

استرس اکسیداتیو صرعی در دو استان البرز و اردبیل ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۹۳/۹/۱۰؛ تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۲/۵

چکیده

مقدمه و هدف: صرع ژنرالیزه بیماری مزمنی است که مشخصه آن حملات مکرر تشنج است و می‌تواند محتوای رادیکال‌های آزاد اکسیژن و انواع سوپراکسیدها را در مغز افزایش دهد. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی سطح مالونیل دی‌آلدهید (به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو) در پلاسمای بیماران صرع دو استان مهم کشور یعنی البرز و اردبیل است.

مواد و روش: ۱۲۰ نفر از بیماران صرعی مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های نورولوژی در محدوده سنی ۴۰-۲۰ سال به عنوان گروه مورد و ۳۱۳ فرد سالم از بین اهداکنندگان خون در سازمان انتقال خون استان‌های مربوطه بدون سابقه بیماری‌های عصبی و همگن شده از نظر سنی به عنوان گروه کنترل، جهت بررسی سطح پلاسمایی مالونیل دی‌آلدهید در این مطالعه شرکت داده شدند. مقادیر پلاسمایی موارد ذکر شده به روش اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: بررسی پلاسمای بیماری صرعی نشان دهنده بالا بودن سطح مالونیل دی‌آلدهید در مقایسه با افراد سالم بود که این افزایش در جمعیت استان البرز با متراکم‌ترین جمعیت، از استان البرز چشمگیرتر و این تفاوت به لحاظ آماری معنادار بود. میانگین مقدار MDA در گروه بیماران $1/46 \text{ n mol/ml}$ و در گروه سالم $1/02 \text{ n mol/ml}$ بود که به لحاظ آماری بین دو گروه اختلاف معنادار وجود داشت ($P=0/001$).

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان می‌دهد که بالا بودن سطح مالونیل دی‌آلدهید در مقایسه با افراد سالم صرعی می‌تواند نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی صرع داشته باشد.

پیشنهاد: با توجه به مطالعه حاضر پیشنهاد می‌شود که مطالعات بیشتری در مورد نقش استرس اکسیداتیو در بیماری صرع بخصوص تعادل اکسیدان و آنتی‌اکسیدان انجام بگیرد.

کلمات کلیدی: استرس اکسیداتیو، اکسیدان، آنتی‌اکسیدان، MDA، البرز، اردبیل

محمدحسین دهقان^۱، عزت‌الله خالقی^۲،
عناایت‌الله کلانتر^۳، محبوبه
مهربانی، ارامین آذربهرام^۴

^۱دانشیار بیوشیمی، گروه بیوشیمی،
دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
^۲گروه روانپزشکی، بیمارستان باهنر،
دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
^۳دانشیار میکروبیولوژی، گروه
میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی البرز،
کرج، ایران
^۴پژشک عمومی، معاونت پژوهشی دانشگاه
علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

نویسنده مسئول:

گروه بیوشیمی ژنتیک و تغذیه
دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی
البرز، کرج، ایران

۰۲۶- ۳۴۳۰۴۴۳۳

E-mail: mohammad.dehghan9@gmail.com

مقدمه

تشنج نوعی اختلال گذرا در عملکرد مغز به سبب تخلیه غیرطبیعی نورونهاست. صرع گروهی از اختلالات مشخص شده با تشنج‌های مکرر بوده و یک علت شایع از دست دادن دوره‌ای هوشیاری است^۱. پس می‌توان گفت، صرع یکی از بیماری‌های شایع و مزمن عصبی می‌باشد. از نظر تعریف صرع عبارتست از دیس شارژهای ناگهانی، فراوان و غیر طبیعی نسج عصبی مغز. این دیس شارژها با هر شدتی ناشی از هر نوع بیماری، در هر سنی و در اثر عوامل بسیاری اتفاق می‌افتند.^۲ به عبارت دیگر، تشنج‌های تکرار شونده را صرع گویند. بنابراین یک حمله تشنج، صرع نامیده نمی‌شود.^۳ مطالعات زیادی در مورد شیوع سالانه صرع انجام شده است که به دلیل روش‌های مطالعه متفاوت، نتایج تا حدی متفاوتند. در مطالعه‌ای که در یکی از بیمارستان‌های مراکش انجام شده شیوع ۸/۵ درصد از بیماران مراجعه‌کننده به بخش و درمانگاه اعصاب گزارش شده است.^۲

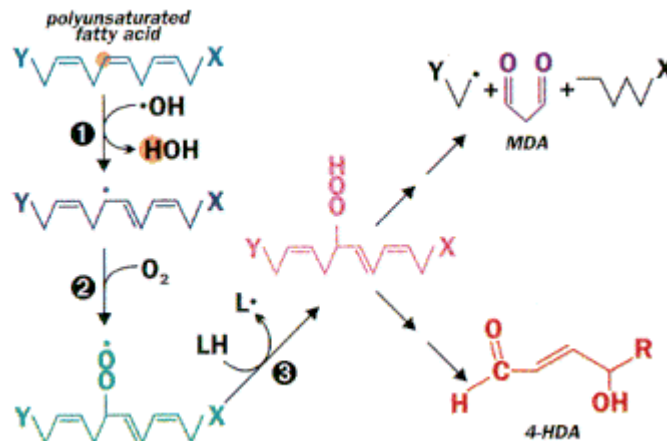
شیوع صرع در دهه اول زندگی خصوصاً سن زیر دو سال بالاتر است. شیوع آن در شبه قاره هند ۵/۵۹ در هر ۱۰۰۰ نفر و در کشورهای پیشرفته ۴/۱۱ - ۳/۹ در ۱۰۰۰ نفر جمعیت برآورد شده است.^{۴-۷} شیوع صرع در ایران حدود ۱/۸٪ است.^۸ در بسیاری از کشورهای جهان، محدوده شیوع از ۴ به ۱۰ در هر هزار نفر جمعیت است.^۹ با این حال، میزان شیوع بالاتری در آفریقا و جنوب آمریکا^{۱۰} گزارش شده است. در ایران نیز نتایج بررسی‌های شیوع صرع بخصوص در کلان شهرهایی مثل کرج به درستی مشخص نیست که ایجاب می‌کند در دستور کار اپیدمیولوژیست‌ها قرار گیرد. عوامل خطر مختلف صرع شامل تب و تشنج، عفونت مغز، ناهنجاری‌های مغزی مثل تومورها، ترومای سر، سابقه مثبت خانوادگی و غیره می‌باشد.^{۱۱} در برخی از موارد علت ناشناخته (ایدیوپاتیک) است. براساس طبقه‌بندی بین‌المللی تشنج‌های صرعی به دو دسته صرع ژنرالیزه یا عمومی و صرع پارشیل تقسیم می‌شوند که هر کدام از چند زیر دسته تشکیل شده است.

استرس در مفهوم عام عاملی است که تعادل فیزیکی و روانی فرد را بهم زده و با ایجاد مشکلات روان تنی و مشکلات روانی کارایی فرد را در ابعاد مختلف زندگی کاهش می‌دهد. هرگونه استرس مزمن می‌تواند اثرات تخریبی در ارگان‌های بدن داشته

باشد.^{۱۲} از دیدگاه روان شناختی، استرس باعث کاهش تمرکز فکر، حواس پرتی، اختلال در حافظه، تردید در انجام کارها و کاهش قدرت تصمیم‌گیری می‌شود.^{۱۳} در افراد مستعد از نظر ژنتیکی، استرس‌های حاد و مزمن باعث بروز بیماری‌های روانی مانند اسکیزوفرنیا، اضطراب و اختلال پس از ضربه می‌گردد.^{۱۴} اما استرس در مفهوم بیوشیمی استرس اکسیداتیو نام گرفته که مطالعات اخیر نشان می‌دهند که استرس‌های اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری می‌تواند مغز را مستعد ایجاد حملات صرعی کند. از طرف دیگر تحقیقات نشان می‌دهند که حملات تشنجی منجر به تولید رادیکال‌های آزاد و آسیب اکسیداتیو به پروتئین‌ها و چربی‌ها و اسیدهای نوکلئیک در سلولها می‌شوند. لیپیدها از اجزای مهم غشای سلول هستند، پراکسیداسیون لیپید در پاتوژنز تعدادی از بیماری‌های دخیل است که عبارتند از دیابت، سندرم تنفسی بالغین، اختلالات تولد زودرس، جنبه‌های شوک، بیماری پارکینسون، بیماری آلزایمر، پره اکلامپسی، برقراری مجدد جریان خون به واسطه آسیب به اندام‌ها که شامل قلب، مغز و روده، تصلب شرایین، آسیب اندام که با شوک و التهاب همراه باشد، فیروز، سرطان و آسیب التهابی کبدی می‌شود.^{۱۵-۱۸}

بنابراین استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد در حال حاضر هم به عنوان علت و هم محصول و نتیجه حملات تشنجی شناخته میشود.^{۱۶} محصول پراکسیداسیون لیپیدی، مالونیل دی‌آلدئید (MDA) است که معمولاً به عنوان یک اندازه‌گیری استرس اکسیداتیو در سلول استفاده می‌شود (شکل ۱). پراکسیداسیون لیپیدها یا واکنش رادیکال‌های آزاد، زمانی اتفاق می‌افتد که رادیکال‌های هیدروکسیل، احتمالاً اکسیژن، با چربی‌های اشباع نشده غشای زیستی واکنش نشان می‌دهند و در نتیجه تولید رادیکال پراکسید لیپید (ROO•)، هیدروپراکسید چربی (RCOOH) و تکه‌تکه شدن محصولات مانند مالونیل دی‌آلدئید (MDA) روی می‌دهد.

پراکسیداسیون لیپید شاخص سوخت و ساز رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو در انسان و دیگر موجودات است. مالونیل دی‌آلدئید (MDA)، محصول نهایی پراکسیداسیون لیپیدی است. برآورد MDA اندازه‌گیری حساسی از پراکسیداسیون لیپید است.^{۱۹، ۲۰} هدف از این مطالعه اندازه‌گیری سطح پلاسمایی مالونیل دی‌آلدئید است که تصور می‌شود نقش اساسی در میزان رادیکال‌های آزاد و احتمالاً بیماری صرع دارد.



شکل شماره ۱: چرخه سنتز MDA

(تصویربرداری بوسیله میدان مغناطیسی تشدید شده) می‌باشد ولی در این مطالعه از روش اسکن‌های مغزی که MRS یا تجزیه و تحلیل کننده طیف‌های مغناطیسی تشدید شده نامیده می‌شوند و می‌توانند ناهنجاری‌ها را در فرآیند بیوشیمیایی مغز آشکار سازند استفاده شد. افراد، بلافاصله بعد از تشخیص بالینی و آزمایش‌های اختصاصی وارد مطالعه شدند و از anti epileptic استفاده نمی‌کردند. کلیه افراد هیپرلیپمیک و دیابتی از مطالعه خارج شدند. خصوصیات دموگرافیک (سن، جنس، سطح درآمد، مدت زمان ابتلا به صرع و رژیم غذایی بیماران) به وسیله پرسشنامه از هر بیمار اخذ شد. افراد گروه کنترل، ۲۲۷ نفر از بین اهدا کنندگان خون در روزهای عاشورا و تاسوعا در سازمان انتقال خون هردو استان بعد از رد کردن سابقه بیماری عصبی از طریق اخذ شرح حال و انجام معاینه فیزیکی توسط مجریان نورولوژیست طرح و پزشک مراکز و با توجه به پرسشنامه انتخاب شدند. گروه کنترل از نظر سن (گروه سنی ۲۰-۴۰ سال) و جنس (در هر دو گروه تقریباً یک سوم افراد زن و دو سوم افراد مرد می‌باشند) با گروه مورد همسان‌سازی شدند. افراد گروه مورد، ۱۲۰ نفر بودند که از بین کلیه بیماران صرعی مراجعه‌کننده به درمانگاه نورولوژی هردو استان، در فاصله مهرماه ۱۳۸۸ تا مهر ۱۳۹۲، به روش سرشماری انتخاب شدند. این افراد نیز توسط متخصصین نورولوژی معرفی شده و بعد از انجام مصاحبه و تکمیل پرسشنامه و با در نظر گرفتن معیارهای ورود به مطالعه برای

میزان بالای متابولیسم اکسیداتیو همزمان با پایین بودن دفاع آنتی‌اکسیدانی و غنی بودن از اسیدهای چرب اشباع نشده بافت مغز را در برابر آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد آسیب‌پذیر می‌سازد. این آسیب‌پذیری بافت مغز اهمیت درک نقش استرس اکسیداتیو را در پاتوفیزیولوژی تشنج مشخص می‌سازد.^{۲۱} در کتب علمی و مقالات مختلف به نقش احتمالی رادیکال‌های آزاد در پاتوژنز تشنج اشاره شده ولی مطالعاتی که به شکل مقایسه‌ای سطح رادیکال‌های آزاد را در دو منطقه کاملاً متفاوت از نظر جمعیتی و اقتصادی بررسی نماید کمتر است از این نظر ما بر آن شدیم تا سطح رادیکال‌های آزاد را به صورت مورد-شاهدی در دو استان البرز و اردبیل مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

مطالعه از نوع مورد-شاهدی بود که در فاصله سالهای ۸۸ تا ۹۰ در دو شهر کرج؛ بعنوان کلان شهر و اردبیل؛ شهری با جمعیتی محدودتر انجام شد. معیار ورود به مطالعه در مورد بیماران ابتلا به بیماری صرع جنرالیزه بود. معیارهای خروج از مطالعه انواع دیگر صرع به غیر از صرع جنرالیزه بود. یکی از مهمترین راه‌های تشخیص صرع استفاده از اسکن‌های مغزی است. رایج‌ترین اسکن‌های مغزی مورد استفاده شامل CT (توموگرافی کامپیوتری) یا PET (توموگرافی از طریق انتشار پوزیترون) و MRI

کنترل ثبت شد. شایع‌ترین نوع تشنج در بیماران تونیک - کلونیک ژنرالیزه و شایع‌ترین نوع در هر دو استان آتونیک بود. از کل افراد تعداد ۲۳۰ نفر (۵۳/۲٪) مرد و بقیه زن بودند که تعداد مردان در هر دو گروه بیشتر از زنان بوده است و بین دو گروه اختلاف معنادار وجود نداشت (جدول ۱).

بر اساس نتایج متوسط سنی افراد در گروه بیماران ۳۲/۹ سال با انحراف معیار ۱۱/۸ سال بود که بین دو گروه به لحاظ سنی اختلاف معنادار آماری وجود داشت ($P=0/042$).

همچنین میانگین مقدار MDA در گروه بیماران $1/46 \text{ n mol/ml}$ و در گروه سالم $1/02 \text{ n mol/ml}$ بود که به لحاظ آماری بین دو گروه اختلاف معنادار وجود داشت ($P=0/001$).

میانگین و انحراف معیار سطح پلاسمایی مالونیل دی آلدیید در گروه های بیماران و کنترل در جدول ۲ نشان داده شده است. همانگونه که در جدول مشاهده میشود با تفاوت میان دو گروه بیماران و کنترل در هر استفاده از آزمون T پارامتر شاخص معنادار بود. این تفاوت معنادار در استان البرز بسیار شاخص می‌باشد ($P=0/001$). حدود اطمینان مقادیر پلاسمایی مالونیل دی آلدیید در دو گروه کنترل و بیمار نیز در جدول ۲ نشان داده شده است. همچنین ارتباطی بین میزان سطح پلاسمایی مالونیل دی آلدیید با نوع داروی مصرفی برای انجام الکتروانسفالوگرافی به لحاظ آماری معنادار نبودند.

نمونه‌گیری خون، به آزمایشگاه ارجاع شدند. نمونه‌های خون در لوله‌های مخصوص حاوی ژل و ضد انعقاد هپارین جهت جلوگیری از اکسیداسیون و اندازه‌گیری مالونیل دی آلدیید (MDA) جمع‌آوری و سانتریفوژ شدند. سپس سرم‌های جدا شده و تا زمان اندازه‌گیری‌ها در -70°C درجه سانتی گراد نگهداری شدند. روش‌های HPLC و TBA برای اندازه‌گیری MDA حساس و دقیق ولی وقت‌گیرند. از آنجا که تعداد نمونه‌ها زیاد و مکان‌های نمونه‌گیری متعدد و دو استان مختلف بود، از کیت‌های تجارتي استفاده شد. MDA به روش اسپکتروفوتومتری با کیت میکرو پلیت آکسفورد بیومدیكال FR^{22} اندازه‌گیری شد. تحلیل آماری نتایج بدست آمده به کمک نرم افزار SPSS و پیراستار ۱۳ انجام گرفت. P value کمتر از ۰/۰۱ به عنوان نتیجه معنادار از لحاظ آماری منظور شد و مقایسه نتایج با استفاده از آزمون‌های T و مجدور کای انجام پذیرفت.

یافته‌ها

بیماران ۱۲۰ نفر (۳۰ نفر از استان اردبیل و ۹۰ نفر از البرز) با محدوده سنی ۲۰ تا ۴۰ بودند. افراد گروه کنترل شامل ۳۱۳ فرد سالم (۱۲۷ نفر از استان اردبیل و ۱۸۶ نفر از البرز) از مراجعین به پایگاه‌های انتقال خون با محدوده سنی ۲۰ تا ۵۰ سال بودند. تفاوت معناداری در سن، جنس، نژاد، نوع زایمان و رابطه خانوادگی والدین بین دو گروه مشاهده نشد. خصوصیات دموگرافیک بیماران و گروه

جدول ۱: توزیع جنسی افراد در دو گروه مورد مطالعه

| جنس | گروه | | بیمار | | سالم | | کل | |
|-----|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد |
| زن | ۷۶ | ۵۹/۵ | ۱۲۷ | ۳۶/۷ | ۲۰۳ | ۴۶/۸ | ۳۳۰ | ۵۳/۲ |
| مرد | ۴۴ | ۴۰/۵ | ۱۸۶ | ۶۳/۳ | ۲۳۰ | ۵۳/۲ | ۳۳۳ | ۱۰۰ |
| کل | ۱۲۰ | ۱۰۰ | ۳۱۳ | ۱۰۰ | ۴۳۳ | ۱۰۰ | | |

جدول ۲: توزیع متغیرهای کمی مورد مطالعه در دو گروه

| متغیرها | گروه | | بیمار | | سالم | | P- value |
|----------------------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|--------------|----------|
| | میانگین | انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار | |
| سن (سال) | ۳۲/۹ | ۱۱/۸ | ۲۹/۸ | ۶ | ۰/۰۴۳ | | |
| MDA (nmol/ml) استان البرز | ۲/۹۶ | ۰/۲۷ | ۰/۹۳ | ۰/۲۸ | ۰/۰۰۱ | | |
| MDA (nmol/ml) استان اردبیل | ۲/۰۷ | ۰/۱۵ | ۰/۸۷ | ۰/۱۹ | ۰/۰۱ | | |

بحث و نتیجه گیری

محصولات استرس اکسیداتیو مانند MDA وجود داشته که افزایش این ترکیب در اینگونه مطالعات جای تعمق دارد. بسیاری از مطالعات دیگر نیز نشان می‌دهد که پراکسیداسیون لیپیدی غشاء ممکن است در برخی از انواع صرع نقش داشته باشد. همچنین اعتقاد بر این است که کاهش در فعالیت آنزیم های مهار رادیکال باعث افزایش خطر عود تشنج می‌شود که همگی دلالت بر موافقت با مطالعه ما دارد.^{۳۱،۳۰}

پیشنهادها و محدودیت‌ها

با توجه به مطالعات انجام شده و مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که افزایش استرس اکسیداتیو نقش مهمی در شروع در بیماران صرعی دارد و خود تشنج نیز باعث بدتر شدن این افزایش مہلک می‌شود اما مطالعاتی که تعادل استرس اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدان‌ها و عوامل مؤثر بر آن را در بیماران صرعی و افراد سالم مقایسه کنند، بسیار معدودند. در مطالعه حاضر به علت محدودیت ارتباط رضایتمندانه با بیمار در انجام طرح و موانعی که در جمع آوری نمونه وجود داشت، امکان بررسی جزئیات بیشتری در مورد عوامل تاثیر گذار بر این تعادل از جمله (نوع داروهای مصرفی، تاثیر مصرف سیگار و...) وجود نداشت، که پیشنهاد می‌شود طرح‌های مشابه در حجم وسیع‌تری از بیماران انجام گیرد.

در این مطالعه افراد گروه مورد از بین بیماران صرعی مراجعه کننده به درمانگاه های نورولوژی بیمارستان‌ها انتخاب شدند ولی به دلیل محدودیت‌هایی که در انتخاب گروه کنترل وجود داشت (افراد ۵۰-۲۰ ساله‌ای که فاقد بیماری زمینه‌ای صرع، دیابت، هایپرلیپیدمی و آترواسکلروز باشند) افراد گروه کنترل از بین اهدا کنندگان خون در سازمان انتقال خون، در روزهای تاسوعا و عاشورا، انتخاب شدند که این مسئله می‌تواند به عنوان خطا در انتخاب افراد مورد مطالعه مطرح باشد.

از نکات قوت این مطالعه، می‌توان به دستیابی به اهداف اصلی مطالعه اشاره کرد و نیز روشی که برای اندازه‌گیری سطح پلاسمایی MDA در این مطالعه به کار رفته. در اغلب مطالعات از سطح سرمی ماده مورد نظر استفاده شده که به سختی می‌تواند استدلالی قوی برای سطح MDA حاصل از صرع باشد.

لیپیدهای غشایی حاوی اسیدهای چرب غیر اشباع، به خصوص به استرس اکسیداتیو حساسند و پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء منجر به اختلال در تمامیت غشاء می‌شود.^{۲۲،۲۳} سیستم عصبی بیشتر در معرض اثر مخرب استرس اکسیداتیو است، چون محتوای اسیدهای چرب اشباع نشده در آن زیاد است از اینرو به پراکسیداسیون چربی حساس می‌باشد.^{۲۴} هدف از مطالعه حاضر، تعیین سطوح استرس اکسیداتیو در صرع نسبت به سن و جنس در گروه شاهد بود.

در مطالعه حاضر غلظت MDA در پلاسمای بیماران صرعی استان اردبیل برابر $2/07 \text{ n mol/ml}$ با انحراف معیار $0/15$ بوده که به طور معناداری با گروه کنترل تفاوت داشت ($P=0/01$) و غلظت MDA در پلاسمای بیماران صرعی استان البرز برابر $2/96 \text{ n mol/ml}$ با انحراف معیار $0/27$ بوده که به طور معناداری با گروه کنترل تفاوت داشت ($p=0/001$) نتایج مطالعه حاضر با مطالعه انجام شده توسط رائو، بوهن و اوتمان همخوانی داشته است.^{۲۵}

در گروه بیماران صرعی سطح استرس اکسیداتیو یا فاکتورهای MDA در مردان نسبت به زنان از لحاظ مقداری اختلاف معناداری داشته است. مطالعه انجام شده توسط لی لی سوزان و همکاران که بالاتر بودن سطح رادیکال‌های آزاد در جنس مذکر را نسبت به جنس مونث نتیجه گیری کرده بودند همگام با این مطالعه بود که به لحاظ جنسی اختلاف معناداری داشته است.^{۲۶-۲۵}

در مطالعه حاضر بین سن و شاخص‌های پراکسیداسیون همبستگی معناداری وجود نداشت یعنی نمی‌توان گفت که بالا یا پایین بودن سن منجر به بالا یا پایین آمدن شاخص‌های فوق می‌گردد یا نه. در مطالعه‌ای که توسط جیم یوری و همکاران در دانشگاه نیویورک انجام گرفته بود نتیجه گرفته بودند که در افراد مسن مقادیر شاخص‌های رادیکال آزاد نسبت به سایر افراد بالاتر بود.^{۲۸} یافته فوق را می‌توان به انتخاب افراد مورد مطالعه در یک محدوده باریک سنی (۲۰-۴۰) نسبت داد که سبب کاهش توان مطالعه در ارزیابی رابطه بین سن و تعادل استرس اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدان‌ها شده است.

در اکثر مطالعات حتی مطالعات سالهای اخیر^{۲۹،۲۷} از سرم خون جهت بررسی سطح استرس اکسیداتیو که احتمال اکسید شدن

دانشجویان رشته پزشکی و سرکار خانم پروانه نفتچی کارشناس حوزه پژوهش نیز برای تسریع در امور اداری و عملی پروژه سپاسگزاریم.

قدردانی و تشکر

این پژوهش با پشتیبانی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل و البرز انجام شده است. از همکاری صمیمانه آنها در انجام این پروژه قدردانی می‌شود. از خانم‌ها زهرا امیرعجم، فاطمه ایزدی

References

- Aminoff et al. Clinical Neurology. Lange. 2009. pp271-2.
- Iranian Epilepsy Association. About Epilepsy. Tehran: The Institute; 2007. [In Persian]
- Bourrous M, Elibrahimi I, Draiss G, Safini F, Amine M, Bouskraoui M. Characteristics of the children with epilepsy followed in the Marrakech University Hospital. Rev Neurol 2010; 166(11):921-6.
- Udani V. Pediatric epilepsy: An Indian perspective. Indian J Pediatr 2005; 72: 309--13.
- Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. Seizure 1996; 5(2):139-46.
- Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. Epilepsia 1997; 38(12):1275-82.
- Waalder PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletun A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. Epilepsia 2000; 41(7):802-10.
- Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Davidián H, Mohammadi M, Norouzian M. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. Seizure 2006; 15(7):476-82.
- Luengo A, Parra J, Colas J, Ramos F, Carreras T, Fernández-Pozos MJ. Prevalence of Epilepsy in Northeast Madrid. J Neurol 2001; 248: 762-767.
- Sridharan R. Epidemiology of epilepsy. Curr Sci 2002; 82(6):664-70.
- Pitkanen A, Kharatishvili I, Karhunen H, Lukasiuk K, Immonen R, Nairismagi J, et al. Epileptogenesis in experimental models. Epilepsia. 2007; 48 Suppl 2:13-20.
- Benardo LS. Prevention of epilepsy after head trauma: do we need new drugs or a new approach? Epilepsia. 2003; 44 Suppl 10:27-33.
- Kunz W S. The role of mitochondria in epileptogenesis. Curr Opin Neurol. 2002; 15(2):179-84.
- Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: cause and consequence of epileptic seizures. Free Radic. Biol. Med. 2004; 37(12):1951-1962.
- Jesberger JA, Richardson JS. Oxygen free radicals and brain dysfunction. Int J Neurosci. 1991; 57(1-2):1-17
- Davi G, Falco A, Patrono C. Lipid peroxidation in Diabetes mellitus. Antioxid Redox Signal 2005; 7(1-2):256-68.
- Halliwell B, Gutteridge. Free radicals in biology and medicine. Free Radic Biol Med. 1992; 12(1):93-5.
- Yagi K. Lipid peroxides and human diseases. Chem Phys Lipids. 1987; 45(2-4):337-51.
- Castranova VV, Vallyathan VV. Silicosis and pneumoconiosis in coal workers. Environ Health Perspect. 2000; 108 (4): 675-84.
- Uchida A. Activation of the stress signaling pathways by the end products of lipid peroxidation. J Biol Chem. 2000; 274: 2234-42.
- Aust SD, Svingen BA. Lipid peroxidation in the cellular membranes. In: Pryor Wa, editor. Free radicals in biology, New York Academic Press 1982; 91-113.
- Liang LP, Patel M. Mitochondrial oxidative stress and seizure susceptibility in Mice. Free radical Biomed. 2003; 11:029.
- Zaleska MM, Wilson DF. Lipid hydroperoxides inhibit the recycling of phospholipids in the neuronal membranes. J. Neurochem. 1989; 52:255-260.
- Kaneko M, Panagia V, Paolillo G, Majumder S, Ou C, et al. Inhibition of cardiac phosphatidyl ethanolamine- N-methylation by oxygen free radicals. Biochim. Biophys. Acta 1989; 1021: 33-38.
- Coyle JT, Puttfarcken. Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorder. Science 1993; 262: 689-93.
- Sudha K, Rao Av, Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. clin chim Acta. 2001; 303(1-2):19-24.
- Boehn SLN, Yu Xi. Deterioration correlated with elevated oxidative stress in males early puberty. BMC Genomics. 2007; 8:221.
- Othman A, Pachachi and Imad A. Thanoon. Body mass index and some biochemical parameters among valproate treated male epileptic patients. Annals of the College of Medicine. 2011; 37, 114-121.

29. Uribarri J, Cai W, Peppas M, Goodman D, Ferrucci L, Striker. Circulating Glycotoxins and Dietary. Advanced Glycation Endproducts: Two links to inflammatory response oxidative stress and Aging. *J Gerontol A Biol Sci.* 2007 April; 62(4):427-433.
30. Surekha T, Nemade and Melinkeri R R . Oxidative and Antioxidative Status in Epilepsy; *Pravara Med Rev* 2010; 5(4), 8-10.
31. Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clin Chem Acta.* 2001; 303:19-24.
32. Martinez-Ballesteros C, Pita-Calandre E, Sanch-Gonzalez Y, Rodriguez-Lopez CM, Agil A. Lipid peroxidation in adult patients treated with valproic acid. *Rev Neurol.* 2004; 38:101-106. [text in Spanish with English abstract]

Archive of SID