مقاله مروری

مروری بر ارزشمندترین نشانگرهای زیستی در بیماری صرع

سمیرا رمضی[۱،۲]، فریبا کریم زاده[۳]*

۱- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیا، تهران ایران
۳- مرکز سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۰۸/۱۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۴/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: صرع یک اختلال نورولوژیک شایع است که بیش از ۵۰ میلیون نفر از افراد جهان به آن مبتلا هستند. علی‌رغم وجود تلاش‌های بسیار و وفور داروهای متنوع ضد تشنج، هنوز ۳۰ درصد از افراد مبتلا به صرع درمان نشده‌اند. لذا جامعه پزشکی به دنبال راهی جهت کنترل و مقابله با این بیماری است. بیومارکر یک شاخص عینی و قابل‌اندازه‌گیری است که می‌تواند مشخص‌کننده شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک باشد و اخیراً در بیماری صرع موردتوجه قرار گرفته است. بیومارکر صرع شاخصی است که می‌تواند درزمینه پیشگویی بیماری، تشخیص و شدت آن و حتی بررسی اثرات داروها مورداستفاده قرار گیرد. هدف از این مطالعه معرفی مؤثرترین بیومارکرهای متابولیکی، ساختاری، الکتروفیزیولوژی و ژنتیکی است.

نتیجه‌گیری: توانایی بیومارکرها در تشخیص و اثربخشی داروها همواره قابل‌توجه بوده است. با توجه به اینکه بیماری صرع طیفی از علائم بالینی را شامل شده و انواع مختلفی دارد لذا بیومارکرهای معرفی‌شده در این بیماری از تنوع و فراوانی بسیاری برخوردار است. در میان طیف گسترده بیومارکرهای معرفی‌شده، بیومارکرهای ساختاری نظیر تصویربرداری و الکتروفیزیولوژی مانند ثبت امواج مغزی ازجمله پرکاربردترین بیومارکرها به شمار می‌آیند. این شواهد لزوم مطالعات بیشتر به‌منظور دستیابی به بیومارکرهای پرکاربرد را پیشنهاد می‌نماید.

کلمات کلیدی: صرع، بیومارکرها، مغز

مقدمه

صرع ازجمله اختلالات شایع نورولوژیکی بوده که مشخصه‌ی آن تشنج‌های خود به خودی و تکرارشونده است. بر اساس آمار اعلام‌شده توسط سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۶، حدود ۵۰ میلیون از افراد کل جهان مبتلا به صرع هستند و سالانه ۲/۴ میلیون نفر به این بیماری مبتلا می‌شوند. علی‌رغم تلاش‌های فراوان جهت درمان و یا کنترل صرع هنوز ۳۰ در صد افراد جهان نسبت به داروهای ضد تشنج مقاوم هستند (۱). لذا مسئله مقابله با صرع همچنان در میان محققان مطرح است. در این راستا وجود یک بیومارکر (نشانگر زیستی) جهت تشخیص بیماری، شدت آن، کنترل و پاسخ به درمان با در نظر گرفتن ویژگی‌های فردی، بسیار ضروری جلوه می‌کند. این مطالعه سعی دارد به معرفی ارزشمندترین بیومارکرها درزمینه تشخیص و درمان صرع بپردازد.

صرع و انواع آن

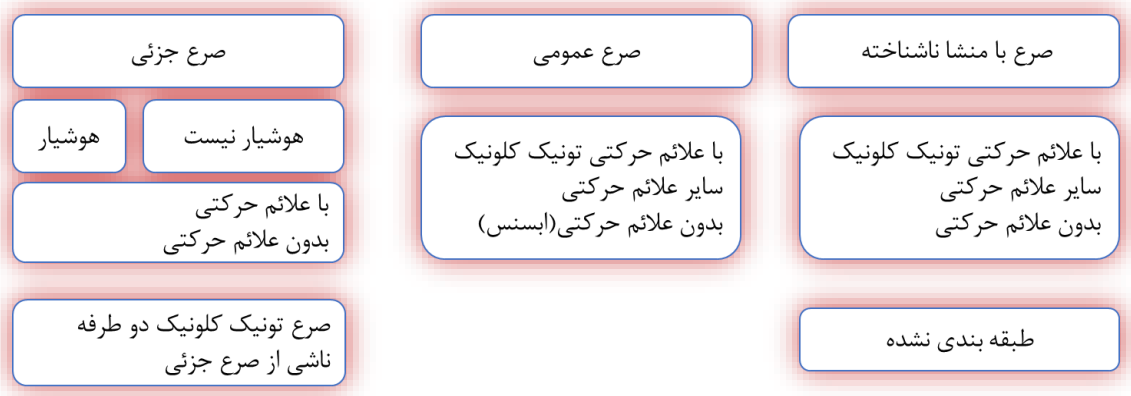
صرع یک اختلال مغزی است که در آن یک استعداد پایدار برای وقوع تشنج وجود داشته و اثرات نوروبیولوژیک، شناختی، فیزیولوژیک و اجتماعی به دنبال خواهد داشت (۲). صرع بر اساس نوع تشنجات به انواع متفاوتی تقسیم می‌گردد.

در سال ۲۰۱۶، تشنج‌ها را بر اساس مکان تخلیه نورونی به سه نوع جزئی[۱] و عمومی[۲]، کانونی تبدیل شونده به صرع دوطرفه[۳] و ناشناخته تقسیم کرده‌اند (شکل ۱).

*نویسنده مسئول: **فریبا کریم زاده**، مرکز سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی ایران، تهران، ایران
E-mail: karimzade.f@iums.ac.ir
https://orcid.org/0000-0002-8805-3486

[1] partial
[2] general
[3] Focal to bilateral seizure

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2018.8.3.3.3]



شکل ۱- انواع صرع بر اساس تقسیم‌بندی ILAE

تشنج جزئی

در تشنج جزئی ناحیه مشخصی از مغز دچار تخلیه‌های الکتریکی هم‌زمان می‌شود و محدود به یک نیمکره است، این نوع صرع را بر اساس وجود یا عدم وجود هوشیاری به دو نوع ساده و پیچیده تقسیم می‌کنند. در صرع جزئی ساده، فرد هوشیار است اما در صرع جزئی پیچیده فرد هوشیاری خود را از دست می‌دهد. تظاهرات بیماری صرع ساده وابسته به مکان حمله در مغز بوده و می‌تواند حرکتی و یا غیر حرکتی (حس پیکری، حس ویژه، علائم اتونوم و علائم روحی /روانی) باشد (۳).

تشنج عمومی

در این نوع از تشنج، هر دو نیمکره دچار تخلیه‌های الکتریکی ناگهانی می‌شود و با علائم حرکتی و یا تشنجات غیابی[4] (توقف رفتاری، خیره شدن به یک نقطه، عدم پاسخگویی و گهگاه چرخش رو به بالای چشم) همراه خواهد بود (۴، ۵).

تشنج کانونی تبدیل شونده به صرع دوطرفه

تشنج در یک نیمکره ایجادشده و سپس به هر دو نیمکره سرایت می‌کند. سابقاً این نوع از تشنجات به صرع منتشرثانویه مشهور بود (۶).

تشنج با منشأ ناشناخته

در این نوع از تشنج منشأ بروز صرع قابل‌تشخیص نبوده و بیشتر در بالین کاربرد دارد (۷).

یک گروه دیگری نیز با عنوان تقسیم‌بندی نشده[5] وجود دارد که مواردی را شامل می‌شود که در هیچ‌یک از گروه‌های فوق جای ندارد. نمودار ذیل آخرین تقسیم‌بندی ارائه‌شده توسط ILAE[6] در سال ۲۰۱۷ است.

علل صرع

الف) ژنتیک: ژن‌های معیوب می‌تواند فرد را مستعد وقوع تشنج نماید که یا به‌واسطه توارث به فرد منتقل‌شده و یا درنتیجه موتاسیون ایجاد شده است (۸).

ب) اختلالات ساختاری: این اختلالات مانند تومورها، مالفورماسیون‌ها و ضربات مغزی که می‌توانند ارثی و یا ثانویه ایجاد شوند (۸).

پ) عفونت‌ها: مننژیت به دنبال ابتلا به برخی بیماری‌ها ازجمله مالاریا، سفلیس و آنسفالیت می‌تواند باعث تشنجات موقت یا تکرار گردد (۹، ۱۰).

ج) اختلالات متابولیک: هیپوکسی، افت قند خون، کاهش سدیم و کاهش کلسیم ازجمله اختلالات متابولیکی هستند که می‌تواند تشنج ایجاد کند (۸).

د) ناشناخته (۸).

پاتوفیزیولوژی بیماری صرع

در بیماری صرع تحریک‌پذیری نورون‌ها به‌طور دائم افزایش می‌یابد. این افزایش به دنبال هرگونه عدم تعادل بین سیستم مهاری و تحریکی در سیستم عصبی مرکزی اتفاق می‌افتد.

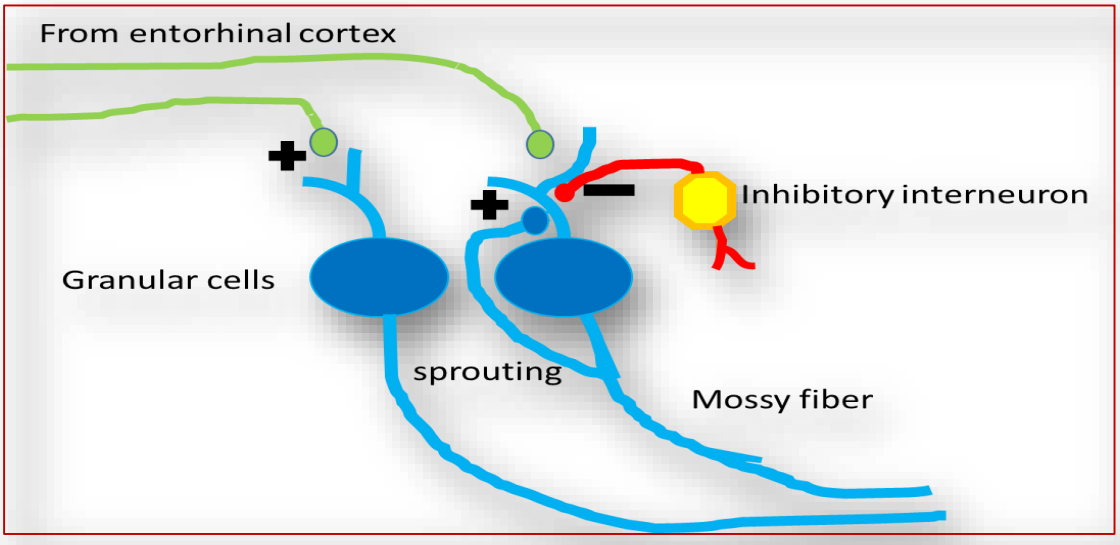
از مهم‌ترین علل ایجاد صرع می‌توان به عوامل التهابی مانند IL-1b, IL-6 و TNF-a، استرس اکسیداتیو و نیتروزاتیو (۱۱، ۱۲)، اختلالات عملکردی کانال‌های یونی ازجمله: کانال‌های

[4] Absence seizure
[5] unclassified
[6] International League Against Epilepsy

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2018.8.3.3.3]

پتاسیمی (۱۳، ۱۴)، کانال‌های سدیمی (۱۵، ۱۶)، کانال‌های کلسیمی (۱۷، ۱۸) و نوروترانسمیترهایی همچون گابا (۱۹) و گلوتامات و جوانه زدن نابجای[۷] نورونی اشاره کرد (۲۰، ۲۱).

یکی از مکانیسم‌های مطرح در صرع لوب تمپورال، جوانه زدن نابجای فیبرهای خزه‌ای است. فیبرهای خزه‌ای، آکسون نورون‌های گرانولی در ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ هستند که از غشای انتورینال ورودی دریافت می‌کنند و سیگنال را در ناحیه CA3 هیپوکمپ به سلول‌های هرمی شکل منتقل می‌کند. در صرع لوب تمپورال، مرگ نورونی و گلیوزیس (تجمع و تکثیر سلول‌های گلیال) اتفاق می‌افتد که منجر به اسکلروزیس در ناحیه لوب گیجگاهی می‌شود. این رخداد شرایط را برای جوانه زدن نابجا فراهم می‌کند (شکل ۲)، بدین نحو که فیبرهای خزه‌ای مجدداً دندریت سلول‌های گرانولی را تحریک می‌کنند و اثر مهاری نورون‌های واسطه را کاهش می‌دهند (۲۲).



شکل ۲- جوانه زدن نابجای فیبرهای خزه‌ای: به دنبال مرگ نورونی ناشی از تشنج، آکسون سلول‌های گرانولی مجدداً روی دندریت و جسم سلولی خود سیناپس می‌دهد و اثر مهاری نورون‌های واسطه را خنثی می‌کند که این رخداد تحریک‌پذیری نورون گرانولی را افزایش می‌دهد.

تشخیص و درمان بیماری صرع

امروزه از روش‌های مختلفی شامل شرح‌حال و معاینه بالینی (۲۳)، تست‌های آزمایشگاهی (۲۴)، عکس‌برداری (۲۵)، نوار مغزی و بررسی مایع مغزی نخاعی (۲۴) جهت تشخیص بیماری صرع استفاده می‌شود و سپس بسته به نوع و علت ایجاد بیماری صرع، درمان آغاز می‌شود. این درمان شامل انواع رژیم‌درمانی مانند رژیم غذایی کتوژنیک، مکمل‌ها (۲۹-۲۶)، هورمون درمانی (۳۰، ۳۱) و داروهایی از قبیل بلاکرهای کانال‌های سدیمی، بلاکر گیرنده گلوتامات و آگونیست‌های گابا (۳۲) است.

علی‌رغم وجود بیش از ۲۰ نوع داروی ضد صرع هنوز ۳۰ درصد افراد مقاوم به درمان می‌باشند. لذا محققان همواره در تلاش برای یافتن دارویی جدید برای کنترل، درمان و پیشگیری بیماری صرع هستند. در راستای این تحقیقات، وجود یک بیومارکر جهت کشف و اعتباربخشی به داروی جدید و همچنین جهت تشخیص، پیشگیری، درمان و کنترل بیماری صرع، خصوصاً در افراد مقاوم به درمان، بسیار کمک‌کننده است (۳۳).

بیومارکرها

بیومارکر یک فاکتور عینی و قابل‌اندازه‌گیری است که نشان‌دهنده شرایط نرمال، پاتولوژیک و یا کارایی درمان دارویی است (۳۴). بیومارکر بیماری صرع می‌تواند شکل‌گیری بیماری، وجود تشنجات، شدت بیماری، پیشرفت آن، پاسخ به درمان و محل قرارگیری ضایعه صرع زا را پیش‌بینی نماید.

[۷] sprouting

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2018.8.3.3.3]

بیومارکرهای ژنتیکی

امروزه بیش از ۳۰۰ ژن دخیل در پاتوژنز بیماری صرع شناخته‌شده است که می‌تواند اکتسابی و یا ارثی باشد اما تاکنون از این ژن‌ها به‌عنوان یک بیومارکر در بالین استفاده نشده است و بیشتر جنبه تحقیقاتی داشته‌اند. برخی تغییرات ژنتیکی سبب می‌شود که افراد پس از آسیب به سر، در وقوع تشنجات پس از ضربه، نسبت به سایرین مستعدتر باشند (۳۵)، مانند تغییرات در ژن MTHFR (کد کننده آنزیم متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز که در سیکل متیونین و فولات نقش دارد) و یا تغییرات در زیر واحدهای B1، B2، B3 و G2 گیرنده گابا نوع A (کانال کلری و مهاری است) و ژن GAD1 (محصول این ژن آنزیمی است که گلوتامات را به گابا تبدیل می‌کند) (۳۸-۳۶). به‌علاوه برخی محققان، تغییرات در ژن‌های مرتبط با سیستم سروتونرژیک را نیز با صرع لوب تمپورال مرتبط دانسته‌اند مانند پلی مورفیسم در ژن HTR1B (کد کننده‌ی یکی از انواع گیرنده‌های سروتونین) و SLC6A4 (کد کننده‌ی یک نوع از ترانسپورترهای سروتونین) (۳۹، ۴۰). برخی از تفاوت‌ها در ژن‌های SCN1A (ژن کد کننده زیر واحد آلفای کانال سدیمی است)، PDYN (ژن کد کننده‌ی پرودینورفین: پیش ساز اوپیوئیدهای ترشحی) و ASIC1α (ژن کد کننده‌ی کانال یونی حساس به اسید که در سیستم عصبی به‌وفور یافت می‌شود) با افزایش تحریک‌پذیری مرتبط بوده است (۴۳-۴۱).

محققان همچنین ژن‌های دخیل در التهاب و استرس اکسیداتیو را با بیماری صرع مرتبط دانسته‌اند. برای مثال تغییر در ژن CD40 که کد کننده‌ی یک پروتئین بر روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن است و یا ALDH2 که بیان‌کننده‌ی آنزیم آلدهید دهیدروژناز است که در حفاظت علیه استرس اکسیداتیو نقش دارد با تشنج پس از سکته مغزی مرتبط بوده است (۴۴، ۴۵). از طرف دیگر ژن‌های IL 1α ، IL1β، پروتئین آنتاگونیست رسپتور اینترلوکین ۱ (که یک گیرنده التهابی است) و NFE2L2[8] (محصول این ژن، یک فاکتور رونویسی از ژن‌های آنتی‌اکسیدان است) و PRNP (محصول این ژن، پروتئین پریون است که فعالیت آنتی‌اکسیدانی دارد) با صرع لوب تمپورال ارتباط داشته‌اند (۴۹-۴۶).

پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن KCNJ10 (کانال پتاسیمی ولتاژی) و آکواپورین ۴ از طریق اثر بر پتاسیم خارج سلولی و در ژن CALHM1[9] (محصول این ژن قسمت منفذ کانال یونی ولتاژی را تشکیل می‌دهد و در هموستازی کلسیم داخل سلولی نقش دارد) از طریق اختلال در هموستازی کلسیم و افزایش آمیلوییید بتا، با صرع لوب تمپورال در ارتباط است (۵۰، ۵۱). پلی مورفیسم در ژن‌های دخیل در پلاستیستی مانند ژن BDNF (فاکتور رشد نورونی مترشحه از مغز) نیز در صرع زایی نقش دارند (۵۲، ۵۳).

بیومارکرهای MicroRNA (miRNA)

miRNA، یک ریبونوکلئیک‌اسید غیر کد کننده است که بیان ژن و سطح پروتئین‌های سلول را کنترل می‌کند (۵۴). miRNAها در مغز هم وجود دارند و در تمایز و شکل نورون‌ها نقش دارند. اختلال در ساختار و عملکرد miRNA در برخی بیماری‌های نورولوژیک مانند آلزایمر، سکته مغزی و صرع دیده‌شده است (۵۵، ۵۶). miRNA در خون و بافت مغزی انسان‌های مبتلا به صرع (۵۷) و همچنین در مدل‌های حیوانی در صرع القاشده توسط اسید کاینیک و یا پیلوکارپین سطح miRNA تغییر می‌کند (۵۸، ۵۹).

در یک مطالعه انسانی بر روی سلول‌های گرانولی نمونه‌های بافتی افراد مبتلا به صرع لوب تمپورال، ۱۲ miRNA مشخصاً در افراد صرعی بیان‌شده بود که از بین آن‌ها miR487a بیان متمایزتری داشت. miR487a در بیان ژن ANTXR1 (یک نوع پروتئین اتصالی میان غشایی است) نقش دارد و احتمالاً از این طریق در پراکندگی سلول‌های گرانولی نقش دارد (۶۰).

در یک مطالعه بر روی سرم ۳۰ فرد مبتلا به صرع، بیان شش miRNA را نشان داد که دراین‌بین بیان hsa-miR-106b-5p اختصاصیت و حساسیت بیشتری داشت. hsa-miR-106b-5p تنظیم‌کننده التهاب و آپوپتوز بوده و این کار را از طریق مهار هدف مرتبط انجام می‌دهد (۶۱). در مطالعه‌ای دیگر میان افراد سالم با افراد مبتلا به صرع که به درمان پاسخ داده‌اند و افراد مبتلا به صرعی که به درمان پاسخ ندادند نشان داد که miR ۵ در سرم افراد مقاوم به درمان نسبت به سایرین تغییر داشته و از این میان hsa-miR-301a-3p ملاک خوبی برای صرع مقاوم به درمان بود و احتمالاً از طریق اثر بر فاکتورهای التهابی در صرع نقش دارد (۶۲).

در مدل‌های حیوانی صرع القاشده با پیلوکارپین، سطح سرمی

[8] Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2

[9] Calcium homeostasis modulator 1

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2018.8.3.3.3]

miR ۲۷ نسبت به گروه کنترل تغییر داشت که در این میان برخی همچون miR-9a-3p (تنظیم‌کننده نوروژنز و پلاستیسیتی) بیومارکر خوبی برای صرع زایی است (۶۳).

سطح miR 134 (مؤثر در تکامل سیناپسی و حافظه) در هیپوکامپ موش‌های تشنجی با اسیدکاینیک افزایش‌یافته و مهار آن تشنجات حاد و مزمن را کاهش داده است، همچنین این ماده در هیپوکمپ انسانی نیز افزایش داشته است (۶۴). سطح miR155 (تنظیم‌کننده برخی ژن‌های التهابی) نیز در نمونه‌های هیپوکامپ کودکان با صرع لوب تمپورال افزایش معنی‌داری داشته است (۶۵).

بیومارکرهای ساختاری

امروزه با توجه به وجود تکنیک‌های پیشرفته عکس‌برداری، تغییرات ساختاری می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر در بیماری صرع موردتوجه قرار گیرد. تکنیک عکس‌برداری MRI سال‌هاست که در بیماران صرع مورداستفاده واقع می‌شود و در جدول ۱به برخی کاربردهای آن اشاره شده است.

در این روش با استفاده از الکترودهای سطح جمجمه و یا داخل مغزی، امواج مغزی ثبت و بررسی می‌شود. در این نمودار سه فاکتور به‌عنوان بیومارکر بررسی می‌شود:

۱. **فرکانس با نوسانات بالا**:

یکی از بیومارکرهای مشخص‌کننده تحریک‌پذیری بالای نورونی، نوسانات با فرکانس بالا است که فرکانس آن ۲۵۰ تا ۶۰۰ هرتز بوده و Fast ripple نام دارد. این امواج عمدتاً در نواحی همچون هیپوکامپ، شکنج دندانه‌ای، سوبیکولوم و قشر انتورینال به وجود می‌آید و توسط میکروالکترودهای عمقی ثبت می‌شوند (۷۰).

وقوع این نوسانات بین حمله‌های صرع در افراد مبتلا به صرع مزمن، می‌تواند به تشخیص محل ضایعه کمک کند، از طرف دیگر برداشتن این نواحی اثرات بهبوددهنده دارد (۷۰، ۷۱).

در صرع القاشده توسط اسیدکاینیک، قبل از وقوع صرع عمومی، دو نوع از نوسانات با فرکانس بالا ثبت شد و اثرات پیشگو کننده در ایجاد صرع خود به خودی نیز داشته است (۷۲).

جدول ۱- تصویربرداری MRI در انواع مختلف صرع می‌تواند تا حدودی پیشگو کننده باشد (۶۸-۶۶).

ارتباط نتایج تصویربرداری و بیماری	نوع صرع
کاهش حجم هیپوکامپ	صرع تمپورال میانی انسان
ادم و گلیوزیس در هیپوکامپ	صرع القاشده با کیندلینگ آمیگدال
لیمبیک (با مشکلات شناختی در ارتباط است تا بافتی)	صرع ناشی از تب در حیوانات

علاوه بر MRI، دو تکنیک Single Photon Emission CT و Positron Emission Tomography نیز در بیماری صرع قابل‌استفاده می‌باشند.

درروش Positron Emission Tomography، از یک ماده رادیواکتیو تزریقی استفاده می‌شود که به رسپتور موردنظر متصل می‌شود، حساسیت بالایی دارد و می‌تواند مناطق با متابولیسم بالا یا پایین را مشخص کند. روش Single Photon Emission CT نیز در شرایط ایکتال مناسب هستند اما در مورد سلول‌های گلیا اطلاعاتی نمی‌دهند (۶۹).

بیومارکر الکتروفیزیولوژی:

در بررسی‌های صرع انسانی و یا مطالعات حیوانی از روش‌های الکتروفیزیولوژیک همچون electroencephalography (EEG) استفاده می‌شود.

نوسانات با فرکانس بالا در مدل صرع القاشده توسط پیلوکارپین هم موردبررسی قرار گرفت، در این مدل هم این امواج محل ضایعه را مشخص می‌کنند اما در مورد پیشگویی شدت تشنج مزمن کمک‌کننده نمی‌باشند (۷۳).

۲. اسپایک‌های اینتر ایکتال:

امواجی اینتر ایکتال با طول مدت ۷۰ تا ۲۰۰ میلی‌ثانیه می‌باشند که در نوار مغزی افراد با صرع مزمن دیده می‌شوند. اسپایک‌ها قبل از تشنج خود به خودی در مدل‌های حیوانی صرع دیده شده‌اند و می‌توانند در ایجاد مدارهای نورونی و صرع زایی نقش داشته باشند (۷۴).

۳. اسپایک‌های بالا-پایین غیرطبیعی:

در خواب با امواج آهسته، تناوبی از اسپایک‌های بالا (up-spike) و پایین (down spike) دیده می‌شود. تحقیقات نشان

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2018.8.3.3.3]

داده است که در مدل حیوانی صرع با پیلوکارپین این الگوی up-down spike به هم می‌ریزد و الگوی متفاوتی مشهود است (۷۵).

بیومارکرهای متابولیک

متابولیت‌ها ازجمله عوامل تأثیرگذار در صرع بوده و می‌توانند به‌عنوان یک بیومارکر در نظر گرفته شوند. در رابطه با گلوکز، استفاده از تکنیک positron emission tomography نشان داد که در مدل‌های صرع القاشده توسط اسید کاینیک و پیلوکارپین، متابولیسم گلوکز در فاز نهفته و بعد از تشنج کاهش می‌یابد (۷۸-۷۶)، نکته جالب اینجا بود که میزان کاهش متابولیسم در قشر انتورینال با احتمال رخداد صرع‌های تکرارشونده در ارتباط بوده است (۷۸). در مدل صرع القاشده توسط اسیدکاینیک و پیلوکارپین، مدار میو-اینوزیتل (شاخص فعالیت آستروسیت)، در فاز نهفته در هیپوکامپ افزایش دارد و در مدل پیلوکارپین با احتمال صرع تکرارشونده رابطه‌ای ندارد (۷۹، ۸۰).

از طرفی، مقدار گلوتاتیون (سنتز شده توسط آستروسیت) پس از تشنج کاهش‌یافته و پس‌ازآن مجدداً افزایش می‌یابد و به‌صورت معکوس با مرگ نورونی در ارتباط است (۸۱-۷۹). محققان نشان داده‌اند که در مدل‌های حیوانی سطح لاکتات به‌صورت گذرا در طی صرع زایی افزایش می‌یابد. همچنین N-استیل آسپارتات در فاز نهفته و پس از صرع کاهش می‌یابد و نشان‌دهنده مرگ نورونی است (۸۲).

سایر بیومارکرها

فیبرونکتین یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی بالاست که بر روی سلول، مایع خارج سلولی، بافت هم بند و غشای پایه وجود دارد. سطح سرمی و مایع مغزی نخاعی این ماده در افراد مبتلا به صرع افزایش معنی‌داری دارد و می‌تواند یک بیومارکر در بیماری صرع باشد (۸۳).

Heat shock protein 70 (HSP70)، پروتئین S100ß و انولاز مختص نورونی Neuron specific enolase ازجمله بیومارکرهای ارزشمندی هستند که رد پای آن‌ها در بیماری صرع دیده شده است. HSP70 یک پروتئین با فعالیت چپرونی است که در هموستاز و زنده ماندن سلول نقش دارد و در صرع لوب تمپورال افزایش می‌یابد. این پروتئین یک بیومارکر معتبر برای تعیین حافظه و حجم هیپوکامپ است.

پروتئین S100ß یک فاکتور ارتقادهنده رشد نورون است که در صرع لوب تمپورال افزایش دارد و نشان‌دهنده فعالیت سلول‌های گلیال و تخریب سد خونی مغزی است و می‌تواند بیومارکری برای بیماری صرع باشد. سطح انولاز بعد از آسیب نورونی افزایش می‌یابد و می‌تواند یک ملاک غیرمستقیم برای آسیب سد خونی-مغزی باشد (۸۳).

BCL2 یک پروتئین آنتی آپوپتوتیک است و در سرم کودکان مبتلا به صرع لوب تمپورال افزایش داشته است و با شدت، طول مدت و فرکانس تشنجات ارتباط مستقیم و با IQ ارتباط عکس دارد (۸۴).

Neural Cell Adhesion Molecule 1، یک پروتئین اتصالی نورونی است و سطح آن در افراد مبتلا به صرع نسبت به گروه کنترل کمتر بوده و این کاهش در افراد مقاوم به درمان کمتر هم می‌شود (۸۵).

سوپر اکسید دیسموتار، یک آنزیم آنتی‌اکسیدانی است که در افراد تشنجی، خصوصاً در افراد مقاوم به دارو مقدار کمتری نسبت به گروه کنترل دارد (۸۶).

Gelsolin یک پروتئین باند شونده به اکتین است و در بازسازی اسکلت سلولی نقش دارد. مقدار این ماده در CSF و بافت خارج‌شده از لوب تمپورال افراد صرعی کاهش چشمگیری نسبت به گروه کنترل داشته و می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر در صرع استفاده شود (۸۷).

اینترلوکین ۱۷ و TNFα نیز ازجمله بیومارکرهای مؤثر در صرع به شمار می‌آیند. گیرنده اینتر لوکین ۱۷ و تعدیل‌کننده‌های مسیر سیگنالینگ آن همچون P65 و NF- κB activator 1، به‌طور چشمگیری در افراد مبتلا به صرع افزایش داشته و میزان سطح بیان آن با فرکانس تشنجات ارتباط تنگاتنگی داشته است، سطح TNFα نیز در نمونه‌های هیپوکامپ کودکان تشنجی افزایش معنی‌داری داشته است (۶۵، ۸۸).

Nrf2 نیز که یک فاکتور رونویسی از ژن‌های ضدالتهاب است در هیپوکامپ انسانی با صرع لوب تمپورال و موش‌های صرعی شده با پیلوکارپین افزایش معنی‌داری داشته است (۸۹).

بحث

بیومارکر، شاخصی است که بتوان آن را به‌طور عینی اندازه‌گیری کرده و معیاری جهت تشخیص شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک باشد. با توجه به مشکلات فراوانی که امروزه در تشخیص و درمان بیماری صرع وجود دارد، یافتن بیومارکری معتبر، جهت کمک به این امر قدمی بزرگ در عرصه علمی_تحقیقاتی و درمانی خواهد بود. در این راستا تحقیقات

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2018.8.3.3.3]

زیادی بر روی بیومارکرهای متنوعی انجام شده است. به‌طورکلی بیومارکرها یک عامل کمک‌کننده برای پیشگویی و یا حتی یک مکمل برای تشخیص است. از طرف دیگر مطالعات ژنتیکی بر روی افراد مبتلا به صرع می‌تواند در منحصربه‌فرد نمودن علائم و پاسخ به درمان در مبتلایان مفید واقع شود.

امروزه توجه ویژه‌ای به معرفی و یافتن بیومارکرهای قابل‌اندازه‌گیری در خون، ادرار و یا مایع مغزی نخاعی صورت گرفته است. همواره این سؤال مطرح است که آیا بیومارکرها به دنبال تشنجات ظهور یافته‌اند و یا خود عاملی برای ایجاد تشنج هستند. تشخیص این امر بسیار مشکل است که بیومارکرهای عرضه‌شده به دنبال شرایط پاتولوژی تولیدشده‌اند و یا خود عاملی برای تشنج‌زایی هستند.

یکی از محدودیت‌های محققین، دسترسی به بیومارکرهای محصورشده در مایع مغزی نخاعی است. مایع مغزی-نخاعی به‌عنوان یک محیط بسیار نزدیک به سیستم عصبی مرکزی ازجمله بهترین نمونه‌ها برای بررسی بیومارکرها است ولی سد خونی-مغزی مانند یک حصار نفوذناپذیر می‌تواند بیومارکرهای متعددی را در مایع مغزی نخاعی محصور نماید. سوراخ نمودن ستون فقرات در ناحیه کمری-خاجی و دستیابی به فضای زیر عنکبوتیه، تنها راه دسترسی به نمونه مایع مغزی نخاعی است که این روش برای بیماران روشی کاملاً تهاجمی است (۹۰).

از دیگر مشکلات محققین در بررسی بیومارکرها، یافتن گروه کنترل و یا سالم است. گروه کنترل را می‌توان از میان افرادی که هیچ‌گونه تشنجی در طول زندگی خود نداشته‌اند انتخاب نمود. برخی مطالعات از افرادی که یک‌بار تشنج را تجربه کرده‌اند و به‌احتمال‌زیاد سیستم عصبی مرکزی آن‌ها در شرایط بیش تحریک‌پذیری است، استفاده نموده‌اند. همچنین افرادی که از بیماری‌های عصبی غیر از صرع رنج می‌برند می‌توانند در زمره گروه کنترل به شمار آیند (۹۰).

نتیجه گیری

با وجود مشکلات فراوان در زمینه‌ی بررسی بیومارکرها، پژوهش‌های بسیاری در این راستا متمرکز شده‌اند و این امر به دلیل اعتبار و کمک شایانی است که بیومارکرها می‌توانند در تشخیص، پیش‌بینی و درمان بیماری‌های صعب علاج داشته باشند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی و همچنین معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران در تأمین دسترسی به منابع علمی قدردانی و تشکر می‌گردد. کد مصوب این طرح ۹۴-۰۳-۱۱۷-۲۶۴۴۵ می باشد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology. 2017;88(3):296-303.
2. Fisher RS, Boas WvE, Blume W, Elger C, Genton P , Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46(4):470-2.
3. Tröster AI, Meador KJ, Irwin CP, Fisher RS, Group SS .Memory and mood outcomes after anterior thalamic stimulation for refractory partial epilepsy. Seizure. 2017;45:133-41.
4. Karimzadeh F, Mousavi SMM, Alipour F, Ravandi HH, Kovac S, Gorji A. Developmental changes in Notch1 and NLE1 expression in a genetic model of absence epilepsy. Brain Structure and Function. 2017;222(6):2773-85.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2018.8.3.3.3]

5. Jafarian M, Karimzadeh F, Kazemi H, Divanbeigi A, Gorji A. A review on absence epilepsy with focus on basic sciences. Razi Journal of Medical Sciences. 2013;20(112):24-35.
6. Linane A ,Lagrange AH, Fu C, Abou-Khalil B. Generalized onset seizures with focal evolution (GOFE)—A unique seizure type in the setting of generalized epilepsy. Epilepsy & Behavior. 2016;54(5):20-9.
7. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):522-30

8. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. The Lancet. 2015;385(9971):884-98.
9. Siddiqui HB, Haider N, Khan Z. Frequency of acute bacterial meningitis in children with first episode of febrile seizures. JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association. 2017;67(7):1054-8.
10. Yerramilli A, Mangapati P, Prabhakar S, Sirimulla H, Vanam S, Voora Y. A study on the clinical outcomes and management of meningitis at a tertiary care centre. Neurology India. 2017;65(5):1006.
11. de Vries EE, van den Munckhof B, Braun KP, van Royen-Kerkhof A, de Jager W, Jansen FE. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2016;63(2):177-90.
12. Oztas B, Sahin D, Kir H, Eraldemir FC, Musul M, Kuskay S, et al. The effect of leptin, ghrelin, and neuropeptide-Y on serum Tnf-A, Il-1β, Il-6, Fgf-2, galanin levels and oxidative stress in an experimental generalized convulsive seizure model. Neuropeptides. 2017;61(2):31-7.
13. Brenner R, Wilcox KS. Potassium channelopathies of epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. SourceJasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet].4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012..۱۴ Syrbe S, Hedrich UB, Riesch E, Djémié T, Müller S, Møller RS, et al. De novo loss-or gain-of-function mutations in KCNA2 cause epileptic encephalopathy. Nature genetics. 2015;47(4):393-9.
15. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na+-channel ß1 subunit gene SCN1B. Nature genetics. 1998;19(4):366-70.
16. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. The American Journal of Human Genetics. 2001;68(6):1327-32.
17. Chen Y, Lu J, Pan H, Zhang Y, Wu H, Xu K, et al. Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. Annals of neurology. 2003;54(2):239-43.
18. Jouvenceau A, Eunson LH, Spauschus A, Ramesh V, Zuberi SM, Kullmann DM, et al. Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. The Lancet. 2001;358(9284):801-7.
19. Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. Epilepsia. 2001;42(s3):8-12.
20. Chang BS ,Lowenstein DH. Epilepsy. New England Journal of Medicine. 2003;349(13):1257-66.
21. Karimzadeh F, Soleimani M, Mehdizadeh M, Jafarian M, Mohamadpour M, Kazemi H, et al. Diminution of the NMDA receptor NR2B subunit in cortical and subcortical areas of WAG/Rij rats. Synapse. 2013;67(12):839-46.
22. Engel Jr J. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? Neuroscientist. 2001;7(4):340-52.
23. Ahmed SN, Spencer SS. An Approach to the Evaluation of a Patient for Seizures and Epilepsy. WMJ-MADISON.2004;103(1):49-55.
24. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levisohn P, Ting T, et al. Practice Parameter: Evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2007;69(21):1996-2007.
25. Hirsch L, Arif H. Neuroimaging in the evaluation of seizures and epilepsy. UpToDate accessed. 2013;10(21):09.
26. Molony CJ, Parmelee AH. Convulsions in young infants as a result of pyridoxine (vitamin B6) deficiency. Journal of the American Medical Association. 1954;154(5):405-6.
27. Tamura T, Aiso K, Johnston KE, Black L, Faught E. Homocysteine, folate, vitamin B-12 and vitamin B-6 in patients receiving antiepileptic drug monotherapy. Epilepsy research. 2000;40(1):7-15.
28. Borges LF, Giicer G. Effect of magnesium on epileptic foci. Epilepsia. 1978;19(1):81-91.
29. Botez M, Botez T, Ross-Chouinard A, Lalonde R. Thiamine and folate treatment of chronic epileptic patients: a controlled study with the Wechsler IQ scale. Epilepsy research. 1993;16(2):157-63.
30. Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. Epilepsia. 2001;42(9):1208.۱۰-
31. Herzog AG. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. Neurology. 1995;45(9):1660-2.
32. Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. Pharmacy and Therapeutics. 2010;35(7):392.
33. Engel J. Biomarkers in epilepsy: introduction. Biomarkers in medicine. 2011;5(5):537-44.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2018.8.3.3.3]

34. Colburn W, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, Oates JA, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Biomarkers Definitions Working Group. Clinical Pharmacol & Therapeutics. 2001;69(3):89-95.
35. Noebels J. Pathway-driven discovery of epilepsy genes. Nature neuroscience. 2015;18(3):344-50.
36. Macdonald RL, Kang J-Q, Gallagher MJ. GABAA receptor subunit mutations and genetic epilepsies. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
37. Darrah SD, Miller MA, Ren D, Hoh NZ, Scanlon JM, Conley YP, et al. Genetic variability in glutamic acid decarboxylase genes: associations with post-traumatic seizures after severe TBI .Epilepsy research. 2013;103(2):180-94.
38. Scher AI, Wu H, Tsao JW, Blom HJ, Feit P, Nevin RL, et al. MTHFR C677T genotype as a risk factor for epilepsy including post-traumatic epilepsy in a representative military cohort. Journal of neurotrauma. 2011; 28(9):1739-45.
39. Manna I, Labate A, Gambardella A, Forabosco P, La Russa A, Le Piane E, et al. Serotonin transporter gene (5-Htt): association analysis with temporal lobe epilepsy. Neuroscience letters. 2007;421(1):52-6.
40. Li J, Lin H, Zhu X, Li L, Wang X, Sun W, et al. Association study of functional polymorphisms in serotonin transporter gene with temporal lobe epilepsy in Han Chinese population. European journal of neurology. 2012;19(2):351-3.
41. Consortium TILAE. Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. The Lancet Neurology. 2014;13(9):893.
42. Stögmann E, Zimprich A, Baumgartner C, Aull-Watschinger S, Höllt V, Zimprich F. A functional polymorphism in the prodynorphin gene promotor is associated with temporal lobe epilepsy. Annals of neurology. 2002;51(2):260-3.
43. Lv R-j, He J-s, Fu Y-h, Zhang Y-q, Shao X-q, Wu L-w, et al. ASIC1a polymorphism is associated with temporal lobe epilepsy. Epilepsy research. 2011;96(1):74-80.
44. Zhang B, Chen M ,Yang H, Wu T, Song C, Guo R. Evidence for involvement of the CD40/CD40L system in post-stroke epilepsy. Neuroscience letters. 2014;567(2):6-10.
45. Yang H, Song Z, Yang G-P, Zhang B-K, Chen M, Wu T, et al. The ALDH2 rs671 polymorphism affects post-stroke epilepsy susceptibility and plasma 4-HNE levels. PloS one. 2014;9(10):e109634.
46. Kanemoto K, Kawasaki J, Yuasa S, Kumaki T, Tomohiro O, Kaji R, et al. Increased Frequency of Interleukin-1β-511T Allele in Patients with Temporal Lobe Epilepsy, Hippocampal Sclerosis, and Prolonged Febrile Convulsion. Epilepsia. 2003;44(6):796-9.
47. Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, Obayashi H, Nishimura M. Interleukin (IL)-1β, IL-1α, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. Annals of neurology. 2000;47(5):571-4.
48. Liu Z, Yin X, Liu L, Tao H, Zhou H, Ma G, et al. Association of KEAP1 and NFE2L2 polymorphisms with temporal lobe epilepsy and drug resistant epilepsy. Gene. 2015;571(2):231-6.
49. Labate A, Manna I, Gambardella A ,Le Piane E, La Russa A, Condino F, et al. Association between the M129V variant allele of PRNP gene and mild temporal lobe epilepsy in women. Neuroscience letters. 2007;421(1):1-4.
50. Heuser K, Nagelhus EA, Taubøll E, Indahl U, Berg PR, Lien S, et al .Variants of the genes encoding AQP4 and Kir4. 1 are associated with subgroups of patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsy research. 2010;88(1):55-64.
51. Lv R-j, He J-s, Fu Y-h, Shao X-q, Wu L-w, Lu Q, et al. A polymorphism in CALHM1 is associated with temporal lobe epilepsy. Epilepsy & Behavior. 2011;20(4):681-5.
52. Shen N, Zhu X, Lin H, Li J, Li L, Niu F, et al. Role of BDNF Val66Met functional polymorphism in temporal lobe epilepsy. International Journal of Neuroscience. 2016;126(5):436-41.
53. Eftekhari S, Mehrabi S, Karimzadeh F, Joghataei M-T, Khaksarian M, Hadjighassem MR, et al. Brain derived neurotrophic factor modification of epileptiform burst discharges in a temporal lobe epilepsy model. Basic and clinical neuroscience. 2016;7(2):115.
54. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. cell. 2004;116(2):281-97.
55. Saugstad JA. MicroRNAs as effectors of brain function with roles in ischemia and injury, neuroprotection, and neurodegeneration. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2010;30(9):1564-76.
56. Eacker SM, Dawson TM, Dawson VL. Understanding microRNAs in neurodegeneration. Nature Reviews Neuroscience. 2009;10(12):837-41.
57. Jin X-F, Wu N, Wang L, Li J. Circulating microRNAs: a novel class of potential biomarkers for diagnosing and prognosing central nervous system diseases. Cellular and molecular neurobiology. 2013;33(5):601-13.
58. Nudelman AS, DiRocco DP, Lambert TJ, Garelick MG, Le J, Nathanson NM, et al. Neuronal activity rapidly induces transcription of the CREB-regulated microRNA-132, in vivo. Hippocampus. 2010;20(4):492-8.
59. Liu D-Z, Tian Y, Ander BP, Xu H, Stamova BS, Zhan X, et al. Brain and blood microRNA expression profiling of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and kainate seizures. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2010;30(1):92-101.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2018.8.3.3.3]

60. Zucchini S, Marucci G, Paradiso B, Lanza G, Roncon P, Cifelli P, et al. Identification of miRNAs differentially expressed in human epilepsy with or without granule cell pathology. PloS one. 2014;9(8):e105521.
61. Wang J, Yu J-T, Tan L, Tian Y, Ma J, Tan C-C, et al. Genome-wide circulating microRNA expression profiling indicates biomarkers for epilepsy. Scientific reports. 2015;5(1):9522.
62. Wang J, Tan L, Tan L, Tian Y, Ma J, Tan C-C, et al. Circulating microRNAs are promising novel biomarkers for drug-resistant epilepsy. Scientific reports. 2015;5(2):10201.
63. Jimenez-Mateos E, Henshall D. Epilepsy and microRNA. Neuroscience. 2013;238(2):218-29.
64. Jimenez-Mateos EM, Engel T, Merino-Serrais P, McKiernan RC, Tanaka K, Mouri G, et al. Silencing microRNA-134 produces neuroprotective and prolonged seizure-suppressive effects. Nature medicine. 2012;18(7):1087-94.
65. Ashhab MU, Omran A, Kong H, Gan N, He F, Peng J, et al. Expressions of tumor necrosis factor alpha and microRNA-155 in immature rat model of status epilepticus and children with mesial temporal lobe epilepsy. Journal of Molecular Neuroscience. 2013;51(3):950-8.
66. Engel J, Ackermann RF. Interictal EEG spikes correlate with decreased, rather than increased, epileptogenicity in amygdaloid kindled rats. Brain research. 1980;190(2):543-8.
67. Avila-Flores R, Medellin RA. Ecological, taxonomic, and physiological correlates of cave use by mexican bats. J Mammal. 2004;85(4):675-87.
68. Librizzi L, de Curtis M. Epileptiform ictal discharges are prevented by periodic interictal spiking in the olfactory cortex. Annals of neurology. 2003;53(3):382-9.
69. White A, Williams PA, Hellier JL, Clark S, Edward Dudek F, Staley KJ. EEG spike activity precedes epilepsy after kainate-induced status epilepticus. Epilepsia. 2010;51(3):371-83.
70. Bragin A, Engel J, Wilson CL, Fried I, Mathern GW. Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100–500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. Epilepsia. 1999;40(2):127-37.
71. Haegelen C, Perucca P, Châtillon CE, Andrade-Valença L, Zelmann R, Jacobs J, et al. High-frequency oscillations, extent of surgical resection, and surgical outcome in drug-resistant focal epilepsy. Epilepsia. 2013;54(5):848-57.
72. Bragin A, Wilson CL, Almajano J, Mody I, Engel J. High-frequency oscillations after status epilepticus: Epileptogenesis and seizure genesis. Epilepsia. 2004;45(9):1017-23.
73. Salami P, Lévesque M ,Benini R, Behr C, Gotman J, Avoli M. Dynamics of interictal spikes and high-frequency oscillations during epileptogenesis in temporal lobe epilepsy. Neurobiology of disease. 2014;67(3):97-106.
74. Staley K, Hellier JL, Dudek FE. Do interictal spikes drive epileptogenesis? The Neuroscientist. 2005;11(4):272-6.
75. He DF, Ma DL, Tang YC, Engel Jr J, Bragin A, Tang FR. Morpho-Physiologic Characteristics of Dorsal Subicular Network in Mice after Pilocarpine-Induced Status Epilepticus. Brain pathology. 2010;20(1):80-95.
76. Goffin K, Van Paesschen W, Dupont P, Van Laere K. Longitudinal microPET imaging of brain glucose metabolism in rat lithium–pilocarpine model of epilepsy. Experimental neurology. 2009;217(1):205-9.
77. Jupp B, Williams J, Binns D, Hicks RJ, Cardamone L, Jones N, et al. Hypometabolism precedes limbic atrophy and spontaneous recurrent seizures in a rat model of TLE. Epilepsia. 2012;53(7):1233-44.
78. Guo Y, Gao F, Wang S, Ding Y, Zhang H, Wang J, et al. In vivo mapping of temporospatial changes in glucose utilization in rat brain during epileptogenesis: an 18 F-fluorodeoxyglucose–small animal positron emission tomography study. Neuroscience. 2009;162(4):972-9.
79. Filibian M, Frasca A, Maggioni D, Micotti E, Vezzani A, Ravizza T. In vivo imaging of glia activation using 1H-magnetic resonance spectroscopy to detect putative biomarkers of tissue epileptogenicity. Epilepsia. 2012;53(11):1907-16.
80. Mao H, Toufexis D, Wang X, Lacreuse A, Wu S. Changes of metabolite profile in kainic acid induced hippocampal injury in rats measured by HRMAS NMR. Experimental brain research. 2007;183(4):477-85.
81. Devi PU, Manocha A, Vohora D. Seizures, antiepileptics, antioxidants and oxidative stress: an insight for researchers. Expert opinion on pharmacotherapy. 2008;9(18):3169-77.
82. Nehlig A. Hippocampal MRI and other structural biomarkers: experimental approach to epileptogenesis. Biomarkers in medicine. 2011;5(5):585-97.
83. Xi Z-q, Wang X, Luo J, Wang W, Xiao F, Chen D, et al. Fibronectin is a potential cerebrospinal fluid and serum epilepsy biomarker. Epilepsy & Behavior. 2015;48(3):66-9.
84. Kilany A, Raouf ERA, Gaber AA, Aloush TK, Aref HA, Anwar M, et al. Elevated serum Bcl-2 in children with temporal lobe epilepsy. Seizure. 2012;21(4):250-3.
85. Wang W, Wang L, Luo J, Xi Z, Wang X, Chen G, et al. Role of a neural cell adhesion molecule found in cerebrospinal fluid as a potential biomarker for epilepsy. Neurochemical research. 2012;37(4):819-25.
86. Chen D, Lu Y, Yu W, Luo J, Xiao Z, Xiao F, et al. Clinical value of decreased superoxide dismutase 1 in patients with epilepsy. Seizure. 2012;21(7):508-11.
87. Peng X, Zhang X, Wang L, Zhu Q, Luo J, Wang W, et al. Gelsolin in cerebrospinal fluid as a potential biomarker of epilepsy. Neurochemical research. 2011;36(12):2250-8.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2018.8.3.3.3]

88. He J-J, Li S, Shu H-F, Yu S-X, Liu S-Y, Yin Q, et al. The interleukin 17 system in cortical lesions in focal cortical dysplasias. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 2013;72(2):152-63.
89. Mazzuferi M, Kumar G, Eyll J, Danis B, Foerch P, Kaminski RM. Nrf2 defense pathway: Experimental evidence for its protective role in epilepsy. Annals of neurology. 2013;74(4):560-8.
90. Pitkänen A, Löscher W, Vezzani A, Becker AJ, Simonato M, Lukasiuk K, et al. Advances in the development of biomarkers for epilepsy. The Lancet Neurology. 2016;15(8):843-56.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.22285105.2018.8.3.3.3]

Review Article

A Review on the most Valuable Biomarkers in Epilepsy

Ramazi S[1, 2], Karimzadeh F[3*]

1. Department of Physiology, Iran University of medical Sciences, Tehran, Iran
2. Shefa Neuroscience Research Center, Khatam-Ol-anbia Hospital, Tehran, Iran
3. Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 02 Nov 2017 Accepted: 06 Jul 2018

Abstract

Background & Objective: Epilepsy is a common neurological disorder with the prevalence of 50 million in the world. Despite of many researches and introducing of different anti-epileptic drugs, 30% of patients suffer from refractory seizures. Biomarkers are the measurable indicators to detect the physiological and pathological condition. Biomarkers in epilepsy can be utilized for prediction, diagnosis, severity and effectiveness of drugs.

Conclusion: The efficacy of biomarkers in the prognosis and evaluation of drugs effectiveness is notable. Owing to the diversity of clinical symptoms of epilepsy, various biomarkers have been presented. Among wide-ranging biomarkers, some structural biomarkers such as imaging and electrophysiology including electroencephalogram are the most usable biomarkers. These evidences suggest more investigations to introduce biomarkers that are more practical.

Keywords: Epilepsy, Biomarkers, brain

***Corresponding Author: : Fariba Karimzadeh,** Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
E-mail: Karimzade.f@iums.ac.ir
https://orcid.org/0000-0002-8805-3486

Journal of Fasa University of Medical Sciences 8 (2018): 841-853

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.22285105.2018.8.3.3.3]