

Resveratrol, Oksenflamasyon ve Epilepsi

Resveratrol, Oxinflammation and Epilepsy

Zeynep ACUNGİL¹, Elif Azize ÖZŞAHİN DELİBAŞ²

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon AD, Tokat, 0000-0003-0475-7628

²Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik AD, Tokat, 0000-0002-4195-0884

ÖZET

Bazı bitki türlerinin özellikle stres durumlarında sentezini artırdığı doğal bir polifenol olan Resveratrol antioksidan, antienflamatuvar, nöroprotektif, kardiyoprotektif, antiviral ve antibakteriyel özellikleri ile sıkça gündeme gelmektedir. Vücutta prooksidan-antioksidan dengesi, sağlıklı bir yaşam sürdürülebilmesi için büyük önem taşımaktadır. Reaktif oksijen türleri ('Reactive Oxygen Species'; ROS)'nin üretimi ile antioksidan aktivite arasındaki dengesizlik redoksa bağlı homeostatik sinyali bozarak enflamasyon süreçlerinin başlamasına neden olabilir. Oksidatif strese yatkın olan beyindeki aşırı ROS üretimi, epilepsi de dahil bir dizi nörodejeneratif hastalığın etiyolojisi için ortak bir altta yatan faktör olarak anılır. Resveratrolün kayda değer özelliklerinden bir diğeri de kan-beyin bariyerini geçebilmesi, redoks yollarını ve Sirtuin sistemini düzenleyebilmesi, böylelikle beyinde gen transkripsiyonunu modüle ederek enflamasyonu ve apoptozu kontrol edebilmesidir. Bugüne kadar kronik, nörolojik bir bozukluk olan epilepsi etiyolojisinde, enflamasyon ve oksidatif stresin rolü olabileceğine dair bazı kanıtlar olsa da patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu derlemede, nöroprotektif etkiler sergileyebilme yeteneğindeki resveratrolün bir antikonvülzan ajan gibi davrandığı, nöral dokudaki hasarı azaltmada ve hatta yardımcı antiepileptik tedavide nöbet gelişimini önlemede etkili bir ajan olabileceği tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, Enflamasyon, Oksidatif Stres, Oksenflamasyon, Resveratrol

ABSTRACT

Resveratrol a natural polyphenol that is over-synthesized in some plant species, especially in stress situations, is frequently cited for its antioxidant, anti-inflammatory, neuroprotective, cardioprotective, antiviral and antibacterial properties. Prooxidant-antioxidant balance in the body is of great importance for maintaining a healthy life. The imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and antioxidant activity can disrupt the redox-dependent homeostatic signal, causing inflammation processes to begin. Excessive production of ROS in the brain, which is susceptible to oxidative stress, is referred to as a common underlying factor for the etiology of a number of neurodegenerative diseases, including epilepsy. Another notable feature of resveratrol is that it can cross the blood-brain barrier, regulate redox pathways and the Sirtuin system, thereby modulating gene transcription in the brain to control inflammation and apoptosis. Although there is some evidence that inflammation and oxidative stress may play a role in the etiology of epilepsy, which is a chronic, neurological disorder, its pathogenesis has not been fully elucidated. In this review, it is discussed that resveratrol, which is capable of exhibiting neuroprotective actions, acts as an anticonvulsant agent and may be an effective agent in reducing damage to neural tissue and even preventing seizure development in auxiliary antiepileptic therapy.

Keywords: Epilepsy, Inflammation, Oxidative Stress, Oxinflammation, Resveratrol

Sorumlu yazar:

Elif Azize ÖZŞAHİN DELİBAŞ, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik AD, Tokat, elif.delibas@gop.edu.tr

Başvuru/Submitted: 17.12.2021 **Kabul/Accepted:** 24.01.2022

Cite this article as: Acungil Z, Özşahin Delibaş EA. Resveratrol, Oxinflammation and Epilepsy. J TOGU Heal Sci. 2022;2(1):72-87.

GİRİŞ

Polifenoller; flavonoidler, antosiyaninler, fenolik asitler, lignanslar ve stilbenleri kapsayan bir antioksidan ailesidir (1). Resveratrol (3,4',5-trihydroxystilbene) stilbenlerin alt grubu polifenolik yapıda bir fitoaleksandır (2). Üzüm, yer fıstığı, asma yaprağı, keçi boynuzu, dut ve yaban mersini gibi çeşitli bitkilerde bulunan yaralanma, stres, ultraviyole ışık ve fungal enfeksiyona karşı üretilen doğal bir bileşiktir (3,4). Geleneksel doğu tıbbında uzun süredir kullanılan resveratrol Japonca “Kojo-kon” olarak bilinen *Polygonum cuspidatum* bitkisinin köklerinde sentezlendiği bilinmektedir. Langcake ve Pryce isimli araştırmacılar ilk olarak 1976 yılında asma yapraklarında (*Vitis vinifera*) tespit ettikleri trans-resveratrolün, fungal enfeksiyona veya ultraviyole ışığa maruz kalmaya yanıt olarak yaprak dokusunda sentezlendiğini gösterdiler (5). 1992 yılında, Siemann ve Creasy isimli araştırmacılar Fransa’da yapılan çalışmalarda kırmızı şarap tüketimi ile kardiyovasküler sistem hastalığı insidansı arasında ters orantı olduğuna (Fransız paradoksu) vurgu yaparak bunu şarapta bulunan resveratrol ile ilişkilendirdiler (1,3). Son yıllarda resveratrolün biyolojik özelliklerini araştıran; potansiyel etkileri ile ilgili antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik, nöroprotektif, kardiyoprotektif, antiviral ve antibakteriyel özelliklerini ortaya koyan çok sayıda *in vitro* ve *in vivo* çalışma bulunmaktadır (Tablo 1) (6,7).

Tablo 1. Resveratrolün Etkileri (6-8)

Resveratrol	Antioksidan
	Antienflamatuvar
	Nöroprotektif
	Kardiyoprotektif
	Kemoprotektif (Meme, prostat, akciğer, kolorektal kanserde)
	Antidiyabetik (Diyabete bağlı gelişen komplikasyonları azaltıyor)
	Antiviral
	Antiaging

Resveratrolün Farmakokinetiği

Resveratrol oral uygulamadan sonra iyi emilir, ancak bağırsak ve karaciğerde hızla metabolize edildiğinden biyoyararlanımı düşüktür (yaklaşık %2). Düşük doz alımından sonra plazmadaki maksimum pik konsantrasyonuna ilk 30 dakikada ulaşırken, daha yüksek doz alımından sonra plazmadaki maksimum pik konsantrasyonuna 1.5-2 saatte ulaşır. Resveratrol kalp, karaciğer, böbrek ve beyinde birikebilir, plazma proteinlerine bağlanması özellikle

albümin üzerinde gerçekleşir (2,3,9). Resveratrolün emiliminin büyük bir bölümü jejunumdan daha az bir bölümü ise ileumdan gerçekleşmektedir. Büyük oranda idrar yolu ile atılan resveratrolün, atılımının alındıktan sonraki ilk dört saat içinde gerçekleştiği gösterilmiştir (3,10).

Okdidatif Stres, Enflamasyon ve Nöroenflamasyon

Alkol/ilaçları metabolize etme, yağları enerjiye çevirme, solunum, sindirim gibi birçok doğal biyolojik süreç, serbest radikal adı verilen bileşikler üretir (11). Serbest radikaller, bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron içeren molekül veya atom olarak tanımlanabilir (12). Süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil (OH^-) radikali, hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi ROS ve nitrik oksit, peroksinitrit ($OONO^-$) gibi reaktif azot türlerinin ('Reactive Nitrogen Species'; RNS) her biri, enzimatik olan/olmayan yollarla farklı hücresel sistemlerde üretilirler (13). ROS terimi sadece oksijen radikallerini değil aynı zamanda bazı radikal olmayan O_2 türevlerini de içeren toplu tanımlayıcı bir addır (14). Özellikle O_2^- , biyolojik sistemlerde bulunan diğer tüm majör reaktif oksijen türlerinin (OH , H_2O_2 ve $OONO^-$) öncüsü olup ROS'un genel etkilerinin temel belirleyicisidir (15). Sigara, kirlilik, aşırı besin yükü gibi eksojen stresörler; enerji krizi, hastalıklar ve enflamasyon gibi endojen pek çok faktör ROS/RNS oluşumunu tetikleyebilir (16,17). ROS/RNS, ya yaşam için gerekli olan reaksiyonların bir yan/atık ürünü olarak istemsiz, ya da bir sinyal iletim yolu/hücre savunma mekanizmasında moleküler sentez veya parçalanma sonucu kasıtlı olarak üretilir (18).

Düşük konsantrasyonlardaki ROS, sinyal iletim molekülleri olarak, suprafizyolojik konsantrasyonlardaki ROS ise toksik mediatörler olarak hareket ettikleri için hücresel homeostazda merkezi bir rol oynarlar (19). Fizyolojik konsantrasyon aralığında ROS, hücre metabolizmasının düzenlenmesi, yapışma, göç, çoğalma, farklılaşma ve hayatta kalma gibi hücrenin kaderini belirleyen kararlarda yer alır ve sinyal iletim yollarını teşvik etmek için belirli efektörler üzerinde gerekli redoks değişikliklerine aracılık ederler (19-21).

Aşırı yüksek ROS seviyeleri, hücresel makromoleküllere zarar veren ve sonunda hücresel işlev bozukluklarına ve hastalıklara yol açan oksidatif strese neden olabilir (20). Organizmalarda, ROS oluşumunu önleyen veya bu radikallerin temizlenmesini sağlayan enzimatik/non-enzimatik yapıda antioksidan sistemler bulunmaktadır (22). Patolojik etkiler, 'redüktif stres' olarak adlanan ve bu antioksidan yolların sürekli aktivasyonu ile oluşan aşırı düşük ROS seviyeleri ile de uyarılabilir (20).

Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine değişmesi “oksidatif stres” (OS) olarak tanımlanır (22). Ursini ve ark. nın yaptığı tanıma göre OS, sabit fizyolojik redoks durumunun sürdürülmesindeki başarısızlığın bir sonucudur (16). ROS aşırı üretildiklerinde proteinlere, nükleik asitlere ve lipitlere zarar vererek membran bütünlüğünün kaybına, mitokondriyal membran potansiyelinin azalmasına ve plazma zarında Ca^{2+} geçirgenliğinin artmasına neden olabilir (23). Bu durum hücre canlılığı, aktivasyonu, çoğalması gibi işlevler için büyük tehdit oluşturur. O nedenle fizyolojik redoks durumunun düzenlenmesi ve sürdürülmesi çok büyük önem arz eder (22).

Birçok patolojik durum, anahtar biyomoleküllere saldırabilen, sinyal transdüksiyon yollarını değiştirebilen, membranları ve hücre altı birimleri yok eden ve daha sonra hücre ölümü ile sonuçlanan aşırı ROS/RNS üretimi ile ilişkilidir. Geçiş metalleri veya redoks döngü bileşiklerinin varlığında, O_2^- gibi ROS daha reaktif hidroksi radikallere dönüşebilir. Bazı hücrel durumlarda, O_2^- ve nitrik oksit birbirleriyle reaksiyona girerek daha toksik anyonik bir bileşik olan peroksinitrit oluşturabilir (23,24). Dahası hücre içinde ksantin/ksantin oksidaz, NADPH oksidaz (NOX), sitokrom P450, nitrik oksit sentazlar, prostaglandin sentazlar ve mitokondrideki elektron taşıma zincirindeki enzimler de ROS/RNS üretmektedir. Diğer taraftan bu üretilen ROS/RNS, hücrel/hücre altı sistemlerde, glutatyon, vitamin C ve E, Koenzim Q gibi hücre içi antioksidanları ve süperoksit dismutazlar (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler tarafından etkisiz hale getirilmektedir (22,24).

Adaptif ve dinamik olan fizyolojik homeostazın bozulması, enflamatuvar bir duruma yol açar (16,25). OS varlığında, bir dizi enflamatuvar mediatörün yer aldığı sinyal yolları etkinleşebilir. Buna karşılık enflamasyonda, birçok hastalığın ilerlemesine katkı sağlayan bir geri besleme ile daha fazla OS'e neden olabilir (26). Antioksidanların tükenmesi ve ROS birikimi anlamına gelen OS durumunda hücreler, savunma enzimlerini, transkripsiyon faktörlerini ve yapısal proteinleri kodlayan genlerin aktivasyonu veya susturulması yoluyla oksidan etkilere karşı koymaya ve redoks dengesini yeniden sağlamaya çalışır (27,28).

Enflamasyon ve OS birbiriyle yakından ilişkili süreçler gibi görünmekte; kronik enflamasyon ve OS' in kısır döngüsü "OksEnflamasyon" terimi ile ifade edilmektedir (29,30). Valacchi ve ark. pozitif bir feedback şeklinde, henüz klinik olarak saptanamayan bir enflamatuvar süreçle etkileşime giren ve uzun vadede (kronik olarak) sistemik bir hastalığa yol açan kalıcı pro-oksidatif özelliği “OksEnflamasyon” şeklinde tanımlamış, yeni bir operasyonel terim olarak önermiştir (31).

ROS/RNS gibi OS araçları enflamatuvar yollardaki rolleri düşünüldüğünde, çift yönlü moleküller olarak kabul edilebilir. Çünkü bir tarafta istilacı patojenlerin temizlenmesinde, hasarın çözülmesinde, doku onarımının indüklenmesinde rol oynayan önemli enflamatuvar efektör rolü oynarken; diğer tarafta, biyomoleküllerin oksitlenmesine yol açmaları dolayısıyla enflamatuvar başlatıcılar olabilir, bu da doku hasarına ve akuttan kronik enflamasyona geçişe yol açabilir (23).

Enflamasyon, birkaç hücre tipinin ardışık olarak aktive olduğu ve anahtar araçları salgılayabildiği, iyi düzenlenmiş bir dizi olayla karakterize edilen, hasara bir doku tepkisidir (31,32). İnflamatuvar yanıtlarda yer alan ana hücreler, sitokinler ve kemokinler olarak adlandırılan kimyasal araçlarla kontrol edilen nötrofiller, makrofajlar ve diğer bağışıklık hücreleridir (33). Bir enflamatuvar yanıtın ilk adımı, nükleer faktör-kappaB (NF-κB), aktivatör protein-1 (AP-1), aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü ('Nuclear Factor of Activated T cells'; NFAT) ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü-3 ('Signal Transducer and Activator of Transcription 3'; STAT3) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla sitokinler, kemokinler ve diğer araçları kodlayan genlerin artmış regülasyonudur (34). Son çalışmalar, protein kinazların ve sinyal moleküllerinin, NF-κB ve Nrf-2 gibi transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesindeki rolünü kabul etmektedirler (26,29).

ROS enflamatuvar yanıtın önemli koordinatörleridir (12). Çünkü ROS; NFAT-1, AP-1 ve NF-κB gibi enflamatuvar süreçte yer alan transkripsiyon faktörlerini aktive edebildiği gibi (18) ayrıca ikinci haberciler olarak da hareket edebilir ve MAPK aktivasyonu (p38, JNK ve ERK1/2) ile bir dizi olayı indükleyebilir, bu da enflamatuvar hücrelerin göçüne yol açıp enflamatuvar yanıtı artırabilir (35,36).

ROS' un belirli bir yol içinde çoğu zaman birden fazla yerde (yani yukarı veya aşağı akış) ve bazen de karşıt şekillerde (yani, engelleyici veya uyarıcı) işlev görebilmesi, NF-κB yolundaki işlevlerini tanımlamayı zorlaştırır. Örneğin ROS, sitoplazmada sıklıkla NF-κB yolunu uyarırken, çekirdekte NF-κB aktivitesini inhibe eder (37). Daha karmaşık olan, birçok ROS etkisinin ve etkileşiminin hücre tipine özgü olmasıdır (18).

NF-κB proteinleri, bir transkripsiyon faktörleri ailesi olup enflamasyon ve bağışıklıkta merkezi öneme sahiptir (38). NF-κB transkripsiyon faktörleri ayrıca hücre büyümesi, farklılaşması, gelişimi ve apoptozun düzenlenmesinde yer alan yüzlerce genin ekspresyonunu da düzenler. Genel olarak NF-κB aktivitesi, NF-κB proteinlerine bağlanarak DNA bağlanma alanlarını maskeleyen inhibitör-kappaB (IκB) proteinleri tarafından düzenlenir. Farklı

potansiyel hücre içi kaynaklardan üretilen pek çok ROS, NF-κB aktivitesini etkileme veya ondan etkilenme kabiliyetine sahiptir. NF-κB bağımlı genlerin transkripsiyonu, hücredeki ROS seviyelerini etkiler ve NF-κB aktivitesinin seviyeleri de ROS seviyeleri tarafından düzenlenir (18,39).

Sitokinler bağışıklık ve enflamatuvar yanıtları yöneten, lökositlerin kendi aralarında ve diğer hücrelerle iletişimini sağlayan (40); hücre büyümesi, aktivasyon, farklılaşma ve enflamatuvar cevaba katkıda bulunan çözümlü proteinlerdir (41). Başlıca TNF (Tümör Nekrozis Faktör), IL (İnterlökin), IFN (İnterferon) ve kemokinler şeklinde sınıflandırılabilirler (42). Fizyolojik şartlarda IL-1β, IL-6 ve TNFα gibi proenflamatuvar sitokinler düşük düzeylerde bulunur (40). Doku hasarı veya enfeksiyon bölgelerinin yakınında lokal olarak başlayan enflamatuvar yanıt ile hızla artan sitokin seviyeleri uygun şekilde kontrol edilmezse, sonunda organizma için kronik bir sorun haline gelir (31).

Dokular arasında geniş bir dağılım gösteren Sirtuin'lerin (sınıf III histon deasetilazlar) de enflamasyon, hücre yaşlanma gibi çeşitli fizyopatolojik süreçleri düzenlediği gösterilmiştir (43). İnsan sirtuinleri arasında en iyi karakterize edilen ve iyi çalışılan sirtuin1 (SIRT1), kritik metabolik ve fizyolojik süreçleri düzenlediği bildirilen bir nükleer proteindir. SIRT1, transkripsiyon faktörlerini ve proteinleri deasetilleyerek çeşitli hücresel süreçleri düzenler, böylece kronik enflamatuvar ve metabolik hastalıkların ilerlemesini kontrol eder. (44,45). Son çalışmalar, SIRT1'in ayrıca aktivatör protein-1'in (AP-1) transkripsiyon aktivitesini deasetile ederek baskıladığını; böylece siklooksijenaz-2 (COX-2) gen ekspresyonunun aşağı regülasyonuna yol açtığını göstermiştir (46,47).

Nöroenflamasyon

Beyin ve sinir sistemi oksidatif strese yatkındır (12). Nöroenflamasyon; mikroglia, astrositler ve kan beyin bariyerine katılan endotel hücrelerinin aktivasyonunu, plazma proteinlerinin ve immün sistem hücrelerinin beyin dokusuna infiltrasyonunu ve enflamasyon ilişkili mediatörlerin beyin dokusuyla etkileşimini içeren karmaşık bir olaydır (48). Beyin dokusunda hasara yol açan herhangi bir olay beyinde enflamasyon sürecini başlatabilir. Hatta santral sinir sistemi dışında başlayan sistemik enflamasyonlarda, mikroglia, astrositler ve kan beyin bariyerinde bulunan endotel hücreleri ile, enflamatuvar mediyatörler aracılığıyla etkileşim halinde olduğundan, kan beyin bariyerinin bozulmasına ve nöroenflamasyonun başlamasına neden olabilir (42,48). Nöroenflamasyonun oluşumunu tetikleyen “başlangıç hasarı”, nitelik ve şiddetine bağlı olarak, mikroglia ve astrositlerin uyarılmasına, enflamatuvar

mediyatörlerin ve sitokinlerin salınmasına neden olmaktadır. Bu hasar sonrası kan beyin bariyerinin (KBB) geçirgenliği artmakta ve albumin serebrosinal sıvıya geçmektedir. Albümin ise proenflamatuvar bir sinyal oluşturarak nöroenflamasyon ilişkili diğer yollarda aktivasyona neden olmaktadır (48). Glia hücrelerindeki NFκB yolağının aktivasyonu, bir yandan proenflamatuvar stokinlerin üretimini artırması, diğer yandan proenflamatuvar enzimler olan indüklenebilir nitrik oksit sentaz (İNOS), COX2 ve NOX'ları üretmesiyle NADPH oksidazın ve buna bağlı ROS'lerin üretimine sebep olması açısından TNF'nin zararlı etkilerinin anahtar mediyatörüdür. Yani TNF, NFκB yolağının cevap genidir. Bu durum nöroenflamasyonu besleyerek nöronal hasarı artırır. NFκB nin ve TNF, ROS, RNS gibi proenflamatuvar stokinlerin bu merkezi rolü nörodejenerasyondaki enflamasyon ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi açıklar (49).

ROS, beyinde enflamasyon, yaşlanma ve dejenerasyonda önemli rol oynamaktadır. Aktive NOX enzimleri ROS oluşumunda ana etkendirler ve beyinde özellikle NOX2; Parkinson, Alzheimer, amyotrofik lateral skleroz ve epilepsi hastalıklarının patofizyolojisinde önemlidir (48).

Tüm aerobik hücreler oksidatif hasara uğrar, ancak memeli beyni özellikle daha hassastır (50). Çünkü nöral membran fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek seviyeleri, yüksek demir içeriği ve moleküler oksijene olan yoğun talep, merkezi sinir sistemindeki hücreleri oksidatif strese daha duyarlı hale getirir. Oksidatif stres, bir dizi nörodejeneratif hastalık için önemli bir temel faktördür (12). Nöronlar özellikle oksidatif stres riski altındadır, çünkü GSH, Nrf-2 ve metallothienin gibi birçok önemli antioksidan savunma mekanizması astrositlere lokalize gibi görünmektedir. Aşırı ROS üretimi, proteazlar, fosfolipazlar ve nükleazlar dahil olmak üzere Ca^{2+} 'a bağımlı enzimlerin aktivasyonu ve mitokondriyal disfonksiyona ve nöronal apoptoza yol açan sinyal yollarının değiştirilmesi ile ilişkilidir (51).

Koruyucu genlerin transkripsiyonel aktivasyonuna, antioksidan duyarlı element ('Antioxidant Responsive Element'; ARE) adı verilen bir güçlendirici element aracılık eder. ARE, transkripsiyon faktörü Nrf-2'nin bağlanması yoluyla aktive edilir (52). *In vitro* ve *in vivo* modellerde, bu sistemin glutatyon (GSH) tükenmesi, lipid peroksidasyonu, hücre içi kalsiyum artışı, eksitotoksinler ve mitokondriyal elektron taşıma zincirinin bozulmasından kaynaklanan nörotoksisiteyi bloke etmede etkili olduğu gösterilmiştir (53,54,55).

Artan oksidatif stres, çoklu kronik nörodejeneratif hastalıkların patogenezi sırasında nöronal hücre ölümü ile ilişkilidir. Nrf-2-ARE yolunun aktivasyonunun hücreleri oksidatif stres kaynaklı hücre ölümünden koruduğu, o nedenle de bu süreçlere direnç sağlayan yeni bir nöroprotektif bir yol olabileceği düşünülmektedir (52).

Epilepsi, Epileptogenez ve Enflamasyon İlişkisi

Epilepsi, spontan tekrarlayan nöbetlerle karakterize motor, duyuşsal, psişik veya otonomik bulgulara sebep olan dünya çapında yaklaşık 65 milyon insanı etkileyen kronik nörolojik bir hastalıktır (56-58). Nöbet, merkezi sinir sistemi (MSS) nöronlarından veya nöron ağlarından aşırı, hipersenkronize deşarjlarla bağılı gelişen paroksizmal bir olaydır. Bu anormal elektriksel aktivite bir dizi klinik/davranışsal değışikliğe neden olur. Epilepsi, birden fazla durumda iki veya daha fazla provoke edilmemiş veya tekrarlayan nöbet sendromudur (59). Epilepsi, genetik, yapısal, metabolik veya diğer durumlarda (dahil olmak üzere çeşitli etiyojilerden kaynaklanır (60). Epileptogenez; epileptik bir durumun gelişmesi ve/veya geliştikten sonra epilepsinin ilerlemesi ile sonuçlanan spontan tekrarlayan nöbetler üretebilen dokunun gelişimi ve artışıyla oluşun beyin hasarı sürecini ifade etmektedir (61,62). Epilepsi patogenezinde γ -aminobütirik asit (GABA) gibi inhibitör nörotransmitterle azalma, glutamat gibi eksitatör nörotransmitterlerin artışı, eksitatör/inhibitör nörotransmitter dengesinin eksitasyon lehine bozulması, nöronal iyon kanallarındaki değışiklikler gibi birçok faktör tanımlanmıştır ve epilepsi çalışmaları da nöronal değışikliklere odaklanmıştır bu sebeple nöbetleri kontrol etmek için geliştirilen farmakolojik ajanlar da bunlar üzerine yoğunlaşmıştır (59,63,64). Bu sebeple epilepsi patogenezinin sadece nöronlara atfedilmesi daha karmaşık epileptogenez modellerinde ortaya çıkan soruları açıklamakta yetersiz kalmıştır. Çalışmalarla ortaya çıkan bu veriler, epilepsinin patogenezinin nöronlardan çok daha fazla olan glial hücreler, beyin vasküler hücreleri ve daha da önemlisi periferden gelen lökositler gibi nöronal olmayan bileşenlerle ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (60). Nöbetlerin asıl efektörleri nöronlar olsa da son yıllarda artan sayıda klinik ve deneysel kanıtlar beyindeki enflamatuvar süreçlerin nöbetleri hızlandırabileceğini veya nöbet aktivitesini sürdürebileceğini ortaya koymuştur (42,59). İki farklı enflamatuvar süreç nöbetlerle ilişkilendirilmiştir: [1] Nöroenflamasyon, epileptik beyinde nöbetin şiddetini veya sıklığını arttıran odakta oluşur, [2] sistemik enflamasyon iyonik (örn., potasyum) ve nörotransmitter (örn., glutamat) homeostazının kaybı yoluyla epileptiform nöronal deşarja neden olabilir (59,65).

Epileptik süreçte enflamasyonla ilişkili yapılar kan beyin bariyeri (KBB), siklooksijenaz (COX)-2 salınımı ve ilişkili prostoglandinler, klasik sitokinler, Toll benzeri reseptörler

gösterilmektedir (66). Epileptogenez nöronal hasar, gliyozis ve mikrogliozis ile nöral dokunun mikro çevresinde artmış, güçlü ve kalıcı bir enflamatuvar durumla ilişkilendirilmiştir. İnflamatuvar süreçler merkezi sinir sisteminden veya KBB'nin bozulması yoluyla sistemik dolaşımdan kaynaklanabilir. KBB'nin bozulması endotelyuma doğrudan bir saldırı veya dolaşımdaki lökositlerin aktivasyonu ve vasküler geçirgenliği artıran moleküler araçların salınımı gibi sistemik faktörler tarafından tetiklenebilir (59,67). KBB'yi oluşturan glia, nöronlar ve endotel hücrelerinin aktivasyonu, büyük olasılıkla IL-1 β ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin ve high mobility group box 1 (HMGB1) gibi uyarı sinyallerinin salınmasına neden olmaktadır. Santral sinir sistemindeki enflamatuvar ortam ve nöronal hipersenkronizasyona KBB'deki bozulmayla albümin, potasyum iyonu, IgG gibi bileşenlerini geçişi eşlik eder (60). Sitokinler ve ilişkili sinyal molekülleri, epileptojenik beyin dokusunda tanımlanan en belirgin şekilde aşırı eksprese edilen enflamatuvar araçlar arasındadır. Gliyal hücrelerin yanı sıra, enflamatuvar moleküller de nöronlar ve KBB'nin endotel hücreleri tarafından üretilir ve salınır. Lökositler ayrıca epilepsideki enflamatuvar yanıtlara da katkıda bulunabilir. Epileptojenik beyin örneklerinde enflamatuvar mediatörlerin (örn.; sitokinler, hemokinler, prostaglandinler, kompleman sistem) lokal enflamasyonu aktive eden immün sistemin efektör molekülleri olmakla birlikte nöromodülatörler olarak da işlev gördüğünü belirtilmiştir (42,68). Aslında nöronlar tarafından eksprese edilen reseptörleri aktive ederek nöronal fonksiyonu ve uyarılabilirliği doğrudan etkilerler (68).

İnflamatuvar süreçleri modüle eden sitokinler, ilk olarak beyinde enflamasyon sırasında nöronlar ve glial hücreler tarafından üretilir. Normal şartlar altında beyinde düşük miktarlarda bulunan proenflamatuvar sitokinler olan interlökin-1 β (IL-1 β), IL-2 ve IL-6 nöbetlerden sonra artmaktadır. Bir klinik çalışmada, febril nöbet sonrasında beyin omurilik sıvısında sitokinler IL-1 β , IL-6 ve nekroz faktörü- α (TNF- α) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. IL-1 β , IL-6 ve TNF- α , transforme edici büyüme faktörü-beta 1 (TGF- β 1) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile birlikte nöbet sonrası hipokampusta mRNA ekspresyonunu artırmıştır (66,67,69-72). Bu tür anahtar sitokinler ve sitokin reseptörleri, sinaptik değişikliklere ve nöronal uyarılabilirlikte artışa neden olan çeşitli mekanistik enflamatuvar yolları içerinde rol alır (67).

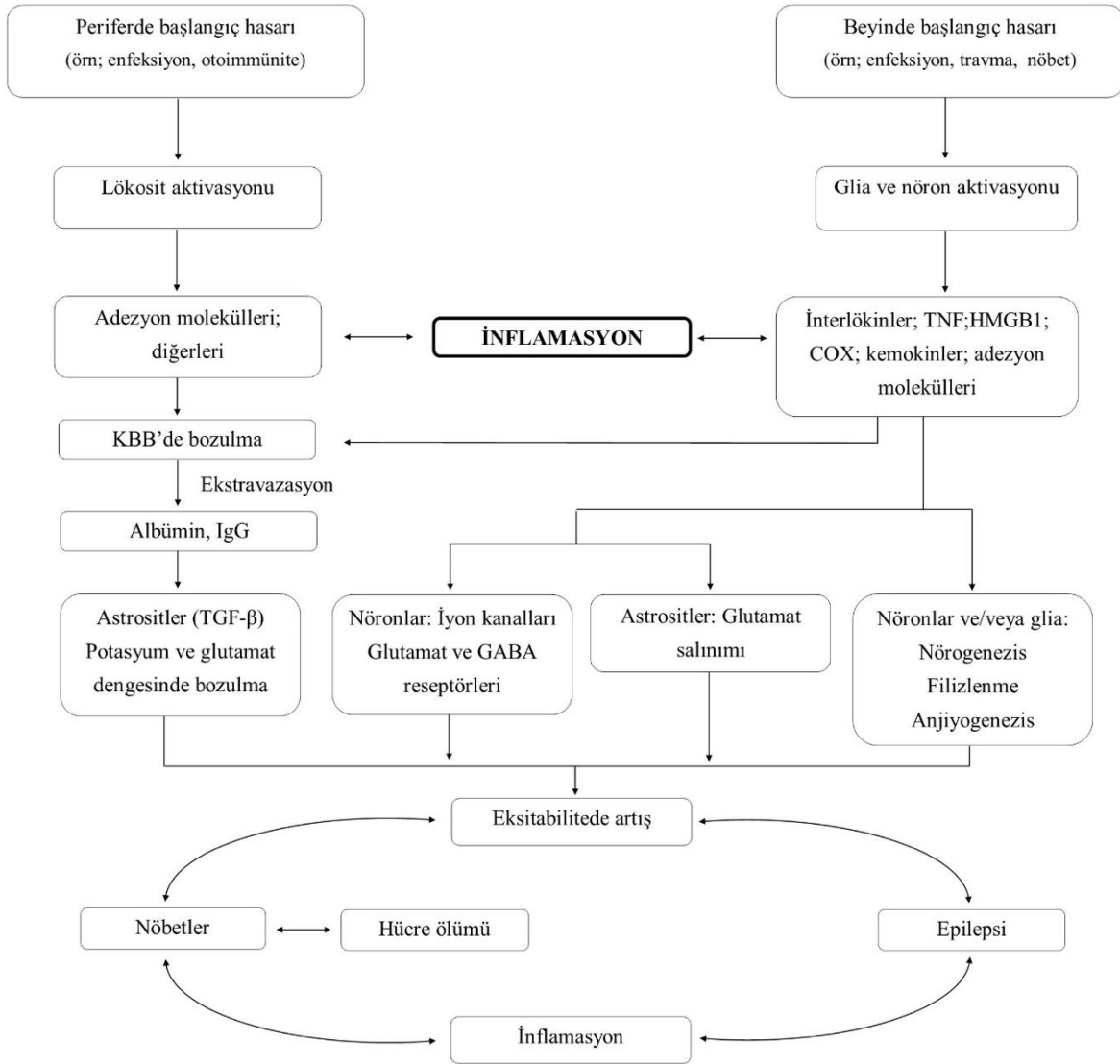
Siklooksijenaz enzimlerinin indüklenebilir formu olan COX-2'nin insanda ve deney hayvanlarında nöbet sonrasında indüklendiği gösterilmiştir. COX-2'nin nöronal ekspresyonundaki artış, farelerde deneysel olarak kainat ile oluşturulan nöbetlerde ve nöbete bağlı mortalitede artışa neden olmuştur. COX-2 geni silinmiş farelerde nöbet eşiği artmış ve nöbetlerin şiddeti azalmıştır. Beyinde enflamasyon sürecinde hücre kaybı olabilir, özellikle

status epileptikus epileptogenezis sürecinde nöronal COX-2'nin artışı ile meydana gelen nöronal hücre ölümünde anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu bulgular COX-2 indüksiyonunun epileptogenezde rolü olabileceğini düşündürmüştür (65,66,68,72).

Santral sinir sistemi KBB sayesinde bağışıklık ayrıcalıklı/korunmuş özelliğe sahiptir. İyonik homeostaz KBB tarafından sağlanır ve bu nedenle KBB nöronal uyarılabilirlik için düzenleyici role sahiptir (73). KBB'nin işlevini devam ettirmesi perisitlerin, perivasküler mikrogliaların, astrosit ve bazal tabakanın devamlılığına bağlıdır (67). Travma, hipoksi, enfeksiyon ve enflamasyonu içeren bir dizi patolojik durum ve bununla birlikte diyet, çevresel toksinler, genetik faktörler de dahil olmak üzere birçok süreç KBB'nin fizyolojisinde ve yapısında değişikliğe sebep olabilir. Santral sinir sisteminde enflamasyon KBB geçiş yoluyla gerçekleşir, KBB geçişi sadece epileptogenezin ilerlemesinde değil, aynı zamanda nöbetlerin başlatılmasında da rol oynadığı gösterilmiştir. İnflamasyon ve serbest radikallerin artışı KBB bozukluğu olan patolojilerin çoğunda önemli rolü olduğu bilinmektedir, ancak etiyoloji ve değişikliklerin sırası net değildir, çoğu durumda değişikliklerin aynı anda mı yoksa kısmen mi meydana geldiği bilinmemektedir. Özellikle KBB geçirgenliğinin kaybında ve enflamasyon sürecindeki olaylar geç ortaya çıkan epilepsilerle ilişkilidir (66,72,74). Epilepside enflamatuvar sürecin patofizyolojik aşamaları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Antioksidan ve Antienflamatuvar Olarak Resveratrol

Resveratrolün hücrel savunma özellikleri, ROS/RNS'nı doğrudan nötralize etme veya hücrel savunma genlerinin ekspresyonunu dolaylı olarak artırma yetenekleri ile açıklanabilir (76). Doğrudan bir antioksidan ajan olarak resveratrol, çeşitli ROS/RNS' nin yanı sıra ikincil organik radikalleri de temizleyerek hücrel biyomolekülleri oksidatif hasardan korur (77). Resveratrol ayrıca hem oksijenaz 1, katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi çeşitli antioksidan savunma enzimlerinin ekspresyonunu hem de hücrel redoks dengesinin korunmasından sorumlu glutatyon seviyesinin indüksiyonunu artırır. Bu tür savunmalar, SIRT-1, NRF-2 ve NF-κB dahil olmak üzere çeşitli sinyal yollarını düzenleyerek başarılabilir (78). Nrf-2 sinyal yolunun aktivasyonu (antioksidan yanıt), toksik ksenobiyotiklerin redoks dengelemesine ve uzaklaştırılmasına katkıda bulunan en önemli mekanizmalardan biri olarak kabul edilir. Resveratrolün, Nrf-2/ARE sinyal yolu aracılı HO-1 ekspresyonunun indüklenmesi yoluyla nöronal hücreleri oksidatif strese koruduğu bildirilir (79). İnflamatuvar hücrelerde indüklenen COX lar enflamasyonda rol oynayan prostanooidlerin yapımından sorumludur. Resveratrol ayrıca arasıdonik asidin prostaglandinlere dönüşmesinden sorumlu olan siklooksijenazları inhibe eder (80).

Şekil 1. Epilepside enflamatuvar olaylar dizisi

Şekil 1. Santral sinir sistemindeki lokal hasarlar veya periferde enfeksiyonlar veya otoimmün bozukluklar ile başlatılan patolojik olaylar beyin parankimal hücrelerinin (mikroglia, astrositler, nöronlar), KBB'nin endotel hücrelerinin ve lökositlerin aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu hücreler beyinde enflamatuvar mediyatörler üretir bu da bir dizi fizyopatolojik etkiye neden olan bir dizi olaya sebep olur. Spesifik olarak, sitokinler ve uyarı sinyalleri, glial veya nöronal sinyal yolları doğrudan aktive eden veya KBB'nin bozulmasından sorumlu enflamatuvar molekülleri indüktür. Enflamatuvar mediyatörler glia ve nöronlar tarafından eksprese edilen spesifik reseptörlerini aktive eder, voltaj kapılı ve reseptör kapılı iyon kanalları, nörotransmitter salınımı ve glutamat reseptörlerini indükleyerek nöronal uyarılabilirliğin artmasına neden olabilir. KBB hasarını takiben beyinde IgG/albumin ekstravazasyonu, enflamatuvar sinyallerin aktivasyonunu artırır ve astrosit fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Bu etkiler, nöbetlerin oluşumuna ve hücre ölümüne katkıda bulunur, daha fazla enflamatuvar süreci aktive eder, böylece epilepsi gelişimine katkıda bulunan bir kısır döngü oluşturur (42,75). **Kısaltmalar:** COX: siklooksijenaz, GABA; γ-aminobütirikasit, HMGB1; yüksek mobilite grup kutusu-1, KBB; kan-beyin bariyeri, TGF-β; transforme edici büyüme faktörü-beta, TNF; tümör nekrozis faktör.

Resveratrolün terapötik etkileri, pek çok makalede antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleri ile ilişkilendirilir. (81,82). RES 'ün NF-κB aktivasyonunu (antiinflamatuvar yanıt) önleyerek, apoptozu inhibe etmek suretiyle PC12 hücrelerinde koruyucu aktiviteye sahip olduğu (83,84), yine resveratrolün, Aβ'ya maruz kalan H19-7 hücrelerinde lipid peroksit seviyelerini azalttığı (85), membran lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ve ROS tarafından üretilen toksik etkileri azalttığı (85,86) bildirilmektedir.

Resveratrol, SIRT-1 katalitik aktivitesini artıran doğal moleküller sınıfına aittir (87). SIRT1'in aktivasyonu, insülin duyarlılığında iyileşme, yağlanmanın azalması, mitokondriyal fonksiyonların artması, glikoz seviyelerinin azalması ve fizyolojik fonksiyonların artması gibi birçok fayda ile sonuçlanır. Bu gelişmelerin çoğu, SIRT1'in çeşitli metabolik, proliferatif ve enflamatuvar hastalıklarda farmakolojik olarak terapötik bir hedef olabileceğini düşündüren SIRT1 deasetilaz aktivitesinin doğrudan bir sonucudur (23).

Nöroprotektan Olarak Resveratrol

Bazı araştırmacılar, resveratrol için çeşitli beyin hasarı modellerinde faydalı etkilerine dayalı olarak potansiyel bir nöroprotektif aktiviteye işaret etmişlerdir (88). Proenflamatuvar mediatörlerin sentezinin/salınımının inhibisyonu, eikosanoid sentezinin modifikasyonu, aktive immün hücrelerin ve iNOS, COX-2 gibi enflamatuvar enzimlerin inhibisyonu, NF-κB veya AP-1 sinyal yolları üzerindeki inhibitör etkilerinin muhtemel mekanizmalar olabileceği bildirilmektedir (89).

SONUÇ

Doğada çok sayıda bileşik, kemopreventif ve/veya kemoterapötik potansiyelleri nedeniyle araştırılmaktadır. Bu bileşiklerden biri olan resveratrol, enflamasyon, ağrı, doku hasarı, diyabet ve kanser gibi çok çeşitli hastalıkların tedavisi için potansiyel terapötik bir ajan olarak kabul edilmektedir. Yakın zamanda yapılan araştırmalar, RSV' ün nörodejeneratif hastalıklara karşı potansiyel yararlı etkilerine odaklanmaktadır. Bu derlemede, epilepsi patogenezinde resveratrolün nöroprotektif etkilerinin yanı sıra antioksidan ve anti-enflamatuvar özellikleri tartışıldı. Sonuç olarak RES, epilepsi için ilaç tedavisinin geliştirilmesinde umut verici araçlardan biri olarak önerilebilir ancak, kesin koruyucu bir etkiden söz edebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması; Yoktur.

Yazar Katkıları; Planlama, literatür tarama, yazım: ZA, EAÖD; Dergiye gönderme: EAÖD.

KAYNAKÇA

1. Sayın O, Arslan N, Güner G. Resveratrol and Cardiovascular System. *Turk J Biochem.* 2008;33(3):117–121.
2. Rocha-González HI, Ambriz-Tututi M, Granados-Soto V. Resveratrol: A Natural Compound with Pharmacological Potential in Neurodegenerative Diseases. *CNS Neuroscience&Therapeutics.* 2008;14:234–247.
3. Ergin K, Yaylalı A. A review about resveratrol and it's effects. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2013;20(3):115–120.
4. Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2004;24:2783–2840.
5. Fremont L. Biological Effects of Resveratrol. *Life Sciences.* 2000;66(8):663–673.
6. Park EU, Pezzuto JM. The pharmacology of resveratrol in animals and humans. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2015;1852:1071–1113.
7. Pallàs M, Ortuño-Sahagún D, Andrés-Benito P, Ponce-Regalado DM, Rojas-Mayorquín AE. Resveratrol in epilepsy: preventive or treatment opportunities? *Frontiers in Bioscience.* 2014;19(1):1057–1064.
8. Karabulut AB. Resveratrol and its effects. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2008;28(6):166–169.
9. Shetty AK. Promise of resveratrol for easing status epilepticus and epilepsy. *Pharmacology& Therapeutics.* 2011;31(3):269–286.
10. Çıracı E, Kalafat T. Effects of Resveratrol on Cardiovascular Diseases. *Bes Diy Der.* 2021;49(1):91–9.
11. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, et al. Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in Physiology.* 2020;11:694.
12. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4th edn, Oxford: Oxford University Press, 2006.
13. Sun AY, Chen YM. Oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Journal of Biomedical Science.* 1998;5:401–414.
14. Halliwell B. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *British Journal of Experimental Pathology.* 1989;70(6):737.
15. Wolin MS, Gupte SA, Oeckler RA. Superoxide in the vascular system. *J Vasc Res.* 2002;39:191–207.
16. Ursini F, Maiorino M, Forman HJ. Redox homeostasis: The Golden Mean of healthy living. *Redox Biology.* 2016;8:205–215.
17. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology.* 2015;4:180–183.
18. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. *Cell Research.* 2011;21(1):103–115.
19. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21:363–383.
20. Dodson, M. Redmann, N.S. Rajasekaran, V. Darley-Usmar, J. Zhang. KEAP1-NRF2 signalling and autophagy in protection against oxidative and reductive proteotoxicity. *Biochem J.* 2015;469:347–355.
21. Holmstrom KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15:411–421.
22. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal.* 2012;5(1): 9–19.

23. Sun AY, Wang Q, Simonyi A, Sun GY. Botanical phenolics and brain health. *Neuromolecular Med.* 2008;10:259–274.
24. Packer L, Cadenas E. Oxidants and antioxidants revisited. New concepts of oxidative stress. *Free Radical Research.* 2007;41(9):951–952.
25. Forman HJ, Davies KJA, Ursini F. How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo *Free Radic Biol Med.* 2014;66:24–35.
26. Roberts RA, Laskin DL, Smith CV, Robertson FM et al. Nitrate and oxidative stress in toxicology and disease. *Toxicol Sci.* 2009;112:4–16.
27. Dalton TP, Shertzer HG, Puga A. Regulation of gene expression by reactive oxygen. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1999;39:67–101.
28. Scandalios JG. Genomic responses to oxidative stress. In: Meyers RA, ed. *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine.* Vol 5. 2nd ed. Weinheim, Germany: Wiley-VCH;2004:p489–512.
29. Lim HJ, Lee KS, Lee S, Park JH, Choi HE, Go SH et al. 15d-PGJ2 stimulates HO-1 expression through p38 MAP kinase and Nrf-2 pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2007a;223:20–27.
30. Mattson MP. Dietary factors, hormesis and health. *Ageing Research Reviews.* 2008;7:43–48.
31. Valacchi G, Virgili F, Cervellati C, Pecorelli A. OxInflammation: from subclinical condition to pathological biomarker. *Frontiers in Physiology.* 2018; 9:858.
32. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2013;75(3):645–662.
33. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology.* 2011;11(8):519–531.
34. Smale ST. Selective transcription in response to an inflammatory stimulus. *Cell.* 2010;140(6):833–844.
35. Son Y, Kim S, Chung HT, Pae HO. Reactive oxygen species in the activation of MAP kinases. *Meth Enzymol.* 2013;528:27–48.
36. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20:1126–1167.
37. Kabe Y, Ando K, Hirao S, Yoshida M, Handa H. Redox regulation of NF-kappaB activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7:395–403.
38. Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and function of NFkappaB transcription factors in the immune system. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:693–733.
39. Flohé L, Brigelius-Flohé R, Saliou C, Traber MG, Packer L. Redox regulation of NF-kappa B activation. *Free Radical Biology and Medicine.* 1997;22(6):1115–1126.
40. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic Immunology Functions and Disorders of the Immune System Fourth Edition.* Güneş Tıp Kitapevleri, İstanbul 2014.
41. Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2014; 32: 659–702.
42. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2011; 7(1): 31–40.
43. Chung S, Yao H, Caito S, Hwang JW, Arunachalam G, Rahman I. Regulation of SIRT1 in cellular functions: role of polyphenols. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2010;501(1):79–90.

44. Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*. 2009;460(7255):587–591.
45. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochemical Journal*. 2007;404(1):1–13.
46. Zhang R, Che HZ, Liu JJ, Jia YY, Zhang ZQ, Yang RF, et al. SIRT1 suppresses activator protein-1 transcriptional activity and cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(10):7097–7110.
47. Zhang J, Lee SM, Shannon S, Gao B, Chen W, Chen A, et al. The type III histone deacetylase Sirt1 is essential for maintenance of T cell tolerance in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009;119(10):3048–3058.
48. Dey A, Kang X, Qiu JG, Du YF, Jiang JX. AntiInflammatory small molecules to treat seizures and epilepsy: From bench to bedside. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37(6):463–84.
49. Fischer R, Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;6:10813.
50. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases. *Drugs&Aging*. 2001;18(9):685–716.
51. Mattson MP. Calcium and neurodegeneration. *Aging Cell*. 2007;6(3):337–350.
52. Johnson JA, Johnson DA, Kraft AD, Calkins MJ, Jakel RJ, Vargas MR, Chen PC. The Nrf2-ARE pathway: an indicator and modulator of oxidative stress in neurodegeneration. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1147:61–69.
53. Lee JM, Calkins MJ, Chan K, Kan YW, Johnson JA. Identification of the NF-E2-related factor-2-dependent genes conferring protection against oxidative stress in primary cortical astrocytes using oligonucleotide microarray analysis. *J Biol Chem*. 2003;278:12029–12038.
54. Shih AY, Johnson DA, Wong G et al. Co-ordinate regulation of glutathione biosynthesis and release by Nrf2-expressing glia potently protects neurons from oxidative stress. *J Neurosci*. 2003;23:3394–3406.
55. Calkins MJ, Jakel RJ, Johnson DA, et al. Protection from mitochondrial complex II inhibition in vitro and in vivo by Nrf2-mediated transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:244–249.
56. Brennan GP, Henshall DC. microRNAs in the pathophysiology of epilepsy. *Neurosci Lett*. 2017;6:1-6.
57. Singh A, Trevick S. The epidemiology of global epilepsy. *Neurol Clin*. 2016;34(4):837–847.
58. Devinsky O. Effect of seizure on autonomic and cardiovascular function. *Epilepsy Currents*. 2004;4(2):43-46.
59. Marchi N, Granata T, Janigro D. Inflammatory pathways of seizure disorders. *Trends Neurosci*. 2014;37(2):55–65.
60. Xu D, Miller SD, Koh S. Immune mechanisms in epileptogenesis. *Frontiers in Cellular Neurosciences*. 2013;7(195):1–8.
61. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek E, Staley J. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(a022822):1–17.
62. Yıldırım M, Değirmenci U, Yalın S. The role of inflammation in epilepsy. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg*. 2019;12(3):525–593.
63. Sonat FA. Epilepsy in animals. *Uludag Univ J Fac Vet Med*. 2009, 28(1):47–52.
64. Cloix JF, Hévor T. Epilepsy, regulation of brain energy metabolism and neurotransmission. *Curr Med Chem*. 2009, 16(7):841–853.

65. Vezzani A. Inflammation and epilepsy. *Epilepsy Currents*. 2005;5(1):1–6.
66. Yavuz ENV, Tüzün E. Epilepsy and Autoimmunity: Basic Physiopathological Mechanisms. *Epilepsi*. 2016;22(1):1–6.
67. Rana A, Musto E. The role of inflammation in the development of epilepsy. *Journal of Neuroinflammation*. 2018;15(144):1–12.
68. Vezzani A, Lang B, Aronica E. Immunity and inflammation in epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(a022699):1–21.
69. Scorza C, Marques M, Gomes da Silva S, Naffah-Mazzacoratti M, Scorza F, Cavalheiro E. Status epilepticus does not induce acute brain inflammatory response in the Amazon rodent *Proechimys*, an animal model resistant to epileptogenesis. *Neurosci Lett*. 2018;668:169–173.
70. Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, Hayashi T, Furukawa S. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1, and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology*. 1998;50(2):407–11.
71. Han T, Qin Y, Mou C, Wang M, Jiang M, Liu B. Seizure induced synaptic plasticity alteration in hippocampus is mediated by IL-1 β receptor through PI3K/Akt pathway. *Am J Transl Res*. 2016;8(10):4499–509.
72. Aksöz E. The Role of Neuroinflammation in Epileptogenesis and Antiepileptogenic Therapy Targets Directed to Neuroinflammation. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;9(2):130–135.
73. Alyu F, Dikmen M. Inflammatory aspects of epileptogenesis: contribution of molecular inflammatory mechanisms. *Acta Neuropsychiatrica*. 2017; 29(1):1–16.
74. Abbott JN, Friedman A. Overview and introduction: The blood–brain barrier in health and disease. *Epilepsia*. 2012;53(0 6):1–6.
75. Vezzani A, Aronica E, Mazarati A, Pittman QJ. Epilepsy and brain inflammation. *Experimental Neurology*. 2013;244:11–21.
76. Pandey KB, Rizvi SI. Anti-oxidative action of resveratrol: implications for human health. *Arab J Chem*. 2011;4:293–298.
77. Shang YJ, Qian YP, Liu XD, Dai F, Shang XL, Jia WQ, Liu Q, Fang JG, Zhou B. Radical-scavenging activity and mechanism of resveratrol-oriented analogues: Influence of the solvent, radical, and substitution. *J Org Chem*. 2009;74:5025–5031.
78. Truong VL, Jun M, Jeong WS. Role of resveratrol in regulation of cellular defense systems against oxidative stress. *Biofactors*. 2018;44(1): 6–49.
79. Chen CY, Jang JH, Li MH, Surh YJ. Resveratrol upregulates heme oxygenase-1 expression via activation of NF-E2-related factor 2 in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 331:993–1000.
80. Alayev A, Salamon RS, Schwartz NS, Berman AY, Wiener SL, Holz MK. Combination of rapamycin and resveratrol for treatment of bladder cancer. *Journal of Cellular Physiology*. 2017;232(2):436–446.
81. Rege SD, Geetha T, Griffin GD, Broderick TL, Babu JR. Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer disease pathology. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:218.
82. Ahmed T, Javed S, Javed S, Tariq A, Šamec D, Tejada S, et al. Resveratrol and Alzheimer's disease: mechanistic insights. *Mol Neurobiol*. 2017;54:2622–2635.
83. Jang JH, Surh YJ. Protective effect of resveratrol on β -amyloid-induced oxidative PC12 cell death. *Free Radic Biol Med*. 2003;34:1100–1110.
84. Seo EJ, Fischer N, Efferth T. Phytochemicals as inhibitors of NF κ B for treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacol Res*. 2018;129:262–273.
85. Rege SD, Geetha T, Broderick TL, Babu JR. Resveratrol protects β amyloid-induced oxidative damage and memory associated proteins in H19-7 hippocampal neuronal cells. *Curr Alzheimer Res*. 2015;12:147–156.

86. Vingtdeux V, Dreeses-Werringloer U, Zhao H, Davies P, Marambaud P. Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease. *BMC Neurosci.* 2008;9(2):6.
87. Albani D, Polito L, Signorini A, Forloni G. Neuroprotective properties of resveratrol in different neurodegenerative disorders. *Biofactors.* 2010;36(5):370–376.
88. De La Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochemical Society Transactions.* 2007;35(5):1156–1160.
89. De La Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: Mechanisms and clinical implications. *Molecular Nutrition & Food Research.* 2005;49(5):405–430.