilmesinde rol oynar (Alvarez ve ark., 1987).

Mangan (Mn)

Mn; fetus, yenidoğan ve erişkinde kan-beyin engelini geçer (Aschner, 1990). Aslında beyinde küçük bir miktar vardır. Bununla birlikte beyin manganezin eksikliğinden de fazlalığından da etkilenir. Mn eksikliği sonucu ortaya çıkan konvulziyonların azalmış Mn-süperoksit dismutaz ve glutatyon sentetaz aktivitelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Critchfield, 1993). Fazlalığında ise Parkinson benzeri bulgular (manganizm) görülmektedir (Aschner, 2000; Prohaska, 1987).

Total parenteral beslenme ile yüksek doz Mn alan çocuklarda tremor ve konvulziyon ile giden nörotoksisite saptanmıştır (Komaki ve ark., 1999). Batı Pasifik

adalarında bazı toplumlarda Ca ve Fe'den fakir ve Mn'den zengin diyet tüketen toplumlarda çoğu çocukluk yaş grubunda başlayan endemik motor nöron bozukluklar saptanmıştır (Cawte ve ark., 1989). Erişkinlerde iş yerindeki inhalasyon ile etkilenim sonucu tremor, reaksiyon hızında azalma, hafıza, zeka ve mizaç değişiklikleri ile giden bulgular ortaya çıkmıştır (Mergler ve ark., 1997). Mn hayvanlarda biriken bir nörotoksik ajandır. Bu etkilerinin de bazal ganglia ve özellikle globus pallidus'daki birikime bağlı olduğu düşünülmektedir. Fakat güvenli bir eşik değeri saptanmamıştır (Aschner, 2000).

Kalsiyum (Ca)

Ca, insan vücudu için en önemli minerallerden biridir. Normal kan Ca düzeyi insan için % 10 mg'dır. Bunun 5.5 mg'ı serbest Ca iyonu, 4 mg'ı taşıyıcı proteinlere bağlı, 0.5 mg'ı fosfat ve sitratlarla kombine haldedir. Ca kemik ve dişlerin yapısının temel maddesidir. Vücut ağırlığının %1 .5 – 2 kadarını teşkil eder. Bunun da % 98'i kemiklerde, % 1'i dişlerde, geri kalan % 1'i tüm doku ve sıvılarda bulunur (Shils, 1999).

Ca, kas kasılması ve kalbin çalışması için gereklidir. Sinirlerdeki nörotransmitter için yararlıdır. Bu etkisini asetil kolin, noradrenalin ve serotonin gibi iletkenlerin salınması üzerinden gösterir. Birçok hormonun işleyişine etkisi vardır. Ca preeklampsia ve hipertansiyona karşı koruyucu özelliğine sahiptir (Repke, 1991; Grischke, 2004).

Oksidasyon metabolizmaları için aktivatör görevi yapar. Hücre fonksiyonunda ve hücre bölünmesinde etkilidir. Protrombinden trombin oluşumu sırasında trombin aktivatörü Ca ile etkileşerek kanın pıhtılaşmasında görev alır. Ca eksikliğinde dişlerde yapısal bozulmalar, diş eti sorunları ve diş kayıpları oluşur. Kemiklerde çok çeşitli sorunlar ortaya çıkar. Çocukluk çağında raşitizm, erişkinlerde osteomalasi, yaşlılarda osteoporoz gibi bozukluklar meydana gelir. Çocuklarda hırçınlık, ağlama, istahsızlık, duyu kusurları, kas segirmeleri, huzursuzluk, uyku bozukluğu ve dalgınlık yapabilir (Shils, 1999). Saç ve tırnaklarda kırılmalar meydana gelir. Eksiklik artarsa bacaklarda kramplar, kalpte çarpıntı, uyusukluk, kulak çınlamaları ve tetani durumu ortaya çıkar (Lemancewicz, 2000).

Demir (Fe)

Fe; elektron transferi, oksijen taşınması ve aktivasyonu azot sabitleştirilmesi ve DNA sentezi gibi birçok önemli biyolojik işlem için gereklidir. Fe'den yoksun bir diyetin Fe'ye bağlı birçok enzimatik işlemin inhibisyonuna yol açacağı açıktır. Öte yandan Fe ile yüklü bir vücut da Fe gibi bir vücut anlamına gelmemektedir. Fazla miktardaki kompleksleşmemiş Fe fizyolojik pH'da çözünmeyen hidroksitlerini ve oksijenle tepkimeye girerek oldukça zararlı olduğu bilinen serbest radikalleri meydana getirir. Yetişkin bir insandaki hem Fe eksikliği hem de Fe fazlalığı kolaylıkla oluşabilir. Dünya nüfusunun yaklaşık yüzde 30'unun anemi olduğu bilinmektedir. Fe eksikliği anemisi diyetle alınan Fe'nin yetersiz olması durumunda ya da kronik bir hastalık sonucu ortaya çıkabilir. Tedavisi için Fe'ce zengin bir diyet ya da daha ileri durumlarda kan nakilleri önerilebilir. Sistemik otoimmün hastalıklar sonucu oluşan anemilerde de immün sistemi baskılayıcı ilaçlar semptomların giderilmesinde faydalı olabilir. Öte yandan, fazla Fe istilacı mikrobiyal ya da neoplastik hücreler için besin teşkil ettiğinden, enfeksiyon ya da neoplasia'ya yol açması yanında, savunma sistemini zayıflatması sonucu başka etkiler de yaratabilir. Örneğin *invitro* çalışmalarda 125 μM 'dan fazla Fe'nin monositlerin fagositik kapasitesini ve makrofajların antitümör etkisini inhibe ettiği bulunmuştur. Bu kadar büyük miktarlarda Fe, eritrosit, hemoglobin ya da hemoglobin yıkım ürünlerini içeren patolojik lezyonlarla oluşabilir. Hemokromatik hasta monositlerinin fagoisitik kabilyati kontrol grubundan % 50 daha az etkilidir. Flebotomi ile 3,5 g Fe uzaklaştırıldığında normal fonksiyonunu yeniden kazanır. Ayrıca yüzde 70'in üzerinde doygunluğa sahip transferin, daha düşük doygunluğa sahip olana göre DNA sentezinin başlatılması için lenfositlere metal sağlamada daha az etkilidir. 10-100 μM arasında Fe konsantrasyonu B ve T lenfositlerin kandan lenf düğümüne ve dalağa normal göçünü baskılayabilir. Fe fazlalığı; kemik iliği hücre farklılaşması ve immünolojik yeteneği düzenleyen Fe bağlayıcı proteinler laktoferrin ve ferritinin bu yaşamsal fonksiyonları üzerinde zararlı etkilere sahip olabilir. Hücre içi fazla Fe'nin, metal ligandları için kodlama yapan genlerin sürekli baskılanması ya da repressor ve polimerazların bağlanmalarını modifiye etmek üzere yinelenen DNA zincirlerinde konformasyonel değişimine yol açarak neoplazi'ye yol açtığı belirlenmiştir. Fizyolojik Fe seviyeleri karsinojenik ya da mutajenik olmasa da

100 µM demirin, chinese ham ster yumurtalık hücrelerinde 4.000 µM sodyum askorbat ile bileştiğinde büyük bir kromozom hasarına yol açtığı gözlenmiştir (Denizli, 2000).

Potasyum (K)

Intraselüler sıvıda en fazla bulunan katyon K'dır. Kas kasılmasında, sinir impulslarının iletilmesinde, enzim faaliyetlerinde ve hücre membranı fonksiyonunda önemli rol oynar. Sağlıklı sinir sistemi ve düzenli kalp ritmi için gereklidir. Vücut suyunu kontrol eder kan basıncını düzenler (Güngör, 2003).

Fosfor (P)

P; bireysel gelişimde, gebelik ve laktasyon döneminde doku gelişimini sağlar (Cashman ve Flynn, 1999). Asit ve alkali ortamlarda tampon görevi görerek normal pH'yı korur. Enerji kaynaklarından (yag ve karbonhidrat) sağlanan metabolik enerjinin depolanması ve transferi için gereklidir. Hücrelerin büyümesi, bakımı ve onarımı için gerekli protein sentezine katılır. Nükleosit trifosfatlar RNA sentezinde, deoksinükleosit trifosfatlar DNA sentezinde rol oynar. Fosfolipid moleküllerinin yapısına girer. Kas ve kalp kasılmasına etkilidir. Niasin ve riboflavin vitaminlerinin aktif hale dönüşmesini sağlar.

Eksikliğinde kemik ve mineral metabolizması değişir. Kardiak, hemolitik, iskelet, kas, solunum ve merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları oluşur (Cashman ve Flynn 1999). İştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, huzursuzluk, gerginlik gibi ruhsal yakınmalar; eklem sertliği, kemik ağrıları, kemik kırılması, duyu kusurları, cilt sorunları, eklem iltihapları, büyüme yavaşlaması, diş gelişimi geriliği gibi rasizm benzeri belirtiler görülür. Ca azlığı ve tetaniler plazma P'unun artmasına neden olur (Weisinger ve Font, 1998).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Grupların oluşturulması

Çalışmaya 20-40 yaşları arasında 20 sağlıklı (kontrol grubu) birey (10 erkek, 10 kadın) ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Hastanesi Nöroloji Servisi ve Polikliniğine başvuran epilepsi teşhisi konmuş ve tedavi gören aynı yaş grubu parsiyel epilepsi 20 (10 kadın, 10 erkek) ve jeneralize epilepsi grubu 20 (10 kadın 10 erkek) hasta katıldı. Çalışmaya başlamadan önce, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilim ve Etik Kurulundan etik onayı alındı. Katılımcıların her birine çalışma hakkında bilgi vermek için aydınlatılmış onam formu okutuldu ve çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair yazılı onayları alındı. Katılımcıların yaş, boy kilo, sigara kullanıp kullanmadıkları ve varolan herhangi bir hastalık durumları (kalp, akciğer, böbrek hastalıkları) yazılı bir anketle araştırıldı. Kontrol ve epilepsi gruplarında; yaş, boy, kilo ve beden kitle indeksleri (BKİ) birbirine yakın olan bireyler çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya alınan katılımcılara ait tanımlayıcı özellikler Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan katılımcılara ait tanımlayıcı özellikler

Özellikler	Kontrol		Parsiyel Epilepsi		Jeneralize Epilepsi	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Sayı	10	10	10	10	10	10
Yaş (Yıl)	28,70	27,50	29,80	30,40	28,72	24,11
Boy (m)	1,70	1,60	1,71	1,59	1,70	1,58
Kilo (kg)	70,40	63,10	73,0	58,40	72,63	62,33
BKİ (kg/m)	40,17	39,22	42,66	36,64	42,70	39,32

3.1.2. Kullanılan araç ve gereçler

Santrifüj cihazı (Beckman Coulter, Almanya).

Otoanalizör (Cobas 800, Roche, Tokyo, Japonya)

Otoanalizör (HITACHI PP Modüler, Tokyo, Japonya)

Atomik absorbsiyon spektrofotometresi (HITACHI, Tokyo, Japonya)

Otomatik pipet (50 ve 100 ml)

3.2. Yöntem

Çalışmaya alınan kişilerden en az 12 saatlik bir açlık döneminin ardından kan alındı. Kan almak için antekübital venler tercih edildi. Her bir katılımcıdan ortalama 10 ml kan alınarak cam biyokimya tüplerine konuldu. Üzerine katılımcıların isimleri yazıldı. Alınan kanlar 5.000 devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra, serumları pipetle alınarak ependorf tüpüne konuldu. Üzerine isim ve numara yazılarak analiz edileceği güne kadar -80 °C’de saklandı.

Parametrenin çalışılacağı gün, ependorf tüpleri dondurucudan çıkarılıp oda sıcaklığında çözünmesi beklendi. Çözünen serumlar otomatik pipetlerle (50 ve 100 ml) godelerine ayrıldı. Yeni numaralar verilerek, cihaza konacak olan raflara yerleştirildi.

Serum Ca, Na, K, Fe, P, Cl, değerleri ticari kitler kullanılarak bir otoanalizörde (Cobas 800, Roche, Tokyo, Japonya) tespit edildi. Cihaz otomatik olarak 8-10 dk içerisinde sonuçları verdi. Elde edilen sonuçlar yazıcıya aktarılıp çıktıları alındı. Hiçbir numune tekrara kalmadı.

Serum Mg değeri ticari kitler kullanılarak bir otoanalizörde (HITACHI PP Modüler, Tokyo, Japonya) tespit edildi. Cihaz otomatik olarak 14dk içerisinde sonuçları verdi. Elde edilen sonuçlar yazıcıya aktarılıp çıktıları alındı.

Serum Cu, Mn ve Zn değerleri ticari kitler kullanılmadan asetilen gazı ile flame yöntemi ile bir atomik absorpsiyon spektrofotometresinde (HITACHI, Tokyo, Japonya) tespit edildi. Elde edilen sonuçlar yazıcıya aktarılıp çıktıları alındı. Hiçbir numune tekrara kalmadı.

3.3. İstatistik Analiz

Çalışmaya dahil edilen özellikler bakımından cinsiyet ile parsiyel ve jeneralize epilepsili olan ve olmayan gruplar arasında, fark olup olmadığını belirlemek amacıyla; faktöriyel (iki faktörlü) varyans analizi yapıldı. Olgulara ait parametreler için sonuçları ortalama \pm standart sapma olarak verildi ve $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Ayrıca,

alt grupta; özellikler arasında ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Bulguların istatistik analizi için SPSS for Windows istatistik paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Sağlıklı bireyler ile parsiyel ve jeneralize epilepsi hastalarına ait Cu, Zn, Ca, Na, K, Fe, Mg, P, Cl, Mn değerleri Tablo 2’de gösterilmektedir. Zn değerlerinin parsiyel ve jeneralize epilepsi hastası bireylerde, K değerlerinin ise sadece jeneralize epilepsi hastası bireylerde sağlıklı bireylere göre daha az olduğu saptandı ($P < 0.05$). Cu, Na ve Ca değerlerinin hem parsiyel ve hemde jeneralize epilepsi hastası bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek ($P < 0.05$) olduğu, Mg ve Cl değerlerinin ise sadece parsiyel epilepsi hastası bireylerde sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu saptandı ($P < 0.05$).

Tablo 2. Sağlıklı bireyler ile parsiyel ve jeneralize epilepsi hastalarına ait Cu, Zn, Ca, Na, K, Fe, Mg, P, Cl, Mn değerleri.

Parametreler	Kontrol (n=20)	Jeneralize Epilepsi (n=20)	Parsiyel Epilepsi (n=20)
Zn (mg/l)	0,73 ± 0,15	0,56 ± 0,16*	0,60 ± 0,14*
Ca (mg/dl)	8,61 ± 0,28	9,29 ± 1,01*	9,35 ± 0,64*
Mn (mg/l)	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01
Mg (mg/l)	13,57 ± 0,55	13,81 ± 1,46	14,37 ± 0,78*
K (mg/l)	52,37 ± 1,56	51,07 ± 1,41*	51,92 ± 1,71
Fe (mg/l)	0,98 ± 0,60	1,19 ± 0,47	1,12 ± 0,48
Na (mmol/l)	135,60 ± 2,19	137,75 ± 3,39*	138,10 ± 2,85*
Cu (mg/l)	0,67 ± 0,20	0,86 ± 0,19*	1,04 ± 0,36*
Cl (mmol/l)	100,75 ± 2,38	102,00 ± 2,27	103,00 ± 3,40*
P (mg/dl)	3,65 ± 0,54	3,57 ± 0,60	3,41 ± 0,87

Değerler ortalama ± standart sapma olarak sunulmaktadır

*: $P < 0.05$

Erkek deneklere göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları incelendiğinde (Tablo 3); Na, Ca, değerlerinin hem parsiyel ve hemde jeneralize epilepsi hastası bireylerde, Mg değerlerinin ise sadece parsiyel epilepsi hastası bireylerde sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu saptandı ($P < 0.05$).

Kadın deneklere göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları incelendiğinde (Tablo 4); Zn değerlerinin hem parsiyel ve hemde jeneralize epilepsi hastası bireylerde, K değerinin ise sadece jeneralize epilepsi hastası bireylerde sağlıklı

bireylere göre daha az olduğu ($P < 0.05$), Cu ve Ca, değerlerinin ise sadece parsiyel epilepsi hastası bireylerde arttığı saptandı ($P < 0.05$).

Tablo 3. Sağlıklı erkek bireyler ile parsiyel ve jeneralize epilepsili erkek hastalara ait Cu, Zn, Ca, Na, K, Fe, Mg, P, Cl, Mn değerleri.

Parametreler	Kontrol Erkek (n=10)	Jeneralize Epilepsi Erkek (n=10)	Parsiyel Epilepsi Erkek (n=10)
Zn (mg/l)	0,65 ± 0,11	0,60 ± 0,18	0,64 ± 0,11
Ca (mg/dl)	8,68 ± 0,15	9,56 ± 1,06*	9,42 ± 0,63*
Mn (mg/l)	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01
Mg (mg/l)	13,65 ± 0,36	13,59 ± 1,73	14,62 ± 0,32*
K (mg/l)	52,67 ± 2,18	51,17 ± 1,18	51,74 ± 2,24
Fe (mg/l)	1,03 ± 0,33	1,38 ± 0,29	1,13 ± 0,53
Na (mmol/l)	135,60 ± 2,11	138,60 ± 3,29*	139,10 ± 2,80*
Cu (mg/l)	0,60 ± 0,10	0,86 ± 0,16	0,94 ± 0,21
Cl (mmol/l)	100,40 ± 1,71	101,10 ± 2,56	102,70 ± 3,05
P (mg/dl)	3,62 ± 0,60	3,61 ± 0,68	3,40 ± 0,39

Değerler ortalama ± standart sapma olarak sunulmaktadır

*: $P < 0.05$

Tablo 4. Sağlıklı kadın bireyler ile parsiyel ve jeneralize epilepsili kadın hastalara ait Cu, Zn, Ca, Na, K, Fe, Mg, P, Cl, Mn değerleri

Parametreler	Kontrol Kadın (n=10)	Jeneralize Epilepsi Kadın (n=10)	Parsiyel Epilepsi Kadın (n=10)
Zn (mg/l)	0,80 ± 0,14	0,51 ± 0,10*	0,57 ± 0,16*
Ca (mg/dl)	8,54 ± 0,35	8,95 ± 0,89	9,27 ± 0,67*
Mn (mg/l)	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01
Mg (mg/l)	13,49 ± 0,70	14,07 ± 1,07	14,10 ± 1,00
K (mg/l)	52,06 ± 0,41	50,94 ± 1,70*	52,08 ± 1,01
Fe (mg/l)	0,92 ± 0,80	0,95 ± 0,54	1,10 ± 0,44
Na (mmol/l)	135,60 ± 2,36	136,60 ± 3,35	137,10 ± 2,64
Cu (mg/l)	0,74 ± 0,24	0,86 ± 0,22	1,13 ± 0,46*
Cl (mmol/l)	101,10 ± 2,96	103,00 ± 1,41	103,30 ± 3,86
P (mg/dl)	3,67 ± 0,49	3,53 ± 0,51	3,41 ± 1,19

Değerler ortalama ± standart sapma olarak sunulmaktadır

*: $P < 0.05$

Sağlıklı bireylerde özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde (Tablo 5); Cu ile Zn, Cu ile Fe ve CI ile Na değerleri arasında pozitif, Cu ile Mg değerleri arasında ise negatif bir korelasyonun olduğu saptandı ($P < 0,05$).

Tablo 5. Sağlıklı bireylerde özellikler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları (n=20).

	Zn	Ca	Mn	Mg	K	Fe	Na	Cu	CI	P
Zn	1									
Ca	,128	1								
Mn	,022	-,287	1							
Mg	-,197	,209	-,295	1						
K	-,267	-,225	-,090	-,012	1					
Fe	,428	,252	,279	-,336	-,102	1				
Na	,002	,024	,019	,074	,250	,105	1			
Cu	,499*	,208	,232	-,456*	-,049	,708**	-,033	1		
CI	,185	-,055	,346	-,237	-,191	,425	,596**	,304	1	
P	,051	-,141	,087	-,263	,329	-,147	,231	-,154	-,102	1

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

Tablo 6. Jeneralize epilepsili hastalarda özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları (n=20).

	Zn	Ca	Mn	Mg	K	Fe	Na	Cu	CI	P
Zn	1									
Ca	,622**	1								
Mn	-,423	-,269	1							
Mg	,580**	,233	-,585**	1						
K	,122	,561*	-,297	,257	1					
Fe	,391	,350	-,249	,070	,332	1				
Na	,543*	,849**	-,341	,263	,588**	,430	1			
Cu	-,039	-,129	,383	-,217	-,270	-,071	-,082	1		
CI	,182	,291	-,170	,338	,184	,048	,356	,018	1	
P	-,155	-,243	-,200	,235	,120	,014	-,251	-,425	-,485*	1

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

Jeneralize epilepsi hastası bireylerde özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde (Tablo 6); Ca ile Zn, Mg ile Zn, K ile Ca, Na ile Zn, Na ile Ca ve Na ile K değerleri arasında pozitif, Mg ile Mn ve P ile CI değerleri arasında ise negatif bir korelasyonun olduğu saptandı ($P < 0,05$).

Parsiyel epilepsi hastası bireylerde özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde (Tablo 7); Ca ile Zn, Mg ile Zn, K ile Zn, K ile Ca, K ile Mn ve Na ile CI değerleri arasında pozitif, P ile Mg, P ile Zn ve P ile CI değerleri arasında ise negatif bir korelasyonun olduğu saptandı ($P < 0,05$).

Tablo 7. Parsiyel epilepsili hastalarda özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları (n=20).

	Zn	Ca	Mn	Mg	K	Fe	Na	Cu	CI	P
Zn	1									
Ca	,498*	1								
Mn	,330	,066	1							
Mg	,762**	,330	,310	1						
K	,500*	,457*	,472*	,359	1					
Fe	-,108	,067	,002	-,160	,190	1				
Na	,138	,308	,385	,438	,037	,097	1			
Cu	-,370	-,381	-,120	-,056	-,091	-,274	-,260	1		
CI	,027	,048	,023	,435	-,055	-,048	,641**	,085	1	
P	-,509*	,000	-,186	-,701**	-,077	,344	-,153	-,082	-,491*	1

*: $P < 0,05$, **: $P < 0,01$

Sağlıklı erkek bireylerde özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde (Tablo 8); Mg ile Mn değerleri arasında negatif bir korelasyonun, Fe ile CI değerleri arasında ise pozitif bir korelasyonun olduğu saptandı ($P < 0,05$).

Jeneralize epilepsi hastası erkek bireylerde özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde (Tablo 9); Ca ile Zn, Mg ile Zn, K ile Ca, Fe ile Zn, Na ile Zn, Na ile Ca ve Cu ile Mn değerleri arasında pozitif, Mg ile Mn değerleri arasında ise negatif bir korelasyonun olduğu saptandı ($P < 0,05$).

Tablo 8. Sağlıklı erkek bireylerde özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları (n=10).

	Zn	Ca	Mn	Mg	K	Fe	Na	Cu	CI	P
Zn	1									
Ca	-,014	1								
Mn	-,335	,083	1							
Mg	-,025	,142	-,642*	1						
K	-,322	-,530	-,166	-,146	1					
Fe	,403	-,045	,226	-,426	-,175	1				
Na	,392	-,277	-,099	-,280	,440	,566	1			
Cu	-,140	,363	-,218	,207	,228	,337	,241	1		
CI	,321	,013	,158	,040	-,304	,715*	,508	,284	1	
P	,225	-,087	,124	-,553	,406	-,039	,431	-,166	-,127	1

*: P < 0.05 , **: P < 0.01

Tablo 9. Jeneralize epilepsili erkek hastalarda özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları (n=10).

	Zn	Ca	Mn	Mg	K	Fe	Na	Cu	CI	P
Zn	1									
Ca	,715*	1								
Mn	-,368	-,235	1							
Mg	,693*	,366	-,776**	1						
K	,274	,633*	-,366	,353	1					
Fe	,628*	,152	-,375	,496	-,315	1				
Na	,645*	,737**	-,298	,447	,563	,228	1			
Cu	-,310	-,215	,652*	-,589	-,238	-,063	-,013	1		
CI	,442	,358	-,331	,307	,080	,583	,459	,158	1	
P	-,145	-,160	-,600	,504	,318	-,227	-,162	-,586	-,451	1

*: P < 0.05 , **: P < 0.01

Parsiyel epilepsi hastası erkek bireylerde özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde (Tablo 10); K ile Mg ve CI ile Na değerleri arasında pozitif bir korelasyonun olduğu saptandı (P > 0.05).

Tablo 10. Parsiyel epilepsili erkek hastalarda özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları (n=10).

	Zn	Ca	Mn	Mg	K	Fe	Na	Cu	Cl	P
Zn	1									
Ca	,441	1								
Mn	,033	-,242	1							
Mg	,541	,530	,362	1						
K	,570	,407	,556	,683*	1					
Fe	,060	,284	-,029	,071	,260	1				
Na	-,511	,021	,342	,162	-,187	-,144	1			
Cu	-,459	-,359	,494	,032	-,069	-,202	,465	1		
Cl	-,597	-,180	,339	-,091	-,296	,051	,872**	,286	1	
P	,417	,487	-,121	,268	,185	-,075	-,231	,283	-,535	1

*: P < 0.05 , **: P < 0.01

Tablo 11. Sağlıklı kadın bireylerde özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları (n=10).

	Zn	Ca	Mn	Mg	K	Fe	Na	Cu	Cl	P
Zn	1									
Ca	,443	1								
Mn	-,032	-,353	1							
Mg	-,193	,185	-,113	1						
K	,022	-,487	,490	,135	1					
Fe	,632*	,289	,373	-,342	-,327	1				
Na	-,282	,146	,108	,242	-,235	-,057	1			
Cu	,606	,327	,279	-,579	-,377	,877**	-,145	1		
Cl	,040	-,024	,403	-,296	-,103	,385	,672*	,270	1	
P	-,157	-,184	,032	-,111	,306	-,226	,019	-,227	-,111	1

*: P < 0.05 , **: P < 0.01

Sağlıklı kadın bireylerde özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde (Tablo 11); Cu ile Fe, Cl ile Na ve Fe ile Zn değerleri arasında pozitif bir korelasyonun olduğu saptandı (P < 0.05).

Jeneralize epilepsi hastası bayan bireylerde özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde (Tablo 12); Na ile Ca, Cl ile Ca ve Cl ile Na değerleri

arasında pozitif, CI ile P değerleri arasında ise negatif bir korelasyonun olduğu saptandı (P < 0,05).

Tablo 12. Jeneralize epilepsili kadın hastalarda özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları (n=10).

	Zn	Ca	Mn	Mg	K	Fe	Na	Cu	CI	P
Zn	1									
Ca	,278	1								
Mn	-,579	-,269	1							
Mg	,571	,160	-,497	1						
K	-,141	,534	-,241	,225	1					
Fe	,029	,358	-,144	-,130	,639	1				
Na	,238	,983**	-,349	,131	,633	,448	1			
Cu	,390	-,060	,208	,273	-,292	-,090	-,151	1		
CI	-,058	,828**	-,158	,276	,557	,073	,817**	-,200	1	
P	-,311	-,514	,295	-,428	-,109	,156	-,499	-,280	-,668*	1

*: P < 0.05 , **: P < 0.01

Parsiyel epilepsi hastası bayan bireylerde özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde (Tablo 13); Mg ile Zn, K ile Ca, K ile Zn, Na ile K ve CI ile Mg değerleri arasında pozitif, P ile Zn ve P ile Mg değerleri arasında ise negatif bir korelasyonun olduğu saptandı (P < 0.05).

Tablo 13. Parsiyel epilepsili kadın hastalarda özellikler arasındaki pearson korelasyon katsayıları (n=10).

	Zn	Ca	Mn	Mg	K	Fe	Na	Cu	CI	P
Zn	1									
Ca	,526	1								
Mn	,556	,403	1							
Mg	,837**	,287	,226	1						
K	,719*	,734*	,559	,586	1					
Fe	-,281	-,187	,024	-,330	,043	1				
Na	,488	,555	,226	,494	,721*	,396	1			
Cu	-,294	-,397	-,396	,038	-,256	-,363	-,525	1		
CI	,411	,239	-,261	,691*	,316	-,140	,617	-,016	1	
P	-,773**	-,153	-,315	-,853**	-,335	,601	-,168	-,143	-,522	1

*: P < 0.05 , **: P < 0.01

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada 20–40 yaş arası parsiyel ve jeneralize epilepsili kadın ve erkek hastalarda bazı serum mineral madde (Mn, Zn, Ca, Na, Cl, K, P, Mg, Cu, Fe) düzeylerinin karşılaştırılması olarak analiz edilmesi sonucu epilepsi ile mineral madde değerleri arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlandı.

Eser elementler hayatın devam ettirilebilmesinde, büyüme gelişme ve üreme için gereken fonksiyonlarda, biyolojik aktivatör veya inhibitör sistemleri harekete geçirerek, protein ve diğer elementlerle beraber bağlanma bölgeleri için yarışarak, membran geçirgenliğini etkileyerek veya diğer bazı mekanizmalar yoluyla biyolojik sistemlerde aktif rol oynarlar (Cavallo ve ark., 1991). Nöral fonksiyonların devamı için gerekli olan elementlerin beyin nöral dokusu içine taşınması kan - beyin arasında mevcut olan bariyer sistemi tarafından düzenlenmektedir (Takeda ve ark., 2001; Takeda 2004, Takeda, 1999).

Eser elementlerin canlı organizmanın tümündeki miktarları az olmakla beraber, spesifik bazı dokulardaki konsantrasyonları yüksek olabilmektedir. Major fonksiyonları mevcut enzim sistemleri ve taşıyıcı proteinlerin yapısında bulunmak olmakla beraber, her birinin daha başka spesifik fizyolojik rolleri de vardır; bazı hormonların ve vital bazı moleküllerin fonksiyonlarının devamı v.b. (Reinhold JG, 1995)

Bu tez çalışmasında; Zn değerlerinin parsiyel ve jeneralize epilepsi hastası bireylerde, K değerlerinin ise sadece jeneralize epilepsi hastası bireylerde sağlıklı bireylere göre daha az olduğu saptandı. Bu sonuç, yetersiz Zn düzeyinin nöbetleri tetikleyen sebeplerden birisi olabileceğini gösterdi. İzumi ve ark.'na (1990) göre, serum Zn düzeyi düşüklüğü merkezi sinir sisteminin ekstraselüler sıvısında Zn miktarında azalmaya ve böylece nöronal duyarlılığın artmasına yol açmaktadır. Bu araştırmacılar, Zn eksikliğinin NMDA reseptörü aktivasyonu ve/veya GABAerjik etkinin disinhibisyonu ile ferbil konvülsiyon'u başlattığını savunmaktadırlar.

Akut hipokapnide sekonder fizyolojik adaptif mekanizma olarak plazma bikarbonat düzeyi hızla azalmaya başlar. Bu cevap 5–10 dk içinde gelişir ve P_{CO_2} 'deki

her 1 mm-Hg düşüğe karşılık plazma bikarbonatında 0.2 mEq/L'lik azalma meydana gelir. Ayrıca plazma Na, fosfor ve K düzeylerinde de azalma gözlenebilir. Kronik hipokapni olgularında plazma bikarbonat düzeyleri daha düşük seviyelere kadar azaltılabilmektedir. Bu fizyolojik cevap 48–72 saat içinde gelişir. Kronik hipokapni olgularında akut vakaların aksine plazma K düzeyinde azalma ve laktat düzeyinde artma sık görülmez. Primer hipokapniye en sık normal gebelerde ve yüksek rakımda yaşayanlarda rastlanılır. Klinik bulgular ekstremitelerde parestezileri, ağız çevresinde uyuşukluk, baş ağrısı, konfüzyon, tetani ve konvülsiyon gibi nörolojik bulguların yanısıra göğüs ağrısı, aritmi ve koroner spasm gibi doku hipoksisi bulgularına kadar değişebilir. Klinik bulgular sıklıkla P_{CO_2} 'nin hızlı bir şekilde normalin yarısına inmesi durumunda gözlenmektedir. Ağır ve akut hipoksi olgularında serebral kan dolaşımı normalin yarısına inerek serebral hipoksiye neden olmaktadır. Alkaloz halinde başta albümin olmak üzere proteinlerin Ca bağlama yeteneği artar, buna bağlı nöromusküler belirtiler (kas krampları, parestezi, tetani) izlenebilir. Epilepsi eşliğinde düşme meydana gelir. İyonize Ca düzeyinde azalmaya bağlı olarak Chvostek ve Trousseau gibi nöromusküler irritabilite bulgular ortaya çıkar. Alkalozun direk olarak fosfoföruktozinazı aktive ederek glikolizi arttırdığı ve laktat oluşumuna neden olduğu bildirilmektedir. Santral sinir sisteminde letarji, konfüzyon, koma ve konvülsiyon gözlenebilir (Altun, 2009).

Beyinde bulunan Zn'nin % 10'u glutamat içeren sinaptik veziküllerdedir. Uyarı ile sinaptik aralığa çıkan Zn, N-metil-D-aspartat (NMDA) spesifik postsinaptik reseptörleri modüle eder. Zn eksikliğinde NMDA reseptörleri inhibe olur. Zn aynı zamanda aminobütirik asit reseptörlerini, glutamat ve dopamin taşıyıcısını da bloke eder. Zn eksikliğinde hipokampustaki Zn seviyesi azalır ve konvülsiyon görülme sıklığı artar (Tapiero, 2003). Santral sinir sisteminde; sinir hücrelerinin sitoplazmalarında tirozinden dopamin oluşumunda rol alan tirozin hidroksilaz enzimi Zn ve Fe'ye bağımlı olarak çalışmaktadır (Seymen ve ark., 1999).

Hiperküpsemi gebelik, akut ve kronik enfeksiyonlar, miyokart enfarktüsü, bilier siroz, Hodgkin hastalığı, lösemi, malignansiler, tirotoksikozis, romatoid artrit, şizofreni, epilepsi ve alkolizmde gözlenmektedir (Hambidge ve ark.,1993; Alpers ve ark.,1995) Bu çalışmada; Cu, Na ve Ca değerlerinin hem parsiyel ve hem de jeneralize epilepsi

hastası bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu görüldü. Yüksek Cu, Na ve Ca düzeyinin epilepsi nöbetlerini tetikleyebileceği sonucuna varıldı. Cu birçok oksidatif enzimin vital komponentidir. Cu eksikliğinde santral sinir sistemi bozuklukları, demiyelizasyon, saç ve tüylerde depigmentasyon gözlenir (Ece, 1998). Hem eritropoezde, hem de yapısına katıldığı birçok enzimler yoluyla hayati önem taşır (Barness ve ark., 1996; Günay, 1990; Peter ve ark.,1993).

Hipernatremi miktar ve akut gelişimine bağlı olarak santral sinir sistemi bulgularına neden olur. Beyin dışında organlara hipernatreminin dehidratasyon dışında etkisi yoktur. Hipernatremi, hiperglisemi ve hafif hipokalsemi ile birlikte olabilir; mekanizması bilinmemektedir. Beyin hasarı hipernatreminin en önemli bulgusudur. Hücre dışı suyun ozmolalitesi artınca beyin hücrelerinden su kaçışı olur ve beyin hacmi azalır. Beyin zar ve kafatası iskeletinden uzaklaşır; bu durum beynin içindeki ve dışındaki venlerin yırtılmasına ve hastalarda subaraknoid, subdural ve parankimal kanamalara yol açar. Nöbetler ve koma gelişebilir. Zararlanan damarlardan kaçak nedeni ile beyin omurilik sıvısında protein artar. Yenidoğanlar ve özellikle prematürler daha hassastırlar ve özellikle hızlı ve ani sodyum bikarbonat infüzyonu intraventriküler kanamaya yol açar. Hiponatreminin hızlı düzeltilmesi ile santral pontin miyelonizisi gelişirken, hipernatremide hem santral pontin hem de pontin dışı myelonosis oluşur. Trombotik komplikasyonlar (inme, dural sinüs trombozu, periferik trombozlar, böbrek ven trombozları) ağır hipernatremik dehidratasyonda hem dehidratasyona hem de hipernatremiye bağlı gelişebilir (Sönmez, 2011). Hipernatremide hücresel dehidratasyona bağlı olarak, ön planda merkezi sinir sistemini ilgilendiren semptomlarla karşılaşılır. Bulantı, kusma, ateş, aşırı susama hissi gibi semptomları takiben, huzursuzluk, letarji, reflekslerde artış, konvülziyonlar ve komaya kadar gidebilen bulgularla karşılaşılabilir (Ecder, 2008).

Epileptik paroksizmal depolarizasyon oluşumunun ile hücre içine aşırı Ca akışı arasında ilişki vardır (Bağırıcı ark, 2001). Birçok araştırmacı, aşırı Ca birikimi ile nöronal ölümler arasında ilişki kurmuşlardır. Ca iyonlarının hücre içine girişi epileptik nöronal olayların ilk basamağını teşkil eder. Bir nöronun depolarizasyonu, presinaptik voltaja bağımlı Ca kanallarından Ca iyonunun hücre içine girmesine neden olur ve hücre içinde artan Ca, eksitör nörotransmitterlerin, özellikle glutamatın salınımına yol

açar ki bu da daha çok Ca iyonun postsinaptik eksitatör aminoasit kanallarından ve postsinaptik voltaja bağımlı kanallardan hücre içine akışına sebep olur. Çok miktardaki Ca iyonunun hücre içine girişinin, nöbet esnasında oluşan nöron deşarjını başlatan tetik olduğu düşünülmektedir (Bağırıcı ark, 2001). Hiperkalsemi derecesi arttıkça, depresyon, konvülziyon ve nihayet koma gelişebilir (Çolak, 2007).

Mg ve CI değerlerinin ise sadece parsiyel epilepsi hastası bireylerde sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu saptandı. Nöbetlerin sıklıkla çocukluk yaşta gözleniyor olması gibi genel bir düşünce bulunmakla birlikte, topluma dayalı çalışmalar ileri yaşlarda da nöbetlerin insidans ve prevalansında artış olduğunu göstermektedir (Stephen ve ark., 2000). Epidemiyolojik çalışmalar akut semptomatik nöbetlerin santral sinir sistemini ani olarak etkileyen subdural hematom, inme ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarından kaynaklanabileceği gibi, üremi, hiperglisemi, hipoglisemi, hiponatremi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi sistemik metabolik nedenlerden de olabileceğini göstermiştir (Hauser, 1992; Kramer, 2001). Ani gelişen ve/veya ağır elektrolit dengesizlikleri sıklıkla nöbetlere neden olabilirler. Bu şartlarda nöbet tek mevcut bulgu olabilmektedir. En sık gözlenen elektrolit dengesizlikleri Na bozuklukları, hipokalsemi ve hipomagnezemi'dir. Hipomagnezemi ile tetiklenen nöbetler diğer elektrolit bozuklukları kadar sık görülmemektedir. Nöbette Mg eksikliği ilk akla gelen neden olmamaktadır. Oysa nöbetle acile gelmiş bir hastada altta yatan bozukluğun hızla tanınması ve düzeltilmesi nöbetlerin kontrol altına alınmasında ve kalıcı beyin hasarı oluşumunun önlenmesinde gereklidir (Kunze, 2002; Riggs, 2002). Klinik olarak Mg eksikliğinin erken semptomları arasında; iştahsızlık, bulantı, kusma, letarji ve halsizlik sayılabilir. Eğer Mg eksikliği şiddetlenirse, parestezi, kas krampları, iritabilite, dikkatte azalma, mental konfüzyon ve nöbetler görülebilir (Saris, 2000). Hipermağnezemi ise baş dönmesi, konfüzyon, derin tendon reflekslerinde azalma ve nöromüsküler kavşakta ileti bozukluğu sonucu gelişen zaaf ile karakterizedir. Ciddi hipermağnezemi hastayı komaya sokabilir ve öldürücü olabilir (Baslo, 2010).

Kontrol grubundaki bayan bireylerden oluşan grupta özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde; serum Fe konsantrasyonunun artmasının, serum Zn ve Cu değerlerini, serum Na konsantrasyonunun artmasının da serum CI değerlerini doğru orantılı olarak etkilediği görülmektedir. Kontrol grubundaki erkek bireylerden

oluşan grupta özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde; serum Fe değerinin serum CI değerini doğru orantılı olarak etkilediği görülmektedir. Serum Mg değeri ile serum Mn değeri arasında ise ters orantı olduğu görülmektedir. Bu sonuca göre; kontrol grubundaki bayan bireylerden oluşan grupta Fe, Cu, Zn arasında ve Na ile CI arasında görülen ilişkinin kontrol grubundaki erkek bireylerden oluşan grupta görülmediği anlaşılmaktadır. Parsiyel epilepsi hastası bayan bireylerden oluşan grupta özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde; Mg ile Zn, K ile Ca, K ile Zn, Na ile K, CI ile Mg değerleri arasında doğru orantı olduğu, P ile Zn ve P ile Mg değerleri arasında ise ters orantı olduğu saptandı. Parsiyel epilepsi hastası erkek bireylerden oluşan grupta özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde; Mg ile K, CI ile Na değerleri arasında doğru orantı olduğu saptandı. Jeneralize epilepsi hastası bayan bireylerden oluşan grupta özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde; Ca ile Na, Ca ile CI, Na ile CI değerleri arasında pozitif, CI ile P değerleri arasında ise negatif bir korelasyonun olduğu saptandı. Sağlıklı bayan bireylerde de Na ile CI arasında da pozitif bir korelasyonun olduğu görüldü. Jeneralize epilepsi hastası erkek bireylerden oluşan grupta özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde; Ca ile Zn, Mg ile Zn, K ile Ca, Fe ile Zn, Na ile Zn, Na ile Ca, Cu ile Mn değerleri arasında pozitif, Mg ile Mn değerleri arasında ise sağlıklı erkek bireylerde olduğu gibi negatif bir korelasyonun olduğu saptandı.

Sonuç olarak; a) Zn değerlerinin parsiyel ve jeneralize epilepsi hastası bireylerde, K değerlerinin ise sadece jeneralize epilepsi hastası bireylerde sağlıklı bireylere göre daha az olduğu, b) Cu, Na ve Ca değerlerinin hem parsiyel ve hemde jeneralize epilepsi hastası bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu, c) Mg ve CI değerlerinin ise sadece parsiyel epilepsi hastası bireylerde sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu tesbit edildi. Ayrıca gerek parsiyel ve gerekse jeneralize epilepsi hastalarında kan mineral madde değerleri arasında birtakım negatif ve pozitif korelasyonların gözlenebileceği ve epilepsi hastalarına uygulanacak tedavide bu durumların göz önünde bulundurulmasının tedavinin etkinliği açısından önemli olabileceği sonucuna varıldı.

ÖZET

Doğan E, Parsiyel ve jeneralize epilepsili kadın ve erkek hastalarda bazı serum mineral değerlerinin karşılaştırılmalı analizi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2011. Bu tez çalışmasında, 20–40 yaş arası parsiyel ve jeneralize epilepsili kadın ve erkek hastalarda bazı serum mineral madde (Mn, Zn, Ca, Na, Cl, K, P, Mg, Cu, Fe) düzeylerinin karşılaştırılmalı olarak analiz edilmesi sonucu epilepsi ile mineral madde değerleri arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlandı. Çalışmaya 20–40 yaşları arasında 20 sağlıklı (kontrol grubu) birey (10 erkek, 10 kadın) ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Hastanesi Nöroloji servisi ve polikliniğine başvuran ve epilepsi teşhisi konmuş parsiyel grubu 20 (10 kadın, 10 erkek), jeneralize grubu 20 (10 kadın, 10 erkek) hasta katıldı. Kontrol grubu; deneme grubu ile cinsiyet, yaş ve vücut kütle indeksi yönünden benzerlik gösteren birey grubundan oluşturuldu. Çalışmaya alınan kişilerden en az 12 saatlik bir açlık döneminin ardından kan alındı, serumları çıkarıldı ve analiz edileceği güne kadar -80 °C’de saklandı. Serum Ca, Na, K, Fe, Mg, P, Cl, ticari kitler kullanılarak otoanalizörde, serum Zn, Cu, Mn değerleri asetilen gazı ile flame yöntemi ile atomik absorpsiyon spektrofotometresinde tespit edildi. Çalışma sonucunda, Zn değerlerinin parsiyel ve jeneralize epilepsi hastası bireylerde, K değerlerinin ise sadece jeneralize epilepsi hastası bireylerde sağlıklı bireylere göre daha az olduğu saptandı. Cu, Na ve Ca değerlerinin hem parsiyel ve hemde jeneralize epilepsi hastası bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu, Mg ve Cl değerlerinin ise sadece parsiyel epilepsi hastası bireylerde sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu saptandı. Jeneralize epilepsi hastası bireylerde özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde; Ca ile Zn, Mg ile Zn, K ile Ca, Na ile Zn, Na ile Ca ve Na ile K değerleri arasında pozitif, Mg ile Mn ve P ile Cl değerleri arasında ise negatif bir korelasyonun olduğu saptandı. Parsiyel epilepsi hastası bireylerde özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde ise; Ca ile Zn, Mg ile Zn, K ile Zn, K ile Ca, K ile Mn ve Na ile Cl değerleri arasında pozitif, P ile Mg, P ile Zn ve P ile Cl değerleri arasında ise negatif bir korelasyonun olduğu saptandı. Epilepsili hastalarına uygulanacak tedavide, mineral madde düzeyleri ve mineral madde değerleri arasında oluşan bu değişim ve korelasyonların göz önünde bulundurulmasının tedavinin etkinliği açısından önemli olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Parsiyel, jeneralize, epilepsi, Ca, Na, K, Fe, Mg, P, Cl, Zn, Cu, Mn, korelasyon

SUMMARY

Doğan E, Comparative investigation of some serum mineral levels of patients with partial and generalized epilepsy, University of Yuzuncu Yil, Health Sciences Institute, MSc Thesis in the Department of Physiology, Van, 2011. This study was designed to investigate the levels of manganese (Mn), zinc (Zn), calcium (Ca), sodium (Na), chlor (Cl), potassium (K), phosphor (P), magnesium (Mg), copper (Cu) and iron (Fe) of patients with generalized and partial epilepsy who were aging 20-40 years old and to demonstrate if there was a relationship between the mineral levels and epilepsy. Twenty healthy (control) individuals (10 male, 10 female), and 20 partial (10 male, 10 female) and 20 generalized (10 male, 10 female) voluntary patients with epilepsy who were applied to the Yuzuncu Yil University, Neurology Department and Polyclinics were chosen as subjects. Control and treatment groups were matched for age, sex and body mass index status. After 12 hours of fasting period, blood samples were taken and the serums were obtained for the determination of mineral levels. All samples were stored frozen at -80°C until the day of the analysis. Serum levels of Ca, Na, K, Fe, Mg, P and Cl were determined on autoanalyser by using commercial kits, serum Mn, Cu and Zn levels were determined on a Atomic Absorption Spectrophotometer by flame method with acetylene gas. It was found that, although Zn level was lower in both partial and generalized epilepsy patient, K level was lower only in generalized epilepsy patient than controls. Cu, Na and Ca levels were higher in both partial and generalized epilepsy patient, Mg and Cl levels were higher only in partial epilepsy patient than controls. In generalized epilepsy patients, there was a positive correlation between the Ca and Zn, Mg and Zn, K and Ca, Na and Zn, Na and Ca, Na and K, and a negative correlation between the Mg and Mn, P and Cl levels. In partial epilepsy patients, there was a positive correlation between the Ca and Zn, Mg and Zn, K and Zn, K and Ca, K and Mn, Na and Cl, and a negative correlation between the P and Mg, P and Zn, P and Cl levels. Therefore, it might be important for the efficiency of the treatment to take into consideration of these correlations and mineral changes during the treatment of the epilepsy.

Keywords: Partial, generalized, epilepsy, Ca, Na, K, Fe, Mg, P, Cl, Zn, Cu, Mn, correlation

KAYNAKLAR

- Aktin E (1965). Epilepsinin tarihcesi. *Noropsikiatri Arşivi* 6(2), 57–65.
- Alpers DH, Stenson WF, Bier DM (1995). Minerals, In ‘Manual of Nutritional Therapeutics’. 3. ed. New York, 186-262.
- Altun B (2009) Asit Baz Dengesi
- Alvarez-Lefmans FJ, Giraldez F, Gamino SM (1987). Intracellular free magnesium in excitable cells: Its measurement and its biologic significance. *Can J Physiol Pharmacol*, 65, 915–925.
- American Institute of Nutrition (1977) Trace elements in woman and animal nutrition. *J Nutr.*, 107, 1340-1348.
- Anast CS, Winnacker JL, Forte LR (1976). Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.*, 42, 707-717.
- Annegers JF (1994). Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurol Clin.*, 12(1), 15-29.
- Annegers, JE, Garbow, JD, Groover, R, Laws Jr, E.R, Elveback, L. R. And Kurland, LT (1980). Seizures af ter head trauma: a population study. *Neurology*, 30, 683-689.
- Arcasoy A (1996). İnsan sağlığında Çinkonunu Önemi. *TÜBİTAK, Bilim ve Teknik Dergisi*, 12, 56.
- Arcasoy A (1998). İnsan Sağlığında çinkonun önemi. 1. Ulusal Çinko Kongresi, 11-17.
- Aschner M, Aschner JL (1990) Manganese transport across the blood brain barrier: relationship to iron homeostasis. *Brain Res Bull* ; 24: 857-860.
- Aschner M.(2000) Manganese: Brain transport and emerging research needs. *Environ Health Perspect* ;108: 429-432.
- Ascroft PB (1941). Traumatic epilepsy af ter gunshot wound of the head. *British Medical Journal*, 1, 739-744.
- Aytekin Ç (1993). Analysis of some trace elements in urinnary stone and hair by Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectroscopy. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 19(3), 277-282.
- Bağdatlıoğlu N (1998). Gıdaların çinko içeriği ve beslenme açısından önemi. 1.Ulusal Çinko Kongresi, 761-765.
- Bağırıcı F, Bostancı Ö (2001) Kalsiyum Kanal Blokerleri ve Deneysel Epilepsi 135-149
- Barker ME (1999). Mineral Deficiency : A Diatery Dilemma ?, *Lancet* , 354, 354- 358.
- Barness LA, Curran JS (1996). Nutrition. In ‘Nelson Textbook of Pediatrics’ Editor, B Kliegman Arvin, 15th edition, 141-150.

- Baslo MB,(2010) Sistemik Hastalıkların Nörolojik Komplikasyonları.
- Baykan B, Gürses C (2004). Epilepsi. Nöroloji İ.Ü İstanbul Tıp Fak. Temel Klinik Bilimler Ders Kitapları. Ed: Öge AE Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 279-309.
- Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A (2004). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 280-285.
- Benbadis SR (2001). Epileptic seizures and syndromes. *Neurol Clin.*, 19, 251-270.
- Bergamsco B, Benna P, Ferrero, B (1984). and Gavinelli, R. Neonatal hypoxia and epileptic risk. *Epilepsia*, 25, 131-136.
- Bora İ, Taşkapıoğlu Ö (2003). Epilepsi tedavisinde yeni yönelimler. *Epilepsi*, 9(2), 91-102.
- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (2000). Neurology in clinical practice. *The Epilepsies*, 71,1745.
- Buford LN, Finberg L (1987). Minerals, In 'Pediatrics'. 8. ed., Appleton & Lange, Connecticut, 175-177.
- Cashman KD ve Fleyynn A (1999). Optimal nutrition calcium, magnesium and phosphorus. *Proceedings of the Nutrition Society*, 58, 477-487.
- Cavallo F, Gerber M, Marubini E (1991). et al. Zinc and copper in breast cancer, a joint study in northern Italy and Southern France. *Cancer*, 67, 738- 745.
- Cawte J, Kilburn C, Florence M (1989) Motor neurone disease of western Pacific: do the foci extend to Australia ?*Neurotoxicol* ; 10: 263-270.
- Ceylan ZG, (1998). Çinkonun vücuttaki fonksiyonları ve metabolizması. I.Ulusal Çinko Kongresi, 889- 892.
- Critchfield JW, Carl GF, Keen CL (1993) The influence of manganese supplementation on seizure onset and severity, and brain monoamines in genetically epilepsy prone rat. *Epilepsy Res* ; 14: 3-10.
- Çolak N (2007) Kalsiyum ve fosfor metabolizması ile ilgili acil durumlar.Dokuzuncu Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 33-35
- Dallman PR (1987). Nutritional Anemias. In 'Pediatrics'. 8. ed., Appleton & Lange, Connecticut, 1017-1021.
- Denizli A,Yavuz H (2000). İnsan yaşamına önemli bir element: Demir, Popüler Bilim MAYIS.
- Ecdar T (2008) elektrolit bozukluğuna bağlı ensefalopati. Onuncu Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 93-97
- Ece A (1998). İştahsız çocuklarda plazma çinko ve bakır düzeyleri. 1. Ulusal Çinko Kongresi, 559-564.

- Elcioğlu O (1987). Geçmişte, Günümüzde Epilepsi (sar'a). Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Deontoloji ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Bursa.
- Elin RJ (1987). Assessment of magnesium status. Clin Chem, 33, 1965-1970.
- Elin RJ (1988). Magnesium metabolism in health and disease. Dis Mon., 34, 161-219.
- Engel J (1998). Classifications of the International League against epilepsy: time for reappraisal. Epilepsia Sep., 39(9), 1014-1017.
- Engel J, Jr. (2001). ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: Report of the ILAE Task Force on classification and terminology. Epilepsia, 42, 796-803.
- Engels J. Jr (1989) Seizures and Epilepsy. F.A. Davis Company, Philadelphia 30.
- Erdoğan O (2001) Nöbetlerin semiyolojisi ve sınıflaması. Epilepsi 5US yayını Syf:17-18.
- Esch AV, Steyerberg EW, Berger MY, Offringa M, Lubsen GD. And Habberna JDF (1994). Family history and recurrence of febrile seizures. Archives of Disease in Childhood, 70, 395-399.
- Farhat G, Yamout B, Mikati M.A., Demijian S., Sawaya R., Fuleihan G.E (2002). Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. Neurology.;58:1348-1353
- Gardiner RM (2000). Impact of our understanding of the genetic aetiology of epilepsy. J Neurol., 247(5), 327-334.
- Grischke EM (2004) Nutrition during pregnancy--current aspects. MMW Fortschr Med. Mar 11;146(11):29-30, 32. Review. German.
- Guberman A, Bruni J (1999). Essentials of Clinical Epilepsy. Epidemiology, Second edition, USA.
- Günay Ü (1990). Bursa ilindeki ilkököl çocuklarının büyümelerinin değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 33, 31-42.
- Güngör K (2003). Vitamin ve minerallerin Dişhekimliğindeki önemi. GÜ Dişhek. Fak. Derg., 20(1), 51-56.
- Hambidge KM, Krebs NF (1993). Normal Childhood Nutrition & Its Disorders. Current Pediatric Diagnosis & Treatment. 11. ed., Appleton & Lange, Connecticut, 236-261.
- Hambidge KM (1997). Zinc deficiency in young children. Am J Clin Nutr., 65, 160.
- Hauser WA (1992). Seizure disorders: the changes with age. Epilepsia, 33 (Supplement 4): S6-814.
- Heaney RP (2001) Nutrition and Risk for Osteoporosis. Marcus R, Feldman D, Kelsey J, (Eds). Osteoporosis. USA, Academic Press: 669-700.

- Henkin RI, Patent BM, RePK, Bronzert DA (1975). A syndrome of acute zinc loss. Arch. Neurol., 32, 745-751.
- Izumi Y, Ishii K, Akiba K, Hayashi T (1990) Hypozincemia during fever may trigger febrile convulsions. Med Hypotheses, 32, 77-80.
- Jackson JH (1951). Lectures of the Diagnosis of Epilepsy. In 'Selected writings of John H. Jackson', Editor, J Taylor J, Vol 1, Basic Books, New York, 276-307.
- Kaplan SL, Edward O (1987). Growth: Normal and Abnormal. In 'Pediatrics', 8. ed., Appleton & Lange, Connecticut, 75-81.
- Kınık E (1996). Adolesanda beslenme gereksinimleri ve alışkanlıkları. Katkı Pediatri Dergisi, (1), 146-160.
- Kızıler R (1998). Canlıların çinko düzeylerine çevresel faktörlerin etkilerinin incelenmesi. 1.Ulusal Çinko Kongresi, 721-728.
- Komaki H, Maisawa S, Sugai K, Kobayashi Y, Hashimoto T (1999) Tremor and seizures associated with chronic manganese intoxication. Brain Dev ; 21: 122-124.
- Korkmaz A. Okul çağındaki çocuğun beslenmesi. Katkı Pediatri Dergisi Beslenme, 17, 133- 145.
- Krämer G (2001). Epilepsy in the elderly: some clinical and pharmacotherapeutic aspects. Epilepsia, 42, 55-59.
- Kroll MH, Elin RJ (1985). Relationship between magnesium and protein concentrations in serum. Clin Chem., 31, 244-246.
- Kunze K (2002). Metabolic encephalopathies. J Neurol., 249(9), 1150-1159.
- Laleli Y (1993). Pediatri' de eser elementler. Yeni Tıp Dergisi, 10, 43-46.
- Lemancewicz A, Laudańska H, Laudański T, Karpiuk A, Batra S (2000) Permeability of fetal membranes to calcium and magnesium: possible role in preterm labour. Hum Reprod. Sep;15(9):2018-22
- Luders H, Acharya J, Baumgartner C (1998). Semiological seizure classification. Epilepsia, 39(9), 1006-1013.
- Marino PL (1995). Calcium and Magnesium in Critical Illness: A Practical Approach. In 'The High Risk Patient: Management of the Critically Ill', Editors, ED Sivak, TL Higgins, A Seiver, Williams and Wilkins, Baltimore, 1183-1195.
- McLean RM (1994). Magnesium and its therapeutic uses: A review. Am J Med., 96, 63-76.
- McNamara JO (1999). Emerging insights into genesis of epilepsy. Nature, 399, 15-22.
- Mergler D, Baldwin M (1997) Early manifestations of manganese neurotoxicity in human: an update. EnvironRes ; 73: 92-100.

- Nelson KB and Pllenberg GH (1976). Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *New England Journal of Medicine*, 295, 1029-1033.
- Nicolosi A, Hauser WA, Behi E and Kurland LT (1986). Epidemiology of central nervous system infections in Olmsted county, Minnesota, 1950-1981. *The Journal of Infectious Diseases*, 154, 399-408.
- Nişli G, Kavaklı K (1999). Çocukluk Çağında Anemiler, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Cura A.E.Ç.V. Yayınları, İzmir, 613-626.
- Onağ A, (1998). Raşitizmlili çocuklarda idrar çinko, bakır, kadmiyum ve alüminyum değişimleri. 1. Ulusal Çinko Kongresi, 701-704.
- Patsalos PN, Froscher W (2002). The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*, 43, 365-378.
- Perrone L (1999). Long-term zinc and iron supplementation in children of short stature: effect of growth and on trace element content in tissues. *J Trace Elem med Biol.*, 13(1-2), 51-56.
- Peter R. Dallman, Ray Yip, Frank A (1993). Oski Copper Deficiency and Related Nutritional Anemias, In 'Hematology of Infancy and Childhood', 4. ed., W.B.Saunders Company, Philadelphia, 441-442.
- Prasad AS (1995). Zinc Deficiency. In 'Trace Element in Human Disease', 573 -586.
- Prohaska JR (1987) Function of trace elements in brain metabolism. *Physiol Rev* ; 67: 858-901.
- Rantakallio P. and Von Wendt LA (1986). prospective comparative study of the aetiology of cerebral palsy and epilepsy in a one-year birth cohort from northern Finland. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 75, 586-592.
- Reinhart RA (1988). Magnesium metabolism: A review with a special reference to the relationship between intracellular content and serum levels. *Arch Intern Med.*, 148, 2415-20.
- Reinhold JG (1995). Trace elements -A selective survey. *Clin.Chem.*, 21(4), 476 -500.
- Repke JT, Villar J.(1991) Pregnancy-induced hypertension and low birth weight: the role of calcium. *Am J Clin Nutr.* 1991 Jul;54(1 Suppl):237S-241S.
- Riggs JE (2002). Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. *Neurol Clin.*, 20(1), 227-239.
- Rocca WR, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegels JF and Schoenberg BS (1987). Risk factors for complex partial seizures: a population-based case-control study. *Annals of Neurology*, 21, 22-31.
- Rude RK (1998) Magnesium deficiency: A cause of heterogeneous disease in humans. *J Bone Miner Res* ; 13: 749-58.

Sander JW, Shorvon SD (1996). Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61, 433-443.

Sander JW (2004). The use of Antiepileptic Drugs-Principles and practice. *Epilepsia*, 45(6), 28-34.

Saner G, Neyzi O, Ertuğrul T (2002). Vitaminler. *Pediatrici*. 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 181-184.

Saner S (2002). Beslenme ve Beslenme Bozuklukları; Besin Gereksinimleri. In 'Pediatrici', Edirörler, O Neyzi, T Ertuğrul, Cilt 1., 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 167-182.

Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A (2000). Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta.*, 294(1-2), 1-26.

Schmidt D, Elger C and Holmes GL (2002). Pharmacological overtreatment in epilepsy mechanism and management. *Epilepsy Res.*, 52(1), 3-14.

Schulman JS (1981). Nutrition and Dental Health of Children. Lea and Febiger, Philadelphia, 353-376.

Seymen HO, Mengi M, Özçelik D, Gülyaşar T, Seymen P, Yiğit G (1999). Effect of iron overloading on the plasma copper and the zinc levels. *Cerrahpaşa J Med.*, 30(2), 155-158.

Sezer R.G.(2005) Ferbil Konvulziyonlu Çocuklarda Serum Çinko Düzeyleri. Uzmanlık Tezi.

Shils ME (1999) Modern Nutrition in Health and Disease. 9th ed. Baltimore: Williams , Wilkins, 347-62

Sönmez F(2011) Çocuklarda Sodyum Dengesi Bozuklukları ve Tedavisi

Stephen LJ, Brodie MJ (2000). Epilepsy in elderly people. *Lancet*, 355, 1441-1446.

Sutula TP, Hagen J, Pitkanen A (2003). Do epileptic seizures damage the brain? *Curr Opin Neurol.*, 16, 189-195.

Sylura O (1993). Bottomyley, Sideroblastic Anemias, Copper Deficiency. In 'Wintrobe's Clinical Hematology'. 19. ed., Tea & Febigem, Philadelphia and London, 852-872.

Takeda A, Nishibaba D, Takefuta S (2001). Cadmium toxicityin synaptic neurotransmission in the brain. *Brain Res.*, 894, 336- 339.

Takeda A, Takefuta S, Ijiro H (1999). Cd transport in rat brain. *Brain Res. Bull.*, 49, 453-457.

Takeda A (2004) Analysis of brain function and prevention of brain diseases: the action of trace metals. *J Healty Sci.*, 50(5), 429- 442.

- Tapiero H, Tew KD (2003) Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother*, 57, 399-411.
- Tershakovec AM, Stallings VA (2004). Nutrition and Nutritional Disorders. In 'Nelson Textbook of Pediatrics', Editrs, RE Behrman, RM Kliegman, HB Jenson, 17. Edition, WB Saunders, Philadelphia, 177-190.
- Thomas JR (1973). Nutritional and Hormonal Factors in Disease. In 'Clinical Pedodontics', Editor, SB Finn, 4. ed., WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, ,659-681.
- Trunbo P, Yates AA (2001). Schlicker S, Poos M.: Dietary referance intakes vitamin A, vitamin K, arsene, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc.*, 101, 294-301.
- Üsdal M, Paşaoğlu H, Muhtaroğlu S (1991). *Biyokimya, Su ve Elementler*. Erciyes Üniversitesi Yayınları, Kayseri.
- Wallace HK, Shorvon SD, Hopkins A (1997) An audit of organization of adult epilepsy services in UK: a comparative review of epilepsy and general neurology clinics. *Seizure*, 6:185-91.
- Walter G. Bradley, Robert B (2000). *Neurology in clinical practice. The Epilepsies*, 71, 1745.
- Weisinger JR, Font EB (1998). Magnesium and Phosphorus. *Lancet*, 352, 391–96.
- White RE, Hartzell HO (1989). Magnesium ions in cardiac function. *Biochem Pharmacol*, 38:859-67.
- Williams D (1953). A study of thalamic and cortical rhythms in petit mal. *Brain* ,76, 50-69.
- Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR (1996). Long-term prognosis of typical childhood absen ce epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*, 47(4), 912-918.
- Wolf P (2000). Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins. *J. Hist. Neurosci.*, 9(3), 286-293.
- Wolfgang L (1998). New vision in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol.*, 342, 1-13.
- Wu YP, Hertzler AA, Miller SM (2001). Vitamin A, vitamin C, calcium and iron content of federally funded preschool lunches in Virginia. *J Am Diet Assoc.*, 101, 294-301.
- Yamatogi Y (2004). Principles of antiepileptic drug treatment of epilepsy. *Psychiatric Clin Neurosci.*, 58(3), 3-6 (Abstract).

Yeni SN (2002). Epilepsi ve Acil Sorunlar. İ.Ü. Cerrahpafla Tıp Fakóltesi Sürekli Tıp Eđitimi Etkinlikleri İç Hastalıklarında Aciller Sempozyum Dizisi No: 29, Mart, 219-236.

Yücebilgiç G (1998). Fenilketonürik hastalarda serum ve eritrosit çinko, bakır, magnezyum düzeyleri. 1. Ulusal Çinko Kongresi, 705-707.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Mersin’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Mersin’de tamamladı. 2001 yılında Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi İlköğretim Bölümü Fen Bilgisi Öğretmenliği programına başladı ve 2005 yılında mezun oldu. 2006 yılında Kars’ta sözleşmeli öğretmen olarak göreve başladı. 2007 yılında Van’a kadrolu Fen ve Teknoloji Öğretmeni olarak atandı. 2008 yılında YYÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında açılan Yüksek Lisans Programını kazanarak Yüksek Lisans eğitimine başladı. 2010 yılında İstanbul’a Fen ve Tek. Öğretmeni olarak tayini çıktı. Halen İstanbul’da Fen ve Teknoloji Öğretmeni olarak görev yapmaktadır.