

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MONOTERAPİ VE POLİTERAPİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇ
KULLANAN JENERALİZE TONİK KLONİK (JTK) NÖBETİ
OLAN EPİLEPSİ TANILI HASTALARDA AKUT FAZ
REAKTANLARI VE OKSİDAN-ANTİOKSİDAN
PARAMETRELERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedat YAŞIN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Suna SARIKAYA

ŞANLIURFA

2015

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MONOTERAPİ VE POLİTERAPİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇ
KULLANAN JENERALİZE TONİK KLONİK (JTK) NÖBETİ
OLAN EPİLEPSİ TANILI HASTALARDA AKUT FAZ
REAKTANLARI VE OKSİDAN-ANTİOKSİDAN
PARAMETRELERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedat YAŞIN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Suna SARIKAYA

Bu tez, Harran Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 13.03.2013 tarih ve 13014 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2015

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen, tez hocam Yrd.Doç.Dr.Suna SARIKAYA'ya, Anabilim Dalı Başkanımız Yrd.Doç.Dr.Özcan KOCATÜRK'e, Prof.Dr.Mustafa YILMAZ'a, Prof.Dr.Tahir Kurtuluş YOLDAŐ'a, Doç.Dr.Mustafa ÇALIK'a, bölümdeki diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Laboratuvar çalışmalarını titizlikle ve özveri ile yürüten, her türlü yardım, bilgi ve desteğini; esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof.Dr.Nurten AKSOY'a ve Öğretim Görevlisi sayın Abdullah TAŐKIN'a,

Benden sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Gizem YAŐİN'e, var olma sebebim aileme ve ayrıca mutluluk kaynağım sevgili Suzan Öykü ÖZMODANLI'ya

Teşekkür ederim.

Dr. Sedat YAŐİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
GRAFİKLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Epilepsinin tanımı ve tarihçesi	2
2.2 Epidemiyoloji	3
2.3 Etyoloji	4
2.4 Fizyopatoloji	5
2.5 Epilepsinin Sınıflandırılması	6
2.5.1 Parsiyel Epilepsi	10
2.5.1.1 Basit Parsiyel Nöbetler	10
2.5.1.2 Kompleks Parsiyel Nöbetler	11
2.5.1.3 Sekonder Jeneralize Nöbetlere Dönüşen Parsiyel Nöbetler	12
2.5.2 Jeneralize Nöbetler	12
2.5.3 Bazı Epileptik Sendromlar	14
2.5.3.1 Temporal Lob Epilepsisi	14
2.5.3.2 Frontal Lob Nöbetleri	14
2.5.3.3 Pariyetal Lob Nöbetleri	15
2.5.3.4 Oksipital Lob Nöbetleri	15
2.5.3.5 Juvenil Myoklonik Nöbetler	15
2.6 Epilepsi Tedavisi	15
2.7 Akut Faz Reaktanları	23
2.7.1 C-reaktif protein (CRP) ve High Sensitive CRP (Hs-CRP)	24

2.7.2 İnflamasyon ve Akut faz yanıtı	26
2.7.3 Fibrinojen	28
2.7.4 Seruloplazmin	29
2.8 Oksidatif stres göstergesi olarak TAS,TOS ve OSİ	30
2.8.1 Total Antioksidan Seviye (TAS)	30
2.8.2 Total Oksidan Seviye (TOS)	31
2.8.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	31
2.9 Oksidatif Stres ve Epilepsi	31
3. MATERYAL VE METOD	34
3.1 Hasta ve kontrol grupları	34
3.2 Kan Örnekleri	34
3.3 Total Antioksidan Seviye (TAS)	34
3.4 Total Oksidan Seviye (TOS)	35
3.5 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	35
3.6 High Sensitive C-reaktif protein (Hs-CRP)	35
3.7 İstatistiksel Analiz	35
4.BULGULAR	36
5.TARTIŞMA	41
6.SONUÇ	47
KAYNAKLAR	48

TABLolar DİZİNİ**SAYFA NO**

Tablo-1: International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından bildirilen epileptik nöbetlerin sınıflandırılması	7
Tablo-2: International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından bildirilen epilepsi ve epileptik sendromların sınıflaması	8
Tablo-3: Hasta ve kontrol grubundaki yaş ortalamaları	37
Tablo-4: Hasta ve kontrol grubundaki VKİ dağılımı	37

GRAFİKLER DİZİNİ

SAYFA NO

Grafik-1. Hasta grubunda cinsiyet dağılımı	36
Grafik-2. Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı	36
Grafik-3. Hasta grubunda nöbet sıklığı	38
Grafik-4. Hasta ve kontrol grubunda TAS, TOS, OSI ve Hs-CRP düzeyleri	39

KISALTMALAR

SSS	: Santral Sinir Sistemi
EEG	: Elektroensefalografi
AEİ	: Antiepileptik ilaçlar
WHO	: World Health Organization
ILAE	: International League Against Epilepsy
HDL	: High density lipoprotein
LDL	: Low density lipoprotein
M.Ö.	: Milattan önce
GABA	: Gama Aminobutirik Asit
CBZ	: Karbamazepin
VPA	: Valproik Asit
LTG	: Lamotrijin
OXC	: Okskarbazepin
LEV	: Levetirasetam
Na	: Sodyum
Cl	: Klor
K	: Potasyum
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C-reaktif protein
Hs-CRP	: High Sensitive C-reaktif protein
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TOS	: Total Oksidan Seviye
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
PDD	: Paroksizmal Depolarizasyon Değişimi

ÖZET

Monoterapi ve Politerapi Antiepileptik İlaç Kullanan Jeneralize Tonik Klonik (JTK) Nöbeti Olan Epilepsi Tanılı Hastalarda Akut Faz Reatanları ve Oksidan-Antioksidan Parametrelerinin Araştırılması

Dr. Sedat YAŞIN

Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Epilepsi oldukça sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Sıklıkla genç yaşta başlamakta ve uzun süreli bazen de yaşam boyu tedavi gerektirebilmektedir. Epileptik nöbetlere ve spesifik epileptik sendromlara göre uygun dozlarda kullanılan antiepileptik ilaçlar, nöbetlerin önlenmesinde önemlidir. Oksidatif stres, oksidan hasarın antioksidan defans mekanizmalarının kapasitesini aştığı durumlarda ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stresin birçok akut ve kronik nörolojik hastalığın patogenezinde anahtar rol oynadığı bilinmekle birlikte, epilepsideki rolü halen anlaşılammıştır. CRP karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır ve akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir.

Yöntem: Çalışma grubumuz Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Pediatrik Nöroloji polikliniğine başvurmuş ve ILAE sınıflamasına göre jeneralize epilepsi tanısı almış monoterapi alan 33 hasta ve politerapi alan 34 hastanın yer aldığı 67 hasta ile oluşturuldu. Kontrol grubu; Epilepsisi ve bilinen kronik ve akut hastalığı olmayan, yaş ve demografik özellikleri benzer 30 sağlıklı gönüllü katılımcıdan oluşturuldu.

Bulgular: Hasta grubunda politerapi ve monoterapi alanlarda kontrol grubuna göre TOS, OSİ ve Hs-CRP düzeyleri anlamlı bir şekilde yüksekti. Hs-CRP düzeyi politerapi alan hastalarda monoterapi alanlara göre anlamlı olarak yüksekti. TAS düzeylerinde ise gruplar arasında bir fark yoktu.

Sonuç: Çalışmamızda nöbetin kendisinin oksidatif stres parametrelerini arttırdığı, antioksidan mekanizmaların oksidatif hasarı azaltmada yetersiz kaldığı sonucuna varılmıştır.

Ayrıca serum Hs-CRP düzeyinin artmış olması ise dirençli epilepsiyi tedavi etmek için inflamatuvar süreçte kontrol edebilecek yolları kapsayan tedavi stratejilerini düşünmenin faydalı olacağı kanaatine vardık.

Anahtar Kelime: Antiepileptik İlaç, Akut Faz Reatanları ve Oksidan-Antioksidan Parametreleri

ABSTRACT

Study of Acute Phase Reactans and Oxidant-Antioxidant Parameters in Epilepsy Patient with Genaralize Tonic Clonic Seizure, using monotherapatic and politherapatic antiepileptic drug.

Sedat YAŞIN, MD

Specialty Thesis, Deparment of Neurology

Aim: Epilepsy is quite common, it is one of the chronic neurological disease. Often the onset at a young age and sometimes long-term treatment is required lifetime. Antiepileptic drugs used in appropriate doses according to the type of epileptic seizures and specific epileptic syndromes and it is important for the prevention of seizures. Oxidative stress occurs, when oxidative damage exceeds the capacity of the antioxidant defense mechanisms. Although it is known to play a key role in the pathogenesis of many acute and chronic neurological diseases of oxidative stress, the role of epilepsy is still poorly understood. High sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) is an acute phase reactant synthesized by the liver and is a very sensitive indicator of acute and chronic inflammation.

Method: The patient group was admitted to the pediatric neurology clinic and had been diagnosed with generalized epilepsy according to the ILAE classification, 33 patients using antiepileptic drug monotherapy and 34 patients were using antiepileptic drug polytherapy, and consisted of a total of 67 patients. Control group; 30 healthy volunteers was formed from participants, without epilepsy and chronic and not acute illness, age and demographic characteristics were similar.

Findings: TOS, OSI and hs-CRP levels in patients using antiepileptic drugs in polytherapy and monotherapy was significantly higher than the control group. Hs-CRP levels in patients using antiepileptic drug polytherapy, according to the group using antiepileptic drug monotherapy, was significantly higher. There was no difference between groups in TAS levels.

Conclusion: In our study, in which seizures increase oxidative stress parameters itself, while the antioxidant mechanism was thought to be inadequate in reducing oxidative damage. In addition, serum Hs-CRP level is to be increased, to treat intractable epilepsy, suggesting it might be useful to develop treatment strategies that can take control of the inflammatory process.

Keywords: Antiepileptic drug, Acute Phase Reactans, Oxidant-Antioxidant Parameters

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi oldukça sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Sıklıkla genç yaşta başlamakta ve uzun süreli bazen de yaşam boyu tedavi gerektirebilmektedir. Epileptik nöbetlere ve spesifik epileptik sendromlara göre uygun dozlarda kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ), nöbetlerin önlenmesinde önemlidir. AEİ'nin kullanımının yan etkileri farklılıklar göstermektedir. Erken yan etkilerinin yanı sıra, uzun süreli kullanımlarda davranışsal, endokrinolojik, hematolojik, hafıza ve konuşma ile ilgili yan etkiler görülebilmektedir(1). Epileptik hastalarda kardiyovasküler hastalıklardan ölümler topluma göre sık olmakla birlikte bu durumun nedeni halen tam olarak bilinmemektedir (2).

Oksidatif stres, oksidan hasarın antioksidan defans mekanizmalarının kapasitesini aştığı durumlarda ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stresin birçok akut ve kronik nörolojik hastalığın patogenezinde anahtar rol oynadığı bilinmekle birlikte, epilepsideki rolü halen anlaşılammıştır (3).

CRP karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır ve akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir. Son yıllarda CRP'nin özellikle kardiyovasküler riski belirlemede kullanılabileceği saptanmış ve vücuttaki düşük düzeyli kronik inflamatuvar prosesin özellikle aterosklerotik kalp hastalığının hem patogenezinde hem de bu hastalığın prognozunda rol aldığı bildirilmektedir

Çalışmamızda primer politerapi ve monoterapi alan jeneralize nöbeti olan epilepsili hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun epilepsi ile akut faz reaktanları ve oksidatif stres arasında ilişki olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsinin tanımı ve tarihçesi

Konvulziyon, beyin hücrelerindeki anormal elektriksel aktivite sonucu istem dışı motor, duyu, otonomik, psikolojik fenomen veya bunların bileşkeleri şeklinde ortaya çıkan ve sıklıkla bilinç değişikliğinin eşlik ettiği klinik tablodur. Epilepsi ise kendiliğinden tekrarlayan konvulzif veya nonkonvulzif nöbetler olarak tanımlanmaktadır. Epilepsi bir tanı olmayıp ayrıntılı araştırmayı ve tedavi planını gerektiren santral sinir sistemi (SSS) bozukluğunun bir semptomudur (4).

Epilepsi sözcük olarak eski Yunanca'da "yakalamak", "kavramak" anlamlarına gelen "epilambanein" eyleminden türetilmiştir. Epilepsi ilk çağlardan beri bilinmektedir ve 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 "mal caduque" adını vermiştir (5).

Epilepsinin ilk bilimsel tanımını 1874'de Jackson yapmıştır. Epilepsiyi "beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları" olarak tanımlamıştır. Epileptolojide, XX. yüzyıl başlarında H. Berger 'in elektroensefalografıyı (EEG) bulup 1929 yılında klinik uygulamaya koymasıyla büyük bir atılım yapılmıştır. Meritt ve Putnam tarafından 1937 yılında fenitoinin bulunması ve yine aynı yıllarda W. Penfield ile H. Jasper'in invazif nörofizyoloji çalışmalarıyla hızlı bir gelişme çizgisi yakalanmıştır (5).

Son yüzyılda epilepsi kavramı; pek çok klinisyenin gözlemlerinin birikimi, nörofizyoloji, görüntüleme ve genetik ilerlemelerin de katkısıyla oluşturulmuştur.

2.2. Epidemiyoloji

Epilepsi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar hastalığın etnik fark, cinsiyet ayrımı ve yaş sınırı tanımadığını göstermiştir. Epilepsi insidans ve prevalans değerleri gelişmiş ve geliştirmekte olan ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir (6).

Endüstrileşmiş ülkelerde insidans değerleri 20-70/100.000 arasında değişmekteyken, geliştirmekte olan ülkelerde bu oran 64-122/100.000 kadar yüksek olabilmektedir. Epilepsi prevalansının gelişmiş ülkeler için 6/1000 olduğu, WHO (World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü) protokolü ile yapılan çalışmalarda geliştirmekte olan ülkelerde bu oranın 18,5/1000 olduğu hesap edilmiştir (6).

Aktif epilepsi prevalansı, son beş yıl içinde nöbet geçiren veya antikonvülzan ilaç alan kişiler için kullanılmaktadır. Bu oran gelişmiş ülkelerde 4-10/10000 iken, geliştirmekte olan ülkelerde 57/10000'ye ulaşır. Çalışmalar herhangi bir popülasyondaki insanların %1,5 ile %5'inin herhangi bir zamanda nöbet geçireceğini öngörmektedir (7).

Fokal, jeneralize ve sınıflandırılmayan epilepsiler olmak üzere üç ana kategoride incelendiğinde fokal epilepsilerin daha sık olduğu ve yaşın nöbetlerin dağılımında önemli bir değişken olduğu görülmüştür. Rochester Minnesota'da yapılan çalışmada, hayatın ilk yıllarında yaşa özel epilepsi insidansı yüksek iken çocukluk çağında bu oranın azaldığı tespit edilmiştir. Yetişkinlik döneminde ise insidans düşük ve sabit düzeylerde kalırken, 55 yaş sonrası epilepsi insidansında ciddi bir artış tespit edilmiştir. İlk dekada jeneralize epilepsiler daha sık iken insidans yaşla birlikte azalmaktadır. Fokal epilepsiler ise ileri yaşlara kadar sabit bir insidansa sahipken 65 yaşından sonra dramatik bir artış sergilemektedir (6).

2.3. Etyoloji

Epilepsiler etyolojik olarak idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak sınıflandırılır. İdiyopatik epilepsilerde altta yatan herhangi bir beyin lezyonu yoktur ve kompleks genetik bozukluk, nadiren de tek gen bozuklukları sonucunda ortaya çıkmaktadır. Semptomatik epilepsilerde ise altta yatan bir beyin lezyonu mevcuttur. Kriptojenik tipte ise hastanın semptomatik olduğu bilinmekte fakat mevcut tanısal yöntemler ile altta yatan bozukluk gösterilememektedir (4).

Endüstrileşmiş ülkelerdeki çalışmaların çoğunda spesifik etyoloji olguların %60-70'inde tanımlanmaktadır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde risk faktörleri daha yüksek oranlarda olmasına karşın, semptomatik epilepsi oranları %40 veya daha az olarak bildirilmektedir. Ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre etyolojik farklılıklar, özellikle SSS enfeksiyonları ve serebrovasküler olaylarda gözlenmektedir. Avrupa'da gerçekleştirilen saha insidans çalışma sonuçlarına göz atıldığında etyolojilerin serebrovasküler olaylar, travma ve neoplazilerde yoğunlaştığı görülür. Gelişmekte olan ülkelerde ise doğum hasarı, kafa travması, çocuklukta geçirilen serebral enfeksiyonların sıklığı vb. nedenlere bağlı olarak görülebilir (6).

Epileptik nöbetler korteksi etkileyen herhangi bir lezyondan, metabolik nedenlerden, travma, enfeksiyon, toksik ve vasküler nedenlerden karşımıza çıkabilir. Etyolojide yaş önemlidir, örneğin idiyopatik ve genetik nedenlere bağlı nöbetler sıklıkla çocukluk çağında görülürken, yaşlılık döneminde en sık serebrovasküler hastalıklara bağlı olarak nöbet gelişmektedir (8).

Vakaların çoğu sporadik olup ailesel özellik nadiren gözlenmektedir. Aynı tek gen mutasyonları farklı epilepsi tiplerine neden olurken, aynı epilepsi türleri de farklı mutasyonlar sonucu ortaya çıkabilmektedir. Bu farklılıklar fenotipik özellikleri belirleyen modifiye edici genler, polimorfizmler ve çevresel etmenler neticesinde oluşabilmektedir (9).

2.4. Fizyopatoloji

Epilepsi anormal nöronal deşarjlarla kendini gösteren paroksizmal bir hastalıktır. Epilepsiye yol açan çok sayıda neden olmakla birlikte, temel bozukluk nöron ağının anormal senkronize deşarjıdır (10). Nörotransmitterler nöronlar arasında iletiyi sağlayan kimyasal maddelerdir. Presinaptik uçtan salgılanırlar ve postsinaptik uça inhibisyon ya da eksitasyona yol açabilirler. Eksitasyona yol açtıklarında postsinaptik zarın sodyuma (Na) geçirgenliğini arttırlar ve bunun sonucunda hücre içi voltaj farkı oluşarak impulsun diğer nörona iletimini sağlarlar. Nöronlarda eksitasyon, membranın Na ve Ca'a, inhibisyon ise klor (Cl) ve potasyuma (K) geçirgenliğin artmasına bağlıdır (11).

Glutamat, aspartat ve asetilkolin eksitatör nörotransmitterlerdir. Glutamat glutaminden ve glukozdan sentezlenmektedir. Bazı nörotransmitterler ise Cl iyonlarına geçirgenliği arttırarak hücre içindeki negatif istirahat potansiyelini yükseltir ve bunun sonucunda nöronun uyarılmasını engellerler. Glisin, gama aminobutirik asit (GABA), dopamin, noradrenalin ve taurin inhibitör nörotransmitterlerdir (11).

Deneyisel epilepsi modellerinde epileptik nöronun en belirleyici özelliği membran depolarizasyonudur. İnteriktal deşarj sırasında somaya yakın olan hücre membranında yüksek voltajlı ve uzun süreli depolarizasyon olur, bu da kendini diken aktivitesi patlamaları şeklinde gösterir. Uzun süreli depolarizasyon somadan uzağa doğru nöronun aksonu boyunca iletilen bir seri aksiyon potansiyelinin oluşmasına yol açar. Bu büyük depolarizasyon, paroksizmal depolarizasyon değişimi (PDD) olarak adlandırılır. Epileptik bir alan, anormal bir şekilde senkronize deşarj yapan çok sayıda anormal nörondan oluşur. PDD bir grup nörondaki intrinsek membran anormallikleri veya bir grup nörona gelen aşırı miktarda eksitatör uyarı sonucu oluşur. Epileptik odakta PDD'den sonra hiperpolarizasyon giderek azalır. Nöbet sırasında epileptik nöronlarda uzun süreli depolarizasyon oluşur. İnteriktal dönemden iktal döneme kadar olan dönemde meydana gelen olaylar yeterince anlaşılacakla birlikte birçok olası mekanizma mevcuttur. Bunlar nöronal membranlarda veya eksitatör ya da inhibitör nörotransmitterde bozuklukları içerir. Sinaptik inhibisyonda azalma, sinaptik

eksitasyonda artış, K veya Ca yada ekstrasellüler iyon konsantrasyonundaki değişiklikler uzun süreli depolarizasyonu tetikler. Bu akım değişiklikleri nöbetlerin oluşmasından sorumludur (10).

Nöbeti durduran mekanizmalar yeterince anlaşılammıştır. Nöbetlerin sona ermesi nöron veya nöronal ağda inhibitör döngülerin aktivasyonu ile hücre dışı K'daki azalma gibi ekstrasellüler ortam değişiklikleri ile veya hücre içi Ca'un eliminasyonu ile olabilir. Deneysel hayvan modellerinde antikonvülzan etki gösteren norepinefrin ve adenozin gibi endojen ajanların da eksitasyonu azalttıkları ve nöbetlerin sonlanmasında etkili oldukları kanıtlanmıştır (10).

2.5. Epilepsinin Sınıflandırılması

İlk kez 1964 yılında uluslararası epilepsi uzmanlarının toplanması ile epilepsi nöbetleri sınıflandırılma çalışmaları başlamıştır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE, International League Against Epilepsy) tarafından 1969 yılında bir sınıflandırma yapılmış ve 1981 yılında hazırlanan sınıflandırma yeniden düzenlenerek kullanılmaya başlanmıştır. Bu sınıflandırmaya göre, nöbetler parsiyel, jeneralize ve sınıflandırılmayan nöbetler şeklinde gruplandırılmıştır (Tablo 1) (4).

Parsiyel nöbet; korteksin fokal bir bölgesinden köken alan ve bilinç kaybına neden olmayan (basit parsiyel) veya bilinç kaybına neden olan (kompleks parsiyel) nöbetlere denir (4).

Jeneralize nöbet; başlangıçtan itibaren iki taraflı kortikal bölgeyi yaygın ve simetrik tutan nöbetlere denir (5).

ILAE 1989 yılında epilepsi ve epilepsi sendromlarının uluslararası sınıflamasını önermiştir. Bu sınıflama epilepsinin temel belirtisi olan nöbetler dışında nöbet tipi, etyolojisi, anatomisi, başlangıcı, kolaylaştırıcı etkenler, günlük ritmi ve prognozu gibi unsurları da içermektedir (Tablo 2) (12).

İdiyopatik epilepsi; genetik olduğu öngörülen, yapısal bir beyin lezyonu veya nörolojik bulgu ve belirti olmaksızın ortaya çıkan epilepsilere denir.

Semptomatik epilepsi; epileptik nöbetlere bir ya da daha çok yapısal beyin lezyonunun yol açtığı bir sendromdur. Kriptojenik epilepsi; semptomatik olduğu düşünöldüğü halde sebebi bulunamayan epilepsilerdir (4).

Tablo 1: International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından bildirilen epileptik nöbetlerin sınıflandırılması

I. PARSİYEL NÖBETLERİN SINIFLAMASI

A. Basit Parsiyel Nöbetler (bilinç kaybı yok)

1. Minör belirtilerle giden
 - a) İlerleme olmayan motor nöbetler
 - b) İlerleyen motor nöbetler (jacksonien)
 - c) Versif
 - d) Postural
 - e) Fonatuar (vokalizasyon ya da konuşmanın durması)
2. Somatosensoryel ya da özel duyuşsal belirtilerle giden (basit halüsinasyonlar; iğnelenme, ışık çakmaları, vızıltı v.b.)
 - a) Somatosensoryel
 - b) Görsel
 - c) İşitsel
 - d) Koku
 - e) Tat
 - f) Vertijenöz
3. Otonomik belirti ve bulgularla giden (epigastrik his, solukluk, terleme, kızarıklık, piloereksiyon, pupilla dilatasyonu)
4. Psişik belirtilerle giden (yüksek serebral fonksiyonların bozulması) bu belirtiler bilinç bozulmaksızın nadir görülürler ve çok daha sık olarak kompleks parsiyel nöbetler olarak deneyimlenirler
 - a) Disfazik
 - b) Dismnezik (deja vu, jamais vu)
 - c) Bilişsel (zaman duyusunun bozulması, rüya durumu)
 - d) Affektif (korku, kızgınlık v.b.)
 - e) İllüzyonlar (makropsi v.b.)
 - f) Yapılanmış halüsinasyonlar (müzik, görüntü v.b.)

B. Kompleks Parsiyel Nöbetler (bilinç kaybı ile birlikte; bazen basit parsiyel bulgularla başlayabilir)

1. Basit parsiyel başlangıç sonrasında bilincin kaybolması
 - a) Basit parsiyel özellikleri (A.1-4.) takiben bilinç kaybı
 - b) Otomatizmalarla birlikte
2. Başlangıçta bilinç kaybının olması
 - a) Sadece bilinç kaybının varlığı
 - b) Otomatizmalarla birlikte

C. Sekonder jeneralize nöbetlere (jeneralize tonik-klonik, tonik/ klonik) dönüşen parsiyel nöbetler

1. Basit parsiyel nöbetlerin (A) jeneralize nöbetlere dönüşmesi
2. Kompleks parsiyel nöbetlerin (B) jeneralize nöbetlere dönüşmesi
3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete daha sonra jeneralize nöbete dönüşmesi

II. JENERALİZE NÖBETLERİN SINIFLAMASI

A. Absans Nöbetleri

1. Tipik Absans Nöbetleri
 - a) Sadece bilinç kaybı ile
 - b) Hafif klonik bileşenle birlikte
 - c) Atonik bileşenle birlikte
 - d) Tonik bileşenle birlikte
 - e) Otomatizmalarla birlikte
 - f) Otonomik bileşenle birlikte
2. Atipik Absans Nöbetleri (Aşağıdaki tiplerle birlikte olabilir)
 - a) Tonüs değişiklikleri A.1'den daha belirgindir
 - b) Başlangıç ve bitiş ani değildir

B. Myoklonik Nöbetler

Myoklonik atımlar (tekli ya da çoklu)

C. Klonik Nöbetler

D. Tonik Nöbetler

E. Tonik- klonik Nöbetler

F. Atonik (astatik) Nöbetler (Yukarıdaki nöbet tipleri ile birlikte de görülebilir)

III. SINIFLANDIRILAMAYAN EPİLEPTİK NÖBETLER (YETERSİZ KLİNİK BİLGİ)

Tablo 2: International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından bildirilen epilepsi ve epileptik sendromların sınıflaması

I. LOKALİZASYONA BAĞLI (FOKAL, PARSİYEL) EPİLEPSİLER VE SENDROMLAR

1.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç)

Sentrottemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi

Oksipital paroksizimli çocukluk çağı epilepsisi Primer okuma epilepsisi

1.2. Semptomatik

Temporal lob epilepsisi

Frontal lob epilepsisi

Parietal lob epilepsisi

Oksipital lob epilepsisi

Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası (Kojewnikow's sendromu)

Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

1.3. Kriptojenik

II. JENERALİZE EPİLEPSİLER VE SENDROMLAR

2.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç- yaş sırasına göre sıralanmış)

İyi huylu ailesel yenidoğan konvülsiyonları

İyi huylu yenidoğan konvülsiyonları

Süt çocukluğunun iyi huylu myoklonik epilepsisi

Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)

Juvenil absans epilepsisi

Juvenil myoklonik epilepsi (impulsif petit mal)

Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi

Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler

Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)

West sendromu (infantil spazmlar, Biltz-Nick-Salaam Kraempfe)

Lennox-Gastaut sendromu

Myoklonik astatik nöbetli epilepsi

Myoklonik absanslı epilepsi

2.3. Semptomatik

2.3.1. Nonspesifik etyoloji

Erken myoklonik ensefalopati

Erken infantil epileptik ensefalopati (supression-burst ile niteli)

Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2.3.2. Spesifik sendromlar

III. FOKAL VEYA JENERALİZE OLDUKLARI BELİRLENEMEYEN EPİLEPSİLER

3.1. Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler

Yenidoğan konvülsiyonları

Süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi

Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi

Edinsel epileptik afazi (Landau- Kleffner sendromu)

Diğer belirlenemeyen epilepsiler

3.2. Jeneralize veya fokal konvülsiyon özelliği belirlenemeyen epilepsiler

IV. ÖZEL SENDROMLAR

4.1. Duruma bağlı nöbetler

Febril konvülsiyonlar

İzole nöbet veya izole status epileptikus

Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

2.5.1. Parsiyel Epilepsi

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

Parsiyel nöbetler, bilinç kaybı olmadığı zaman basit, bilinç kaybı olduğu zama kompleks olarak tanımlanmaktadır. Basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetlerin içine girebilmekte ve bunların her ikisi de sekonder jeneralize nöbete dönüşebilmektedir. Basit ve kompleks parsiyel nöbetlerin kaynaklandığı anatomik bölgeye göre klinik ve EEG bulguları değişkenlik göstermektedir (13).

2.5.1.1. Basit Parsiyel Nöbetler

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

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

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

3. Otonomik belirti ve bulgularla seyreden nöbetler: Bu tip nöbetlerde, solukluk, terleme, yüzde kızarma, piloereksiyon, pupiller dilatasyon, epigastrik duyumlar, karın ağrısı, kusma, geğirme, çarpıntı, göğüs ağrısı ve inkontinans görülür. Deşarjlar sıklıkla temporal ve frontal lobların limbik bölgelerinden kaynaklanır. Otonomik bulgu ve belirtiler tek başına basit parsiyel nöbet oluşturabildiği gibi, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerin ilk komponenti de olabilir.

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

2.5.1.2. Kompleks Parsiyel Nöbetler

Bilinç kaybı veya bilinç değişikliği ile seyreden bütün parsiyel nöbetleri içerir. Çocukluk yaş grubundaki nöbet tiplerinin % 20-40'ını oluştururlar. Bilateral limbik, unilaterale temporal yapılaraya yayılan neokorteks lezyonları, orbital ve mezial frontal, limbik korteks, inferior oksipital korteks alanlarından kaynaklanırlar. Nöbetler iki tipte görülür. Birinci tipte, 0.5-5 dakika süreli basit otomatik davranışlar, uzun süren auradan sonra donuk bakış, hareketsizlik ve bunu takip eden otomatizmalardan oluşurken, ikinci tipte ise genellikle bir dakikadan kısa süren duraksama ve otomatizmanın olmadığı, yarı amaçlı motor aktiviteler şeklinde görülür.

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

2.5.1.3. Sekonder Jeneralize Nöbetlere Dönüşen Parsiyel Nöbetler

Tonik-klonik nöbetlerde başlangıçta belli kasların tonusunda artış (tonik faz) ve bunu izleyen dönemde ekstremitelerde bilateral simetrik kasılmalar (klonik faz) oluşur. En sık semptomatik fokal epilepsilerin bir parçası olarak görülür. Nöbetler kaynaklandığı odağa uygun düşen fokal nöbet fenomeni bulgu ve belirtileri ile başlar, sırasıyla tonik ve ardından klonik faz gelişir. Kan basıncı artışı, sfinkter tonusunda artma, kızarıklık, siyanoz, piloereksiyon, terleme, salivasyon ve bronş sekresyonunda artış şeklinde otonomik fenomenler preiktal fazda başlayıp, klonik faz sonunda aniden sonlanır ve toplam süresi 5-10 dakika olan nöbetlerdir (13).

2.5.2. Jeneralize Nöbetler

Jeneralize epilepsiler klinik belirtileri ile her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilendiği ve EEG bulgularının eş zamanlı bilateral olduğu nöbetlerdir. Tüm nöbetlerin % 24'ünü oluşturur.

İdiopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. İdiopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlıktan başka bir etyolojik neden bulunamazken, semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkar ve EEG bulguları daha düzensiz, klinik belirtileri de daha atipiktir. Nöbetler çoğu zaman spontan olarak, bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olmaktadır.

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

Absanslar tipik veya atipik olabilirler. Tipik absanslar 10-20 saniye kadar sürer, bilinç kaybı tamdır, nöbetler aniden başlar ve biter. Gün içinde çok sayıda nöbet izlenebilir. Hiperventilasyon nöbetleri provoke eder ve fotosensitivite vardır. Atipik absanslar, tipik olanlardan daha uzun sürer, postural tonus değişiklikleri daha siktır, bilinç kaybı tam olmaz, başlangıç ve bitişi daha az belirgindir, otomatizmalar belirgin, otonomik fenomen siktır. Genellikle semptomatik epilepsilerde görülür ve nörolojik anormallik eşlik eder.

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

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

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

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

F- Atonik nöbetler: Özellikle erken çocukluk döneminde görülür. Kısa süren bilinç kaybı ve kas tonusunda azalma ile karakterize olup, hastanın aniden yere düşmesine neden olur. Ani düşmeler özellikle yüz ve kafa yaralanmalarına neden olur (13).

2.5.3. Bazı Epileptik Sendromlar

2.5.3.1. Temporal Lob Epilepsisi

Daha çok çocukluk ve genç erişkinlik çağında başlayan basit parsiyel, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerden oluşabilir. Otonomik ya da psişik semptomlarla veya ikisi birlikte, koku alma ve işitsel illüzyon veya halüsinasyon gibi belli duyuşsal fenomenler gözlenebilir de en yaygın duyuş giderek artan epigastrik rahatsızlık hissidir. En sık görülen formu meziyal temporal nöbetlerdir. EEG’de anterior temporal bölgede belirgin unilaterale veya bilateral diken aktivitesi gözlenir. Hastaların çoğunda aile öyküsü ve febril konvulziyon öyküsü mevcuttur (14).

2.5.3.2. Frontal Lob Nöbetleri

Frontal lob epilepsileri basit parsiyel, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetler ya da tüm bunların kombinasyonları olarak görülür. Frontal lob epilepsileri; kısa süreli olup, kompleks parsiyel nöbetten sonra postiktal konfüzyonun olmaması veya minimal olması, hızla sekonder jeneralize forma dönebilme, tonik ve postural belirgin motor bulgular, başlangıçta kompleks gestural otomatizmalar, nöbet sırasında sıklıkla düşme ve sık status epileptikus atakları gibi özellikler sergiler (14).

2.5.3.3. Pariyetal Lob Nöbetleri

Genellikle basit parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerle karakterizedir. Nöbetlerin çoğu basit parsiyel olarak kalır ve duyuşsal olaylar gözlenir. Nöbetler en çok anterior pariyetal tiptedir ve postsantral girusu tutar, komşu yapıların da ilerleyici olarak tutulmasıyla Jaksonian nöbete ilerler (14).

2.5.3.4. Oksipital Lob Nöbetleri

Karakteristik özelliğı pozitif ve negatif görsel fenomenlerdir. Parlak ve renkli ışıklar olarak tanımlanan halüsinasyonlar pozitif fenomenler, amaroş, skotomlar ve hemianopsi ise negatif fenomenlerdir. Tonik ve klonik göz deviasyonu, baş deviasyonu, göz kırpması ve nistagmoid göz hareketleri ortaya çıkabilir (14).

2.5.3.5. Juvenil Myoklonik Nöbetler

Tipik başlangıç yaşı 12-18 (8-30 yaş arası) olan myoklonik ve tonik-klonik nöbetler sendromudur. Karakteristik belirtisi uykudan uyandıktan kısa süre sonra omuz ve kollarda oluşan ani, hafif-orta şiddette sıçramalardır. Bilinç kaybı gözlenmez. Hastaların yaklaşık yarısında aile öyküsü pozitifdir, zeka normal sınırlardadır. Nörolojik inceleme ve görüntüleme çalışmaları normaldir (14).

2.6.Epilepsi Tedavisi

Epilepsi uzun süreli tedavi gerektiren bir durumdur. Epilepsi tedavi seçenekleri medikal tedavi, cerrahi tedavi ve ketojenik diyet tedavidir. Antiepileptikler, artmış nöronal eksitabilitenin kontrolü amacıyla kullanılan ilaçlardır. İlaç tedavisinde hedef, vücuda zarar vermeden nöbet gelişimini engellemektir.

Antiepileptik ilaç tedavisine geçirilen kaçınıcı konvulziyondan sonra başlanması gerektiği ile ilgili farklı görüşler olsa da, genel kanı ilk konvulziyondan sonra ilaç tedavisinin başlanılmaması yönündedir. İlk geçirilen konvulziyondan sonra ikinci konvulziyonun geçirilme olasılığı ile ilgili yapılmış çalışmaların meta analizinde, Berg ve Shinnar bu ihtimali ortalama %40 olarak bulmuşlardır. Birinci konvulziyondan sonraki konvulziyonun %75 ihtimalle ilk altı ay içinde, büyük çoğunluğunun ise ilk birkaç hafta içinde oluştuğu bildirilmiştir. Semptomatik etyolojinin olması, parsiyel nöbet olması, EEG'de interiktal diken deşarjların varlığı, mental ve motor retardasyon ikinci konvulziyon için risk faktörleri olarak saptanmıştır (15).

Tekrarlayan nöbetler, hastaların bireysel ve toplumsal yaşamlarında ağır kesintilere yol açar ve kontrole alınmamış epilepsisi olan çocukların ve gençlerin hem fizik güvenlikleri hem de tümüyle yaşam kaliteleri kesinlikle tehlikeyle karşı karşıyadır. Epilepsili hasta gruplarında ölüm, özellikle de ani ölüm insidansı, genel nüfusta görülenden daha yüksektir (16).

Primer epilepsilerin nedeni tam anlaşılamadığından, tedavi nedeni ortadan kaldırmak değil, nöbetleri önlemeye yöneliktir.

Antiepileptik ilaçlar hücresele seviyede 3 farklı mekanizma ile etki gösterirler. (16)

1- Voltaj bağımlı iyon kanalları üzerinden (Na, K, Cl, Ca).

2- Gama aminobutirik asid (GABA) aracılı inhibitör nörotransmitterleri arttırarak.

3- Eksitator (özellikle glutamat) uyarıları azaltarak

İlaç seçiminde; nöbet türü, hastanın yaşı, başka bir sistemik hastalığın var olup olmadığı, ilacın kullanım şekli, sosyo-ekonomik koşullar ve ilacın yan etkileri göz önüne alınmalıdır. İdeal bir antikonvulzan; birçok nöbet türünde etkili olmalı, emilimi ve dağılımı hızlı olmalı, eliminasyon yarılanma zamanı uzun olmalı, etkilerine karşı tolerans gelişmemeli, diğer antiepileptiklerle ilaç etkileşimine girmemeli, günde 1 ya da 2 dozda

kullanılabilmeli, yan etkisi ve teratojenik etkileri olmamalı, anne sütüne geçmemeli ve fiyatı ucuz olmalıdır (16).

İlk keşfedilen antiepileptik fenobarbitaldir. Bunu takiben fenitoin, karbamazepin (CBZ), etosüksimid, valproik asit (VPA) ve benzodiazepinler bulunmuştur. Bu ilaçlar uzun yıllardır ilk basamak olarak ve en sık kullanılan antiepileptiklerdir. Son 10 yılda vigabatrin, topiramet, gabapentin, felbemat, lamotrijin (LTG), tiagabin, zonisamid, pregabalin, okskarbazepin (OXC) ve levetirasetam (LEV) gibi yeni antiepileptikler bulunmuştur (16).

Fenitoin: Nöronların voltaj bağımlı Na kanallarının tekrarlayıcı uyarılmalarını bloke ederek etkisini gösterir. Membran stabilizasyonunu sağlar. Plazma proteinlerine %75-95 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize olur. Yarılanma ömrü; 8-40 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu; 200-400 mg'dır. Terapotik kan düzeyi; 10-20 Zg/ml'dir. İlaç etkileşimleri yaygındır. En sık yan etkileri; ciltte döküntü, hirsütizm, gingival hiperplazi, polinöropati, lökopeni ve teratojenitedir. Doza bağımlı olarak; nistagmus, somnolans, yorgunluk, dizatri, ataksi ve ensefalopati görülebilir.

Primidon: Etkisini; hızlı nöronal inhibisyon, presinaptik GABA reseptör aktivasyonu, inhibitör postsinaptik GABA reseptörleri üzerinden gösterir. Plazma proteinlerine %20 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize olur. Yarılanma ömrü; 10-25 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu; 750-1000 mg'dır. Terapotik kan düzeyi; 3-8 Zg/ml'dir. Oral kontraseptif ve oral antikoagülan ilaçlarla etkileşimi vardır. En sık yan etkileri; konsantrasyon eksikliği, cilt döküntüsü, cinsel disfonksiyon ve teratojenitedir. Doza bağımlı olarak; somnolans, ataksi, görme bulanıklığı ve baş dönmesi görülebilir.

Okskarbazepin: CBZ'nin keto-analoğu olan okskarbazepin etkisini; nöronların voltaj bağımlı Na ve Ca kanallarının tekrarlayıcı uyarılmalarını bloke ederek gösterir. Membran stabilizasyonunu sağlar. Plazma proteinlerine %60 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize olur. Yarılanma ömrü; 8-10 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu;

900-3600 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. İlaç etkileşimleri ve yan etkileri CBZ'den daha azdır. Ciltte döküntü, hiponatremi görülebilir. Teratojenite riski bilinmemektedir. Doza bağımlı olarak; baş dönmesi, diplopi, ataksi, baş ağrısı ve yorgunluk görülebilir.

Vigabatrin: GABA'nın yapısal analogu olup etkisini GABA transaminaz enzimini irreversibl olarak inhibe ederek gösterir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Böbrekten metabolize olmadan atılır. Yarılanma ömrü 5-8 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu 2000-4000 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. İlaç etkileşimleri minimal düzeydedir. Psikoz, görme alanı defektleri ve renal toksisitesi gibi önemli yan etkileri vardır. Teratojenite riski bilinmemektedir. Doza bağımlı olarak baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, davranış değişiklikleri, ajitasyon ve depresyon görülebilir.

Lamotrijin: Etkisini nöronların voltaj bağımlı Na kanallarının tekrarlayıcı uyarılmalarını bloke ederek gösterir. Glutamat ve aspartatın patolojik salınımını inhibe ettiği de ileri sürülmüştür. Plazma proteinlerine %55 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize olur. Yarılanma ömrü 6-30 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu 200-300 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. CBZ gibi enzim indükleyen ilaçlar lamotrijinin kan düzeyini düşürür, VPA ise artırır. Önemli yan etkisi ciltte görülen döküntülerdir (%5-10 ve genellikle çocuklarda). Teratojenite riski bilinmemektedir. Doza bağımlı olarak diplopi, somnolans, insomnia, ataksi, baş ağrısı görülebilir.

Topiramate: Voltaj bağımlı Na kanallarının tekrarlayıcı uyarılmalarını bloke eder, GABA geçişini arttırarak inhibitör etkisini arttırır, glutamat salınımını azaltır. Plazma proteinlerine çok az oranda (%10-15) bağlanır. Az oranda karaciğerde metabolize olur, büyük oranda (%70) böbrekten metabolize olmadan atılır. Yarılanma ömrü; 12-24 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu 200-400 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. İlaç etkileşimleri minimal düzeydedir. Yan etkileri minimaldir. Kilo kaybı, nefrolitiazis, psikiyatrik semptomlar görülebilir. Teratojenite riski bilinmemektedir. Doza bağımlı olarak baş ağrısı, baş dönmesi, kognitif etkilenme, parestezi, yorgunluk, tremor, ataksi görülebilir.

Levetirasetam: Çoklu etkiye sahip olduğu ileri sürülmekle beraber etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Antiepileptojenik ve nöroprotektif etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Voltaj bağımlı Ca ve K kanallarının tekrarlayıcı uyarılmalarını bloke eder, GABA geçişini arttırarak inhibitör etkisini arttırır, glutamat salınımını azaltır. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Böbrekten metabolize olmadan atılır. Yarılanma ömrü 6-8 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu 1000-3000 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. İlaç etkileşimleri minimal düzeydedir. Yan etkileri minimaldir; baş dönmesi, yorgunluk, uyku hali, görme bulanıklığı, davranış değişiklikleri, sinirlilik görülebilir. Teratojenite riski bilinmemektedir.

Gabapentin: GABA'nın yapısal analogu olup etkisini GABA sentezini arttırma yoluyla GABA seviyesini yükselterek gösterir. Plazma proteinlerine çok az oranda (%5-10) bağlanır. Böbrekten metabolize olmadan atılır. Yarılanma ömrü 5-8 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu 2000-4000 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. İlaç etkileşimleri minimal düzeydedir. Kilo alımı ve diplopi gibi yan etkileri olabilir. Teratojenite riski bilinmemektedir. Doza bağımlı olarak baş dönmesi, bulantı, yorgunluk, sersemlik, ataksi, myoklonus görülebilir.

Karbamazepin:1962'de klinik pratiğe girmiş bir ilaçtır. Parsiyel, tonik-klonik ve tonik nöbetlerde ilk sırada seçilecek ilaçlardandır. Tonik-klonik nöbetlerde ve parsiyel nöbetlerde etkisi fenitoin ve fenobarbitale eşdeğer veya daha üstündür, ayrıca yan etkileri de daha azdır. Yetişkinde günlük doz 400-1800 mg arasında değişir, ancak bazen 2400 mg'a kadar dozlara gereksinim olabilir. Sedatif yan etkileri minimize etmek için doz titrasyonu önerilir. Karbamazepin (CBZ) monoterapisinin fenitoinle kombinasyonundan daha iyi olduğu kabul edilmektedir. Oral yolla uygulandıktan sonra yavaş emilir. Lipofilik olduğundan SSS'e çabuk ulaşır. Karaciğerde ilaçların metabolize edilmesini sağlayan sistemlerin aktivitesini arttırdığından kronik kullanma sonucu yarılanma ömrü azalır.

Etkili bir ilk basamak tedavidir. Etki mekanizmasının, voltaj duyarlı Na kanallarının blokajı aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Bu, nöronal membranların

stabilizasyonu ve nöronların repetitif olarak ateşlenmesinin inhibisyonuyla sonuçlanmaktadır. Proteinlere %75 oranında bağlanır. Karaciğerde sitokrom P 450 sistemi aracılığıyla büyük ölçüde metabolize edilir ve yarılanma ömrü 12-17 saattir. CBZ kendi metabolizmasını indükler ve bu otoindüksiyon tedavinin ilk 20-30 gününde ortaya çıkar. CBZ ayrıca diğer AEİ' ların metabolizma oranını arttırabilir. Benzodiazepinlerin, felbamat, lamotrijin, valproat ve etosuksimidin düzeyini azaltır. CBZ ayrıca oral kontraseptif, siklosporin, teofilin ve warfarin düzeylerini azaltır. Fenobarbital, fenitoin, felbamat, primidon ve etosuksimid gibi antiepileptik ilaçlar CBZ düzeyini düşürür. Eritromisin, simetidin, propoksifen, izoniazid ve verapamil CBZ düzeyini arttırır. Erişkinlerde CBZ günde iki kez 200 mg olarak başlanır, haftalık intervallerle günde 200 mg olarak arttırılıp tipik tedavi dozu olan 800-1200 mg/gün dozuna ulaşıldığında, üç bölünmüş dozda olacak şekilde devam edilebilir. Uzun salınımlı formları günde iki kez şeklinde verilebilir.

CBZ'nin doz ilişkili yan etkileri vertigo, ataksi, diplopi ve sersemliktir. Sinir sistemi ile ilişkili diğer yan etkileri ise baş ağrısı, parestezi, okulomotor bozukluklar, konfüzyon, psikoz ve tik, epileptik olmayan miyoklonus ve distonik reaksiyonlar gibi anormal istemsiz hareketlerdir. CBZ kullanan hastaların yaklaşık %4'ünde eritematöz ve pruritik raş, toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme ve Stevens-Johnson sendromu gibi dermatolojik reaksiyonlar gelişmektedir. Aplastik anemi ve agranulositoz gibi ciddi kan diskrazileri görülebilir. Nadir olarak trombositopeni, lökopeni, hepatit, sarılık ve kolanjit görülebilir. Dermatit, eozinofili, lenfadenopati ve splenomegaliyle karakterize ciddi hipersensitivite reaksiyonu bildirilmiştir. CBZ tedavisine bağlı olarak, antidiüretik hormon benzeri etkiyle hiponatremi görülebilir ve bu durum mental durum değişiklikleri ve nöbetlere yol açabilir. Ayrıca vitamin D'nin metabolizma oranını arttırarak risk altındaki popülasyonda osteomalazi oluşumunu kolaylaştırır. Atrioventriküler blok ve aritmi gibi kardiyak etkileri olabilir. Bazı vakalarda kilo artışı görülmektedir. Bazı vakalarda ilaçla indüklenmiş porfiri ve sistemik lupus eritematozusla ilişki saptanmıştır.

Valproik Asit: Kimyaca sodyum dipropilasetattır. Kimyasal yapısı bakımından SSS'nin ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA'ya benzemekte, yüksek dozda

verildiğinde deney hayvanlarında beyinde GABA transaminaz enzimini inhibe ederek GABA yıkımını azaltmakta, nöronal glial alınımını da inhibe etmekte ve GABA'nın postsinaptik etkinliğini arttırmaktadır. İnsanda tedavi dozlarında beyinde GABA düzeyi üzerindeki etkisinin oluşması şüphelidir. Eksitator nörotransmitter olan aspartat miktarını azaltması ve inhibitör nörotransmitter olan glisin miktarını arttırması da diğer etki mekanizmalarıdır.

Nöron membranındaki K kanallarını açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir. Voltaj bağımlı Na kanallarını bloke ederek Ca bağımlı K kanallarını aktifleştirmektedir. Valproik asitin biyoyararlanımı %80'den fazla olup, ağızdan alınan bir dozdan sonra iyi emilmektedir. Kandaki doruk seviyeler iki saat içinde gözlenmektedir. Uygun dozlarda kullanıldığında plazma yarılanma ömrü yedi-on saat olup, yüksek dozlarda kullanıldığında ise 30 saate kadar çıkabilmektedir. Gastrointestinal sistemden hızla absorbe edilmekte ve plazma proteinlerine %90-95 oranında bağlanmaktadır. West Sendromu, Lennox-Gastaut Sendromu, absans epilepsi, kompleks parsiyel epilepsi, myoklonik epilepsi, komplike febril konvulziyon, myoklonik astatik epilepsi ve jeneralize tonik klonik epilepsilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı hastalarda 25-30 mg/kg/gün dozları yeterli olabilirken, dirençli vakalarda 60 mg/kg/gün veya daha fazla dozlara gereksinim duyulabilmektedir. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare gibi gastrointestinal bulgulardır. Trombositopeni ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiğinden kanama zamanını uzatabilmekte, hiperfaji ve seyrek olarak da saç dökülmesi yapabilmektedir. Hepatotoksik etkisi olup nadir de olsa fatal hepatit yapabilmekte ve bu yan etki doza bağlı olmadan kişiye özel olarak da gelişebilmekte, nadiren de Reye sendromu benzeri klinik tablo oluşturabilmektedir. En büyük risk iki yaşın altında ve birden çok ilaç alan hastalardadır. Başlangıçta aspartat aminotransferaz (AST) değerleri yükselmemiş olabilmekle birlikte sonradan anormal olabilmektedir. İlaça başlarken karaciğer fonksiyonunun dikkatli takip edilmesi önerilir; eğer ilaç kesilirse bazı olgularda hepatotoksisite reversibl olabilmektedir. Karaciğerde koenzim A'yı bağlayarak yağ asitlerinin beta oksidasyonunu inhibe eder; buna bağlı olarak ketoasidoz oluşturabilir, ayrıca serum karnitin düzeyini de düşürebilir. Bu etkinin VPA ensefalopatisine katkısı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca karaciğerde üre sentezini

inhibe ederek, atkınılığı olan kimselerde hiperamonyemi ve buna bağılı olarak ensefalopati yapabilmektedir. Teratojenik bir ilaç olup nöral tüp defekti gelişimi riskini arttırmaktadır. VPA'in etkili ve popüler bir antiepileptik ilaç olduğu ve kullanılması sırasında yalnızca çok az sayıda hastada ciddi toksik etkiler olduğu bilinmektedir. VPA'in yağ asidi metabolizmasıyla yarıştığı bazı deneysel çalışmalarla desteklenmiştir. Kullanımı oldukça yaygın olan valproik asidin nöroendokrin sistem üzerine etkileri gösterilmiştir. Vainionpaa ve arkadaşları, çalışmalarında 20 yaşından önce valproik asit kullanan hastalarda hiperandrojenizm, polikistik over sendromu ve insülin büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 düşüklüğü geliştiğini göstermişlerdir. Ayrıca hiperinsülinizm, obezite, leptin yüksekliği diğer yan etkilerdir. Bunun yanında obezite ile birlikte HDL kolesterol düzeyini düşürerek kardiyovasküler hastalık riskini de arttırmaktadır.

Diğer Antiepileptik İlaçlar: Benzodiazepinler birçok nöbet tipinin tedavisinde etkilidirler, ancak yan etkileri ve antiepileptik etkilerine karşı tolerans gelişmesi nedeni ile kronik kullanımları sınırlıdır. Etkilerini GABA üzerinden gösterirler ve nöronal inhibisyonu glendirirler. En sık görülen yan etkileri sedasyon, sersemlik ve kognitif bozulmadır.

Etosuksimid absans nöbetlerin tedavisinde etkilidir. Kalsiyum T kanallarının düzenlenmesi yoluyla etkisini gösterir. Yan etkileri arasında gastrointestinal rahatsızlıklar, uyusukluk, ataksi, diplopi ve baş ağrısı vardır.

Fenobarbital genellikle neonatal nöbetlerin kontrol altına alınmasında kullanılır. Her yaşta hem jeneralize hem de parsiyel nöbetlerin tedavisinde etkilidir. GABA üzerinden inhibitör nörotransmisyonu potansiyalize ederek etki gösterir. Ayrıca glutamatın etkilerini azaltarak eksitatör nörotransmisyonu azaltır. Yan etkileri sersemlik, konuşma bozukluğu, nistagmus, solunum depresyonu, koma ve hipotansiyondur.

Pregabalin, sekonder jeneralize olsun veya olmasın parsiyel nöbetlerin tedavisinde endikedir. Voltaj bağımlı Ca kanallarına bağlanır, depolarizasyona yanıt olarak Ca'un hücre içine girişini azaltır ve bu yolla glutamatın salınımını inhibe eder.

Önemli yan etkileri somnolans, ataksi, kilo alımı, bulanık görme, diplopi ve tremordur. Tiagabin, parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerde endikedir. Büyük oranda GABA' yı sinaptik aralıktan nöronlara ve glial hücrelere taşıyan GABA transporter-1'i inhibe ederek serebral GABA konsantrasyonlarını artırmak yoluyla etki gösterir. Kelime bulma güçlüğü, ensefalopati, non-konvulzif status epileptikus ve depresyon önemli yan etkileridir.

Zonisamid, tüm refrakter parsiyel ve jeneralize epilepsilerde, Lennox- Gastaut Sendromu'nda, West Sendromu'nda ve progresif miyoklonik epilepside endikedir. Voltaj bağımlı Na kanallarını bloke eder, voltaj bağımlı T tipi Ca kanallarını inaktive eder, GABA reseptörüne dopaminerjik ve serotoninerjik nörotransmisyonu kolaylaştırır. Böbrek taşı oluşumu, azalmış konsantrasyon ve iritabilite gibi yan etkileri vardır.

Bunlardan başka Asetazolamid, Adrenokortikotropik hormon, Felbamat, Pirasetam, Rufinamid gibi bileşikler de çeşitli nöbet tiplerinde kullanılmaktadır (17,18).

2.7 Akut Faz Reaktanları

Doku hasarı ve enfeksiyonun her tipine cevap olarak vücudumuz bu hasarı düzeltmek için çeşitli mekanizmaları devreye sokar. Bu mekanizmalardan en önemlisi akut faz cevabıdır. Akut faz proteinlerinin uyarılara karşı duyarlılıkları, sentez hızları, molekül büyüklükleri, serum konsantrasyonları ve katabolizmaları büyük farklılıklar gösterir. Akut olaylarda serum düzeylerindeki artışlar genellikle inflamasyonun şiddetine ve yaygınlığına paralellik gösterirken; kronik inflamasyonlarda sentezde baskılanma veya tüketimde artışa bağlı olarak değişen dengeler oluşur ve akut faz cevabı, inflamasyon aktivitesini ve yaygınlığını tam olarak yansıtmayabilir. Akut faz cevabında çeşitli proteinler üretilir ve genelde bu üretim yeri karaciğerdir. Karaciğerde enfeksiyona ve doku hasarına yanıt olarak üretilen bu proteinler, pozitif veya negatif faz reaktanı olarak isimlendirilir. Negatif faz

reaktanlarının başlıcaları; albümin, transferrin, kortikosteroid bağlayıcı protein. Pozitif akut faz reaktanlarından ise CRP ve serum amiloid A başlıcalarıdır. Ayrıca fibrinojen, seruloplazmin, IL-6 ve tümör nekroz faktör alfa gibi akut faz reaktanı sitokinler, plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1), haptoglobulin, alfa-1 asit glikoprotein, hemopeksin, alfa-2 makroglobulin, doku faktörü, ferritin, C3, C4 gibi kompleman bileşenleri pozitif akut faz reaktanlarıdır (19).

2.7.1 C-reaktif protein (CRP) ve High Sensitive CRP (Hs-CRP): CRP, molekül ağırlığı 118.000 d olan pentraxin ailesinin bir üyesi olan inflamasyon belirteci bir proteindir. Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturur. Pnömonok C polisakkaridi ile presipitin reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır. Birbirlerine kovalan olmayan bağlarla bağlı 5 eş globüler subünitten oluşur. Karaciğerde fosfoester halkasına kalsiyum bağlanması ile sentezlenir. Monosit, makrofaj ve yağ dokusunda da bulunur.

Oksidatif stres ve infeksiyöz ajanlarla damar duvarında inflamatuvar yanıt oluşturur. Bu yanıt sonucunda makrofajlardan inflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinlerden olan IL-6, karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarır. Plazma yarı ömrü kısa (yaklaşık olarak 19 saat) olmakla birlikte tüm koşullarda aynıdır ve bu nedenle CRP'nin plazma konsantrasyonunu belirleyen tek şey onun sentez hızıdır. Yakın zamanda CRP'nin vasküler hücrelerdeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda, CRP'nin damar duvarındaki düz kas hücrelerinde de üretilebileceğine dair kanıtlar bulunmuştur (19,20). Sitokinlerin aksine uzun bir yarılanma ömrü olup, sirkadyen değişikliğin izlenmediği kararlı serum seviyeleri sergiler. Ayrıca ölçümü kolaydır.

CRP insanlarda, infeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen major bir akut faz reaktanıdır. Kardiovasküler riski belirlemede ek bir yöntem olarak kullanılmasına başlanmıştır. CRP, kronik kararlı koroner kalp hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (21). CRP düzeylerinin koroner kalp hastalığı olanlarda risk değerlendirmesi ve prognoz tayininde önemli olduğu saptanmıştır. CRP nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur. Enfeksiyon, doku zedelenmesi ve inflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir. Normal kişilerin çoğunda CRP düzeyi 2mg/l

veya altındadır. Standart yöntemlerle 3-8 mg/l düzeyleri tespit edilebilmektedir. Normal değerler bireyler arasında da farklılık gösterir. Bu risk göstergesi olarak endotel hücreleri, vasküler düz kaslarda ve makrofajlarda aterojenik rolüyle ilgili birçok kanıt vardır. Diğer başka çalışmalarda ise CRP'nin damar endotelinde endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzim sentezini ve aktivitesini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. CRP'nin ayrıca vazodilatatör ve trombosit agregasyonunu azaltan prostosiklinler üzerine negatif etkisi vardır. Bu CRP'nin koagülasyon mekanizmalarındaki rolünü de gösterir (21).

CRP, vasküler hastalık progresyonunda çeşitli şekillerde etkili olmaktadır. Bu etkiler; kompleman bağlanması ve aktivasyonu, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun indüklenmesi, endotelial makrofajlar tarafından LDL alımının sağlanması, arter duvarına monosit migrasyonu ve MCP-1 üretiminin artırılmasıdır. CRP ölçümünün, akut myokard infarktüsülü hastalarda prognoz belirleyici rolünü savunan ilk hipotez 1940'lı yıllarda ortaya atılmıştır. Bu hipotezin en büyük dayanağı, iskemiyle ilgili akut faz yanıtının bir parçası olarak CRP düzeyindeki artışın tespit edilmesidir. CRP seviyeleri koroner arterlerdeki ateromatöz içerikle yakın ilişkilidir. Kararsız, stabil olmayan plak sayısını yansıtır. CRP seviyeleri, koroner olaylara ek olarak serebrovasküler hastalıklar, ani kardiyak ölüm ve periferik arter hastalıkları ile de yakın ilişkilidir (22). Aynı zamanda yüksek CRP seviyeleri, bozulmuş endotel vazoreaktivitesi ve endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesinde azalma ile korelasyon gösterir (23). Bu nedenlerden dolayı, CRP kardiyovasküler riskin belirlenmesinde ek yarar sağlayan bir belirteç olarak önem kazanmıştır.

CRP düzeyleri, bazı hasta özelliklerinden etkilenmektedir. Bunlar, başta ejakasyon fraksiyonu olmak üzere, alkol kullanımı, malignite, infeksiyon, travma, yaş, sigara içimi, kan basıncı ve trigliserid düzeyleridir. Bazı ilaçlar da CRP düzeylerini etkileyebilmektedir. Örnek olarak statinler CRP düzeyini düşürürken, hormon replasman tedavisi karaciğerden CRP sentezini uyararak düzey artışına yol açmaktadır. Postmenapozal estrojen/progesteron çalışmasında (PEPI) kadınlarda hormon replasman tedavisi plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta, hormon replasman tedavisi ile CRP düzeylerinde yükselme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (24).

Basit olarak CRP'nin gösterdiği etkileri özetleyecek olursak; kompleman aktivasyonunu arttırması, nitrik oksit sentezi ve nitrik oksit sentetaz enziminin aktivitesinin azaltılması, hücresele adezyon moleküllerinin üretiminin artışı ve son olarak da LDL kolesterolün direkt olarak oksidasyonunu arttırmasıdır. CRP'nin bu nitelikleri ile ateroskleroza patogeneze katılarak iskemik hasarı büyüttüğü düşünölmektedir (25).

Hidroksimetil-koenzim A redüktaz inhibisyonu yapan statin grubu antilipidemik ilaçların kullanılması intravasküler LDL depolanması ile gelişen inflamasyonu azaltarak akut faz cevabının ve yüksek CRP düzeylerinin azalmasına neden olur (26,27).

CRP karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır ve akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir. Son yıllarda CRP'nin özellikle kardiyovasküler riski belirlemede kullanılabileceği saptanmış ve vücuttaki düşük düzeyli kronik inflamatuvar prosesin özellikle aterosklerotik kalp hastalığının hem patogenezinde hem de bu hastalığın prognozunda rol aldığı bildirilmektedir (28). Ancak bu düzeydeki, yani normalin üzerinde ancak standart CRP testlerinin duyarlılığından düşük düzeydeki inflamasyonu saptayabilmek için yeni CRP testleri geliştirilmiştir. Serum örneğindeki CRP'yi 0.2 mg/L kadar duyarlılıkla ölçöbilen bu testlere yüksek duyarlılıklı CRP ya da high sensitive (Hs-CRP) testleri denilmektedir. Önemli olan konu ise CRP gibi spesifik olmayan ve ölçölmesi kolay bir belirtecin değişik kardiyovasküler hastalıklarda önemli ve bağımsız bir rol aldığıdır.

2.7.2 İnflamasyon ve Akut faz yanıtı

İnflamasyon, mikrobiyal patojen enfeksiyon, kimyasal iritan veya yaralanmalardan kaynaklanan doku hasarına verilen yanıt sonucu oluşan fiziksel bir prosesdir. İnflamasyon; kan akımının sağlanması ve kılcal damarlardaki geçirgenliğin artışı ile bölgeye gelen monosit ve lenfositlerin aterosklerotik lezyonların ilerlemesine öncülük eden bir süreç sonucu oluşan olaylar olarak tanımlanmaktadır (25).

Bu akut faz proteinleri arasında en önemli proteinlerden biri C reaktif proteinidir (CRP). Bu proteininin önemi, bazal yoğunluğunun akut faz yanıtı sonrasında çok kısa sürede

çok yüksek değerlere yükselmesi ve uyarının bitiminde ise hemen normal bazal değerlere düşebilme özelliğinden kaynaklanmaktadır (26).

Sitokinler, hücreler arası iletimin sağlanmasında özel etkilere sahip olan ve hücrelerden salınan küçük protein yapılı habercilerdir. Sitokin genel ismidir. Lenfositler tarafından yapılanlar lenfokinler, monositler tarafından yapılanlar monokinler, bir lökosit ve aktif diğer lökositler tarafından yapılanlar interlökinlerdir. Sitokinler hücre üzerindeki etkilerini parakrin, otokrin ve uzak mesafelerde de endokrin olarak gösterirler. Periferel ve merkezi sinir sistemindeki inflamatuvar yanıtın bazı patolojik hasarlı bölgelerin gelişiminde anahtar bir rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar hem öncül inflamatuvar sitokinler hem de anti-inflamatuvar sitokinlerdir. Öncül inflamatuvar sitokinler, aktive olmuş makrofajlardan, inflamasyon reaksiyonlarının invivo düzenlenmesinde görev alması için öne belirteç olarak sentezlenirler.

Bilinen en önemli öncül-inflamatuvar ajanlar, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'dır. Anti-inflamatuvar sitokinler ise öncül- inflamatuvar sitokinlerin kontrolünde düzenleyici rol oynayan moleküllerdir. Bunların en önemlileri, IL-1 β antogonistleri olan IL-4, IL-10, IL-11 ve IL-13 'dür.

IL-1 β , hücre hasarı esnasında, infeksiyonda, ve inflamasyonda monosit ve makrofajlardan salınan primer sitokindir. Tüm antiinflamatuvar sitokinler içinde, IL-10 potensiyel özelliklere sahip bir antiinflamatuvar ajandır, Öyle ki, aktive makrofajlardan üretilen TNF- α , IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu düzenler. Böylece, hem anti-inflamatuvar ajanların hem de öncül-inflamatuvar ajanların dolaşımında belli bir seviyede olmasını sağlar.

Yapılan çalışmalar da, IL-10'nun artmış kan seviyelerinin hastalarda kronik inflamasyonun yayıldığını göstermiştir (27). İnflamasyon sırasında ortaya çıkan makrofajlar, interlökin-6 (IL-6) sentezini uyararak molekül olan tümör nekroz faktör- α (TNF- α)'yı üretirler. IL-6, düz kas hücreleri tarafından ifade edilen ve akut faz yanıtının başlamasına neden olan hepatik bir uyarandır (25). Ayrıca, IL-6 sinir hasarlarında nöronal aktivite kontrolünde rol oynayan önemli bir sitokindir. Bununla birlikte IL6 ve CRP inflamasyonda birlikte rol alır

öyle ki IL6, JAK (Janus Kinas) aktivasyonu yolu ile karaciğerde CRP üretimini indükler. IL 10' nun JAK yolunun düzenlenmesinde rol oynadığı tahmin edilmektedir.

2.7.3 Fibrinojen

Fibrinojen, koagulasyon mekanizmasında rol oynayan akut faz reaktanıdır. Molekül ağırlığı 340000 olup birbirine benzeyen iki subuniteden oluşmuştur. Herbirinde I, ü, Ü polipeptid zinciri mevcut olup birbirlerine disülfid bağı ile bağlıdır. Plazmadaki düzeyi 200-400 mg/dl arasındadır. Hemostazda doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemli işlevleri vardır. Üç farklı polipeptid zincirinden oluşur. Stabil olmayan yapısı sebebiyle saklanmış plazmada ölçülemez. Akut faz cevabı esnasında oluşan fibrinojen seviyelerindeki artışın pik yapması 3-5 gün sürer ve inflamasyonun çözülmesi ile birlikte yavaşça normal seviyeye düşer (29,30). B-ü fibrinojen geninin bazı varyasyonları yüksek plazma konsantrasyonuna neden olur. Plazma fibrinojeni, bir trombusun yapısını oluşturan başta protein olan fibrinin kaynağıdır. Üretim yeri karaciğerdir. Üretimi tıpkı CRP gibi IL-6 tarafından kontrol edilmektedir. Sentezin inhibisyonunu ise TNF-I, IL-1ü yapar. Fibrinojen düzeyleri popülasyonlar arasında değişiklik gösterir. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da batılı popülasyonlara oranla ılımlı veya biraz yüksek fibrinojen düzeyleri saptanmıştır (31). DROCAM çalışması fibrinojen düzeyinin normal plazma değerini aşağıdaki gibi tanımlamıştır (32).

Düşük:<2.36g/l (236mg/dl)

İlımlı:2.36-2.77g/l (236-277mg/dl)

Yüksek:>2.77g/l (277mg/dl)

Yüksek plazma fibrinojeni, çeşitli prospektif çalışmalarda inme ve koroner arter hastalığı ve riskinin bir prediktörü olarak ortaya çıkmıştır. Sigara ve yüksek plazma trigliserit düzeyleri, plazma fibrinojenindeki yükselmeye eşlik ederlerse de, fibrinojenin prediktif değeri bu risk faktörlerinden kısmen bağımsız gibi görünmektedir. Fibrinojenin yüksek seviyeleri, CRP gibi aterosklerozdaki inflamasyonla ilişkili değişiklikler de saptanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada fibrinojenin erkekte ve kadında kardiovasküler

hastalık riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (33).

Plazma fibrinojen değerleri yeni tanımlanmış risk faktörlerinden olup artmış düzeyleri aterosklerotik iskemik inme riskini artırmaktadır. Fibrinojen düzeyleri sıkı genetik kontrol altında olmasına rağmen, çevresel faktörler de plazma düzeyini çok etkiler. Sigaranın bırakılması, egzersiz, hormon replasman tedavisi ve fibrat tedavisi plazma fibrinojen düzeylerini düşüren girişimlerdir.

1984'te yapılan bir ösveç çalışması ve 1997'de Smith ve ark' nın yapmış olduğu bir çalışmada, fibrinojen yüksekliği, inme risk faktörü olarak belirlenmiş olmasına karşın, 1999'da yapılan ARIC çalışmasının analizinde bu yüksekliğin yaş, hipertansiyon, hematokrit seviyesi, obezite ve diyabet ile ilgili bulunması nedeniyle, inme için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (34,35).

2.7.4 Seruloplazmin

Seruloplazmin karaciğerde önce aposeruloplazmin olarak sentezlenir ve Golgi Organelinde 6-7 bakır atomu bağlandıktan sonra halo-seruloplazmin olarak plazmaya salınır. Seruloplazmin düşüklüğü Wilson hastalığı için tipik bir bulgu olmasına rağmen hastaların %5-25'inde seruloplazmin normaldir (36,37).

Seruloplazmin insan plazmasında bakırın başlıca taşıyıcısı olup, sağlıklı erişkinlerde dolaşımdaki total bakırın %90-95'i seruloplazmine bağlı olarak bulunur. Başlıca karaciğerde sentezlenen seruloplazmin aynı zamanda inflamasyon ve doku hasarı gibi durumlarda ılımlı yanıt gösteren bir akut faz proteindir. Yapısının %7-8'lik karbonhidrat içeriğini salisilik asit oluşturur (38). Seruloplazmin ferrosidaz aktivitesi ile ferröz demirin, ferrik demire oksidasyonunu katalizleyerek demirin transport proteini olan transferin ve depo proteini olan ferritine yüklenmesini kolaylaştırır. Aynı zamanda fanton reaksiyonunu da önleyerek antioksidan aktivite gösterir. Seruloplazmin, süperoksid ve diğer reaktif oksijen türlerini uzaklaştırabilme yeteneği ile de bir plazma oksidanı olarak kabul edilmektedir (39). Son yıllarda seruloplazminin endotelial NO sentaz fonksiyonunu değiştirebileceği gösterilmiştir. NO sentaz damar tonusunun korunması ile ilişkili

olduğundan, seruloplazminin damarların NO bağılı gevşemesinin kontrolü ile ilişkili bir rolünün de olabileceği düşünülmektedir (40). Yeni çalışmalarda lezyon büyüklüğü ve seruloplazmin düzeylerinin iskemik inmede akut dönemdeki prognozu belirlemede yol gösterici olabileceği düşünülmektedir (41).

2.8 Oksidatif stres göstergesi olarak TAS, TOS ve OSİ

2.8.1. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağılı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirmektedir (42).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve serüloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin, glutatyon, flavinoidler, alfa-tokoferol ve beta-karoten gibi antioksidan sistemin komponentlerine nazaran albümin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasıdır (43,44).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjist olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek glutatyonun askorbatı, askorbatında tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir (45,46,47).

2.8.2 Total Oksidan Seviye (TOS)

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik durumdur. Oksidatif stresin toplam değeri, TOS olarak ifade edilir. Bu fenomen, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri toksiktir ve hücrenin lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküllerine zarar verir. Damar endoteli de bu durumdan kısmen etkilenmektedir.

2.8.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total peroksitlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir. OSİ (Arbitrary Unit) = TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L) / TAS (mmol Trolox Equiv. /L)

2.9 Oksidatif Stres ve Epilepsi

Nöronal hasar tekrarlayan nöbetlerin bir sonucu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Halen net veriler bulunmamakla birlikte nöronal ölümün hem tekrarlayan nöbetler sonucu ortaya çıktığı hem de nöronal ölümün tekrarlayan nöbetlere neden olduğu düşünülmektedir. Nöbetlerin hücre ölümüne neden olduğu şeklindeki veriler özellikle status epileptikus sonrası aşırı derecede glutamat reseptörlerinin uyarılması sonucu ortaya çıkan hipokampal sklerozdur. Hipokampal sklerozun nöbetlere neden olduğunu düşündüren neden ise hasarlı bölgenin çıkartılmasından sonra nöbetlerin durmasıdır. Çocukluk çağında komplike febril nöbetler ve status epileptikus sonrasında muhtemel nöronal ölüme bağlı temporal lob nöbetleri ortaya çıkabilmektedir. Nöbetler aynı zamanda nörotrofik faktörleri kodlayan genleri aktive etmekte ve uzun dönemde hipereksitabiliteye yol açan yapısal değişikliklere neden olmaktadır (48). Tekrarlayan nöbetler epilepsi oluşumuna yol açacak moleküler olayları tetiklediğinden, nöronal ölüme ve nöbet tekrarına yol açan biyokimyasal anormalliklerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

Oksidatif stres, oksidan hasarın antioksidan defans mekanizmalarının kapasitesini aştığı durumlarda ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stresin birçok akut ve kronik hastalığın patogeneğinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri inme, spinal kord hasarı, Parkinson, Alzheimer, Huntington ve amiyotrofik lateral skleroz gibi birçok nörolojik hastalığın patolojisinde yer alsa da, bu ürünlerin epilepsideki rolü halen anlaşılamamıştır (3). Çoklu doymamış yağ asit miktarının fazlalığı, yüksek aerobik enerji döngüsü, yüksek demir miktarı gibi nedenlerden ötürü beyin oksidatif hasara çok açık bir organdır. Aynı zamanda beyinde onarıcı mekanizmalar diğer organlara göre daha azdır. Hücrenel süperoksitin ana üretim merkezi olan mitokondriler de beyinde diğer organlara göre daha fazla bulunmaktadır. Beyinde süperoksit ayrıca katekolaminlerin otooksidasyonu ve sitoplazmik ksantin oksidaz gibi enzimlerin reaksiyonları sonucunda da oluşabilmektedir (49). Süperoksit oluşumunu takiben hızla bu molekül hidrojen peroksite çevrilmekte ve oksidatif hasarın derecesi artmaktadır. Nöronal hasara yol açan sitotoksik mekanizmalar hücre makromoleküllerine direkt saldırı şeklinde olmaktadır.

Epileptik nöbetlerin nöronal ölüm etiolojisinde rol aldığını düşündüren kanıtlar deneysel çalışmalardan gelmektedir. Deneysel nöbetler hücrenel makromoleküllerin oksidasyonunu artırmakta, süperoksit dismutaz mimetikleri, melatonin ve vitamin C gibi antioksidanlar bu hasarı azaltmaktadır (50). Epileptik nöbetlere bağlı beyin hasarı serbest radikal oluşumunu azalttığı bilinen kalori kısıtlaması ile azalmaktadır (51).

Oksidatif hasarın değerlendirilmesinde oksidatif ürünlerin ölçümü bu moleküllerin ortamdaki hemen uzaklaştırılması ve belli vücut bölümlerinde yerleşmiş olmaları nedeni ile zordur. Mitokondriyal ve sitozolik akonitaz enziminin merkezinde bulunan demir-sülfür bağları bu enzimi özellikle süperoksit molekülünün hedefi haline getirmektedir (52).

Ortamda fazla miktarda süperoksit radikali bulunduğunda akonitaz enzimi inaktive olmaktadır. Mitokondriyal süperoksit dismutaz bakımından homozigot olarak

yoksun farelerde süperoksit radikali hasarına bağlı olarak mitokondriyal akonitaz enzimi aktivitesi çok düşük bulunmuştur (53). Yine başka bir hayvan çalışmasında kainik asit ile oluşturulmuş nöbetlerde hipokampusta yine mitokondriyal akonitaz aktivitesinde azalma saptanmıştır (54). Mitokondriyal akonitaz enziminde en fazla azalmanın olduğu bölgede nöronal ölüm diğer bölgelere göre artmış olarak bulunmuştur (54). Başka bir deneysel çalışmada ise aşırı derecede süperoksit dismutaz üreten farelerde kainik asit ile oluşturulan nöbetler sonucunda mitokondriyal akonitaz enziminde inaktivasyonun ve nöronal ölümün azaldığı saptanmıştır (56). Bütün bu bulgular süperoksit radikalinin nöbetlere bağlı nöronal ölümün patogenezinde yer aldığını düşündürmektedir.

Nöbetler sonrasında lipid peroksidasyonun gerçekleştiğini gösteren veriler tiobarbitürik asit reaktif ürünlerinin ve F2-isoprostanların ölçümü ile elde edilmektedir (57). F2- isoprostanlar, yeni tanımlanmış prostoglandin F2 benzeri ürünler olup, in vivo olarak araşidonik asitin serbest radikaller ve non-siklooksijenazlar ile peroksidasyonu sonucu oluşmaktadır (58). Deneysel olarak oluşturulmuş nöbetlerde hipokampusun CA3 ve dentat girus bölgesinde F2-isoprostanların artmış olarak bulunması nöbetlere duyarlı bu bölgelerde oksidatif lipid hasarının meydana geldiğini düşündürmektedir (59).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta ve kontrol grupları

Çalışma grubumuz Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Pediatrik Nöroloji polikliniğine başvurmuş ve ILAE sınıflamasına göre jeneralize epilepsi tanısı almış monoterapi alan 33 hasta ve politerapi alan 34 hastanın yer aldığı 67 hasta ile oluşturuldu. Kontrol grubu; Epilepsisi ve bilinen kronik ve akut hastalığı olmayan, yaş ve demografik özellikleri benzer 30 sağlıklı gönüllü katılımcıdan oluşturuldu.

3.2. Kan Örnekleri

Çalışma grubuna dahil edilen hastalardan ve kontrol grubu için gönüllü katılımcılardan kan örnekleri alındı, bir saat içinde 3200 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hemoliz olan serum örnekleri çalışmaya dahil edilmedi. Kan örnekleri katkısız tüplere alındı. Kontrol gurubu, gönüllü 30 katılımcıdan oluşturuldu. Öncelikle kronik ve akut hastalık açısından anamnezleri alındı. Tanı konmuş herhangi bir kronik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Alınan venöz kanlar; serumları ayrıştırılarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuarında TAS, TOS, OSİ ve Hs-CRP düzeyleri çalışılmak amacıyla -80°C'de depolanarak muhafaza edildi. Çalışma yapılacağı zaman tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra biyokimya laboratuarında çalışıldı.

3.3. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikal antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (60). Dokulardaki TAS sonuçları Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

3.4. Total Oksidan Seviye (TOS)

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferröz iyonu ferrik iyona kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi (61).

3.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir (62).

Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L.}}{\text{TAS, mmol trolox Equiv. / L. X 10}}$$

3.6. High Sensitive C-reaktif protein (Hs-CRP)

Örneklerin Hs-CRP düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

3.7. İstatistiksel Analiz

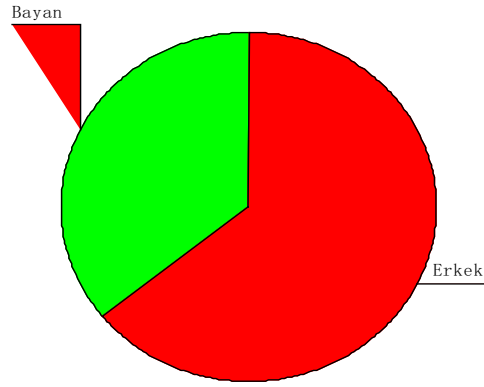
İstatistiksel analizler SPSS for Windows Versiyon 11.5 (Statistical Package for the Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Hasta grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılması independent simples T testi ile ve ayrıca politerapi ve monoterapi alan hastaların ile kontrol grubuyla karşılaştırılması One-way Anova Post Hoc Tukey yöntemiyle gerçekleştirildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

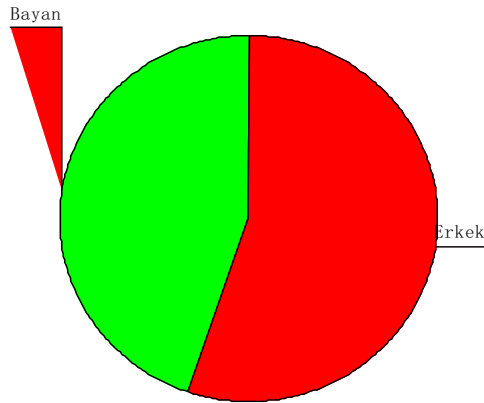
Hasta grubu yaşları 1-17 arasında, 43 (% 64.2) erkek 24 (% 35.8) kadın olmak üzere 67 (33 monoterapi, 34 politerapi alan) hastasından oluşmaktaydı. Kontrol grubu yaşları 1-17 arasında, 16 (% 55.2) erkek, 14 (% 44.8) kadın olmak üzere 30 gönüllü katılımcıdan oluşmaktaydı. (Grafik1, 2).

Hasta grubunun yaş ortalaması $7,99\pm 4,91$ olarak saptandı. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $7,89\pm 5,32$ olarak saptandı (Tablo 1).

Grafik 1. Hasta grubunda cinsiyet dağılımı



Grafik 2. Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı



Tablo 1. Hasta ve kontrol grubundaki yaş ortalamaları

Grup	Yaş ortalaması
Monoterapi	8.27 ± 5,29
Politerapi	7.72 ± 4,53
Kontrol	7.89 ± 5,32

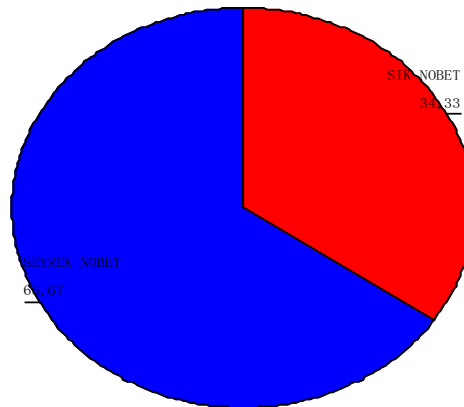
Hasta ve kontrol grubunda Vücut Kitle İndeksi (VKİ) karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu. Olguların çoğunluğunun VKİ'si 18'in altında idi. (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubundaki VKİ dağılımı

VKİ	Hasta (%)	Kontrol (%)
Zayıf (18,4 ve daha az)	70,6	65,1
Normal (18,5-24,9)	23,4	28
Fazla Kilolu (25-29,9)	3	3,4
Obez (30 ve daha fazla)	3	3,4

Hasta grubunda nöbet sıklığına bakıldığında son bir yıl içinde, yılda 4 ve daha fazla nöbet geçirenler sık nöbet geçiriyor (%34,3), 4'ten az nöbet geçirenler ise seyrek nöbet geçiriyor (%65,7) olarak kabul edildi (Grafik 3).

Grafik 3. Hasta grubunda nöbet sıklığı



Sık nöbet geçirenlerde Hi-CRP düzeyi ($0,99\pm 0,35$), seyrek nöbet geçirenlere göre ($0,76\pm 0,36$) daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,016$). Oksidatif stres parametreleri ile nöbet sıklığı arasında anlamlı bir fark yoktu ($p\geq 0,05$). Ayrıca nöbet sıklığı sınıflandırılırken son üç ay içinde en az bir nöbet geçirenler akut dönemde (%50,7), son üç ayda nöbet geçirmeyenler kronik dönemde (%49,3) kabul edildi. Akut dönemde Hi-CRP düzeyi ($0,93\pm 0,33$), kronik döneme göre ($0,74\pm 0,38$) daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,034$). Oksidatif stres parametreleri ile son üç ayda nöbet geçirilme sıklığı arasında anlamlı bir fark yoktu ($p\geq 0,05$).

TOS düzeyleri hasta grubunda ortalama $19,25\pm 5,46$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L, kontrol grubunda ise $14,49\pm 3,66$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak bulundu. Hasta grubunda TOS düzeylerinin kontrol grubuna göre artmıştı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$).

OSİ düzeylerinde ise hasta grubunda ortalama $1,69\pm 0,50$ AU, kontrol grubunda ise $1,27\pm 0,36$ AU olarak bulundu. Hasta grubunda daha yüksek olan OSİ düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,000$).

Hasta grubunda ortalama TAS düzeyleri $1,15\pm 0,15$ mmol trolox Equivalent/L, kontrol grubunda ise $1,15\pm 0,12$ mmol trolox Equivalent/L olarak bulundu. TAS düzeyleri bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir değişiklik görülmedi ve istatistiksel olarak da anlamlı bir fark yoktu ($p=0,907$).

Hi-CRP düzeylerinde ise hasta grubunda ortalama $0,84\pm 0,37$ mg/lt, kontrol grubunda ise $0,42\pm 0,12$ mg/lt olarak bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olan Hi-CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$).

Hasta grubunda monoterapi ve politerapi şeklinde tedavi alan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; TOS düzeyleri monoterapi alan hastalarda ortalama $19,29\pm 1,27$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L, kontrol grubunda ise $14,49\pm 1,75$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L bulundu. TOS düzeyleri bakımından monoterapi alan hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görüldü ($p=0,001$). Politerapi alan hastalarda ortalama TOS düzeyleri $19,22\pm 1,26$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L, kontrol grubunda ise $14,49\pm 1,75$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak bulundu. Politerapi alan grup ile kontrol grubu arasında

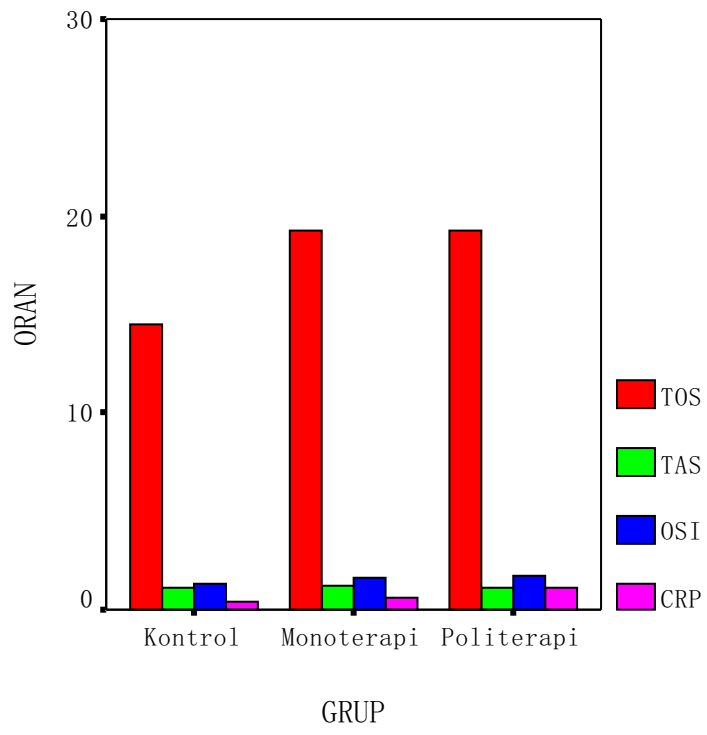
istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,001$). Ayrıca, politerapi alanlar ile monoterapi alan hastalar arasında da TOS düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,955$).

TAS düzeylerine bakıldığında monoterapi alan hastaların ($1,12\pm0,03$ Trolox Equivalent/L), kontrol grubuyla ($1,15\pm0,06$ Trolox Equivalent/L) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,829$). Politerapi alanlarda ise ($1,17\pm0,03$ Trolox Equivalent/L) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ($1,15\pm0,06$ Trolox Equivalent/L) istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,719$). Politerapi alanlar ile monoterapi alanlar karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark yoktu ($p=0,187$).

OSİ düzeylerine bakıldığında monoterapi alan hastaların ($1,66\pm0,12$ AU), kontrol grubuyla ($1,27\pm0,11$ AU) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü ($p=0,004$). Politerapi alanlarda ise ($1,72\pm0,11$ AU) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ($1,27\pm0,11$ AU) istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü ($p=0,001$). Politerapi alanlar ile monoterapi alanlar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,670$).

Hs-CRP düzeylerine bakıldığında monoterapi alan hastaların ($0,59\pm0,06$ mg/L), kontrol grubuyla ($0,42\pm0,02$ mg/L) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü ($p=0,025$). Politerapi alanlarda ise ($1,09\pm0,06$ mg/L) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ($0,42\pm0,02$ mg/L) istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü ($p=0,000$). Politerapi alanlar ile monoterapi alanlar karşılaştırıldığında politerapi alanlarda daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,000$).

Grafik 4. Hasta ve kontrol grubunda TAS, TOS, OSI ve Hs-CRP düzeyleri



5.TARTIŞMA

Organizmanın, oksidan faktörleri nötralize etme kapasitesinin altında kaldığı durumda oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres; oksidan seviyenin artması ve/veya antioksidan kapasitenin azalması olarak da tanımlanabilir. Oksidan ve antioksidan seviyelerden herhangi birinin tespiti oksidatif stres hakkında bilgi verebilir. Ama oksidatif stres için her ikisinin ölçümü daha doğru sonuç verir.

Kısa pentraksinlerin bir üyesi olan CRP IL-1, IL-6, TNF-a gibi inflamatuvar sitokinler ya da diğer stimulatörlere yanıt olarak hepatositlerden üretilmektedir (19,63). CRP karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır ve akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir (28). Serum örneğindeki CRP'yi 0.2 mg/L kadar duyarlılıkla ölçebilen bu testlere yüksek duyarlılıklı CRP ya da high sensitive (Hs-CRP) testleri denilmektedir. (28) Hs-CRP düzeylerinin ölçümü kardiyovasküler hastalıklarda (64,65,66), inmede (67), böbrek hastalıklarında (68) ve nörodejeneratif hastalıklarda (69,70), kronik inflamasyonu belirlemek için kullanılan bir metod olarak son zamanlarda tanımlanmıştır.

Epilepsi, sık görülen önemli kronik nörolojik hastalıklardan biridir ve uzun süreli, bazen yaşam boyu tedavi gerektirebilmektedir. Epileptogenez ile ilgili uzun süreli büyük çaplı araştırmalar yapılmasına rağmen, epileptogenezde rol oynayan asıl moleküler ve hücrel mekanizmalar halen gün ışığına çıkmamıştır (71).

Serbest radikallerin epileptik nöbetlerin hem sebebi hem de sonucu olduğu, mitokondirilerde meydana gelen oksidatif fosforilasyonun tüm vücutta olduğu gibi sinir sisteminde de rutin olarak oksijen radikalleri ürettiği bilinmektedir. Beyinin lipid içeriği, oksijen tüketimi ve oksidatif metabolizmasının yüksek olması beyini oksidatif strese hassas bir duruma getirmektedir. Oksidatif stresin birçok akut ve kronik nörolojik hastalığın patogenezinde anahtar rol oynadığı bilinmekle birlikte, epilepsideki rolü halen anlaşılammıştır. Antiepileptiklerin ve epilepsinin antioksidan enzim düzeylerini azalttıkları ve lipid peroksidasyonunu arttırdıkları birçok çalışmada gösterilmiştir (3,72).

Hassazadeh ve arkadaşlarının ratlar üzerinde antioksidanların epilepsi kontrolünde etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, ratlardan 6 tanesine bir antioksidan ajan olan sesamol verilmiş, diğer 6 rat kontrol grup olarak seçilmiştir. Her iki gruba pentylentetrazol (PTZ) verilerek jeneralize epileptik nöbet oluşumu sağlanmış, sonrasında ratların davranışsal özellikleri kaydedilmiştir. Çalışma sonunda sesamol verilen grupta epileptik nöbet daha geç sürede oluşmuş ve nöbet sonrası kognitif fonksiyonlar diğer gruba oranla daha korunmuş olarak izlenmiştir (73).

Ben-Menachem ve arkadaşları progresif myoklonik epilepsi gibi tedavisi güç ve direnç gelişme potansiyeli yüksek epilepsi hastalarının kan antioksidan enzim düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmış (74). Hastalarda anlamlı derecede antioksidan düzeylerde düşüklük tespit edilmiş. Sonrasında hastalara yüksek dozda NAC (N- Asetil Cistein) tedavisi verilmiş. Tedavi öncesi ve sonrası hastalar kontroller ile karşılaştırılmış. Tedavi sonrasında eritrosit oksidatif stres parametrelerinin düştüğü, nöbet skorlarının azaldığı tespit edilmiş. Oksidatif stresin neden olduğu nöronal ölümü azaltmada ve nöbet kontrolü sağlamada etkili olabileceği sonucuna varmışlardır.

Shin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oksidatif stresin epileptik nöbetler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Artmış serbest radikal salınımı sonucu oluşan oksidatif stres, epileptik nöbetin başlangıcında ve ilerlemesinde altta yatan patogenez ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada antioksidan tedavinin oksidatif stresi azaltarak epilepsi tedavisinde kullanılabileceği ve nöroprotektif etki sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (75).

Antiepileptik ilaçların oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkileri halen tartışmalıdır. Son zamanlarda epilepside kullanılan AEİ'lerin oksidatif stres üzerindeki etkileri dikkat çekmeye başlamış, bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında antiepileptik ilaçların oksidatif stresi azalttığı düşünülürken, Martinc ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise politerapinin oksidatif stresi arttırdığı sonucuna varılmıştır (72). Yürekli ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada, topiramet ve lamotriginin epilepsi hastalarının antioksidan redoks sistemi üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (76,77). Birçok çalışmada ise özellikle eski antiepileptiklerin oksidatif stresi arttırdığı sonucuna varılmıştır (78).

Menon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AEİ kullanan 75 ve AEİ kullanmayan 25 hastanın oksidatif stres seviyeleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tedavi almayan 25 epilepsi hastasının oksidatif stres parametreleri, antiepileptik tedavi alan hastalarla ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Tedavi alan ve almayan grup arasında oksidatif seviye bakımından herhangi bir fark görülmemiştir. Bununla birlikte, tedavi alan grupta monoterapi ve politerapi uygulanan hastalarda oksidatif stres düzeyi bakımından bir fark bulunamamıştır. Oksidatif stres hem AEİ tedavisi alan hem de almayanlarda yükselmiş fakat, AEİ'nin oksidatif stres üzerinde etkileri olmadığı sonucuna varılmıştır (79).

Varoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Valproat (VPA), karbamazepin (CBZ), levetirasetam (LEV) 'ın antioksidan ve oksidan enzim aktiviteleri üzerine etkileri ve bu etkilerin klinik önemi belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmaya 32 VPA alan, 17 CBZ alan, 8 LEV alan, 11 politerapi alan hasta ve kontrol amaçlı yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Sonuçta oksidatif stresin her 3 antiepileptik tedavide de 2. ayın sonunda yükseldiği izlenmiştir (80).

Shahar ve arkadaşları tarafında yapılan bir çalışmada, dirençli (n:11) ve dirençli olmayan (n:22) epilepsili çocuklarda oksidatif stres parametreleri tükürük örneklerinde değerlendirmiştir. Oksidatif stres düzeyi dirençli ve dirençli olmayan epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, dirençli ve dirençli olmayan epilepsi grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (81).

Bizim çalışmamızda TOS düzeyleri monoterapi alan hasta grubunda $19,29 \pm 1,27$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L ve kontrol grubunda ise $14,49 \pm 1,75$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L bulundu. Politerapi alan hastalarda ise $19,22 \pm 1,26$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L idi. TOS düzeyleri bakımından monoterapi alan hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görüldü ($p=0,001$). Politerapi alan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,001$). Ayrıca, politerapi alanlar ile monoterapi alan hastalar arasında da TOS düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,955$).

Mevcut çalışmamızda TAS düzeyleri monoterapi alan hasta grubunda $1,12 \pm 0,03$ Trolox Equivalent/L ve kontrol grubunda ise $1,15 \pm 0,06$ Trolox Equivalent/L bulundu. Politerapi alan hastalarda ise $1,17 \pm 0,03$ Trolox Equivalent/L idi. TAS düzeyleri açısından

monoterapi ve politerapi alan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,829$), ($p=0,719$). Politerapi alan grup ile monoterapi alan grup karşılaştırıldığında da aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,187$). Çalışmamızda TAS düzeylerinin hasta gruplar ile kontrol gruplar arasında anlamsız çıkması antiepileptik tedavinin antioksidan sistemden ziyade oksidan sistem üzerinde negatif etki oluşturduğunu bize düşündürmüştür.

Bizim çalışmamızda OSİ düzeyleri monoterapi alan hasta grubunda $1,66\pm 0,12$ AU ve kontrol grubunda ise $1,27\pm 0,11$ AU bulundu. Politerapi alan hastalarda ise $1,72\pm 0,11$ AU idi. OSİ düzeyleri bakımından monoterapi alan hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görüldü ($p=0,004$). Politerapi alan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,001$). Politerapi alan grup ile monoterapi alan grup karşılaştırıldığında da aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,670$).

Biz monoterapi ve politerapi alan Jeneralie Tonik Klonik Nöbet geçiren epilepsi gruplarında oksidan moleküllerin genel bir göstergesi olan TOS'u, oksidatif stresin bir göstergesi olarak gösterilen OSI'yi yüksek bulmakla birlikte, kontrol grubu ile kıyaslandığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük. Ancak politerapi alanlar ile monoterapi alanlar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu. Epilepsili çocuk hastalarda AEİ kullanımının TOS'u nasıl etkilediği az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir (82). Epilepsili hastalardaki oksidatif stres epileptik nöbet veya AEİ kullanımına bağlı gelişebilir. Reaktif oksijen ürünlerinin epileptik nöbetlerde etkili olduğu bilinmektedir. Epilepsi modeli oluşturulan deney hayvanlarında santral sinir sisteminde oksidatif stres geliştiği ve interiktal dönemde de bazal değerlerine geri döndüğü gösterilmiştir (76,83,84). İnsan çalışmalarında da yeni tanı alan henüz ilaç kullanmayan epilepsili hastalarda oksidatif stres AEİ kullananlardan daha yüksek saptanmıştır (82,85). Bu durum ilaç kullanan epilepsili hastalarda AEİ'in etkisi olmaksızın tek başına epilepsinin de oksidatif stresi artırdığını düşündürmektedir. Bu nedenle epilepsili hastalarda AEİ'in oksidatif stres üzerine etkisi değerlendirilirken nöbet sıklığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Bizim çalışmamız, Menon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayı doğrular nitelikte iken, Martinic ve arkadaşları tarafından yapılan politerapinin oksidatif stresi arttırdığını gösterdikleri çalışmayı desteklememiştir. Mevcut çalışmamızda politerapi ile monoterapi alan gruplar arasında oksidatif stres düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu konudaki birbirinden farklı sonuçlar, daha fazla sayıda klinik çalışma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Ishikawa ve Arkadaşlarının (86) yaptığı bir çalışmada, günlük jeneralize motor nöbetleri olan hastalarda hs-CRP düzeyleri diğer epilepsi hastaları ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek saptanmış ve bu çalışmada sık motor nöbetlerin kronik inflamasyona neden olabileceği belirtilmiştir.

Librizzi ve arkadaşları (87) tarafından yapılan bir çalışmada, epileptik nöbetlerin gliyalarda beyin inflamasyonunu başlattığı, kan beyin bariyerinde lökositlerden ve kan kaynaklı inflamatuvar moleküllerden bağımsız hasara neden olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca beyin inflamasyonun tekrarlayan ve devam eden nöbetlere neden olabildiği belirtilmiştir.

Antiepileptik ilaçların uzun süreli kullanımını düşük derecede sistemik inflamasyona neden olabilmekte ve oksidatif stresi arttırabilmektedir.(88.89) Yuten ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre alınan antiepileptik ilaç sayısı ile CRP arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (90).

Tan ve Arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada antiepileptik ilaç alan 195 epilepsi hastasında ateroskleroz risk markırları bakılmış ve CRP düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır (91).

Bizim çalışmamızda Hs-CRP düzeyleri monoterapi alan hasta grubunda $0,59\pm 0,06$ mg/L ve kontrol grubunda ise $0,42\pm 0,02$ mg/L bulundu. Politerapi alan hastalarda ise $1,09\pm 0,06$ mg/L idi. Hs-CRP düzeyleri bakımından monoterapi alan hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görüldü ($p=0,025$). Politerapi alan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,000$).

Politerapi alanlar ile monoterapi alanlar karşılaştırıldığında politerapi alanlarda daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,000$).

Bizim çalışmamızda monoterapi ve politerapi alan jeneralize tonik klonik nöbet geçiren epilepsi gruplarında inflamasyon göstergesi olan Hs-CRP düzeyini yüksek bulmakla birlikte, kontrol grubu ile kıyaslandığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük. Aynı şekilde politerapi alanlar ile monoterapi alanlar karşılaştırıldığında ise politerapi alan grupta Hs-CRP düzeyini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde monoterapi alan gruptan yüksek saptanmıştır. Bu sonuç jeneralize motor nöbet geçiren pediatrik hastalarda artmış sistemik inflamasyon varlığını gösterebilir. Böylelikle, muhtemelen ilerleyen süreçte epilepsi hastalarının tedavisinde çeşitli modifiye antiinflamatuvar yöntemlerin ek tedavide kullanılabileceği düşünüldü.

6.SONUÇ

Monoterapi ve politerapi alan jeneralie tonik klonik nöbet geçiren epilepsili hastaların serum TOS ve OSI seviyelerinin birlikte artması oksidatif stresin artışı göstermektedir. Bu bulgular jeneralie epilepsinin patogenezinde oksidatif stresin rolünü desteklemektedir. Çalışmamızda nöbetin kendisinin oksidatif stres parametrelerini arttırmasının yanında antiepileptik tedavinin de oksidatif stres artışı yaparak buna katkıda bulunduğu gözlemlendi. Antiepileptik ilaçların oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bugüne kadar yapılan çalışmalarda çeşitli çelişkiler görülmesi, bu konuda daha fazla klinik çalışma ihtiyacını doğurmaktadır. Ayrıca, bu çalışmamızda serum Hs-CRP düzeyinin artmış bulunması ise dirençli epilepsi hastalarının tedavisinde enflamatuvar süreci de kontrol edebilecek çeşitli antienflamatuvar tedavi stratejilerini düşünmenin faydalı olabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Menkes JH, Sarnat HB. Paroxysmal disorders. In: Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurology (6th Ed). Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins. 2000; 919-1026.
2. Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. J Clin Neurophysiol. 1991; 8: 216-22.
3. Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. Antiepileptic Drug Therapy in Children: An Overview. In: Swaiman KF, Ashwal S, Pediatric Neurology Principles & Practise (3th ed). Philadelphia. Mosby Elsevier. 2006; 1105-30.
4. Engel J JR. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia. 2001; 42: 796-803.
5. Eşkazan E. Tarihte epilepsi ve epileptolojinin kısa tarihçesi. İbrahim Bora (Eds). Epilepsi. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri 2008; (1.Baskı): 3-11.
6. Yeni SN. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. İbrahim Bora (Eds). Epilepsi. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri 2008; (1.Baskı): 65-73.
7. Trescher WH, Lesser RP. The epilepsies. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel. Neurology in Clinical Practice (5th Ed). Butterworth & Heinemann. 2008; 1909-45.
8. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia 1993; 34: 453-68.
9. Italian League Against Epilepsy Genetic Collaborative Group. Concordance of clinical forms of epilepsy in families with several affected members. Epilepsia.1993; 34: 819-26.
10. Komşuoğlu SŞ (çeviri). Epilepsi: Tanımlar ve arka plan. Thomas R. Browne, Gregory L.Holmes (Eds), Sezer Ş. Komşuoğlu (çeviri eds) Epilepsi El Kitabı Güneş Tıp Kitapevleri 2007; (3.Baskı): 1-21. 52

11. Kayaalp O. Antiepileptikler Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt II'de Feryal Matbaacılık Ankara 1994; 2027-52.
12. Canan Aykut Bingöl Epilepsi Rehberi Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu. 2007; 27-30.
13. International league against epilepsy commission on classification and terminology: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22: 489-501.
14. Alemdar M (çeviri). Nöbet tipleri. Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes (Eds), Sezer Ş. Komşuoğlu (çeviri eds). *Epilepsi El Kitabı Güneş tıp kitapevleri* 2007; (3.Baskı): 21-43.
15. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991; 41: 965-72.
16. Rogawski M. A. Principles of antiepileptic drug action. In R. H. Levy, R. H. Mattson, B.S. Meldrum, & E. Perucca (Eds.) *Antiepileptic Drugs* (5th ed.) Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2002; 1-22.
17. Bilen Ş, Ak F, Antiepileptik ilaç tedavisi, *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2004; 2: 143-8.
18. Shorvon S. *Handbook of epilepsy treatment* (2th Ed). London Blackwell Publishing 2005; 114-99.
19. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure and function *MolImmunol* 2001; 38: 189-97.
20. Pasceri V, Willerson JT, Yeh EHT. Direct pro-inflammatory effects of C-Reactive Protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-8.
21. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrences in stability. *Circulation* 1999; 99: 855-60.
22. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed -Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-14.

23. Verma S, Wang C-H, Li S-H, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-9.
24. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd IIL, Sakinen PA, Tracy P. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the postmenopausal estrogen/progestin intervention (PEPI) STUDY, *Circulation* 1999; 100: 717-22.
25. Kılıçturgay K: Enflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesi. *ømmunoloji, Nobel Kitabevi Yayınları* 2003; 226-7.
26. Pepys MB, Berger A. The renaissance of c-reactive protein. *Rest Med J.* 2001; 322: 4-5.
27. Price DT, Loscalso J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med.* 1999; 107: 85-97.
28. AHA/CDC Scientific Statement: Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease-Application to clinical and public health practice. *Circulation.* 2003;107:499-511.
29. Green F, Humpries S, Control of plasma fibrinogen levels. *Baillieres Clin Haematol* 1989; 2: 945-6.
30. Wooda A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin -6. *Eur Heart J* 2000; 21: 1574-5.
31. Altan Onat, Köksal Ceyhan, Vedat Sansoy, øbrahim Keleú, Burak Erer, Ömer Uysal: Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile iliúkisi. *Türk Kardiyoloji Derne-i Arúivi* 2001; 29: 274-85.
32. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, et al. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1347-8.

33. Kannel WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs* 1997; 54: 32-40.
34. Qizilbash N, Jones L, Warlow CP, Mann J: Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischemic attacks and minor ischemic strokes. *BMJ* 1991; 303: 605-9.
35. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE et al: Stroke incidence and survival among middle aged adults: 9 year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARØC) cohort. *Stroke* 1999; 30: 736-43.
36. Perman JA, Werlm SL, Grand RJ, Warthin JB, Laboratory measures of copper metabolism in the differentiation of chronic active hepatitis and Wilson disease in children. *Pediatrics* 1974; 34: 564-8.
37. Yüce A, Kozak N, Ozan H, Gürkan F. Wilson's disease patients with normal ceruloplasmin levels. *Turk J Pediatrics* 1999; 41: 99-102.
38. Fox PL, Mukhopandya C, Ehren Wald E, Structure oxidant activity and cardiovascular mechanism of human ceruloplasmin. *Life Sc* 1995; 56 (21): 1749-58.
39. Floris G, Medda R, Padiglia A, Musci G. The physiopathological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach. *Biochem. Pharmacol* 2000; 60: 1735-41.
40. Bustement J, Martin Moteo MC, Frenando J de Quires, Ortiz Monchodo ZMC, Copper and ceruloplasmin in atherosclerosis. *Biomedicine* 1976; 24: 244-5.
41. Ayşenur Taş, Kerim Yılmaz, Aytekin Akyüz, Ertuğrul Bolayır, Suat Topaktaş. Akut faz reaktanları ve lezyon büyüklüğünün inmeli hastalarda fonksiyonel prognoza etkisi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi Temmuz 2004; 50 (4): sayfa no*
42. Gutteridge JM, Peterson SK, Segal AW, Halliwell B. Inhibition Of Lipid Peroxidation By The Iron Binding Protein Lactoferrin. *Biochem J* 1981; 199 (1): 259-61
43. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 1987; 235 (4792): 1043-6

44. Bolisetty S, Naidoo D, Lui K et al. Postnatal changes in maternal and neonatal plasma antioxidant vitamins and the influence of smoking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2002; 86(1): 36-40
45. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, Ghambaryan A, Aspelund T, Eiriksdottir G, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009; 24: 2563-70.
46. Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res*, 1996; 29(2): 175-83.
47. Stocker R, Peterhans E. Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. *Biochim Biophys Acta*, 1989; 1002 (2): 238-44
48. Olney JW. "Inciting excitotoxic cytochrome among central neurons", In: Schwarcz, R. and Ben-Ari, Y. Eds. *Adv Exp Med and Biol*. Plenum Press. New York. 1986; 632-45.
49. Fridovich I. Quantitative aspects of the production of superoxide anion radical by milk xanthine oxidase" *J Biol Chem*. 1970; 245:4053-7.
50. Rong Y, Doctrow SR, Tocco G, Baudry M. Euk-134, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, prevents oxidative stress and attenuates kainate-induced neuropathology *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1999; 96: 9897-902.
51. Bruce-Keller AJ, Umberger G, McFall R, Mattson MP. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults" *Ann Neurol*. 1999; 45: 8-15.
52. Gardner PR, Raineri I, Epstein LB, White CW. Superoxide radical and iron modulate aconitase activity in mammalian cell. *J Biol Chem*. 1995; 270:13399- 405.
53. Melov S, Coskun P, Patel M, Tuinstra R, Cottrell B, Jun B, Huang T, Dizdaroglu M. et al. Mitochondrial disease in superoxide dismutase 2 mutant mice". *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1999; 96: 845-51.

54. Liang LP, Ho YS, Patel M. Mitochondrial superoxide production in kainate-induced hippocampal damage" *Neuroscience*. 2000; 101: 563-70.
55. Patel M, Liang L.P, Roberts LJ. Enhanced hippocampal F2-isoprostane formation following kainate-induced seizures" *J Neurochem*. 2001; 79: 1065-70.
56. Bruce AJ, Baudry M. Oxygen free radicals in rat limbic structures after kainate-induced seizures. *Free Radic. Biol Med* 1995; 18: 993-1002.
57. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ. A Series of prostaglandin F2-like compound are produced in vivo in humans by a noncyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1990; 87: 9383-7.
58. Lan J, Henshall DC, Simon RP, Chen J. Formation of base modification 8- hydroxyl-20-deoxyguanosine and DNA fragmentation following seizures induced by systemic kainic acid in the rat. *J Neurochem*. 2000; 74: 302-9.
59. Shigenaga MK, Park JW, Cundy KC, Gimeno CJ, Ames BN. In vivo DNA damage: measurement of 8-hydroxy-20deoxyguanosine in DNA and urine by highperformance liquid chromatography with electrochemical detection". *Meth Enzymol*. 1990; 186: 521-30.
60. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*. 2004; 37: 277-85
61. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005; 38 (12): 1103-11.
62. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutat Res*. 2 May 2005; 583(1): 49-54.
63. Lech M, Rommele C, Anders HJ. Pentraxins in nephrology: C-reactive protein, serum amyloid P and pentraxin-3. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 803-11.
64. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JJ, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Rodriguez-Sanchez E, et al. Relationships between high sensitive

- C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12: 37-8.
65. Assadpour Piranfar M. The correlation between high-sensitivity C-reactive protein (HSCRP) serum levels and severity of coronary atherosclerosis. *Int Cardiovasc Res J* 2014; 8: 6–8.
66. Wasilewska A, Tenderenda E, Taranta-Janusz K, Zoch-Zwierz W. High-sensitivity C-reactive protein and mean platelet volume in paediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1519–27.
67. VanGilder RL, Davidov DM, Stinehart KR, Huber JD, Turner RC, Wilson KS, et al. C-reactive protein and long-term ischemic stroke prognosis. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 547–53.
68. Almroth G, Lonn J, Uhlin F, Nayeri F, Brudin L, Andersson B, et al. Fibroblast growth factor 23, hepatocyte growth factor, interleukin-6, high-sensitivity C-reactive protein and soluble urokinase plasminogen activator receptor. Inflammation markers in chronic haemodialysis patients? *Scand J Immunol* 2013; 78: 285–90.
69. Song IU, Chung SW, Kim JS, Lee KS. Association between high-sensitivity C-reactive protein and risk of early idiopathic Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2011; 32: 31–4.
70. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenberg A, van Swieten JC, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Arch Neurol* 2004; 61: 668–72.
71. Boštjan Martinc, Iztok Grabnar, and Tomaž Vovk. The Role of Reactive Species in Epileptogenesis and Influence of Antiepileptic Drug Therapy on Oxidative Stress. *Curr Neuropharmacol*. 2012; 10(4): 328–43.
72. Calik M, Oguz E, Sarikaya S, Kocaturk O, Koca B, Gungor HE, Aksoy N, Yoldas TK, Iscan A. An evaluation of serum paraoxonase together with arylesterase activities and oxidative stress in children with intractable epilepsy: across-sectional study. *Epilepsy Res*. 2014 Nov; 108(9): 1591-6.

73. Hassanzadeh P, Arbabi E, Rostami F. The ameliorative effects of sesamol against seizures, cognitive impairment and oxidative stress in the experimental model of epilepsy. *Iran J Basic Med Sci.* 2014 Feb; 17(2): 100-7.
74. Ben-Menachem E., Kyllerman M., Marklund S. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase function in progressive myoclonus epilepsies *Epilepsy Res.* 2000; 40: 33-9.
75. Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, Kim WK, Ko KH, Bach JH, Hong JS, Yoneda Y, Kim HC. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochem Int.* 2011; 59(2): 122-37.
76. Yürekli VA, Nazıroğlu M. Selenium and topiramate attenuates blood oxidative toxicity in patients with epilepsy. *Biol Trace Elem Res.* 2013 May; 152(2): 180-6.
77. Płonka-Póltorak E, Zagrodzki P, Nicol F, Kryczyk J, Bartoń H, Westermarck T, Kaipainen P, Ounjaijean S, Kaski M, Atroshi F. Antioxidant agents and physiological responses in adult epileptic patients treated with lamotrigine *Pharmacol Rep.* 2013; 65(1): 99-106.
78. Wang J, Feng H, Zhang J, Jiang H. Lithium and valproate acid protect NSC34 cells from H₂O₂-induced oxidative stress and upregulate expressions of SIRT3 and CARM1. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013; 34(7): 648-54.
79. Menon B, Ramalingam K, Kumar RV. Oxidative stress in patients with epilepsy is independent of antiepileptic drugs. *Seizure* 2012; 21(10): 780-4.
80. Varoglu, A.O., Yildirim, A., Aygul, R., Gundogdu, O.L., Sahin, Y.N., Effects of valproate, carbamazepine, and levetiracetam on the antioxidant and oxidant systems in epileptic patients and their clinical importance. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 155-7.
81. Shahar E, Attias U, Savulescu D, Genizin J, Gavish M, Nagler R. Oxidative stress, metalloproteinase and LDH in children with intractable and non-intractable epilepsy as reflected in salivary analysis. *Epilepsy Res.* 2014 Jan; 108(1): 117-24.
82. Aycicek A, Iscan A. The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative stress and antioxidative balance in epileptic children. *Eur Neurol* 2007; 57: 65-9.

83. Patsoukis N, Zervoudakis G, Georgiou CD, Angelatou F, Matsokis NA, Panagopoulos NT. Thiol redox state and lipid and protein oxidation in the mouse striatum after pentylenetetrazol-induced epileptic seizure. *Epilepsia* 2005; 46:1205-11.
84. Patsoukis N, Zervoudakis G, Georgiou CD, Angelatou F, Matsokis NA, Panagopoulos NT. Effect of pentylenetetrazol-induced epileptic seizure on thiol redox state in the mouse cerebral cortex. *Epilepsy Res* 2004; 62: 65-74.
85. Yiş U, Seçkin E, Kurul SH, Kuralay F, Dirik E. Effects of epilepsy and valproic acid on oxidant status in children with idiopathic epilepsy. *Epilepsy Res* 2009; 84: 232-7.
86. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Kobayashi M. Increased interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory generalized motor seizures. *Seizure*. 2015 Feb; 25: 136-40.
87. Librizzi L, Noe F, Vezzani A, de Curtis M, Ravizza T. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood–brain barrier damage. *Ann Neurol* 2012; 72: 82–90.
88. Rojas A, Jiang J, Ganesh T, Yang MS, Lelutiu N, Gueorguieva P, et al. Cyclooxygenase-2 in epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 17–25.
89. Kwon YS, Pineda E, Auvin S, Shin D, Mazarati A, Sankar R. Neuroprotective and antiepileptogenic effects of combination of anti-inflammatory drugs in the immature brain. *J Neuroinflamm* 2013; 10: 30-1.
90. Yuen AW, Bell GS, Peacock JL, Koeppe MM, Patsalos PN, Sander JW. Effects of AEDs on biomarkers in people with epilepsy: CRP, HbA1c and eGFR. *Epilepsy Res* 2010; 91: 187–92.
91. Tan TY, Lu CH, Chuang HY, Lin TK, Liou CW, Chang WN, et al. Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. *Epilepsia* 2009; 50: 1579–86.