



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PENİSİLİN G İLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİK FARELERDE
SAM-e TAKVİYESİNİN ETKİLERİ**

Ayşegül BALDEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şerif DEMİR

DÜZCE, 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

12.01.2022

Ayşegül BALDEMİR

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca, her zaman desteği, yardımları ve yönlendirmeleriyle yanımda olan, eğitimimde ve tezimin oluşturulmasında bana bilgi ve deneyimlerini aktaran çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR'e en içten dileklerimle teşekkür ederim. Tez çalışmam boyunca katkılarını esirgemeyen değerli hocam Ersin BEYAZÇİÇEK'e, laboratuvar çalışmaları sırasındaki katkılarından dolayı Öğr. Gör. Murat TEKBAŞ'a, istatistiksel analizlerdeki katkıları için Uzm. Dr. Nehir YÜKSEL ve her daim yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayşegül BALDEMİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	ix
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Epilepsi ve Tanımı.....	6
2.1.1. Epilepsinin epidemiyolojisi.....	7
2.1.2. Epilepside etiyolojik faktörler.....	8
2.1.2.1. Yapısal etiyoloji.....	8
2.1.2.2. Genetik etiyoloji.....	8
2.1.2.3. Enfeksiyöz etiyoloji.....	9
2.1.2.4. Metabolik etiyoloji.....	9
2.1.2.5. İmmün etiyoloji.....	9
2.1.2.6. Bilinmeyen etiyoloji.....	10
2.1.3. Epilepsinin sınıflandırılması.....	10
2.1.4. Epilepsi patofizyolojisi.....	12
2.2. Epigenetik.....	14
2.2.1. Temel epigenetik mekanizmalar.....	14

2.2.1.1. DNA metilasyonu.....	15
2.2.1.2. Kodlanmayan RNA'lar.....	15
2.2.2. Hastalıkların epigenetik çalışması.....	15
2.2.2.1. Epilepsiyi ortaya çıkaran epigenetik ve hastalıklar.....	16
2.2.2.2. Epilepsiye neden olan epigenetik genlerdeki mutasyonlar.....	16
2.2.2.3. Metilasyon kalıplarının değiştirilmesi (genomik baskıdaki kusurlar).....	16
2.2.3. Epilepside epigenetik değişiklikler.....	17
2.2.3.1. Metilasyondaki değişiklikler.....	17
2.2.3.2. Histone modifikasyonu.....	17
2.2.3.3. Mikro-RNA ve epilepsi.....	18
2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri.....	18
2.3.1. Basit parsiyel epilepsinin akut modelleri.....	19
2.3.2. Basit parsiyel epilepsinin kronik modelleri.....	19
2.3.3. Kompleks parsiyel epilepsi modelleri.....	19
2.3.4. Petit mal epilepsi modelleri.....	20
2.3.5. Grand mal (jeneralize tonik-klonik) epilepsi modelleri.....	20
2.4. Elektroensefalogram (EEG).....	20
2.4.1. EEG aktivitesinin fizyolojik temeli.....	20
2.4.2. EEG dalgaları.....	21
2.4.2.1. Alfa dalgaları.....	21
2.4.2.2. Beta dalgaları.....	22
2.4.2.3. Teta dalgaları.....	22
2.4.2.4. Delta dalgaları.....	22
2.4.2.5. Gama dalgaları.....	22
2.5. S-adenozil metiyonin (SAM-e)	23
2.5.1. S-adenozil metiyonin (SAM-e) yapısı.....	23

2.5.2. S-adenozil metiyonin (SAM-e)	
metabolizması.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Deney Hayvanları.....	27
3.2. Deney grupları, kimyasal maddeler ve dozları.....	27
3.3. Elektrofizyolojik Çalışma Prosedürü.....	28
3.3.1. Cerrahi prosedür ve epileptiform aktivitenin oluşturulması.....	28
3.3.2. Elektrofizyolojik kayıtlar.....	30
3.4. İstatiksel analiz.....	32
4. BULGULAR.....	34
4.1. Penisilin ile uyarılan ratlarda epileptiform aktivite kaydının alınması.....	34
4.2. Kontrol ve SAM-e gruplarının epileptiform aktivite latensi.....	34
4.3. Kontrol ve SAM-e gruplarının epileptiform aktivite diken dalga sayıları.....	35
4.4. Kontrol ve SAM-e gruplarının epileptiform aktivite diken dalga genlikleri.....	36
4.5. SAM-e'nin epileptiform aktivite diken dalga sayısına etkisi.....	37
4.6. SAM-e'nin epileptiform aktivite diken dalga genliğine etkisi.....	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
6. KAYNAKLAR.....	45
7.ÖZGEÇMİŞ.....	60

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. SAM-e uygulanan gruplar.....	28
Tablo 4.1. Grup latenslerinin ikili karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.2. SAM-e'nin epileptiform aktivite diken dalga sayına etkisi.....	39
Tablo 4.3. SAM-e'nin epileptiform aktivite diken dalga genliğine etkisi.....	41



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. ILAE 2017 Epilepsi sınıflaması.....	11
Şekil 2.2. ILAE 2017 Nöbet tipleri sınıflandırması genişletilmiş versiyonu.....	11
Şekil 2.3. EEG sinyalinin oluşturan beş farklı frekans bandı.....	21
Şekil 2.4. Tek karbon döngüsünün basitleştirilmiş bir versiyonu.....	24
Şekil 3.1 ECoG kayıtlarının eldesinde kullanılan yazılım ve kayıt anından bir görüntü.	32
Şekil 4.1 Kontrol ve SAM-e gruplarında ilk epileptiform aktivite başlama latensi üzerine etkisi yönünden istatistiksel anlamlılığı ($P<0.05$) gösterilmiştir.....	35
Şekil 4.2. Penisilin G (intrakortikal) enjeksiyon sonrasında ECoG kaydında gözlenen diken dalga sıklığı ortalama değerleri.....	36
Şekil 4.3. Penisilin G (intrakortikal) enjeksiyon sonrasında ECoG kaydında gözlenen diken dalga genliği ortalama değerleri.....	37

RESİMLER LİSTESİ

Resim 3. 1. Sprgue dawley sıçan.....	27
Resim 3. 2. Kemik yapı üzerindeki tendon ve fasyaların uzaklaştırılmasının ardından alınan görüntü.....	29
Resim 3. 3. Hamilton mikroenjektörü ile intrakortikal enjeksiyon uygulaması.....	30
Resim 3. 4. Kayıt alınabilmesi için elektrotların belirli koordinatlara göre yerleşimi.....	31
Resim 4.1.Epileptik deşarjlar penisilin enjeksiyonunu takibendiken dalga oluşumları ile ortaya çıktı.....	34

KISALTMALAR ve SİMGELER

SSS	Santral Sinir Sistemi
ILAE	Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği
GABA	γ -aminobütirik asid
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
SAM	S-adenozil metiyonin
CH ₃	Kükürt atomuna bağlı metil grubu
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
Ach	Asetilkolin
GLUT 1	Glukoz taşıyıcı tip 1
MAT	Metiyonin-adenosiltransferaz
SAH	S-Adenozil homosistein
PTZ	Pentilentetrazol
EEG	Elektroensefalografi
ECoG	Elektrokortikogram
μ V	Mikrovolt
AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-methylisoxazole-4-propiyonik asit
G	Guanin
C	Sitozin
ATP	Adenozin trifosfat
AMP	Adenozin mono fosfat
DNMT	DNA-metil transferaz
MiRNA	Mikro RNA
CRC	Kolorektal kanser
MTHFR	Metilentetrahidrofolat redüktaz
ADK	Adenozin kinaz
i.c.	İntrakortikal

i.p.	İntraperitoneal
GluR2	Glutamat reseptörü 2
PÖ	Penisilin Öncesinde
P	Penisilin



ÖZET

PENİSİLİN G İLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİK FARELERDE SAM-e TAKVİYESİNİN ETKİLERİ

Ayşegül Baldemir
Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Tez danışmanı Prof. Dr. Şerif DEMİR
Ocak 2022, 60 sayfa

Epilepsi, merkezi sinir sisteminin bir kısmının veya tümünün anormal deşarjlar ile karakterize nöbetlere yol açan hastalıktır. Dünya genelinde yaklaşık 65 milyon epilepsi hastası vardır ve her yıl bu sayıya 40-70/100.000 yeni olgu eklendiği bildirilmiştir. Bu hastaların tedavileri için kullandıkları antiepileptik ilaçların yan etkileri ise fazladır.

S-adenozil metiyonin (SAM-e), başlıca biyolojik metil donörüdür. Her hücrenin sitozolünde sentezlenir ve esas olarak transmetilasyon reaksiyonlarında kullanılır. Böylece metil grubu, DNA, histonlar ve diğer proteinlerin yanısıra fosfolipidlerde dahil olmak üzere çok çeşitli alıcı substratlara aktarılır. Metilasyonun çeşitli hücresel süreçleri belirlemedeki kritik rolü göz önüne alındığında, SAM-e metabolizmasındaki anormalliklerin, nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların oluşumundaki kritik rolü daha iyi anlaşılır. Metil transfer reaksiyonları ile epilepsi arasındaki bağlantı iyi bilinmektedir. Ancak SAM-e epilepsi üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar eksiktir. S-adenozil metiyonin (SAM-e) transmetilasyon reaksiyonuna dahil olması nedeniyle potansiyel antiepileptik özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada 2-3 aylık ve 230 ± 30 gr ağırlığında sprague dawley cinsi dişi sıçanlar ($n=49$) kullanılacaktır. Sıçanlar; kontrol, epilepsi oluşturulacak ratlara nöbete girmeden 2 saat önce 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg SAM-e ve nöbet esnasında 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg SAM-e verilen olmak üzere 7 gruba ayrılmıştır.

Her hayvan için elde edilen kayıtlardan; epileptiform aktivite başlama latensi, diken-dalga frekansı ve diken dalga genliği software aracılığıyla hesaplanacaktır. Latens, her bir periyottaki diken-dalga sıklığı, diken-dalga genliği parametrelerin ölçümleri bakımından incelenecektir. Nöbet öncesi ve esnasında uygulanan SAM-e'nin gruplarda oluşturduğu farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile incelenecektir. İstatistiksel olarak farklılık tespit edilen gruplar post hocDunn testi ile belirlenecektir. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P < 0.05$ kabul edilecektir. Analizlerde PASW programı kullanılacaktır.

Bu çalışmanın sonucunda; Penisilin G ile oluşturulan epileptik farelerde SAM-e takviyesinin nöbetleri önleme veya hafifletme etkileri araştırılacaktır.

Anahtar Sözcükler: epilepsi, metilasyon, S-adenozil metiyonin, SAM-e

ABSTRACT

EFFECTS OF SAM-e SUPPLEMENT IN PENICILLIN G-INDUCED EPILEPTIC MICE

Ayşegül Baldemir

Master of Science Thesis, Department of Physiology

Supervisor Prof. Dr. Şerif DEMİR

January 2022, 60 pages

Epilepsy is a disease characterized by a part or whole of the central nervous system cause with abnormal discharges. Approximately 65 million people worldwide have epilepsy and it has been reported that 40-70 / 100,000 new cases are added to this number every year. Adverse effects of antiepileptic drugs used by these patients for treatment are quite broad.

S-adenosylmethionine (SAM-e) is the major biological methyl donor. It is synthesized in the cytosol of every cell and is mainly used in transmethylation reactions. Thus, the methyl group is transferred to a wide variety of acceptor substrates, including DNA, histones and other proteins, as well as phospholipids. Considering the critical role of methylation in determining various cellular processes, the critical role of abnormalities in SAM-e metabolism in the development of neurological and psychiatric diseases is better understood. The link between methyl transfer reactions and epilepsy is well known. However, studies evaluating the effect of SAM-e on epilepsy are lacking. It is thought to have potential antiepileptic properties due to its involvement in the S-adenosylmethionine transmethylation reaction.

In this study, 2-3 months old male Sprague dawley rats (n=49) weighing 230±30 g will be used. Rats; Control was given to rats with epilepsy as 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg SAM-e 2 hours before the seizure and 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg SAM-e during the seizure. It is divided into 7 groups. Differences between groups. The differences in groups created by SAM-e applied before and during the seizure will be examined with the Kruskal-Wallis test. Groups with statistically significant differences will be determined by post hocDunn test. P <0.05 will be accepted as statistical significance level. PASW program will be used in the analysis.

As a result of this study; The effects of SAM-e supplementation in preventing or alleviating seizures in penicillin G-induced epileptic mice will be investigated.

Keywords: epilepsy, methylation, S-adenosylmethionine, SAM-e

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi beyin hücrelerinde meydana gelen anormal elektriksel aktivite sonucu oluşan epileptik nöbetlerle karakterize, sık görülen kronik nörolojik bir hastalıktır¹. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 yılında yayınladığı raporda, dünya üzerinde elli milyondan fazla kişinin epilepsi hastası olduğu bildirilmiştir. Yaklaşık olarak her yıl 2.4 milyon kişiye epilepsi teşhisi konulmaktadır. Epilepsi heterojen özellik göstermekte ve hastalığın etiyolojisinde genetik önemli bir rol oynamaktadır². Epilepsi insidansında coğrafya, ırk, cinsiyet ve sosyal açıdan farklılık olmadığı belirtilmiştir³. Fakat düşük gelirli popülasyonlarda epilepsi insidansı ve prevalansı dünyanın geri kalanından daha yüksektir, bu durumun özellikle kırsal bölgelerde kafa travması, perinatal hasar ve merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları gibi bazı risk faktörlerinin daha sık görülmesinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Hastaların yaklaşık dörtte biri antiepileptik ilaçların kullanımıyla hastalığın kontrolünü sağlar, ancak bu iyi huylu seyire rağmen yapılan çalışmalarda düşük gelirli bölgelerdeki hastaların % 75'inden fazlasının tedavi görmediği gösterilmiştir⁴. Herhangi yaşta görülebilecek bir hastalık olmasına rağmen genellikle bebeklikten ergenliğe kadar her dönemde ve yaşlılıkta tanı konulabilmektedir³.

Epileptik nöbetler, beynin bir ya da daha fazla bölgesinde inhibitör ve eksitator ileti arasındaki normal dengenin bozulması sonucunda oluşur. Nöronal deşarjların dağılımına bağlı olarak bu nöbetler zorlukla fark edilebilen semptomlardan şiddetli konvülsiyonlara kadar geniş yelpazede görülebilir. Ek olarak beyin patolojisi ile birlikte genetik yatkınlığın da önemli olduğu gösterilmiştir⁵.

Epilepside genel tedavi yöntemi antiepileptik ilaç kullanılmasıdır⁶. Ancak epilepsi hastalarının yaklaşık %30'u söz konusu ilaçlara karşı direnç göstermektedir. Tedaviye karşı oluşan bu direnç mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır. Epilepsi türü, altta yatan epileptogenez süreci ve hastaların bireysel farklılıklarından dolayı ilaç direnci ortaya çıkabilir⁷. Ek olarak tedavide kullanılan bu antiepileptik ilaçların birçok yan etkileri mevcuttur². Antiepileptik ilaçların artmış çeşitliliğine rağmen nöbetlerin kısmen kontrolü sağlanabilmektedir⁸. Bu sebeplerden dolayı daha az toksisiteye sahip, daha etkili ve tolere edilebilen yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Epileptik nöbetler; γ -aminobütirik asid (GABA) gibi inhibitör transmitterlerdeki

azalmaya veya glutamat gibi uyarıcı nörotransmitterlerdeki artışa bağlı olarak gelişmektedir⁹. Antiepileptik ilaçlar, beyindeki GABA etkinliğini arttırarak ya da glutamat reseptörlerini bloke ederek etki göstermektedir^{10,11}.

Epileptogenez, sağlıklı bir beyni epileptik bir beyne dönüştüren süreçtir ve epilepsinin gelişimini ve ilerlemesine neden olan mekanizmaları içerir. Beyindeki farklı yaralanma türleri epilepsiye neden olabilirken, epileptojenik süreçteki bazı ortak noktalar tespit edilmiştir¹². Epigenetik modifikasyonlar, DNA veya histonlara metilasyon veya asetilasyon ve mikro RNA'ların ekspresyonu gibi kimyasal modifikasyonları içeren genom ve organizasyonunda kazanılmış değişikliklerdir. Edinilmiş epigenetik değişiklikler yaygındır. Örneğin, stresin hızlı ve kalıcı etkileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹³. Doğum sonrası beyinde, aktif DNA metilasyon modifikasyonlarının postmitotik nöronların moleküler hafızasına katkıda bulunduğu fikrini destekleyen uyarıcı kaynaklı metilasyon değişiklikleri tanımlanmıştır. Bu metilasyon fizyolojik koşullarda ortaya çıkabilir ve epilepsinin patogenez ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir¹⁴. DNA metilasyonu şimdiye kadar çalışılan en iyi epigenetik mekanizmadır ve insanlar dahil tüm yüksek ökaryotlarda mevcuttur¹⁵. DNA metilasyonu uzun zamandır en kararlı ve uzun süreli kromatin modifikasyonu olarak görülüyordu, ancak son zamanda yapılan çalışmalar, DNA metilasyonunun sadece gelişim ve hücrel farklılaşma döneminde değil, aynı zamanda yetişkin ve postmitotik hücrelerde de görüldüğü gösterilmiştir^{16,17,18}. Metilasyonun temporal lob epilepsisine yatkınlığı artırması epilepside metilasyon hipotezini doğrular mahiyettedir¹⁴. S-adenozil metiyonin (SAM-e), başlıca biyolojik metil grubu donörüdür. SAM-e metiyonin kükürt atomuna bağlı metil grubu (CH₃), transmetilasyon reaksiyonu için kimyasal olarak reaktiftir¹⁹. Her hücrenin sitozolünde sentezlenir ve esas olarak transmetilasyon reaksiyonlarında kullanılır. Böylece metil grubu, DNA, histonlar ve diğer proteinlerin yanı sıra fosfolipidler dahil olmak üzere çok çeşitli alıcı substratlara aktarılır. Metilasyonun çeşitli hücrel süreçleri belirlemedeki kritik rolü göz önüne alındığında, SAM-e metabolizmasındaki, anormalliklerin nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların oluşumundaki kritik rolü daha iyi anlaşılır^{20,21}. Metil transfer reaksiyonları ile epilepsi arasındaki bağlantı iyi bilinmektedir. Ancak SAM-e'nin epilepsi üzerindeki etkisini değerlendiren yeterince çalışma yoktur²². SAM-e, transmetilasyon reaksiyonuna dahil olması nedeniyle potansiyel antiepileptik özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle SAM-e antiepileptik tedavide kullanılması nöbetleri azaltacak veya hafifletecektir. SAM-e ayrıca

nörotransmitter dengesini düzenleyerek nöronal aktiviteyi modüle eder^{23,24,25,26}. Ranish ve ark. tarafından yapılan çalışmada pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturdıkları deneysel epilepside SAM-e uygulanmasının nöbetleri azalttığı ve hafızayı güçlendirdiği yolunda bulgular elde etmişlerdir. Yapılan çalışmada 2 doz SAM-e verilerek (50 ve 100 mg/kg) nöbetin latensinin uzadığı şiddetinin ise düştüğünü racine skalası yöntemiyle gösterilmiştir. Aynı çalışmada SAM-e nin hafızayı geliştirici ve antioksidan özelliği olduğu gösterilmiştir ²⁷.

Perry ve ark. tarafından transgenik farelerde yapılan çalışmalarda SAM-e 'in nöbet eşiğini yükselttiğini ve handling tetiklenen nöbetleri azalttığını göstermişlerdir²⁸.

Yapılan bu çalışmada SAM-e'nin farklı dozlarının sıçanlarda penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivite üzerine antiepileptik etkisinin olup olmadığını araştırmak ve varsa antiepileptik etkisinin ortaya çıkarılmasını sağlamak ve SAM-e'nin epilepsi tedavisinde geleneksel olarak kullanılabileceğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi ve Tanımı

Epilepsi 16.yy.'da yunan dilindeki “üzerinde” anlamı taşıyan “epi” ve “tutmak” olarak isimlendirilen “lambanen” kelimelerinin birleşiminden türetilmiştir²⁹.

Hippokrat epilepsiyi beynin organik bir süreci olarak tanımlamıştır. J.H. Jackson'ın 19.yüzyılın sonlarına doğru olguları ayrıntılı olarak incelemesi ile epilepsi daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Gözlemlerinden yola çıkarak Jackson modern epilepsi tanımını geliştirmiştir: “ Sinir dokusunun arasına gelen, aşırı ve düzensiz boşalım”. Jackson daha sonra “Bu boşalımın her derecede, her yaşta, her hastalık durumunda olabileceği ve sayısız koşul altında gelişebileceği” sonucuna varmıştır. Bir nöbetin kliniği, nöbetin başlangıç anından itibaren tanımlamış ve fokal epilepsiyi takiben deşarj yapan hücrelere yayılım kavramını geliştirilmiştir³⁰.

Epileptik nöbet ‘beyindeki anormal, aşırı ve senkronize nöronal aktiviteye bağlı olarak oluşan belirti veya semptomlar’ olarak tanımlanmaktadır. Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize olan tüm dünyada yaygın olarak görülen nörolojik bir hastalıktır. Milyonlarca kişinin etkilendiği ve her yaş grubunda görülebilen bu hastalık önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir³¹. Uluslararası Epilepsiyle Savaş Birliği'ne (ILAE) göre epilepsinin aşağıdaki koşullardan herhangi biri ile tanımlanan bir beyin hastalığı olarak kabul edildiği rapor edilmiştir³².

1. En az iki adet provoke edilmemiş (veya refleks) nöbetin 24 saatten uzun arayla ortaya çıkması,
2. Bir adet provoke edilmemiş (veya refleks) nöbet geçirmiş olmak ve sonraki 10 yıl içinde başka provoke olmayan nöbet için yüksek riske sahip olmak,
3. Bir epilepsi sendromu tanısı almış olmak.

Tanı klinik bulgularla, elektroensefalografik (EEG) kayıtlama ile ya da her ikisi ile beraber konulabilir. Nöronal membranların ateşleme eşiği, intrinsek membran-eşikdeğer-stabilize edici mekanizmaların ateşlemeyi önleme kapasitesinin altına düştüğünde nöronlarda paroksizmal boşalım meydana gelir. Boşalım yapan alanın boyutu yeterli ise klinik bir nöbet oluşur; değilse lokalize, asemptomatik elektriksel bozuklukla sınırlı kalır. Etkilenen beyin alanı nöbetin klinik görünümünü belirler..Nöronal yapıların

senkronize boşalımaları EEG ile kafatasından kayıtladığında paroksizmler; dike, yavaş dalga ve dalga-diken potansiyelleri olarak belirir.³⁰

2.1.1. Epilepsinin epidemiyolojisi

Epilepsi kronik nörolojik hastalıklar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Küresel olarak, her yıl tahminen beş milyon kişiye epilepsi tanısı koyulmaktadır. Refah seviyesi yüksek ölkelerde, her yıl epilepsi tanısı alan her 100.000 kişide 49 olduğu tahmin edilmektedir. Düşük ve orta gelirli ölkelerde, bu rakam 100.000’de 139’a kadar çıkabilir. Epilepsili kişilerin yaklaşık %80’i düşük ve orta gelirli ölkelerde yaşar. Günümüzde 1000 insandan 6.4’ü aktif epilepsi hastalığı ile yaşamaktadır. Bu oran ömür boyu yaşam süresine yayıldığında 7.6’ya yükselmektedir. Hastalığın prevelansı yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır. 100.000 kişiden 61.4’ün de ise bu hastalığın görölüyor olması insidansı oluşturmaktadır. Yaşlılık ise epileptojenik durumların artışında katkıda bulunmaktadır.³³ Epilepsi büyük oranda tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen düşük gelirli popölasyonlarda hastaların %75’inden fazlası tedavi almamaktadır. Bu ölkelerdeki yüksek tedavi boşluğu sağlık hizmetleriyle ilgili alt yapı yetersizliklerinin olduğunun bir göstergesidir⁴

Gelişmiş ölkelerdeki prevalans çalışmalarında da artan yaş ile birlikte prevalansında yükseldiği ve ileri yaşlarda en yüksek değerlere ulaştığı gösterilmiřtir³⁴. Yaşlanma ve epilepsi arasındaki ilişki çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaktadır. Yaşlanmayla beraber inme, travmatik beyin hasarı, depresyon ve diğer duygu durum bozuklukları, mani, alzheimer hastalığı ,öğrenme ve kognitif bozukluk gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda Na⁺/K⁺ pompası veya bu pompayı aktifleştiren adenosin 5’-triptofaz enzim değişikliği sonucu sinyal yolağının sekteye uğramasıyla nöbetleri ortaya çıkarabilir³⁵.

Diğer bir epileptiform aktivitenin patogenezi oksidatif ve nitrosatif stres oluşturmaktadır. Vücutta serbest radikallerin oluşması sonucunda hücre yapısı hasarı, nörodejeneratif hastalıklar, inme ve felce sebep olabilir. Bugüne kadar olan çalışmalarda nörodejeneratif hastalığa sahip olan kişilerin ileriki dönemlerde epileptik nöbet yaşama olasılığının olduğunu rapor etmişlerdir. Bundan dolayı oksidatif stress unsurları epilepsi hastalığının başlangıcında ve ilerleyişinde rol oynayabilir³⁶.

Yapılan bazı çalışmalarda ise cinsiyete bağlı epilepsi insidansının erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır^{37,38,39}. Cinsiyet farklılıklarının incelendiği bir diğer çalışmada ise genel olarak lokalizasyonla ilişkili epilepside cinsiyet

farkı bulunmamakla beraber; semptomatik lokalizasyonla ilişkili epilepsini erkeklerde, kriptojenik lokalizasyonla ilişkili epilepsinin ise kadınlarda daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada ayrıca kadın popülasyonunda idiyopatik jeneralize epilepsinin daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir⁴⁰. Ülkemizde 2017 yılında 7052 katılımcıyla gerçekleştirilen bir çalışmada da epilepsi prevalansının erkeklerde kadınlara göre 1.43 kat daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır⁴¹.

2.1.2. Epilepside etiyolojik faktörler

2.1.2.1. Yapısal etiyoloji

Yapısal bir etiyoloji, elektro-klinik değerlendirmenin görüntüleme bulgularıyla birlikte görüntüleme anormalliğinin hastanın nöbetlerinin olası nedeni olduğuna dair makul bir çıkarıma yol açtığını yapısal nörogörüntüleme de görülebilen anormallikleri ifade eder. İnme, travma ve enfeksiyon gibi yapısal etiyolojiler veya kortikal gelişimin birçok malformasyonları gibi genetik olarak edinilebilir. Bu tür malformasyonlarda genetik bir temel olmasına rağmen, yapısal korelasyon kişinin epilepsisini destekler. İnce bir yapısal lezyonun tanımlanması, spesifik epilepsi protokolleri kullanılarak uygun MRI çalışmaları gerektirir⁴².

2.1.2.2. Genetik etiyoloji

Genetik epilepsi kavramı, bilinen veya varsayılan genetik bir mutasyondan kaynaklanan ve nöbetlerin temel semptom olduğu bir bozukluktur. Genetik bir etiyolojinin karıştığı epilepsiler oldukça çeşitlidir ve çoğu durumda alttaki genler henüz bilinmemektedir.

İlk olarak, genetik bir etiyolojinin çıkarımı sadece otozomal dominant bir bozukluğun aile öyküsüne dayanabilir. Örneğin, Benign Ailesel Yenidoğan Epilepsi sendromunda, çoğu aile potasyum kanalı genlerinden biri olan *KCNQ2* veya *KCNQ3* mutasyonlarına sahiptir⁴³. Buna karşılık, Otozomal Dominant Nokturnal Frontal Lob epilepsi sendromunda, alttaki mutasyon şu anda bireylerin sadece küçük bir kısmında bilinmektedir⁴⁴.

İkinci olarak, Çocukluk Çağı Yokluğu Epilepsisi veya Juvenil Miyoklonik Epilepsi gibi aynı sendroma sahip popülasyonlarda klinik araştırmalarla genetik bir etiyoloji önerilebilir. Genetik bir temel için kanıtlar, Lennox'un 1950'lerdeki ikiz çalışmaları ve ailesel toplama çalışmaları gibi zarif çalışmalardan gelir.^{45,46}

Üçüncü olarak, moleküler bir temel tanımlanmış olabilir ve büyük etkinin tek bir geni veya kopya numarası varyantını suçlayabilir. Hem şiddetli hem de hafif epilepsilere neden olan bilinen genetik anormallikleri olan hasta sayısı giderek artmaktadır. Moleküler genetik, şiddetli gelişimsel ve epileptik ensefalopatileri olan bebeklerin %30-50'sinde en sık ortaya çıkan çok sayıda epilepsi geninde nedensel mutasyonun tanımlanmasına yol açmıştır⁴⁷.

2.1.2.3. Enfeksiyöz etiyoloji

Dünya çapında epilepsi için en yaygın etiyolojilerden biri enfeksiyondur.⁴⁸ Merkezi sinir sisteminin (MSS) çeşitli bakteriyel, parazitlik, fungal, ve viral enfeksiyonlarını içeren, nöbet ve epilepsi ile sonuçlanabilen etiyolojik faktörleri mevcuttur. MSS'yi hedef alan nörotropik enfeksiyöz ajanların beyinde meydana getirdikleri değişikliklere cevap olarak nöbetler tetiklenebilir. Bununla birlikte sistemik enfeksiyon sonucu gelişen immün yanıt proinflatuar sitokin kaynaklı değişikliklere yol açan sistemik enfeksiyonlara karşı bağışıklık tepkisi oluşturur.⁴⁹

Epilepsinin prognozu etiyoloji, enfeksiyonun ciddiyeti/yeri ve hastaya bağlı faktörlere göre değişmektedir. MSS enfeksiyonlarının halkın bilinçlendirilmesi yoluyla önlenmesi, epilepsi yükünün azaltılmasına yönelik kesin adımlar olarak ifade edilmiştir⁵⁰.

2.1.2.4. Metabolik etiyoloji

Epilepsi ve nöbetler bir dizi metabolik hastalık ile ilişkilidir. Metabolik epilepsi nöbetlerin bozukluğunun temel bir semptomu olduğu bilinen veya varsayılan metabolik bir bozukluktan doğrudan kaynaklanmasıdır⁵¹. Nörometabolik epilepsilerin başlangıcı sinir sisteminin gelişimiyle ilişkili faktörlere bağlıdır⁵². Nöbetlere yol açan metabolik hastalıklardan bazıları şunlardır; Piridoksin bağımlı epilepsiler, Folinik yanıtı epilepsiler, Biotinidaz eksikliği, Leigh sendromu, Alpers-Huttenlocher sendromu, Melas sendromu, Merf sendromu, glukoz taşıyıcısı tip 1 (GLUT 1) eksikliği, nonketotik hiperglisinemi⁵³. Nöbetler; standart antiepileptik ilaçlara dirençli ise ve zekâ geriliği, dismorfizm, hareket bozuklukları ve iç organ anormallikleri gibi ek semptomlar mevcut ise metabolik epilepsi şüphesi düşünülmelidir⁵³.

2.1.2.5. İmmün etiyoloji

Epilepsi bağışıklık sistemindeki bir bozukluğa bağlı olarak gelişir. Hem çocuklarda hem yetişkinlerde birçok immün epilepsi tanımlanmıştır. Otoimmün aracılı SSS inflamasyonun kanıtlarının olduğu yerde immün etiyoloji düşünülebilir. Bu otoimmün

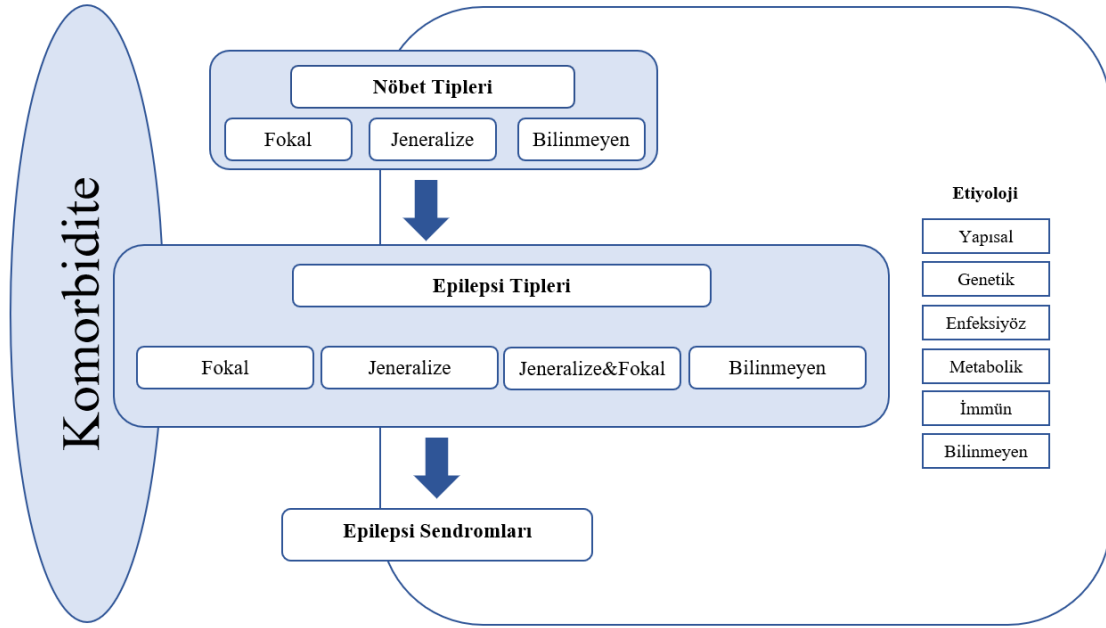
ensefalitlerin teşhisi antikor testine daha fazla erişimle hızla artmaktadır. Anti N-metil-D-aspartat (anti-NMDA) reseptör ensefaliti ve leucine rich, glioma inactivated-1 glycoprotein (anti-LGI) ensefaliti gibi örnekler bulunmaktadır⁵¹. Epilepsi vakalarının %15-18'inde otoimmün hastalık saptanmıştır. Son zamanlarda tanımlanmış olan anti-nöronal antikorlarla doğrulanması ve hastalığın erken dönemlerinde otoimmün etiolojinin farkedilmesi sayesinde uygun immünoterapi yöntemleri kullanılarak nöbetlerin kontrol altına alınabileceği ifade edilmiştir⁵⁴.

2.1.2.6. Bilinmeyen etiyoloji

Nedeni tespit edilememiş epilepsi vakalarını ifade etmektedir. Toplumlarda nedeni bilinmeyen birçok epilepsi hastası vardır⁵¹. Bu hastalığın nedeninin belirlenmesi rutin ve karmaşık araştırmaları gerektirir. Bu nedenle açık bir neden olmaksızın epilepsi nöbeti geçiren hastaların sayısının gelişmemiş ülkelerde daha fazla olduğu belirtilmiştir⁵⁵.

2.1.3. Epilepsinin sınıflandırılması

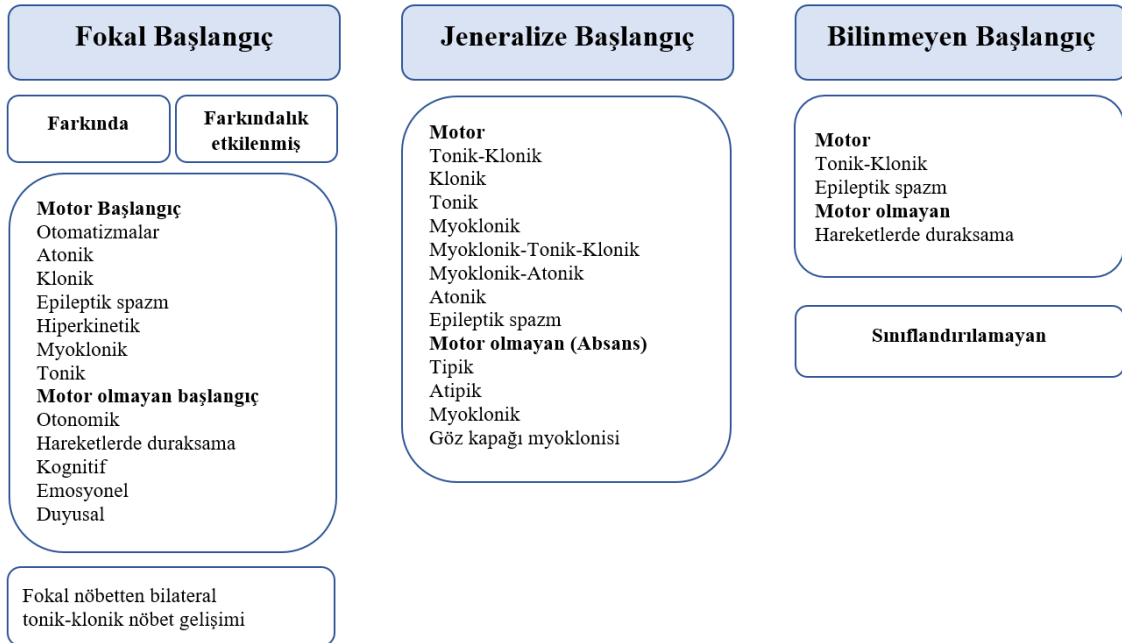
Epilepsiye Karşı Uluslararası Lig 1981 yılında nöbetlerin sınıflandırılmasını yapmıştır. Son gelişmeler ışığında ILAE tarafından bu sınıflamalar zaman zaman güncellenmiş (2001, 2006, 2010 ve 2017) olup son olarak Scheffer ve ark. tarafından 2017 yılında sınıflama önerileri yayınlanmıştır^{51,56,57}. Scheffer ve ark. Yaptıkları sınıflandırma epilepsilerin üç seviyeli değerlendirmesi yanında teşhis süreci boyunca tüm aşamalarda bir neden aramak ve ilişkili bozuklukların veya komorbiditelerin tanımlanmasına odaklanmaktadır (şekil 2.1)^{51,58}.



Şekil 2.1. ILAE 2017 epilepsi sınıflaması

Fisher ve ark. tarafından yapılan sınıflandırmada ise klinik uygulamalarda kolaylık sağlaması açısından fikir vermektedir (şekil 2.2)⁵⁹.

Sınıflamalarda yapılan bu revizyonların amacı; klinisyenler, bilim insanları ve hastalar için daha uygun ve anlaşılabilir bir dil kullanmaktır⁵⁵.



Şekil 2.2. ILAE 2017 Nöbet tipleri sınıflandırması genişletilmiş versiyonu

Anormal elektriksel aktivite fokal epilepsi nöbetlerinde beynin bir tarafından kaynaklanır fakat bazı durumlarda diğer tarafa da yayılım gösterir. Anormal elektriksel deşarjların başlangıç yeri, beyindeki yayılmalarının derecesi ve hızına bağlı olarak bir dizi belirtiyile fokal nöbetler kendini gösterebilir. Anormal elektriksel aktivite fokal bir nöbetten tonik-klonik nöbete hızlı bir şekilde geçebilir ve her iki tarafı da (bilateral) etkileyebilir⁵⁵.

Jeneralize epilepside jeneralize nöbet tipleri arasında göz kapağı miyoklonisi, miyoklonik yokluğu, miyoklonik tonik klonik, miyoklonik atonik ve epileptik spazmları kapsar⁶⁰.

Fokal ve generalize nöbetler beynin belirli bir odağından veya genelinden kaynaklanan bir bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır. Klinik belirtiler ve EEG bulguları ile tanı konmaktadır. Sınıflandırılmayan epilepsi tiplerinde epilepsinin fokal veya jeneralize olup olmadığından emin olunamaz.⁶¹

2.1.4. Epilepsi patofizyolojisi

Nöronların anormal, aşırı ve/veya senkron aktivitesine bağlı geçici olarak görülen semptomlar epileptik nöbet olarak adlandırılır³¹. Bir nöbet, beyindeki uyarılabilirlik ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkar. Bu dengeyi bozan etmenler genetik veya edinsel olabilir. Epilepsi oluşumuna neden olan genetik patolojiler herhangi bir devre seviyesinden reseptör seviyesine anormal iyonik kanal fonksiyonuna sebep olabilir. Uzamış ateşli nöbetler veya kafa travması sonrasında hipokampal devrede meydana gelen yapısal değişiklik ise edinsel patolojiler arasında yer alır. Son zamanlarda epilepsi sendromlarının genetik temelleri hakkında yeni bilgiler ortaya çıkmıştır. Hem monogenik (otozomal, X'e bağlı ve mitokondriyal dahil olmak üzere⁶²) hem de poligenik mutasyonlar epilepsiye neden olabilir. Birçok epilepside, epilepsinin altında yatan değişmiş bir hücresel uyarılabilirlik durumuna katkıda bulunan çoklu gen defektleri ile kompleks bir genetik temel vardır⁶³. Fenotipik heterojenite (yani, farklı klinik sendromlara neden olan aynı mutasyon) ve genotipik heterojenite (yani, aynı sendroma neden olan farklı mutasyonlar) ile komplike olabildikleri için genellikle genetik analizlerin yorumlanması zordur⁶².

Nöronal eksitabilitede voltaj kapılı Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- iyon kanallarıyla asetilkolin (Ach) ve GABA reseptör aracılı iyon kanalları oldukça önemli bir role sahiptir^{64,62}. İyon kanalı disfonksiyonuyla sonuçlanan gen mutasyonları türlü epilepsi sendromlarının oluşmasına neden olur. İyon kanalları ya da bunların alt ünitelerini kodlayan genlerde bu

mutasyonların büyük bölümü gözlenir ve sonuç olarak ise ‘epilepsi kanalopatileri’ kavramı belirmiştir. Sodyum kanalopatileri içeren pek çok mutasyon yapılan genetik analizler sonucu bildirilmiştir. Jeneralize epilepsiye sahip olan bireylerde SCN1A, SCN2A ve SCN1B (SCN1A genindeki mutasyonlar en sık tanımlanan başlıca örnekler) genlerindeki voltaj-kapılı Na⁺ kanallarının alt ünitelerini kodlayan mutasyonlar bulunmuştur⁶². Yinelenen nöronal deşarjları denetleyen nöronal membranın repolarizasyonu sağlayan K⁺ kanallarını KCNQ2 ve KCNQ3 genleri kodlar. Mutasyona uğramış K⁺ kanallarının işlevsel çalışmaları nöronal hipereksitabiliteye neden olan bir işlev kaybına neden olmaktadır⁶⁴. Epilepsinin görülmesinde iyon kanalları dışında GABAerjik sistemde bulunan genetik bozukluklar bildirilmiştir⁶⁵.

Merkezi sinir sistemi nörotransmitter olarak çeşitli maddeler kullanır. Bunlar arasında glutamat ve GABA sırasıyla uyarıcı ve inhibitör fonksiyon için başlıca nörotransmitterlerdir. Serebral kortekste, nöronların yaklaşık% 70-80'i glutamaterjik nöronlardır ve geri kalanı GABAergic internöronlardan oluşur^{66,67}. Kortikal piramidal nöronlar yaklaşık 30.000 sinapsa sahiptir ve bunların %95'i uyarıcı sinapslardır⁶⁸. Glutamatın beyindeki başlıca uyarıcı nörotransmitter olduğunu ve ayrıca GABAergic inhibisyonunun nöronal aktiviteyi etkili bir şekilde etkilediğini gösterir⁶⁹. Son zamanlarda glutamatın glial veziküllerden ve kanallardan salınan bir gliotransmitter olarak da kullanıldığı ve glial hücrelerden salınan glutamatın sinaptik verimliliği modüle ettiği ve sitokinler de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik moleküllerin salınımını kontrol ettiği kanıtlarla gösterilmiştir^{70,71,72}. Bu nedenle glutamatın çeşitli fizyolojik/patolojik durumlara katkıda bulunabileceği mümkündür. Glutamaterjik nöronal aktivitenin kontrolü normal beyin aktivitesini korumak için önemlidir. Nöronal bir ağda meydana gelen çeşitli olası değişikliklerden kaynaklanabilecek nöronal eksitasyon ve inhibisyonadaki dengesizlik epilepsi patogenezinin yerleşik ve iyi kabul görmüş bir hipotezidir⁷³. Bu hipotez diğer nöronlara uyarıcı bir sinyal iletmeye uyarıcı sinapslarda glutamat için önemli bir rolü açıklar. Nöbet sırasında hücre dışı sıvıdaki glutamat seviyelerindeki artış iyi belgelenmiştir^{74,75,76}. Domoate gibi glutamat reseptör agonistlerinin insanlarda ve hayvanlarda nöbetler ortaya çıkardığı bilinmektedir^{77,78,79}. N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-methylisoxazole-4-propiyonik asit (AMPA) ve kemirgen modellerinde nöbetler ortaya çıkardığı bildirilmiştir^{80 81}. Bu raporlar glutamat reseptörlerinin özellikle iyonotropik glutamat reseptörlerinin nöbet oluşturmada önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Hücre dışı glutamat konsantrasyonu yüksek konsantrasyonlardaki nörotoksik etkileri nedeniyle merkezi sinir sisteminde tam olarak kontrol edilir ⁸². Glutamat taşıyıcıları, oto-algılayıcılar ve postinaptik reseptörlerin duyarsızlaştırılması glutamaterjik sinyallerin kontrolüne katkıda bulunur ^{82,83}. Belirtildiği gibi glutamat reseptörlerinin doğrudan aktivasyonu nöbetler ortaya çıkabilir; bununla birlikte epilepsideki her glutamat reseptörün patolojik işlevi iyi aydınlatılmamıştır. Glutamat reseptörleri iki büyük alt sınıf içerir: iyonotropik glutamat reseptörleri ve metabotropik glutamat reseptörleri. İyonotropik glutamat reseptörleri ligand kapılı iyon kanallarıdır, metabotropik glutamat reseptörleri ise ikinci haberci olarak kullanılan G-protein bağlantılı reseptörlerdir ^{84,85}. İyonotropik glutamat reseptörleri arasında NMDA tipi ve AMPA tipi glutamat reseptörleri fizyolojik rolleri açısından en iyi çalışılanlardır. Bu reseptör tiplerinin antagonistleri de klinik çalışmalarda nöbet önleyici ilaçlar olarak değerlendirilmiştir ^{86,87}.

2.2. Epigenetik

Epigenetik, nükleotid dizilerini etkilemeden DNA'daki kalıtsal değişikliklerin incelenmesidir. Epigenetik regülasyon mekanizmaları arasında bugüne kadar en çok çalışılan ve bilinenler DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve kodlamayan RNA'lardır. Bu mekanizmalar sayesinde gen ifade ediciliği düzenlenir ve bunların değişmesi patolojilerin gelişmesine yol açabilir ⁸⁸. Epigenetik terimi, 1942'de "genler ve fenotipe yol açan ürünleri arasındaki nedensel etkileşimleri inceleyen biyoloji dalı" olarak tanımlayan Conrad Waddington'a atfedilir ⁸⁹. Epigenetiği DNA dizisinde değişiklik yapılmadan ortaya çıkan gen ekspresyonunda kalıtsal değişikliklerin incelenmesi olarak tanımlayabiliriz ⁹⁰. Bu epigenetik süreçlerin fiziksel, kimyasal, beslenme, hatta psikososyal faktörlerle değiştirilebileceğine dair kanıtlar vardır. Böylece yaşadığımız ortam ve yaşam alışkanlıklarımız epigenetik mekanizmalar aracılığıyla gen ifademizi değiştirebilir ^{91,92}.

2.2.1. Temel epigenetik mekanizmalar

Bilinen birkaç epigenetik mekanizma vardır ve bazı yenileri ortaya çıkmasına rağmen en çok çalışılan 3'tür: DNA metilasyonu, histone modifikasyonu ve kodlamayan RNA'lardır ⁸⁸.

2.2.1.1. DNA metilasyonu

En çok çalışılan epigenetik mekanizmadır. DNA metilasyonu, DNA 'nın belirli bölgelerinin metil bağlanarak susturulmasıdır. DNA metilasyonu büyük çoğunlukla CpG adacıkları adı verilen gen bölgelerinde gözlemlenir ve Guanin (G) nükleotidini takip eden sitozin (C) nükleotidinin 5. karbonuna bağlanan metil (-CH₃) molekülü ile oluşturulur. Bunlar genomda eşit olarak dağıtılmaz ve tercihen genleri destekleyen bölgelerde bulunan CpG adaları olarak adlandırılan bol oldukları bölgeler vardır. Bazı fizyolojik süreçler, kadınlarda X kromozomunun genetik baskısı veya inaktivasyonu gibi bu bölgelerin metilasyonunu gerektirir. Öte yandan, CpG adalarına dahil olmayan CpG dinükleotidlerinin geri kalanı metillenmiştir ve esas olarak tekrarlayan dizilerde bulunur. DNA metillenmesini sağlayan enzim DNA-Metil transferaz'dır (DNMT). İnsan genomu bu enzimin 5 alt türünü sentezleyecek genlere sahiptir. Bunlar: DNMT1, DNMT2, DNMT3A, DNMT3B ve DNMT3L'dir. Bu enzim alt türleri DNA'daki gerekli bölgelerin (özellikle de CpG adacıklarının) metillenmesini düzenler. Metilasyon, bir metil S-adenosil metiyoninin sitozin 5 karbona transferini katalizleyen DNA metil transferazlar (DNMT) tarafından gerçekleşir⁹². Genlerin promotör bölgesinin metilasyonu genellikle transkripsiyonun inhibisyonu yani gen susturma ile ilişkilidir⁹³.

2.2.1.2. Kodlamayan RNA'lar

Proteinler için kod vermeyen küçük endojen RNA molekülleridir. Mikro RNA'lar (miRNA'lar) gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası bir şekilde düzenlenmesinde rol oynayan bir tür kodlamayan RNA'dır⁹⁴.

2.2.2. Hastalıkların epigenetik çalışması

Epigenetik düzenleme ve hastalık mekanizmalarındaki değişiklikleri ilişkilendiren ilk veriler onkoloji özellikle kolorektal kanser (CRC) alanından gelmektedir. Özellikle CRC'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla genel bir metilasyon kaybı gözlemlendi. Böylece bu hipometilasyon anormal gen aktivasyonuna yol açtı. Benzer şekilde birkaç tümör baskılayıcı gende hipermetilasyon olduğu gözlemlenmiştir⁹⁵. Bu nörogelişimsel

değişiklikler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi tıbbın diğer alanlarında ardışık çalışmalara yol açmıştır ⁹⁶.

2.2.2.1. Epilepsiyi ortaya çıkan epigenetik ve hastalıklar

Epilepsi, büyük bir klinik ve patofizyolojik heterojenlik sunar ve son yıllarda epileptik sendromlardan sorumlu birkaç genin tanımlanmasıyla yapılan gelişmelere rağmen çoğu epilepsinin nedeni hala belirsizdir. Epilepsi alanındaki epigenetik mekanizmaların incelenmesi, epigenetik regülasyon değişikliklerinin epilepsi duyarlılığı, gelişimi ve bakımında sahip olduğu rol hakkında kanıt sunmaktadır ^{97,98}.

2.2.2.2. Epilepsiye neden olan "epigenetik" genlerdeki mutasyonlar

Bazı nörolojik hastalıklar ve nörogelişimsel kusurlar, epigenetik düzenlemede yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır ^{93,96}. Bu nörolojik bozukluklar, epileptik nöbetler, otizm spektrumu ve gecikmiş psikomotor gelişim gibi diğer nörolojik özelliklerin eşlik edebileceği entelektüel gerilik ile karakterizedir ⁹⁶.

2.2.2.3. Metilasyon kalıplarının değiştirilmesi (genomik baskıdaki kusurlar)

Promotör bölgelerinde bulunan CpG dinükleotitler genellikle metil değildir, ancak fizyolojik olarak kadınlarda X kromozomunun inaktivasyonu ve genomik baskı durumlarında metillenirler ⁹³.

Genomik baskı büyük önem taşıyan bir mekanizmadır, bu da bazı kromozomal bölgelerin sadece ebeveynlerden birinden gen alelini ifade ettiği, diğer alellerin ise epigenetik bir mekanizma tarafından susturulduğudur. Demirlenmemiş genler, CpG dinükleotitleri bakımından zengin bölgelerden oluşan ve alellerden birinin metilasyonu ile düzenlenen kontrol elemanlarının baskısı ile kontrol edilen gruplar halinde gruplandırılma eğilimindedir. Bu süreçteki değişiklikler, normal gelişimde değişikliklere neden olabilecek uygunsuz gen ekspresyonlarına yol açar ve bazı hastalıkların kökeni olabilir ⁹⁶. Bu değişikliklerinin neden olduğu epilepsi ile ortaya çıkan nörodejeneratif bir bozukluğun bir örneği Angelman sendromudur ⁹⁹.

2.2.3. Epilepside epigenetik değişiklikler

2.2.3.1. Metilasyondaki değişiklikler

Son yıllarda, epilepsi ve kontrollerden etkilenenler arasında metilasyon modellerindeki değişikliklerin hayvan modellerini ve insan dokularını inceleyen kanıtlar ortaya çıkmıştır. Bunun kanıtı, temporal lob epilepsisi ve kontrolleri olan hastalardan hipokampal örnekleri inceleyen Kobow ve ark. çalışmasıdır, temporal lob epilepsisi olan hastaların örneklerinde promotör bölgesinde daha fazla metilasyon bulunmuştur¹⁰⁰. Reelin, nöronal göç ve sinaptik plastisite sürecinde önemli işlevlere sahip ve hipokampusün granül hücrelerinin laminer yapısının doğru korunmasında rol alan hücre dışı bir beyin proteindir. Hipokampusün dentat çekirdeğinde (granüler dağılım) bu yapının kaybının temporal lob sklerozdan etkilenen hastaların %50'sinde mevcut olduğu bilinmektedir¹⁰¹. Temporal lob epilepsisinde granül dağılım önemini gösterilmiştir ancak Kobow ve ark., çalışması bunun arkasında epigenetik regülasyonda bir değişiklik olduğunu gösteren ilk çalışmadır^{101,100}. Temporal lob epilepsisi ile ilgili aynı çalışma grubunda, Zhu ve ark. grubu, temporal lob epilepsisi olan hastalarda DNMT 1 ve 3'a ekspresyonunun sağlıklı kontrollere karşı incelenmesini inceledi. DNMT metilasyonu gerçekleştirmekten sorumlu enzimlerdir, DNMT1 metilasyon kalıplarının korunmasından ve DNMT3 geliştirme sırasında de novo metilasyonu teşvik etmekten sorumludur. Çalışmada temporal lob epilepsisi olan hastalarda her iki DNMT'nin de arttığını, bu nedenle bu tür epilepsi patogeneğinde aynı rolü gösterdiğini buldular¹⁰². Aynı Kobow grubu yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada kronik epilepsili sıçanların hipokampusunda kontrollere karşı global DNA metilasyonunun bir analizini gerçekleştirir ve kronik epilepsili grupta global metilasyonda bir artış bulur. Ayrıca ketojenik bir diyetin etkisini değerlendirir ve bununla birlikte nöbet sıklığında bir azalma ve DNA metilasyon düzeninde bir değişiklik gözlemler. Bunun DNA'nın bütünlüğü konusunda global olarak gerçekleştirilen ilk çalışma olduğu belirtilmelidir¹⁰⁰.

2.2.3.2. Histone modifikasyonu

Epilepsi hayvan modellerinde yapılan çalışmalar epileptik nöbetlerden sonra histone modifikasyonlarının aracılık ettiği kromatin değişikliklerinin kanıtları gösterilmiştir. İlk kanıtlardan biri Huang ve Pilokrin kullanılarak epileptik durumun 3 saat indüksiyonundan sonra analiz edilen farelerin hipokampal örneklerinde, glutamat reseptörü 2'nin (GluR2,

AMPA reseptörü alt birası) promotöründe hipasetilasyon H4 (gen baskısı markası) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörün promotöründe hiperaetilasyon (gen transkripsiyon işareti) bulundu. Bu bulgular epileptikus durumunun histone asetilasyonun modülasyonunu hızla aktive ettiğini göstermektedir. Aynı çalışmada, bir HDAC inhibitörünün önceden kullanımının GluR2 promotörünün hiperaetilasyonunun önlenmesini önlediğini gözlemlediler¹⁰³.

2.2.3.3. Mikro-RNA ve epilepsi

Son zamanlarda epilepside miRNA'ların ekspresyon profili üzerinde çeşitli çalışmalar ortaya çıkmış ve biyobelirteç olarak olası rolleri hakkında umutlu sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bunun bir örneği, kainik yönetimi ile epileptik durumun indüklediği sıçanlarda miRNA'nın ifade profilini beyin ve kan örneklerini analiz eden Liu ve ark., miRNA'nın bir alt kümesi için kan ve hipokampusta benzer bir ifade profili bulurlar. Bu nedenle kanda biyobelirteç olarak kullanılma olasılığını desteklerler¹⁰⁴.

2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri

Epilepsi alanında birçok önemli gelişme kaydedilmiş olsa da hala açıklığa kavuşturulması gereken birçok konu vardır. Patofizyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve etkili tedavilerin araştırılması için deneysel modeller çok yararlı bir araç haline gelmektedir¹⁰⁵. Epilepside, epileptogenez ve nöbet oluşumunun altında yatan karmaşık mekanizmaların anlaşılması, insanlarla yapılan klinik çalışmalarda tam olarak elde edilemez¹⁰⁶. Araştırmacılar deney hayvanların epilepsi modelleri oluşturarak hastalığa dair simülasyonlar gerçekleştirmekte ve tedavi seçenekleri aramaktadırlar. Birçok deneysel model epilepsi mekanizmalarını ortaya koymak amacıyla kullanılır. Bunlar; basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler, peptit mal nöbetler, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve status epileptikus modelleri olarak sınıflandırılmıştır¹⁰⁷.

Epilepsi çalışmalarında kullanılabilecek ideal bir hayvan modelinin özellikleri; nöbetler insan epilepsisindeki durumu taklit etmeli, tekrarlanabilir olmalı, modeldeki EEG'nin şekli ilgili epilepsi çeşidini iyi taklit etmeli, nöbetlerin frekansı ilaçların akut/kronik etkilerini test etmek için yeterli olmalı, antiepileptik ilaçların farmakolojik profili insandakine benzer özellikler göstermeli, antiepileptiklerin etkili oldukları plazma ve beyin konsantrasyonları en az insanda ilgili nöbeti önleyen seviye kadar olmalıdır. Bu

durumu karşılayan yakın deneysel modellerin bulunmasına karşın kriterlerin tümünü sağlayan ideal tek bir model yoktur¹⁰⁸.

2.3.1. Basit parsiyel epilepsinin akut modelleri

Bu bölümde yer alan modeller; intrakraniyal apse, travma ya da hematom ile ortaya çıkabilecek epileptik deşarjlara yol açan akut kortikal yaralanmanın analoglarıdır¹⁰⁷.

Bu modeller; Penisilin¹⁰⁹, bikukulin¹¹⁰, pikrotoksin¹¹¹, striknin¹¹², GABA kesilmesi¹¹³ modelidir.

Basit parsiyel nöbet oluşumunda en popüler yöntem topikal bir konvulsan maddenin uygulanmasıdır. Enfeksiyonun önlenmesi için beyne uygulandığı nöroşirürji prosedürleri sırasında, sıklıkla kullanılan bir antibiyotik olan penisilinin topikal bir konvulsan olduğu tespit edilmiştir. 1.7-3.4 mM penisilin ile ıslatılan bir pamuğun sıçan/kedi korteks yüzeyine yerleştirilmesini takiben kısa bir süre sonra (birkaç dakika) nöbet oluşumu gözlenmiştir. Epilepsinin nöronal temelini araştırılması hususunda bu model önemli modellerden biri olmuştur. Ek olarak nöbet aktivitesinin yayılma analizi içinde uygun bir model olduğu ifade edilmiştir¹⁰⁷. Penisilinin pileptojenik etkisi ilk olarak araştırmacılar Walker ve Johnson'ın (1945) çalışmalarında gözlenmiştir¹¹⁴. Sistemik olarak penisilin uygulanması sonucu sistemik fokal epilepsi ve jeneralize (peptit mal) epilepsi modelleri olduğu gözlemlenmiştir¹⁰⁸. Serebral kortekse penisilinin direkt verildiği durumlarda GABAerjik inhibitör sistem bloke olur ve nöron kaybı meydana gelir¹¹⁵.

2.3.2. Basit parsiyel epilepsinin kronik modelleri

Beyin kabuğuna alüminyum, kobalt, nikel¹¹⁶, krom, kalay, titanyum, demir, civa ve çinko¹¹⁷ gibi metal uygulanması sonucu oluşturulan ya da soğutma¹¹⁸ veya ışın verme¹¹⁹ sonucu oluşturulan modellerdir.

2.3.3. Kompleks parsiyel epilepsi modelleri

Kainik asit¹²⁰, tetanoz toksini¹²¹, prepiriform korteks¹²², tutuşma (kindling)¹²³, modelleri kompleks parsiyel epilepsi modelleridir.

2.3.4. Petit mal epilepsi modelleri

Çift taraflı odak¹²⁴, sistemik penisilin¹²⁵, Gama hidroksi bütirat¹²⁶, Opioid peptit¹²⁷, genetik¹²⁸ model epilepsiler küçük hastalık anlamına gelen petit mal epilepsi modelleridir.

2.3.5. Grand mal (jeneralize tonik-klonik) epilepsi modelleri

Işığa duyarlı babun¹²⁹, Odyojenik epilepsi¹³⁰, Maksimal elektroşok (MES)¹³¹, Pentilentetrazol¹³², Penisilin (tonik-klonik)¹³² modelleri olarak tanımlanmıştır.

2.4. Elektroensefalogram (EEG)

Elektroensefalografi (EEG), saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla beyin korteksinden elde edilen ritmik elektriksel aktivitenin kaydıdır^{20,133}. 1875 yılında Richard Caton tarafından ilk kez beyinde elektrik akımının varlığından bahsedilmiştir¹³⁴. 1929 yılında da ilk defa Hans Berger tarafından insan beyninden elektriksel aktivite kaydı yapılmıştır¹³⁵. Bu araştırmacı tarafından kafatası üzerinden beyindeki potansiyel değişikliklerin kaydedilmesi işlemine elektroensefalogram adı verilmiştir. Elektrokortikogram (ECoG) beyin korteksinin pia yüzüne yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla elde edilen kayıtlara denir³.

Epilepside tanı, nöbet sınıflaması, hasta takibi gibi hususlarda EEG oldukça önemli laboratuvar yöntemlerinden biridir¹³⁶. Klinik nörolojide çok önemli bir teşhis aracı olan EEG'nin özellikle de epilepsili hastalarda oldukça kullanışlı olduğu belirtilmiştir²⁰.

2.4.1. EEG aktivitesinin fizyolojik temeli

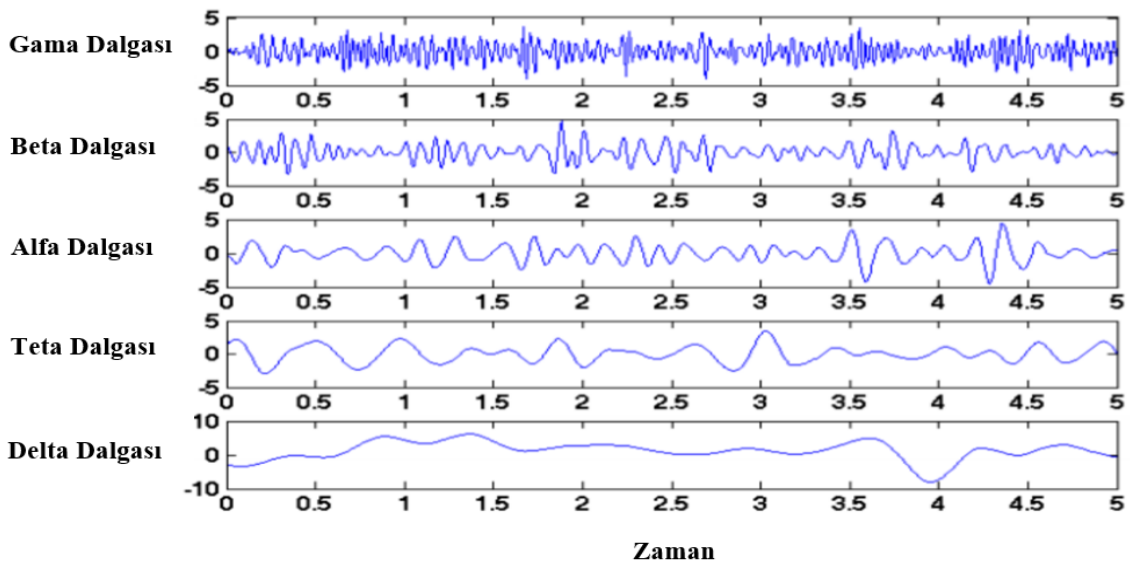
EEG; kafa derisi üzerine yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla iki nokta arasındaki voltaj farklılıklarını kaydederek beynin devam eden elektrofizyolojisinin görüntülenmesini sağlayan noninvaziv bir tekniktir. Kaydedilen sinyaller beyindeki elektriksel değişikliklerin hareketini yansıtacak şekilde güçlendirilir ve görüntülenir¹³⁷.

EEG'nin kökeni kafa derisi üzerinden kaydedilen kortikal piramidal hücrelerin postsinaptik potansiyellerinden kaynaklanmaktadır. Hücre içi ve dışı arasındaki elektiriksel potansiyel farktan kaynaklanan bu potansiyeller kortekste toplanarak beyni saran yapılardan skalpe yayılım gösterirler. Elektriksel potansiyel değişikliklerin toplanması korteksin piramidal nöronlarında meydana gelir. Subkortikal yapılar ya da horizontal yerleşimli kortikal hücrelerden kaynaklanan potansiyeller skalpden alınan

EEG'ye çok az katkıda bulunur. Yüzeyde olanlara göre sulkal derinliklerde ortaya çıkan potansiyellerin skalp üzerinden kaydedilmesi daha zordur. EEG'de karşılaşılan anormal ritimlerin fizyolojik temeli hala net olarak tanımlanmamıştır¹³⁸.

2.4.2. EEG dalgaları

Elektriksel aktivitenin frekansı ve genliğiyle (amplitude) EEG dalgaları karakterize edilir. Normal insan EEG'sinin frekansı genel olarak 1-30 Hz iken yükseklikleri ise 20-100 mikrovolt (μV) kadardır. EEG dalga formu temel olarak beş farklı frekans bandında (alfa, beta, teta, delta ve gama dalgaları) sınıflandırılır (Şekil 2.3)¹³⁹.



Şekil 2.3. EEG sinyalinin oluşturan beş farklı frekans bandı

2.4.2.1. Alfa dalgaları

Alfa dalgaları, saniyede 8-13 Hz frekans (çoğu yetişkinde 9-11 Hz¹⁴⁰) ve 50-100 μV genliğe sahip dalgalardır. Uyanıkken parietal ve oksipital bölgelerde bu ritim bulunur ancak aynı zamanda santral ve temporal bölgelerde de bulunabilir. Alfa ritmi en iyi hasta istirahat halinde gözleri kapalıyken kaydedilir. Alfa ritmini görsel dikkat, duysal ve zihinsel uyaranlar zayıflatır ya da ortadan kaldırır. Derin uyku esnasında bu dalgalar kaybolur. Birçok normal bireyde alfa aktivitesi iyi şekillenmiş ve belirgindir. Belirli ilaçların kullanımı (örneğin antikonvülsanlar) ya da herhangi bir beyin patolojisi/metabolik bozukluğun neticesinde yaş ilerledikçe yavaşlama meydana gelir. Alfa aktivitesinin genliğinde iki hemisfer arasında genellikle hafif bir asimetri mevcuttur¹³⁸.

2.4.2.2. Beta dalgaları

Beta dalgası 13 Hz'den daha yüksek bir frekansa sahip ritmik aktivite olarak adlandırılır. Genellikle yaklaşık 30 μ V'dan daha düşük bir genliğe sahiptir. Beta aktivitesi normal yetişkinlerin EEG'sinde hemisferlerin anterior (frontal) bölgesinde bulunur¹³⁸. Aktif zihin aktivitesi olduğunda beta dalgaları gözlemlenir. Genellikle dikkatin odaklanması, aktif dikkat ve konsantre olma durumlarıyla ilişkilidir¹⁴¹. Bazı farmakolojik ajanlardan (barbitürat, benzodiazepin) beta aktivitesi etkilenmektedir¹³⁸.

2.4.2.3. Teta dalgaları

Teta dalgaları 4-7 Hz arasında frekansa sahip dalgalarlardır. Özellikle çocuklarda temporal ve paryetal bölgelerde gözlenir. Yetişkinlerde uykunun NonREM 2-3 fazlarında ortaya çıkar. Bazı yetişkinlerde de hayal kırıklığı gibi duygusal stres durumlarında gözlemlenir. Beyin hastalıklarında çoğunlukla teta dalgaları görülmektedir. Hipokampus aktivitesiyle teta ritmi yakından ilişkilidir, aynı zamanda entorinal, singulat, oksipital ve diğer kortikal alanlarda da kaydedilmiştir. Yavaş teta (kolinerjik veya atropine duyarlı; 4-7 Hz) ve hızlı teta (atropine dirençli; 7-9 Hz) olmak üzere teta ritminin iki bileşeni olduğu belirlenmiştir¹⁴².

2.4.2.4. Delta dalgaları

0.5-4 Hz frekansa sahip EEG dalgalarıdır¹⁴³. Ek olarak genlikleri diğer beyin dalgalarının 2 ila 4 katıdır. Uyku sırasında bu dalgaların varlığı normal olmakla birlikte uyanıklık esnasında mevcut olması beyin işlevlerinde bozulmalar olduğunu gösterir. Bu aktivite yeni doğanlarda dominant ritimdir ve daha ileriki yaşlardaki bireylerde derin uyku esnasında görülmesi normal bir bulgudur¹⁴².

2.4.2.5. Gama dalgaları

Gama 30 Hz üzeri dalgalar aktivitesi olarak adlandırılır. Bu dalgaların görsel uyarıya yanıt olarak daha güçlü elektrik sinyallerine sahip olduğu bilinmektedir¹⁴³. Ayrıca bazı durumlarda ileri seviye olan 80-100 frekans bandına ulaştığı bilinmektedir. Birçok bilişsel beyin fonksiyonları gama dalgaları ile ilişkilidir¹⁴¹. Bazal önbeyin kolinerjik yolları ve beyin sapı-talamokortikal kolinerjik yollarını gama ritminin düzenlendiği yapılan çalışmada gösterilmiştir. Bu dalgaların dikkat, dikkate bağlı hareketsizlik, odaklanmış uyarılma, duyuşsal algı ve paradoksal uyku ile ilişkili olduğu insan ve hayvan çalışmalarından elde edilen raporlarda gösterilmiştir¹⁴².

2.5. S-adenozil metiyonin (SAM-e)

S-adenozil metiyonine (SAM-e) 1952 yılında İtalyan bilim adamı ve eski Ulusal Sağlık Enstitüleri biyokimya direktörü Giulio Cantoni tarafından keşfedilmiştir^{144,145}. Hormonların ve nörotransmitterlerin biyosentezi de dahil olmak üzere birden fazla önemli biyokimyasal yolda yer alan endojen, hücre içi amino asit metabolit ve enzim ko-substratıdır^{146,147}. SAM-e yaşayan her hücrede bulunur ve 1952'den beri diyet takviyesi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Karaciğerde hem sentezi hem de bozulması yoluyla SAM-e'nin homeostazında merkezi bir rol oynar¹⁴⁸.

2.5.1. S-adenozil metiyonin(SAM-e) yapısı

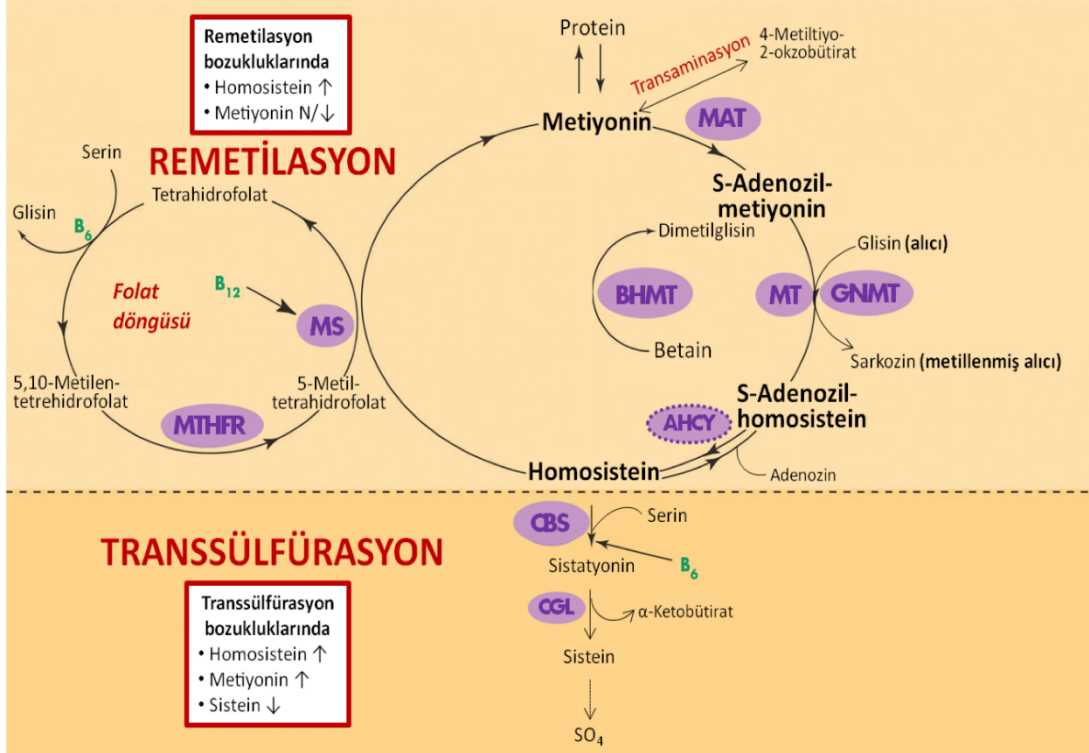
SAM-e başlıca biyolojik metil grubu donörüdür. SAM-e metiyonin kükürt atomuna bağlı metil grubu (CH₃), transmetilasyon reaksiyonu için kimyasal olarak reaktiftir ¹⁴⁹. SAM-e potasyum ve magnezyum iyonları varlığında bir molekül adenosin trifosfatın tamamen defosforilasyonu ile reaksiyonu katalizleyen metiyonin adenosin transmetilaz (MAT) tarafından üretilen metabolik bir üründür¹⁵⁰.

1951'deki keşfinden bu yana, SAM-e (AdoMet olarak da bilinir) kofaktör olarak hizmet ederken adenosin trifosfattan sonra ikinci olduğu gösterilmiş ve çok sayıda reaksiyona dahil olmuştur¹⁵¹.

Üç ana yol SAM-e metabolizması ile ilgilidir: transmetilasyon, transsülfürasyon ve transaminopropilasyon. Transmetilasyon yolunun, hücre biyolojisi üzerindeki baskın ve her yerde bulunan etkilerini yansıtan beyin gelişiminde özellikle önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir¹⁵².

Çoğu hücre metil grubunu aktarabilen çok sayıda SAM-e bağımlı metiltransferaz içerir (nükleik asit, protein, fosfolipidler ve monoamin nörotransmitterler gibi). Bu moleküler hedefler sadece normal biyolojik gelişimi desteklemekle kalmaz, aynı zamanda insan yaşam süresinde uygunsuz zamanlarda epigenetik olarak metillendiğinde merkezi sinir sistemindeki (MSS) patolojik durumlara da katkıda bulunabilir¹⁵³.

SAM-e üretme süreci, her ikisi de tek karbon döngüsüne ait olan folat ve metiyonin döngülerinden oluşan bir hücresel yolu içerir, birden fazla epigenetik düzenleyici ve biyolojik işlev elde etmek için çevreden besinleri entegre eden metabolik bir ağıdır¹⁵⁴(Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Tek karbon döngüsünün basitleştirilmiş bir versiyonu

(**AHCY**: S-adenozilhomosistein hidrolaz, **BHMT**: Betain-homosistein metiltransferaz, **CBS**: sistatyonin β-sentaz, **CGL**: sistatyonin γ-liyaz, **GNMT**: Glisin N-metiltransferaz, **MAT**: Metiyonin S- adenzil transferaz, **MT**: Metil transferaz, **MTHFR**: Metilen tetrahydrofolat redüktaz, **MS**: metiyonin sentaz)¹⁵⁵

SAM-e daha sonra çeşitli biyolojik işlevleri yerine getirmek için birçok substratı metil etmek için metil grubunun bir taşıyıcısı olarak kullanılır. S-Adenzil homosistein (SAH veya AdoHC) bu süreçte üretilir ve daha sonra homosistein (Hcy) için hidrolizlenir. Bu reaksiyon geri dönüşümlüdür, bu süre zarfında artan Hcy seviyeleri, SAM-e ile ilgili transmetrilasyon olaylarının bir inhibitörü olan SAH birikimine yol açabilir. Daha düşük SAM-e seviyeleri ve daha yüksek SAH seviyeleri, SAM/SAH oranıyla temsil edilen metilasyon kapasitesinin azalmasına neden olabilir¹⁵⁶.

SAM-e başlıca biyolojik metil grubu taşıyıcısıdır. Her hücrenin sitozolinde sentezlenir ve esas olarak transmetrilasyon reaksiyonlarında kullanılır. Böylece metil grubu DNA, histonlar ve diğer proteinlerin yanı sıra fosfolipidler de dahil olmak üzere çok çeşitli kabul edici substratlara bağışlanır. Metilasyonun çeşitli hücresel süreçlerin (örneğin gen ekspresyolojisi, protein fonksiyonu ve membran akışkanlığı) belirlenmesindeki kritik rolü göz önüne alındığında, SAM-e metabolizmasındaki anormalliklerin nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda iyi tanınması şaşırtıcı değildir^{157,158,159}.

2.5.2. S-adenozil metiyonin (SAM-e) metabolizması

SAM-e, metillenecek substrattan bağımsız olarak (örneğin, DNA, histonlar ve lipitler dahil proteinler) tüm transmetrik reaksiyonlarda birincil metil grubu donördür ve SAH'a dönüştürülür. SAH daha da hidrolize ile adenozin ve homosisteine dönüştürülür. Adenozin nöromodülatör olarak işlev görebilmesine veya AMP'ye dönüştürülmesine rağmen, homosistein folat bağımlı bir şekilde metiyonin ile yeniden şekillendirilir ve daha da SAM-e'ye dönüştürülür. Daha önce deneysel ve/veya insan epilepsisinde bildirildiği gibi transmetrik yolda beklenen moleküler değişikliklerin özeti bu şekildedir. Enzimlerin artan ekspresyonu veya metabolitlerin birikmesi olabilir . Gen ekspresyonunda azalma veya metabolitlerde azalma olabilir. Epileptik hayvanların ve hastaların hipokampusünde DNMTS ekspresyonu¹⁶⁰ ve anormal DNA metilasyonu tanımlanmıştır^{100,161}. SAH reaksiyonunun SAH'ın hidrolizine karşı dengesinde sürekli bir kayma verimli adenozin çıkarılmasından dolayı olabilir ve transmetrilasyonu etkili bir şekilde teşvik ettiği öne sürülmüştür¹⁶². İlginç bir şekilde, kronik epileptik dokuda, adenozinin sürekli olarak çıkarılması ve kimyasal dengenin AMP sentezine doğru kaydırıldığı için artmış adenozin kinaz (ADK) ekspresyonu sıklıkla gözlenmektedir¹⁶³. Folat metabolizmasındaki bozukluklar (örneğin, düşük folat diyeti veya MTHFR mutasyonları / azaltılmış enzimatik aktivite) homosistein, prokonvülsan ve nöbetlerde artan CSF seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir^{164,165,166,167}.

Çok çeşitli substratlara (DNA, histone ve nonhistone proteinleri ve lipitler) rağmen transmetrilasyon reaksiyonları ortak bir son ürüne sahiptir bu da SAH' dır. Metabolit SAH aynı zamanda transmetrilasyonun güçlü bir rekabet inhibitörüdür. Hem SAH seviyelerinde artış hem de SAM veya SAM/SAH oranındaki azalma etkili transmetrilasyona müdahale eder. Bu nedenle, SAH'ı sürekli olarak çıkarmak önemlidir¹⁵³.

SAH'ı homosistein ve adenezine dönüştüren reaksiyon, SAH hidrolaz termodinamik SAH sentezini tercih eder. Fizyolojik olarak bu reaksiyonun dengesi, adenozin ve homosisteinlerin hızlı ve sürekli çıkarılmasıyla hidrolize doğru kaydırılır. Adenozin, antikovülsif ve nöroprotektif özelliklere sahip endojen bir inhibitör nöromodülatördür. Postnatal olarak, ADK SAM'e bağımlı transmetrilasyonun bakımına katkıda bulunan adenozinin birincil metabolize edici enzimidir. Epileptogenezin fare modelleri, ilk çökme yaralanmasından sonra koruyucu bir yanıt olarak ADK'nın ilk küçültülmesini ve

ortam adenozinin yükselmesini önermektedir. Kronik hastalıkta astrogliosis ve ADK' nın ilişkili aşırı ifadesi adenozin seviyelerini azaltır¹⁶³.

Transgenik fareleri aşırı ifade eden ADK, beyin hasarı ve nöbetlere karşı artan duyarlılık gösterir¹⁶⁸.

Bu bulgularla uyumlu olarak temporal lob epilepsisi olan hastaların temporal korteksinde astrositik ADK ekspresyonu artmıştır¹⁶⁹.

Beyinde homosistein metiyonin sintaz tarafından katalize edilen ve normal folat ve B vitamini seviyeleri gerektiren bir reaksiyonda metiyonini yenilemek için metabolize edilir. Homosistein güçlü bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör agonistidir ve artan glutamaterjik nörotransmisyon yoluyla prokonvülsan ve nörotoksik aktivite uygular^{170,171}.

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), homosistein remetilasyonu için metil donör olan 5,10- metilentetrahidrofolat'ın (5,10-MTHF) 5- metilentetrahidrofolat (5-MTHF) metilamina dönüştürülmesinde rol oynayan önemli bir metabolik enzimdir. MTHFR, beyin de dahil olmak üzere çeşitli dokularda küresel DNA hipotetilasyonu ile SAM-e veya artmış SAH seviyelerini veya her ikisini de önemli ölçüde azaltmıştır¹⁶⁶.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (DÜHADYЕК) onayı alınan çalışmamızda 2-3 aylık, ortalama 240 ± 30 gr ağırlığında Sprague dawley dişi sıçan ($n=49$) kullanılmıştır (Resim 3.1). Sıçanlar Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Besin ve su alımları serbest bırakılan sıçanlar bu merkezde $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ oda ısısında, $60 \pm 5\%$ nem ve 12 aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde optimal değerlerde tutulmuştur.



Resim 3. 1. Sprague dawley sıçan

3.2. Deney grupları, kimyasal maddeler ve dozları

Çalışmada kullanılan recombinant Same-e ticari olarak Now Foods 395 S. Glen Ellyn Rd., Bloomington, IL 60108 temin edildi. Same-e salin'de çözündürüldü. Deneysel çalışmada kullanılmak üzere üç farklı konsantrasyonda (50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg) günlük olarak hazırlandı. Çalışmada, Same-e 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg olarak i.p. (İntraperitoneal) olarak uygulandı. Nöbet öncesi Same-e uygulanan gruplara epileptik

aktiviteden 2 saat önce, nöbet esnasında Same-e uygulanan gruplara ise epileptik aktivite oluşumunu takiben Same-e uygulandı. Anestezik olarak 1.25 gr/kg dozda ürethan kullanıldı.

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Yolu	Hayvan Sayısı
1	Kontrol Grubu (Penisilin)	Salin	1 ml/kg	intraperitoneal	7
2	Nöbet öncesi 50 mg/kg Same-e + Penisilin Grubu	Same-e	50 m/kg	İntraperitoneal	7
3	Nöbet öncesi 100 mg/kg Same-e + Penisilin Grubu	Same-e	100 mg/kg	İntraperitoneal	7
4	Nöbet öncesi 200 mg/kg Same-e + Penisilin Grubu	Same-e	200 mg/kg	İntraperitoneal	7
5	Nöbet esnasında 50 mg/kg Same-e + Penisilin Grubu	Same-e	50 mg/kg	İntraperitoneal	7
6	Nöbet esnasında 100 mg/kg Same-e + Penisilin Grubu	Same-e	100 mg/kg	İntraperitoneal	7
7	Nöbet esnasında 200 mg/kg Same-e + Penisilin Grubu	Same-e	200 mg/kg	İntraperitoneal	7

Tablo 3.1. Same-e uygulanan gruplar

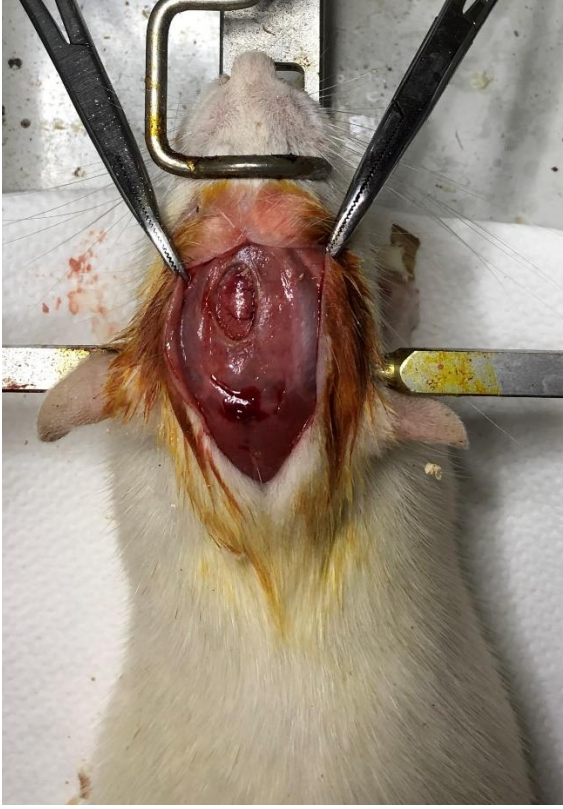
Epilepsi oluşturmak için kullanılan penisilin G potasyum tuzu (İ.E. Ulagay İlaç Sanayii Türk A.Ş., İstanbul, Türkiye) 2 µl hacim içinde 500 IU intrakortikal (i.c.) olarak uygulandı ve tüm ilaçlar günlük olarak hazırlandı.

3.3. Elektrofizyolojik Çalışma Prosedürü

3.3.1. Cerrahi prosedür ve epileptiform aktivitenin oluşturulması

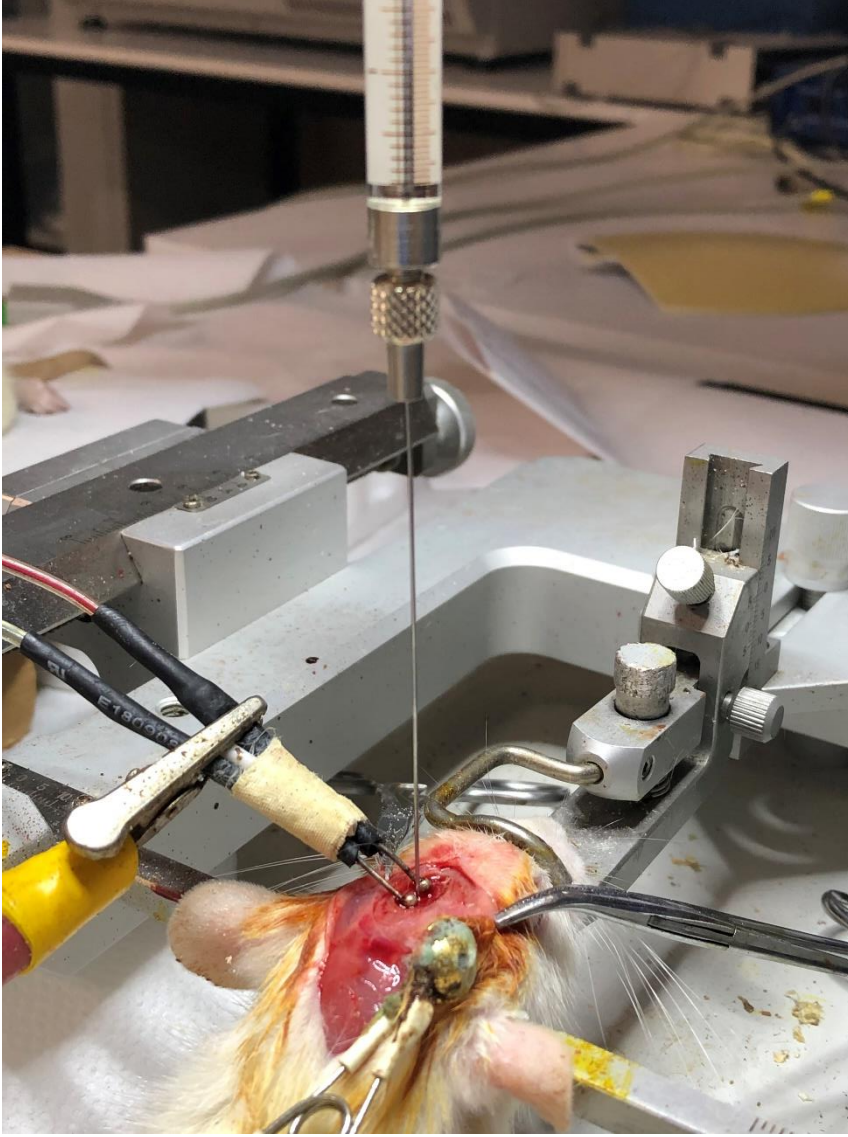
Gruplarda yer alan her bir sıçan deneyden hemen önce intraperitoneal olarak uygulanan ürethan (1.25 gr/kg) ile anestezide alındı. Sıçanların parmak kısırtma yanıtları ve fizyolojik yanıtın takip edilmesi sonunda anestezide altına girdikleri saptandı, spontan hareketleri kaybolan sıçanlar yüzüstü yatırıldıktan sonra stereotaksik çerçeveye tespit edildi (Harvard Instruments, South Natick, MA, ABD). Başlarının üst kısmından kulak arkasına kadar tıraş edildikten sonra bu bölge üzerine %10 povidon iyodin sürülerek dezenfekte edildi ardından kafa derisi orta hat boyunca önden arkaya doğru bistüri ile ensize edilerek yanlara doğru açıldı ve kemik yapıya ulaşıldı. Kemik yapı üzerinde bulunan yumuşak doku dikkatli bir şekilde sıyrıldı ve Bregma hattının net olarak görülmesi sağlandı (Resim 3.2). Ardından sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla (FST

Rechargeable Microdrill, KF Technology, Roma, İtalya) dairesel hareketler yapıp inceltilerek dikkatli bir şekilde kaldırıldı. Kemiğin inceltilerek kaldırılması işlemi esnasında bölgedeki ısı artışının önüne geçebilmek için bu bölgeye belirli aralıklarla spanç yardımıyla serum fizyolojik tampon uygulandı. Mevcut olan küçük kanama odakları elektrokoter aracılığıyla koterize edilerek kanama önlendi.



Resim 3. 2. Kemik yapı üzerindeki tendon ve fasyaların uzaklaştırılmasının ardından alınan görüntü

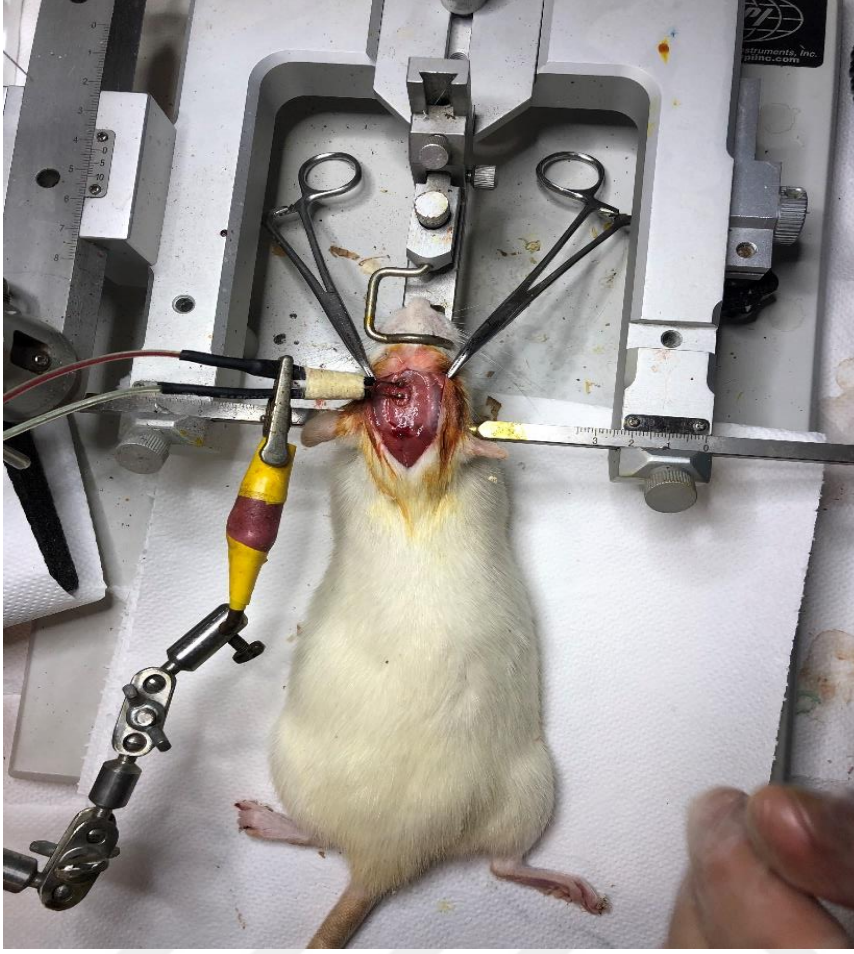
Bregma hattının 1.5-2 mm laterale, 1 mm önüne ve 1.2 mm derinliğe hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/2 µl penisilin G potasyum intrakortikal (i.c.) olarak verilerek epileptiform aktivite oluşturuldu (Resim 3.3).



Resim 3. 3. Hamilton mikroenjektörü ile intrakortikal enjeksiyon uygulaması

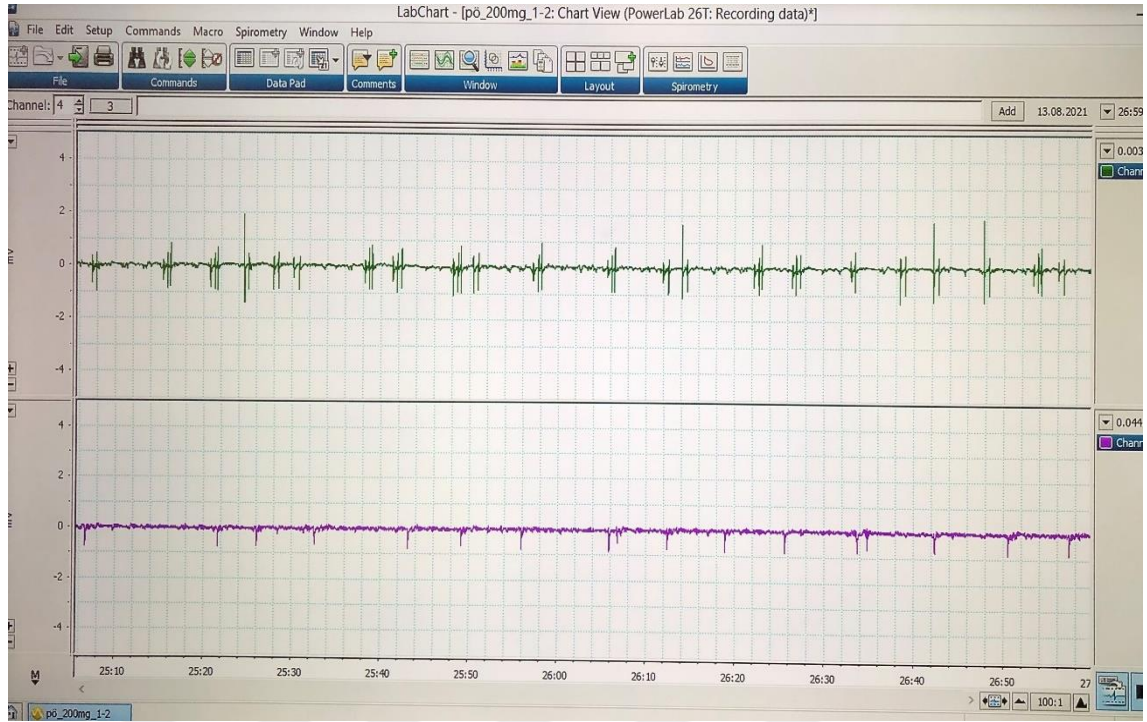
3.3.2. Elektrofizyolojik kayıtlar

İki adet Ag-AgCl top elektrot sol hemisfer üzerinde Bregma hattının lateralinde açılmış olan somatomotor korteks alanına yerleştirildi. Referans elektrot ise sıçanların sağ kulağına sabitlendi. Kayıt koordinatları; birinci elektrot, bregma hattının 1 mm önüne ve sagital sütürün 2 mm lateraline, ikinci elektrot ise bregma hattının 5 mm posteriyoruna ve sagital sütürün 2 mm lateraline yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten hemen sonra ise PowerLab/8SP veri toplama kayıt sistemi ile ECoG kayıtları alındı (PowerLab/8SP, ADInstruments Pty Ltd. Castle Hill, NSW, Avustralya) (Resim 3.4).



Resim 3. 4. Kayıt alınabilmesi için elektrotların belirli koordinatlara göre yerleşimi.

Nöbet öncesi Same-e uygulanan gruplara maddeler 2 saat önce enjekte edildi. Same-e uygulanan gruplara 5 dakikalık bazal aktivite kaydından sonra intrakortikal penisilin enjekte edildi ve ilk maddenin enjeksiyonundan sonra 120 dakika EcoG kaydı alındı. (Şekil 3.1)



Şekil 3.1. ECoG kayıtlarının eldesinde kullanılan yazılım (LabChart v.8 Pro, AD Instruments) ve kayıt anından (nöbet öncesi 200 mg same-e grubu) bir görüntü.

Nöbet esnasında Same-e uygulanan gruplara ise beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra intrakortikal penisilin uygulamasından 30 dk sonra Same-e intraperitoneal olarak verildi ve ilk maddenin enjeksiyonundan sonra 120 dakika daha ECoG kaydı alındı.

Elektrotlardan alınan sinyaller 0,1-50 Hz band-pass ile filtrelenerek bir yükseltici aracılığıyla kaydedildi (BioAmp, AD Instruments, Avustralya). Bunlar 1024 Hz örnekleme hızında sayısallaştırıldı. Epileptiform aktivite ilk başlama zamanı, epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve genliği değerlendirildi. Alınan kayıtların analizleri PowerLab Chart v.8 yazılım programı yardımıyla yapıldı. Bipolar diken ve diken-dalga kompleksleri şeklinde gerçekleşen epileptiform aktivite incelendi ve her bir hayvan için ECoG kaydının 5'er dakikalık zaman dilimlerindeki diken dalga sayısı ve genlik ortalamaları ölçülerek veri olarak kullanıldı.

3.4. İstatiksel analiz

Hayvanlardan alınmış olan kayıtlardan ilk epileptiform aktivite başlama latensi, epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve diken dalga genliği bilgisayar yazılımı (Lab Chart 8, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya) kullanılarak otomatik olarak hesaplandı. Epileptiform aktivite kayıtları beşer dakikalık periyotlarla ayrıldıktan

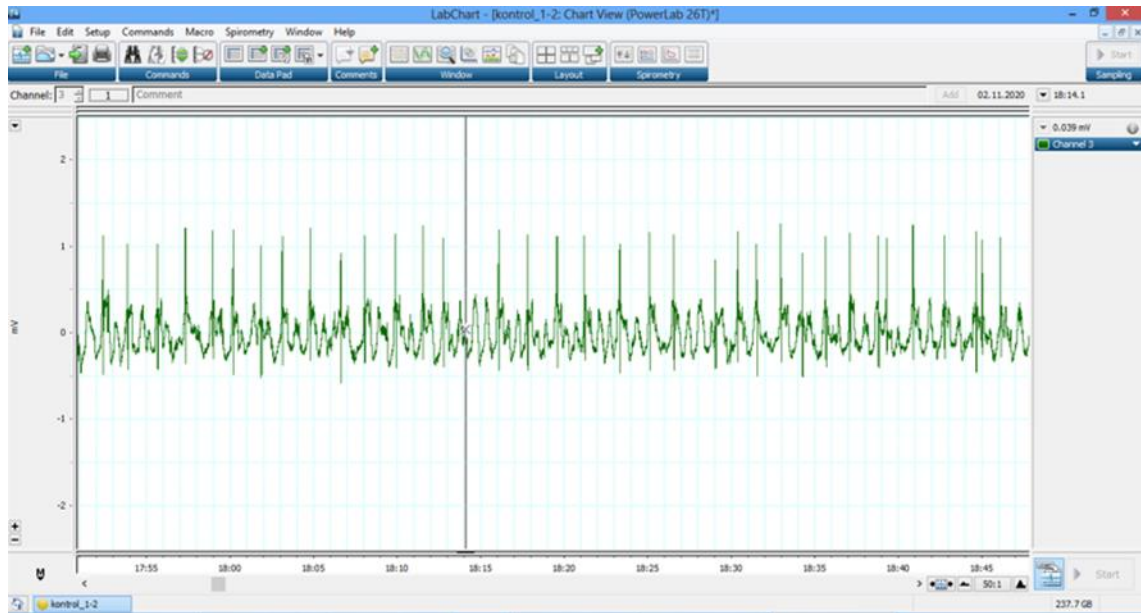
sonra analiz edildi. Latens ve her bir periyottaki diken-dalga sıklığı ve diken-dalga genliği ölçümleri bakımından gruplar arası farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile incelendi ve farklı gruplar post hoc Dunn testi ile belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre p değeri 0,05'in altında ($p<0.05$) olan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde PASW programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

4.1 Penisilin ile Uyarılan Ratlarda Epileptiform Aktivite Kaydının Alınması

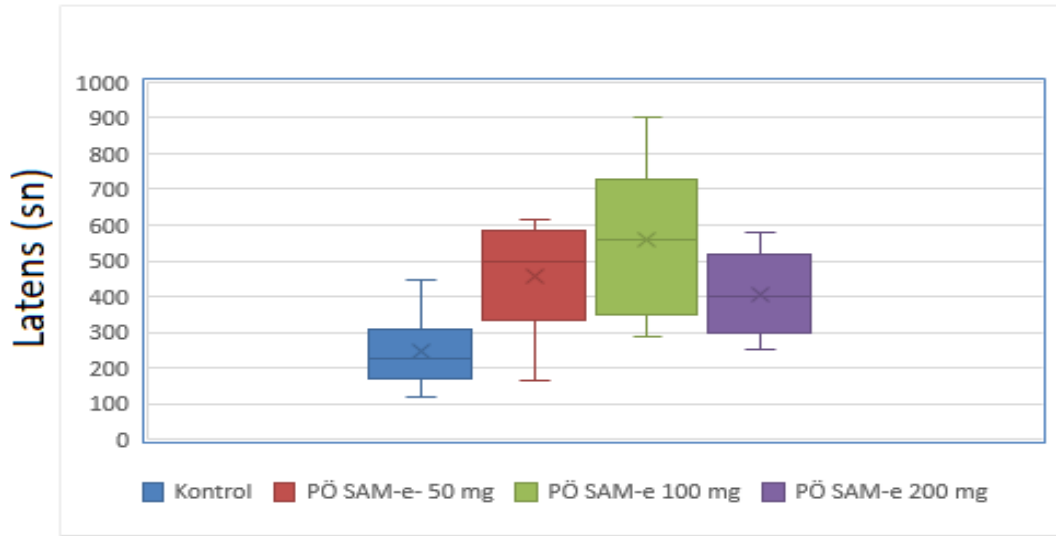
Kortekste penisilin uygulaması ile meydana gelen epileptik deşarjlar sonucu oluşan aktivite elektrokortikogram (ECoG) kayıtları ile gösterilebilmektedir. Penisilin grubunda, korteks'in 1.2 mm derinliğine Hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/ 2 µl penisilin'in i.c. olarak uygulanmasıyla epileptiform aktivite oluşturuldu. Epileptik deşarjlar penisilin enjeksiyonunu takiben diken dalga oluşumları ile ortaya çıktı.



Resim 4.1.Epileptik deşarjlar penisilin enjeksiyonunu takiben diken dalga oluşumları ile ortaya çıktı

4.2 Kontrol ve SAM-e gruplarının Epileptiform Aktivite Latensi

Minumum latens 242 sn ortalama ile kontrol grubundadır. PÖ SAM-e 100 mg grubunun latens ortalaması ise diğer grup ortalamalarından daha yüksek olup 558 sn'dir. PÖ SAM-e 50 mg grubunun latens ortalaması 481,1 , PÖ SAM-e 200 mg ortalaması 405,8 sn'dir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kontrol ve Same-e gruplarında ilk epileptiform aktivite başlama latensi üzerine etkisi yönünden istatistiksel anlamlılığı ($P<0.05$) gösterilmiştir.

Kontrol grubu, epileptik aktiviteden 2 saat önce; SAM-e 50 mg uygulanan grup, SAM-e 100 mg uygulanan grup ve SAM-e 200 mg uygulanan 4 grubun latensleri karşılaştırılmıştır. Grupların latensleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,019$). İkili karşılaştırmaların analizine göre fark kontrol ve PÖ SAM-e 100 gruplarından kaynaklanmaktadır (Tablo 4.1).

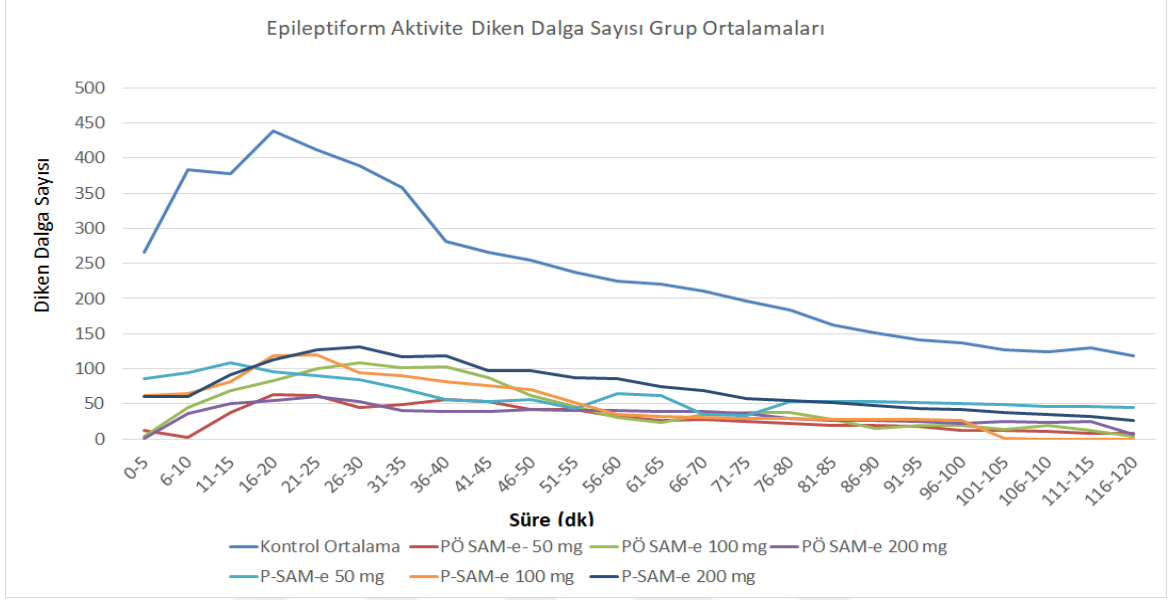
İkili karşılaştırma	P
Kontrol - PÖ SAM-e 50 mg	0,064
Kontrol- PÖ SAM-e 100 mg	0,025
Kontrol- PÖ SAM-e 200 mg	0,462
PÖ SAM-e 50 mg- PÖ SAM-e 100 mg	1,000
PÖ SAM-e 50 mg- PÖ SAM-e 200 mg	1,000
PÖ SAM-e 100 mg -PÖ SAM-e 200 mg	1,000

Tablo 4.1. Grup Latenslerinin İkili Karşılaştırılması

4.3 Kontrol ve SAM-e Gruplarının Epileptiform Aktivite Diken Dalga Sayıları

En yüksek diken dalga sayısı ortalamaları kontrol grubunda kaydedildi. 5'er dakikalık periyotlar arasında 4. periyotta (16-20 dk) 438 adet ile en yüksek dalga sıklığı görüldü.

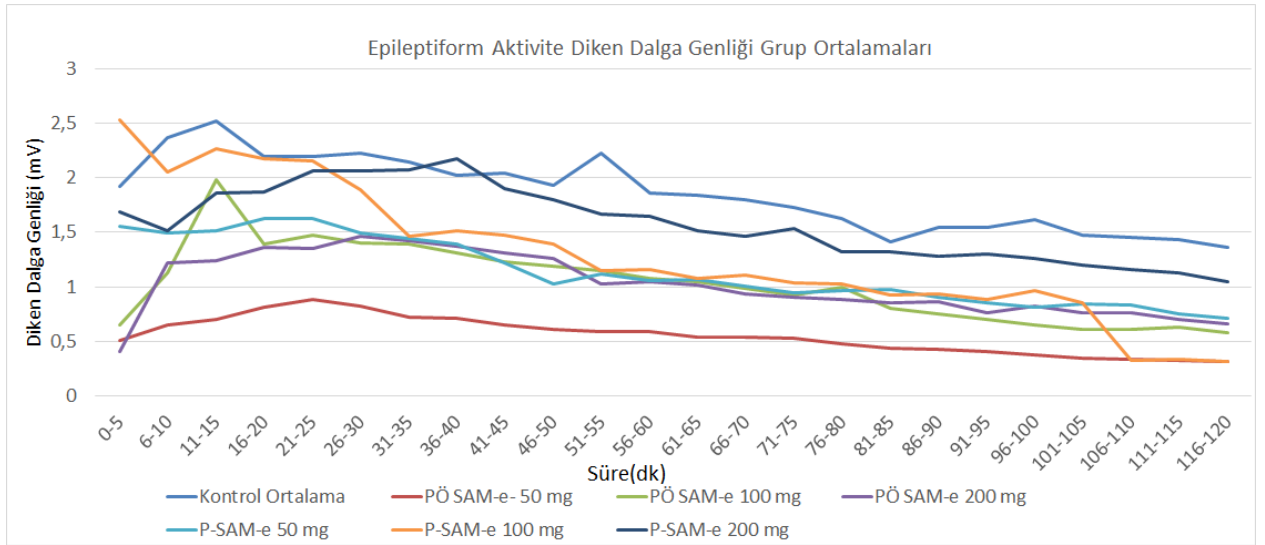
En düşük diken dalga sayısı ortalamaları ise PÖ SAM-e 50 mg grubunda kaydedildi. Grupta, 6-10 dk' da 2 adet ile en düşük dalga sıklığı izlendi. PÖ SAM-e 200 mg grubunda 0-5 dk da ratların diken dalga sayı ortalaması 0,33 olarak tüm gruplar arasında 0-5 dk'da en düşük frekansı gösterdi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Penisilin G (intrakortikal) enjeksiyon sonrasında ECoG kaydında gözlenen diken dalga sıklığı ortalama değerleri

4.4.Kontrol ve SAM-e Gruplarının Epileptiform Aktivite Diken Dalga Genlikleri

En yüksek diken dalga genliği ortalamaları iki periyot haricinde (0-5 dk ve 31-35 dk) kontrol grubunda kaydedildi. ECoG kayıtlarına göre maksimum genlik değeri 11-15 dk arasında 2.52 mV idi. En düşük diken dalga genliği ortalamaları ise PÖ SAM-e 50 mg grubunda kaydedildi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Penisilin G (intrakortikal) enjeksiyon sonrasında ECoG kaydında gözlenen diken dalga genliği ortalama değerleri

4.5. SAM-e'nin Epileptiform Aktivite Diken Dalga Sayısına Etkisi

Kontrol grubu, epileptik aktiviteden 2 saat önce SAM-e 50 mg uygulanan, SAM-e 100 mg uygulanan, SAM-e 200 mg uygulanan ve nöbet esnasında SAM-e 50 mg uygulanan, SAM-e 100 mg uygulanan, SAM-e 200 mg uygulanan 7 grup arasında tüm periyotlarda epileptiform aktivite diken dalga sayısı karşılaştırılmıştır. 0-5 dk da, 6-10 dk'da, 26-30 dk, 31-35dk, 36-40 dk da grupların epileptiform aktivite diken dalga sayısı ortalamaları arasında fark bulunmuştur ($p < 0.001$, $p = 0.002$, $p = 0.036$, $p = 0.016$, $p = 0.006$) (Tablo 4.2.).

Her bir periyottaki grupların ikili karşılaştırmalarında; 0-5 dk'da PÖ SAM-e 100 mg grubunun epileptiform aktivite diken dalga sayısı ortalaması (3) ve PÖ SAM-e 200 mg grubunun diken dalga sayısı ortalaması (0,3), kontrol grubu epileptiform aktivite diken dalga sayısı ortalamasından (265,3) anlamlı olarak daha düşüktür ($p = 0.042$, $p = 0.026$). PÖ SAM-e 200 mg grubunun diken dalga sayısı ortalaması (0,3), P-SAM-e 50 mg grubunun diken dalga sayısı ortalamasından (85,5) anlamlı olarak daha düşüktür ($p = 0.038$). 6-10 dk'da PÖ SAM-e 50 mg grubunun epileptiform aktivite diken dalga sayısı ortalaması (2,82), kontrol grubu epileptiform aktivite diken dalga sayısı ortalamasından (383,3) ve P-SAM-e 50 mg grubu diken dalga sayısı ortalamasından (94,3) anlamlı olarak daha düşüktür ($p = 0.001$, $p = 0.035$). 26-30 dk'da İkili karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($P > 0.005$). 31-35dk'da PÖ SAM-e 200 mg grubunun epileptiform aktivite diken dalga sayısı ortalaması (40,5), kontrol grubu epileptiform aktivite diken dalga sayısı ortalamasından (358,0) anlamlı olarak daha düşüktür ($p = 0.001$,

p=0,040). 36-40 dk'da PÖ SAM-e 50 mg grubunun epileptiform aktivite diken dalga sayısı ortalaması (55,8) PÖ SAM-e 200 mg grubunun diken dalga sayısı ortalaması (38,6), P-SAM-e 50 mg grubunun diken dalga sayısı ortalaması (55,8), kontrol grubu epileptiform aktivite diken dalga sayısı ortalamasından (281,5) anlamlı olarak daha düşüktür (p=0,006, p=0,019, p=0,034).

Kontrol grubu, epileptik aktiviteden 2 saat önce SAM-e 50 mg uygulanan, SAM-e 100 mg uygulanan, SAM-e 200 mg uygulanan ve nöbet esnasında SAM-e 50 mg uygulanan, SAM-e 100 mg uygulanan, SAM-e 200 mg uygulanan 7 grup arasında 3.-5. Periyotta ve 9-20. Periyotlarda (11-15 dk, 16-20 dk, 21-25 dk ve 41-45dk, 46-50dk, 51-55 dk ,56-60dk, 61-65dk, 66-70dk 71-75dk, 76-80dk, 81-85 dk, 86-90dk, 91-95dk, 96-100dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı arasında fark yoktur.(p=0,063, 0,163, p=0,068, p=0,194, p=0,286, p=0,091, p=0,102, p=0,065, p=0,139, p=0,139, p=0,279, p=0,171, p=0,113 ,p=0,118, p=0,086).

Dakika	Ortalama±SS							
	Kontrol	PÖ SAM-e 50 mg	PÖ SAM-e 100 mg	PÖ SAM-e 200 mg	P-SAM-e 50 mg	P-SAM-e 100 mg	P-SAM-e 200 mg	P
0-5	265,3±311,5	12,1±24,0	3,0±7,3	0,3±0,8	85,5±65,3	61,6±39,9	61,7±37,7	<0,001
6-10	383,3±324,5	2,8± 3,8	44,5±73,8	36,6±49,6	94,3±46,3	64,6±43,4	61,0±37,7	0,002
11-15	377,5±330,6	38,1±43,8	68,8±96,6	50,6±70,9	109,0±59,6	82,0±36,5	61,0±51,9	0,063
16-20	438,6±358,1	62,8±63,2	83,0±68,1	55,1±59,5	95,1±51,0	118,2±51,8	91,5±69,0	0,163
21-25	411,1±341,6	61,3±56,5	99,5±41,9	59,6±56,2	90,6±48,5	119,1±32,2	112,5±95,1	0,068
26-30	389,6±364,9	45,0±36,5	108,5±49,0	53,5±48,9	84,1±49,7	94,5±56,3	126,5±80,5	0,036
31-35	358,0±333,6	48,3±43,9	101,0±61,8	40,5±36,1	71,0±46,8	90,5±58,6	130,8±70,4	0,016
36-40	281,5±194,1	55,8±44,6	102,5±76,3	38,6±35,0	55,8±62,2	81,3±60,5	116,9±80,2	0,006
41-45	265,5±254,4	53,5±47,0	87,8±72,3	39,7±33,0	53,5±82,1	75,5±59,4	117,8±102,2	0,194
46-50	253,8±241,3	41,8±48,9	62,3±51,8	42,0±32,8	56,3±79,8	70,0±56,4	97,1±74,7	0,286
51-55	238,0±219,1	41,8±50,1	45,7±35,9	40,3±31,7	42,8±70,8	51,5±50,2	96,5±63,7	0,091
56-60	224,0±207,2	32,7±48,2	30,3±33,8	41,0±30,5	64,5±90,2	34,6±55,7	86,6±63,2	0,102
61-65	220,8±197,9	25,7±45,5	24,1±31,1	39,1±28,7	61,8±79,0	31,3±54,0	86,0±62,4	0,065
66-70	209,8±195,7	27,3±46,0	34,3±43,7	39,0±27,0	34,8±66,4	30,1±51,4	75,1±52,4	0,139
71-75	196,5±187,7	24,5±47,7	37,8±46,6	36,0±22,2	33,5±65,8	29,0±50,3	69,5±46,4	0,139
76-80	183,3±188,8	21,5±45,5	37,8±42,2	29,5±25,0	52,6±69,9	29,0±48,8	57,8±41,9	0,279
81-85	162,8±180,9	19,1±44,5	27,6±41,8	27,0±24,6	52,6±69,9	27,8±48,3	54,8±39,7	0,171
86-90	150,8±176,6	19,0±44,1	14,8±35,3	26,1±23,8	52,6±72,3	27,8±48,6	52,1±40,6	0,113
91-95	140,9±166,9	18,3±44,4	19,3±46,9	74,5±24,1	51,1±71,1	27,1±47,7	48,0±41,1	0,118
96-100	137,3±160,2	12,6±31,02	19,0±46,5	22,3±23,8	49,8±69,7	26,6±45,7	42,6±37,6	0,086
101-105	120,0±161,5	12,5±30,6	12,8±31,4	25,1±23,2	48,3±68,5	1,0±2,0	41,8±38,2	0,027
106-110	124,3±146,9	10,8±26,5	19,1±46,9	24,1±22,0	46,1±66,0	0,0±0,0	38,1±35,4	0,021
111-115	130,3±159,9	8,1±20,0	12,6±31,0	24,8±22,4	45,5±66,0	0,0±0,0	35,0±31,9	0,010
116-120	118,6±151,5	7,3±17,9	4,1±10,2	6,3±10,3	44,1±64,7	0,0±0,0	31,2±29,2	0,024

Tablo 4.2. SAM-e'nin Epileptiform Aktivite Diken Dalga Sayına Etkisi

4.6. SAM-e'nin Epileptiform Aktivite Diken Dalga Genliğine Etkisi

Kontrol grubu, epileptik aktiviteden 2 saat önce SAM-e 50 mg uygulanan, SAM-e 100 mg uygulanan, SAM-e 200 mg uygulanan ve nöbet esnasında SAM-e 50 mg uygulanan, SAM-e 100 mg uygulanan, SAM-e 200 mg uygulanan 7 grup arasında tüm periyotlarda epileptiform aktivite diken dalga genliği karşılaştırılmıştır.

İlk 0-5 dk da, 6-10 dk'da, 11-15 dk, 106-110 dk, 111-115 dk, 116-120 dk da grupların epileptiform aktivite diken dalga sayısı ortalamaları arasında fark bulunmuştur ($p < 0.001$, $p = 0,027$, $p = 0,036$, $p = 0,018$, $p = 0,022$, $p = 0,012$). (Tablo 4.3).

Her bir periyottaki grupların ikili karşılaştırmalarında;0-5 dk'da, PÖ SAM-e 200 mg grubunun epileptiform aktivite diken dalga genliği ortalaması (0,41); kontrol grubu epileptiform aktivite diken dalga genliği ortalamasından (2,15) ve P-SAM-e 100 mg grubu diken dalga sayısı ortalamasından (2,52) anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,015$, $p=0,009$). PÖ SAM-e 50 mg grubunun epileptiform aktivite diken dalga genliği ortalaması (0,51), P-SAM-e 100 mg grubunun ortalamasından (2,52) anlamlı olarak düşüktür ($p=0,031$). 6-10 dk'da PÖ SAM-e 50 mg grubunun epileptiform aktivite diken dalga genliği ortalaması (0,65) kontrol grubu epileptiform aktivite diken dalga genliği ortalamasından (2,38) daha düşüktür ($p=0,015$). 11-15dk'da, PÖ SAM-e 50 mg grubunun epileptiform aktivite diken dalga genliği ortalaması (0,69) kontrol grubu epileptiform aktivite diken dalga genliği ortalamasından (2,50) daha düşüktür ($p=0,017$). 106-110 dk'da, PÖ SAM-e 50 mg grubunun epileptiform aktivite diken dalga genliği ortalaması (0,33) kontrol grubu epileptiform aktivite diken dalga genliği ortalamasından (1,64) daha düşüktür ($p=0,021$). 111-115 dk'da, PÖ SAM-e 50 mg grubunun epileptiform aktivite diken dalga genliği ortalaması (0,33) kontrol grubu diken dalga genliği ortalamasından (1,59) daha düşüktür ($p=0,017$). 116-120 dk'da kontrol grubunun epileptiform aktivite diken dalga genliği ortalaması (1,54) PÖ SAM-e 50 mg grubu epileptiform aktivite diken dalga genliği ortalamasından (0,31) ve P-SAM-e 100 mg grubunun diken dalga genliği ortalamasından (0,31) daha yüksektir ($p=0,014$, $p=0,017$).

Kontrol grubu, epileptik aktiviteden 2 saat önce SAM-e 50 mg uygulanan, SAM-e 100 mg uygulanan, SAM-e 200 mg uygulanan ve nöbet esnasında SAM-e 50 mg uygulanan, SAM-e 100 mg uygulanan, SAM-e 200 mg uygulanan 7 grup arasında 4.- 21. Periyotlarda (16-20 dk, 21-25 dk,26-30 dk,31-35dk, 36-40dk, 41-45dk, 46-50dk, 51-55 dk ,56-60dk, 61-65dk, 66-70dk 71-75dk, 76-80dk, 81-85 dk, 86-90dk, 91-95dk, 96-100dk, 101,105dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı arasında fark yoktur ($p=0,064$, $p=0,143$, $p=0,115$, $p=0,167$, $p=0,154$, $p=0,142$, $p=0,141$, $p=0,123$, $p=0,184$, $p=0,135$, $p=0,130$, $p=0,134$, $p=0,108$, $p=0,135$, $p=0,121$, $p=0,091$, $p=0,065$, $p=0,053$).

Dakika	Ortalama±SS							
	Kontrol	PÖ SAM-e 50 mg	PÖ SAM-e 100 mg	PÖ SAM-e 200 mg	P-SAM-e 50 mg	P-SAM-e 100 mg	P-SAM-e 200 mg	P
0-5	2,15±0,88	0,51±0,24	0,64±0,39	0,41±0,10	1,55±0,48	2,52±1,23	1,68±0,83	<0,001
6-10	2,38±0,84	0,65±0,49	1,12±1,12	1,12±0,83	1,49±0,41	2,05±1,59	1,50±0,80	0,030
11-15	2,50±0,92	0,69±0,32	1,97±1,28	1,23±1,07	1,50±0,47	2,26±1,41	1,85±0,93	0,027
16-20	2,50±1,05	0,81±0,43	1,38±0,85	1,35±1,06	1,62±0,71	2,17±1,47	1,86±0,97	0,064
21-25	2,42±1,19	0,88±0,46	1,46±0,83	1,35±1,04	1,62±0,81	2,14±1,32	2,06±1,59	0,143
26-30	2,50±1,23	0,82±0,47	1,39±0,87	1,46±1,12	1,49±0,86	1,89±1,26	2,06±1,47	0,115
31-35	2,41±1,32	0,72±0,52	1,38±0,91	1,42±1,07	1,44±0,90	1,46±1,26	2,07±1,15	0,167
36-40	2,28±1,24	0,70±0,48	1,31±0,91	1,37±1,05	1,38±0,89	1,51±1,34	2,17±1,30	0,154
41-45	2,31±1,20	0,64±0,45	1,23±0,83	1,31±0,91	1,21±0,77	1,47±1,40	1,89±1,32	0,142
46-50	2,18±1,16	0,61±0,41	1,18±0,78	1,25±0,87	1,02±0,80	1,39±1,29	1,80±1,20	0,141
51-55	2,12±1,16	0,58±0,41	1,14±0,73	1,02±0,62	1,11±0,96	1,15±1,10	1,66±1,16	0,123
56-60	2,09±1,17	0,58±0,39	1,07±0,68	1,04±0,63	1,05±0,77	1,15±1,23	1,64±1,17	0,184
61-65	2,07±1,11	0,53±0,39	1,04±0,62	1,01±0,59	1,06±0,74	1,07±1,18	1,51±1,21	0,135
66-70	2,03±1,11	0,54±0,40	0,98±0,65	0,93±0,57	1,00±0,75	1,10±1,30	1,46±1,12	0,130
71-75	1,95±0,98	0,53±0,38	0,92±0,59	0,90±0,51	0,94±0,68	1,03±1,17	1,53±1,38	0,134
76-80	1,84±0,80	0,47±0,29	0,99±0,53	0,88±0,54	0,96±0,65	1,02±1,28	1,32±1,14	0,108
81-85	1,59±0,61	0,43±0,24	0,80±0,60	0,85±0,50	0,97±0,64	0,92±1,07	1,31±1,16	0,135
86-90	1,73±0,75	0,43±0,24	0,75±0,53	0,86±0,52	0,90±0,58	0,93±1,12	1,27±1,11	0,121
91-95	1,75±0,74	0,40±0,20	0,70±0,50	0,76±0,53	0,84±0,57	0,88±1,06	1,30±1,07	0,091
96-100	1,83±0,92	0,37±0,20	0,65±0,44	0,82±0,47	0,81±0,55	0,96±1,11	1,26±1,11	0,065
101-105	1,66±0,73	0,34±0,17	0,61±0,42	0,76±0,48	0,84±0,50	0,85±0,95	1,19±1,12	0,053
106-110	1,64±0,73	0,33±0,16	0,60±0,48	0,76±0,54	0,83±0,47	0,32±0,18	1,16±1,01	0,018
111-115	1,59±0,69	0,33±0,16	0,63±0,38	0,70±0,50	0,75±0,45	0,33±0,18	1,12±1,03	0,022
116-120	1,54±0,60	0,31±0,15	0,58±0,35	0,66±0,45	0,71±0,42	0,31±0,15	1,14±0,90	0,012

Tablo 4.3. SAM-e'nin Epileptiform Aktivite Diken Dalga Genliğine Etkisi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Epilepside metilasyon hipotezi, kusurlu bir transmetilasyonun nöronları epilepsiye daha yatkın hale getirmesini ifade eder. Metilasyonun temporal lob epilepsisinde duyarlılıkta azalma ve bilişsel faaliyetlerde eksiklik olduğu epileptik nöbetlerde ise artışa neden olduğu gösterilmiştir¹⁷². SAM-e' in transmetilasyon reaksiyonuna katılımı antiepileptik etkiye katkısı olabilir¹⁹. Ranish ve ark'nın pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturdukları nöbetle SAM-e takviyesinin antiepileptik etkisini ve hafıza bozukluğundaki rolünün değerlendirdiği çalışmada ratlara 50 mg/kg SAM-e ve 100 mg/kg SAM-e verilmiş, 100 mg/kg SAM-e verilen grupta nöbet gecikmesinde artış ve nöbet şiddeti skorunda düşüş gösterildiği bulunmuştur²⁷. Perry ve ark, S-adenosyl methionine (SAM) ile diyet takviyesinin ApoE4 farelerinde uzun süreli nöbetleri azalttığını göstermişlerdir. Transgenik farelerde yapılan çalışmalarda SAM-e seviyelerinin azalması ve metaboliti olan S-adezozil homosistein (SAH) seviyelerinin artması, nöbetlerin sıklaşmasına sebep olduğu gösterilmiştir^{186,187,188}. SAH seviyelerinin artması SAM-e bağlı reaksiyonları inhibe ederek SAM-e 'nin işlevini azaltmaktadır^{187,189,190}. Bu oranın SAM-e lehine yükselmesi nöbet sıklığını azaltmıştır¹⁹¹. Çalışmamızda SAM-e takviyesi ile SAM: SAH oranını düzelterek epileptik aktiviteyi azaltmayı amaçladık. Bu çalışmamızda SAME-e 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarını nöbet öncesi ve nöbet esnasında verdiğimizde, 100 mg/kg dozun nöbet öncesinde latensi uzattığını diğer SAME-e 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg ne diken dalga frekansını düşürdüğü gösterdik. SAM-e'nin olası antiepileptik mekanizmasının metilasyonu modüle ederek gerçekleştiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, penisilin ile epileptiform aktivite oluşturulan sıçanlardan alınan ECoG kayıtlarında gruplar; latens, epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve genlikleri bakımından karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmada SAM-e verilen gruplarda, kontrol grubuna göre latenste uzama olduğu gözlenmiştir. 100 mg/kg SAM-e verilen grupta kontrol grubuna göre latenste uzama istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Epileptiform aktivite latens ortalama değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Epileptik aktiviteden 2 saat önce; SAM-e 50 mg/kg

uygulanan grup (481,1 sn), SAM-e 100 mg/kg uygulanan grup(558 sn) ve SAM-e 200 mg/kg uygulanan (405,8 sn) grupların ilk epileptik aktivite başlama latenslerinin kontrol grubuna (242 sn) göre gecktiği gözlenmiştir. Bu gecikme doz oranlarına göre farklılıklar göstermiş olup epileptik aktivite başlama latensini en fazla geciktiren grubun SAM-e 100 mg/kg grubu olduğu belirtilmiştir.

Çalışma diken dalga sayısı ve genliği açısından değerlendirildiğinde ise kontrol grubuna göre PÖ SAME-e 50 mg/kg uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmıştır.

SAM metabolizması nöroprotektif adenosin üretimi ile sonuçlanır ve muhtemelen bu anti-nöbet etkilerine katkıda bulunur. Bununla birlikte SAM-e, DNA ve histonlar için metil donör görevi görebilen transmetrik yollara dahil olarak da hareket edebilir¹⁷⁴. Kapsamlı deneysel ve klinik kanıtlar, önemli mekanizmalardan biri olarak glia türevi adenosin sisteminin bozulmasının epilepsi gelişimine neden olduğu göstermiştir¹⁷⁵. Adenosinin antiiktojenik etkileri (antikovülsan etkiler), esas olarak adenosin A1 reseptörleri (A1R) yoluyla hareket eden adenosin reseptöre bağımlı yoldan geçer. Presinoptik A1R yoluyla hareket eden adenosin, serbest bırakan birden fazla nörotransmitteri düzenleyebilir ve en önemli inhibitör eylemler merkezi sinir sistemindeki glutamaterjik sisteme dayanabilir^{176,177}. Öte yandan, post-sinaptik A1R ile hareket eden adenosinin, post-sinaptik nöronlardaki sinaptik potansiyelleri hiperpolarize ettiği ve K kanallarının aktivasyonu yoluyla NMDA reseptör inhibisyonunu artırdığı kanıtlanmıştır¹⁷⁸. Reseptöre bağımlı etkinliğinin yanı sıra, adenosinin reseptörden bağımsız etkilerde DNA metilasyon homeostazının modülasyonunda çok önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir^{179,180,181}. Adenosin, S-adenozil metiyonine bağımlı transmetrilasyon reaksiyonlarının zorunlu bir son ürünü olarak kabul edilir^{181,182}. Yukarı yönlü adenosin kinaz ekspresyonu veya adenosin eksikliği, potansiyel olarak epileptogenezde rol alan hipermetilasyonlu DNA'ya yol açan transmetrik yollarda bir artışa neden olmaktadır. Adenosin eksikliği ve DNA hipermetrikasyonu epileptogenez, spontan nöbetler, epilepsi ilerlemesi ve kronik farmakoe dirençli epielpsi ile ilişkili bir kısır döngüye dönüşür¹⁸¹ Bu nedenle, epilepside adenosin seviyesini veya DNA metilasyonunu geri kazandırmak yeni ve umut verici terapötik hedef olabilir¹⁸². Çalışmalar, temporal lob epilepsisinin post-status epileptikus modelinde adenosinin odak büyütmesinin DNA metilasyonunu dikkat çekici bir şekilde aşağı yönlü düzenlediğini göstermiştir¹⁸³. Bu nedenle, adenosin ve DNA metilasyonu epilepsi tedavisi için ortaya

ıkan antiepileptojenik veya hastalık modifikasyon ajanları olarak vurgulanabilir^{184,182,185}. Çalışmamızda kullandığımız SAM-e hem DNA metilasyonuna katıldığı hem de son ürünlerinden biri adenosin olduğu için SAM-e takviyesinin antiepileptik etki gösteriyor olabilir.

DNA metilasyonunun beyinde gen ekspresyonunun yüksek doğruluk modülasyonunu uyguladığı ve epileptogenezin başlangıcının patojenik mekanizmalarında ve epilepsi gelişiminde önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle, DNA metilasyonunun müdahalesi, epileptogeneze aracılık eden mutiple aşağı akış hücresel ve moleküler olayları başlatan baskın yola doğrudan etki ettiği gerçeği göz önüne alınmak üzere epilepsi için makul bir profilaksi tedavisi olarak kabul edilir¹⁸². Temporal lob epilepsisi ve sıçanlar temporal lob epilepsisinin durum sonrası epileptikus modeli olan hastalarda küresel DNA hipermetilasyonu gösterilmiştir^{183,179,182}. Adenosin, DNA metiltransferaz aktivitesinin endojen bir düzenleyicisi olarak çok önemli bir rol oynar. Çalışmamızda same-e metilasyondaki rolü göz önüne alındığında DNA metilasyonunda azalma yoluyla antiepileptik etki gösteriyor olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics--past, present, and future. *Current opinion in genetics & development*. 2011;21(3):325-332. doi:10.1016/j.gde.2011.01.005
2. Scharfman HE (2007). The neurobiology of epilepsy. *Current neurology and neuroscience reports*. 2007; 7(4):348-354. doi:10.1007/s11910-007-0053-z
3. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. 23. Baskı. (Gökbel H, ed.). Nobel Tıp Kitabevleri; 2011.
4. Espinosa-Jovel C, Toledano R, Aledo-Serrano Á, García-Morales I, Gil-Nagel A. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure Eur J Epilepsy*. 2018;56:67-72. doi:10.1016/j.seizure.2018.02.002
5. Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 13. Baskı. (Çağlayan Yeğen B, ed.). Güneş Tıp Kitabevleri; 2017.
6. Erdal A, Genç F, Türk CÇ, Kutlu G, Biçer Gömceli Y. Efficacy of Vagal Nerve Stimulation in Adult Patients; Experience of a Young Epilepsy Outpatient Clinic. *J Turkish Epilepsi Soc*. 2019;26(1):7-11. doi:10.14744/epilepsi.2019.42104
7. Taşkıran E, Bebek N. Drug Resistance and Resistance Mechanisms in Epilepsy. *J Turkish Epilepsi Soc*. 2015;21(2):43-53. doi:10.5505/epilepsi.2015.50570
8. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
9. Erdoğan MA, Erbaş O. Pentilentetrazol ile Sıçanlarda Oluşturulan Deneysel Epilepsi Modelinde Oksolamin Sitratın Antikonvulsan Etkisi. *SdÜ Sağlık Bilim Derg*. 2020;11(1):92-99. doi:10.22312/sdusbed.663909
10. Ak Sonat F. Antiepileptic Drugs and the Importance of Topiramate which is A New Antiepileptic on Epilepsy Treatment. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2009;15(6):987-992. doi:10.9775/kvfd.2009.201
11. Kobayashi K, Endoh F, Ohmori I, Akiyama T. Action of antiepileptic drugs on neurons. *Brain Dev*. 2020;42(1):2-5. doi:10.1016/j.braindev.2019.07.006
12. Klein P, Dingledine R, Aronica E, Bernard C, Blümcke I, Boison D, Brodie MJ, Brooks-Kayal AR, Engel J Jr, Forcelli PA, Hirsch LJ, Kaminski RM, Klitgaard H, Kobow K, Lowenstein DH, Pearl PL, Pitkänen A, Puhakka N, Rogawski MA, Schmidt D, Sillanpää M, Sloviter RS, Steinhäuser C, Vezzani A, Walker MC, Löscher W. Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate? *Epilepsia*. 2018;59(1):37-66. doi: 10.1111/epi.13965

13. Michalak Z, Sano T, Engel T, Miller-Delaney SF, Lerner-Natoli M, Henshall DC. Spatio-temporally restricted blood-brain barrier disruption after intra-amygdala kainic acid-induced status epilepticus in mice. *Epilepsy Res.* 2013;103(2-3):167-79. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.10.006.
14. Kobow K, Blumcke I. The methylation hypothesis: do epigenetic chromatin modifications play a role in epileptogenesis? *Epilepsia.* 2011;52(4):15–19.
15. Dulac C. Brain function and chromatin plasticity. *Nature.* 2010;465:728–735.
16. Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature.* 2007;447:425–432.
17. Wu SC, Zhang Y. Active DNA demethylation: many roads lead to Rome. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11:607–620.
18. Guo JU, Ma DK, Mo H, Ball MP, Jang MH, Bonaguidi MA, Balazer JA, Eaves HL, Xie B, Ford E, Zhang K, Ming GL, Gao Y, Song H. Neuronal activity modifies the DNA methylation landscape in the adult brain. *Nat Neurosci.* 2011;14:1345-1351.
19. Bottiglieri T. S-adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside-molecular basis of a pleiotrophic molecule. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1151S-7S.
20. Mulder C, Schoonenboom NS, Jansen EE, Verhoeven NM, van Kamp GJ, Jakobs C, Scheltens P. The transmethylation cycle in the brain of Alzheimer patients. *Neurosci Lett.* 2005;386:69-7
21. Papakostas GI. Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(5):18–22.
22. Wahab A. Difficulties in treatment and management of epilepsy and challenges in new drug development. *Pharmaceuticals.* 2010;3(7):2090–110.
23. Chan A, Tchantchou F, Graves V, Rozen R, Shea TB. 2008. Dietary and genetic compromise in folate availability reduces acetylcholine and cognitive performance: critical role of S-adenosylmethionine. *J Nutr Health Aging.* 2008;12:252–261.
24. Curcio M, Catto E, Stramentinoli G, Algeri S. 1978. Effect of S-adenosyl-L-methionine on serotonin metabolism in rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol.* 1978;2:65–71
25. Nelson ED, Kavalali ET, Monteggia LM. Activity-dependent suppression of miniature neurotransmission through the regulation of DNA methylation. *J Neurosci.* 2008;28:395–406.
26. Otero-Losada ME, Rubio MC. Acute changes in 5-HT metabolism after S-adenosyl-L-methionine administration. *Gen Pharmacol.* 1989;20:403–440.
27. Dhediya RM, Joshi SS, Gajbhiye SV, Jalgaonkar SV, Biswas M. Evaluation of antiepileptic effect of S-adenosyl methionine and its role in memory impairment

- in pentylenetetrazole-induced kindling model in rats. *Epilepsy Behav.* 2016;61:153- 157. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.05.024.
28. Perry S, Levasseur J, Chan A, Shea TB. Dietary supplementation with S-adenosyl methionine was associated with protracted reduction of seizures in a line of transgenic mice. *Comp Med.* 2008;58(6):604–6.
 29. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav.* 2010;17(1):103- 108. doi:10.1016 /j. yebeh.
 30. Browne T, Holmes G. *Epilepsi El Kitabı*. 4.Baskı. Güneş Tıp Kitapevi; 2013.
 31. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, 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):470-472.
 32. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/epi.12550
 33. Beghi E, Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology.* 2018;216-223. doi:10.1159/000493484
 34. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol.* 2004;19(4):271-274. doi:10.1177/088307380401900406
 35. Şahin A, Bolayır E, Sumer H, Taş A, Mollaoğlu M, Dener S. Epidemiologic evaluation of epileptic and nonepileptic seizures in Sivas region of Middle Anatolia. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2004;11(2):97-102.
 36. Costello DJ, Delanty N. Oxidative injury in epilepsy: Potential for antioxidant therapy. *Expert Rev Neurother.* 2004;4(3):541-553. doi:10.1586/14737175.4.3.541.
 37. Aydın A, Ergor A, Ergor G, Dirik E. The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. *Seizure.* 2002;11(6):392-396. doi:10.1053/seiz.2002.0684
 38. Topbaş M, Özgün Ş, Sönmez MF, Aksoy A, Çan G, Yavuzylmaz A, Çan E. Epilepsy prevalence in the 0-17 age group in Trabzon, Turkey. *Iran J Pediatr.* 2012;22(3):344-350.
 39. Canpolat M, Kumandas S, Poyrazoglu HG, Gumus H, Elmali F, Per H. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in Kayseri City Center, an urban area in Central Anatolia, Turkey. *Seizure.* 2014;23(9):708-716. doi:10.1016/j.seizure.2014 .05.012
 40. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia.* 1993;34(3):453-458.

doi:10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x

41. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 1991;32(4):429-445. doi:10.1111/j.1528-1157.1991.tb04675.x
42. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH. *Epilepsia*. 2009; 50:2147-2153.
43. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2015;56:1071-1080.
44. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;86:1834–1842.
45. Lennox WG. The genetics of epilepsy. *Am J Psychiatry*. 1947;103:457-462.
46. Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc*. 1951;146:529-536
47. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol*. 2016;15:304–316. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1.
48. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, Löscher W. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016;131:211–234. doi: 10.1007/s00401-015-1481-5.
49. Marchi N, Granata T, Janigro D. Inflammatory pathways of seizure disorders. *Trends Neurosci*. 2014;37(2):55-65. doi:10.1016/j.tins.2013.11.002.
50. SINGHI P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(7):600-609. doi:10.1111/j.1469-8749.2011.03928.x
51. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709
52. Pascual JM, Campistol J, Gil-Nagel A. Epilepsy in inherited metabolic disorders. *Neurologist*. 2008;14(6):2-14. doi:10.1097/01.nrl.0000340787.30542.41
53. Papetti L, Parisi P, Leuzzi V, et al. Metabolic epilepsy: An update. *Brain Dev*. 2013;35(9):827-841. doi:10.1016/j.braindev.2012.11.010
54. Bora İH, Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi*. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2018.
55. Brodie MJ, Zuberi SM, Scheffer IE, Fisher RS. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? *Epileptic Disord*. 2018;20(2):77-87. doi:10.1684/epd.2018.0957

56. Engel J. ILAE Commission Report A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy : Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
57. Berg AT, Cross JH. Towards a modern classification of the epilepsies ? *Lancet Neurol*. 2010;9(5):459-461. doi:10.1016/S1474-4422(10)70024-7
58. Scheffer E, Berkovic S, Capovilla G. Classificazione delle epilessie della International League Against Epilepsy: position paper della Commissione ILAE per la Classificazione e la Terminologia. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709
59. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/epi.12550
60. Fisher RS, Helen Cross J, French JA. Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento-Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530. doi:10.1111/epi.13670
61. Brodie MJ, Zuberi SM, Scheffer IE, Fisher RS. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? *Epileptic Disord*. 2018;20(2):77-87. doi:10.1684/epd.2018.0957
62. Stafstrom CE. Severe epilepsy syndromes of early childhood: The link between genetics and pathophysiology with a focus on SCN1A mutations. *J Child Neurol*. 2009;24(8):15-23. doi:10.1177/0883073809338152
63. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: An overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(6):1-18. doi:10.1101/cshperspect.a022426
64. Abad R, Vilaplana F, Fernandez J. Genetic Causes of Epilepsy. *Neurologist*. 2007;13(6):47-51. doi:10.1097/NRL.0b013e31815bb07d
65. Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Epilepsi Oluşum Mekanizmaları Mechanisms of the Occurrence of Epilepsy. *Konuralp Tıp Derg*. 2011;3(3):42-45. www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr
66. Gu X, Zhou Y, Hu X, Gu Q, Wu X, Cao M, Ke K, Liu C. Reduced numbers of cortical GABA-immunoreactive neurons in the chronic D-galactose treatment model of brain aging. *Neurosci. Lett*. 2013;549:82–86.
67. Hendry SH, Schwark HD, Jones E.G, Yan, J. Numbers and proportions of GABA-immunoreactive neurons in different areas of monkey cerebral cortex. *J. Neurosci*. 1987; 7:1503–1519.

68. Megías M, Emri Z, Freund TF, Gulyás AI. Total number and distribution of inhibitory and excitatory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neuroscience*. 2001; 102:527–540.
69. Isaacson JS, Scanziani M. How inhibition shapes cortical activity. *Neuron* 2011;72: 231–243.
70. Cervetto C, Frattaroli D, Venturini A, Passalacqua M, Nobile M, Alloisio S, Tacchetti C, Maura G, Agnati LF, Marcoli M. Calcium-permeable AMPA receptors trigger vesicular glutamate release from Bergmann gliosomes. *Neuropharmacology*. 2015;99:396-407.
71. Pirttimäki TM, Sims RE, Saunders G, Antonio SA, Codadu NK, Parri HR. Astrocyte-Mediated Neuronal Synchronization Properties Revealed by False Gliotransmitter Release. *J. Neurosci*. 2017;37:9859-9870.
72. Ceprian M, Fulton D. Glial Cell AMPA Receptors in Nervous System Health, Injury and Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20:2450.
73. Bonansco C, Fuenzalida M. Plasticity of Hippocampal Excitatory-Inhibitory Balance: Missing the Synaptic Control in the Epileptic Brain. *Neural Plast*. 2016. 8607038.
74. Carlson H, Ronne-Engström E, Ungerstedt U, Hillered L. Seizure related elevations of extracellular amino acids in human focal epilepsy. *Neurosci. Lett*. 1992;140: 30-32.
75. During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet*. 1993;341:1607–1610.
76. Ronne-Engström, E.; Hillered, L.; Flink, R.; Spännare, B.; Ungerstedt, U.; Carlson, H. Intracerebral microdialysis of extracellular amino acids in the human epileptic focus. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1992, 12, 873–876.
77. Cendes, F.; Andermann, F.; Carpenter, S.; Zatorre, R.J.; Cashman, N.R. Temporal lobe epilepsy caused by domoic acid intoxication: Evidence for glutamate receptor-mediated excitotoxicity in humans. *Ann. Neurol*. 1995, 37, 123–126.
78. Dakshinamurti, K.; Sharma, S.K.; Sundaram, M. Domoic acid induced seizure activity in rats. *Neurosci. Lett*. 1991;127, 193–197.
79. Teitelbaum, J.S.; Zatorre, R.J.; Carpenter, S.; Gendron, D.; Evans, A.C.; Gjedde, A.; Cashman, N.R. Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels. *N. Engl. J. Med*. 1990; 322:1781-1787.
80. Kaminski RM, Banerjee M, Rogawski MA. Topiramate selectively protects against seizures induced by ATPA, a GluR5 kainate receptor agonist. *Neuropharmacology*. 2004;46:1097-1104.
81. Turski L, Huth A, Sheardown M, McDonald F, Neuhaus R, Schneider HH, Dirnagl U, Wiegand F, Jacobsen P, Ottow E. ZK200775: A phosphonate

- quinoxalinedione AMPA antagonist for neuroprotection in stroke and trauma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998; 95: 10960-10965.
82. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog. Neurobiol.* 2001;65:1-105.
 83. Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch.* 2010; 460: 525-542.
 84. Lodge, D. The history of the pharmacology and cloning of ionotropic glutamate receptors and the development of idiosyncratic nomenclature. *Neuropharmacology.* 2009;56:6–21.
 85. Reiner A, Levitz J. Glutamatergic Signaling in the Central Nervous System: Ionotropic and Metabotropic Receptors in Concert. *Neuron.* 2018;98:1080–1098.
 86. Sveinbjornsdottir S, Sander JW, Upton D, Thompson PJ, Patsalos PN, Hirt D, Emre M, Lowe D, Duncan JS. The excitatory amino acid antagonist D-CPP-ene (SDZ EAA-494) in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1993;16:165–174.
 87. Meldrum B, Porter R(Eds.). MK-801. New Anticonvulsant Drugs. London: John Libbey;1986: p. 191-201.
 88. Pulido Fontes L, Quesada Jimenez P, Mendioroz Iriarte M. Epigenetics and epilepsy. *Neurologia.* 2015; 30(2):111-8. doi: 10.1016/j.nrl.2014.03.012.
 89. Holliday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics.* 2006;1(2):76-80. doi: 10.4161/epi.1.2.2762
 90. Akbarian S, Beeri MS, Haroutunian V. Epigenetic determinants of healthy and diseased brain aging and cognition. *JAMA Neurol.* 2013; 70(6):711-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1459
 91. Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet.* 2012; 13(2):97-109. doi: 10.1038/nrg3142
 92. Rodríguez-Dorantes M, Tellez-Ascensio N, Cerbón MA, López M, Cervantes A. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Rev Invest Clin,* 2004;56: 56-7.
 93. Urdinguio RG, Sanchez-Mut JV, Esteller M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *Lancet Neurol.* 2009;8(11):1056-72. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70262-5
 94. Sato F, Tsuchiya S, Meltzer SJ, Shimizu K. MicroRNAs and epigenetics. *FEBS J.* 2011; 278(10):1598-609. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08089.x
 95. Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature.* 1983;301(5895):89-92. doi: 10.1038/301089a0.
 96. Gos M. Epigenetic mechanisms of gene expression regulation in neurological diseases. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2013;73(1):19-37.

97. Qureshi IA, Mehler MF. Epigenetic mechanisms underlying human epileptic disorders and the process of epileptogenesis. *Neurobiol Dis.* 2010;39(1):53-60. doi: 10.1016/j.nbd.2010.02.005.
98. Hwang JY, Aromolaran KA, Zukin RS. Epigenetic mechanisms in stroke and epilepsy. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(1):167-82. doi: 10.1038/npp.2012.134
99. Magenis RE, Brown MG, Lacy DA, Budden S, LaFranchi S. Is Angelman syndrome an alternate result of del(15)(q11q13)? *Am J Med Genet.* 1987;28(4):829-38. doi: 10.1002/ajmg.1320280407.
100. Kobow K, Jeske I, Hildebrandt M, Hauke J, Hahnen E, Buslei R, Buchfelder M, Weigel D, Stefan H, Kasper B, Pauli E, Blümcke I. Increased reelin promoter methylation is associated with granule cell dispersion in human temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009; 68(4):356-64. doi: 10.1097/NEN.0b013e31819ba737.
101. Haas CA, Dudeck O, Kirsch M, Huszka C, Kann G, Pollak S, Zentner J, Frotscher M. Role for reelin in the development of granule cell dispersion in temporal lobe epilepsy. *J Neurosci.* 2002;22(14):5797-802. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-14-05797.2002.
102. Zhu Q, Wang L, Zhang Y, Zhao FH, Luo J, Xiao Z, Chen GJ, Wang XF. Increased expression of DNA methyltransferase 1 and 3a in human temporal lobe epilepsy. *J Mol Neurosci.* 2012;46(2):420-6. doi: 10.1007/s12031-011-9602-7.
103. Huang Y, Doherty JJ, Dingledine R. Altered histone acetylation at glutamate receptor 2 and brain-derived neurotrophic factor genes is an early event triggered by status epilepticus. *J Neurosci.* 2002; 22(19):8422-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-19-08422.2002.
104. Liu DZ, Tian Y, Ander BP, Xu H, Stamova BS, Zhan X, Turner RJ, Jickling G, Sharp FR. Brain and blood microRNA expression profiling of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and kainate seizures. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(1):92-101. doi: 10.1038/jcbfm.2009.186.
105. Garcia Garcia ME, Garcia Morales I, Matías Guiu J. Modelos experimentales en epilepsia. *Neurología.* 2010;25(3):181-188. doi:10.1016/S0213-4853(10)70007-4
106. Kandratavicius L, Balista P, Lopes-Aguiar C, et al. Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1693-1705. doi:10.2147/NDT.S50371
107. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev.* 1989;14(3):245-278. doi:10.1016/0165-0173(89)90003-9
108. Marangoz C. Deneysel Epilepsi Modelleri. *Ondokuz Mayıs Univ Tıp Derg.* 1997;14(3):147-186.

109. Walker AJ. Convulsive factor in commercial penicilin. *Arch Surg.* 1945;50: 69-73.
110. Tan U, Marangoz CSF. Electrocorticographic effects of topically applied ouabain, epinephrine and bicuculline. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1977;226(1):21-29.
111. Usunoff G, Atsev ETD. On the mechanisms of picrotoxin epileptic seizure (macro-and micro-electrode investigations). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1969;27(4):444.
112. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev.* 1989;14(3):245-278. doi:10.1016/0165-0173(89)90003-9.
113. Brailowsky S, Menini C, Silva-barrat C. Epileptogenic gamma-aminobutyric acid-withdrawal syndrome after chronic, intracortical infusion in baboons. *Neurosci Lett.* 1987;74:75-80.
114. Walker AE, Johnson HC. Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch Surg.* 1945;50(2):69-73. doi:10.1001/archsurg.1945.01230030074003
115. Rubio C, Rubio-osornio M, Retana-márquez S, López M, Custodio V, Paz C. In Vivo Experimental Models of Epilepsy. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2010;10(4):298-309.
116. Kopeloff LM. Experimental epilepsy in the Mouse. *Proc soc Exp Biol Med.* 1960;104:500-504.
117. Chusid JG, Kopeloff LM. Epileptogenic effects of pure metals implanted in motor cortex of monkeys. *JAppl Physiol.* 1962;17:697-700.
118. Hanna, GR, Stalmaster RM. Cortical epileptic lesions produced by freezing. *Neurology.* 1973;23:918-925.
119. Remler MP, Marcussen WH. Systemic Focal Epileptogenesis. *Epilepsia.* 1986;27(1):35-42. doi:10.1111/j.1528-1157.1986.tb03498.x.
120. Faingold CL, Browning RA. Mechanisms of anticonvulsant drug action-II. Drugs primarily used for absence epilepsy. *Eur J Pediatr.* 1987;146(1):8-14. doi:10.1007/BF00647274
121. Carrea R, Lanari A. Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog. *Science.* 1962;137:432-344
122. Piredda S, Gale K. Role of excitatory amino acid transmission in the genesis of seizures elicited from the deep prepiriform cortex. *Brain Res.* 1986;377(2):205-210. doi:10.1016/0006-8993(86)90859-0
123. Joy RM. The effects of neurotoxicants on kindling and kindled seizures. *Toxicol Sci.* 1985;5(1):41-65. doi:10.1093/toxsci/5.1.41.
124. Fisher RS, Prince DA. Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin. I. Electroencephalographic features. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1977;42(5):608-624. doi:10.1016/0013-4694(77)90279-6

125. Farrell DA, Prince D. Centrencephalic spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the cat. *Neurology*. 1969;19:309-311
126. Snead OC. Gamma hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models. *Epilepsia*. 1988;29(0013-9580 SB-M):361-368.
127. Snead O, Bearden L. Anticonvulsants specific for petit mal antagonize epileptogenic effect of leucine enkephalin. *Science (80-)*. 2006;210(4473):1031-1033. doi:10.1126/science.6254150.
128. Coenen AML, Van Luijcklaer ELJM. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res*. 1987;1(5):297-301. doi:10.1016/0920-1211(87)90005-2
129. Buchhalter JR. Photosensitive Epilepsy. *Neurology*. 1997;48(3):795-795. doi:10.1212/WNL.48.3.795.
130. Seyfried TN, Glaser GH. A review of Mouse mutants as genetic models of epilepsy. *Epilepsia*. 1958;26:143-151
131. Luszczki JJ, Czuczwar M, Gawlik P, Pozniak GS, Czuczwar K, Czuczwar SJ. 7-Nitroindazole potentiates the anticonvulsant action of some second-generation antiepileptic drugs in the Mouse maximal electroshock-induced seizure model. *J Neural Transm*. 2006;113(9):1157-1168. doi:10.1007/s00702-005-0417-y.
132. Bo GP, Fonzari M, Scotto PA, Benassi E. Parenteral penicillin epilepsy: Tolerance to subsequent treatments. *Exp Neurol*. 1984;85(1):229-232. doi:10.1016/0014-4886(8)90177-8
133. Ziyhan T, Murshid KA. Korteksin Anatomik Yapısı ve Fonksiyonel Alanları. *Genel Tıp Derg*. 2000;10(2):87-91.
134. Howell E. Epilepsy stigma: Moving from a global problem to a global solution. *Seizure*. 2010;19(10):628-629. doi:10.1016/j.seizure.2010.10.016
135. Leake CD. *The Old Egyptian Medical Papyri*. University Of Kansas Press; 1952.
136. Flink R, Pedersen B, Guekht AB, Malmgren K, Michelucci R, Neville B, Pinto F, Stephani U, Ozkara C. Commission of European Affairs of the International League Against Epilepsy: Subcommission on European Guidelines. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommission on European Guidelines. *Acta Neurol Scand*. 2002;106(1):1-7. doi: 10.1034/j.1600-0404.2002.01361.x.
137. Lehman RM. A review of neurophysiological testing. *Neurosurg Focus*. 2004;16(4):1-16. doi:10.3171/foc.2004.16.4.14
138. Aminoff MJ. *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. 6. Edition. Elsevier Health Sciences; 2012.
139. Kopeloff LM, Chusid JG, Kopeloff N. Epilepsy in Macaca Mulatta After Cortical or Intracerebral Alumina. *Arch Neurol Psychiatry*. 1955;74(5):523-526.

doi:10.1001/archneurpsyc.1955.02330170057010

140. Brailowsky S, Kunimoto M, Menini C, Silva-Barrat C, Riche D, Naquet R. The GABA-withdrawal syndrome: a new model of focal epileptogenesis. *Brain Res.* 1988;442(1):175-179. doi:10.1016/0006-8993(88)91448-5
141. Haltaş K, Ergüzen A, Erdal E, Lüy M. Using of BCI As an Assistant System and EEG Signals in BCI Systems. *Uluslararası Muhendis Arastirma ve Gelistirme Derg.* 2018;10(3):72-79. doi:10.29137/umagd.487930
142. Timofeeva OA, Gordon CJ. Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to the acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Res.* 2001;893(1-2):165-177. doi:10.1016/S0006-8993(00)03309-6
143. Abo-Zahhad M, Ahmed SM, Abbas SN. A New EEG Acquisition Protocol for Biometric Identification Using Eye Blinking Signals. *Int J Intell Syst Appl.* 2015;7(6):48-54. doi:10.5815/ijisa.2015.06.05
144. Kanton GL. Aktif metil donörün doğası enzymatic olarak l-metiyonin ve adenosintrifosfattan oluşmuştur. 1, 2. *Amerikan Kimya Derneği Dergisi.* 1952; 74:2942
145. Kanton GL. s-adenosylmethionine'in biyolojik kullanımında s-adenosilhomosisteinin rolü. *Prog Clin Biol Res.* 1985; 198:47–65.
146. Curcio M, Catto E, Stramentinoli G, Algeri S. S-adenosyl-l-metiyoninin sıçan beyinde serotonin metabolizması üzerine etkisi. *Prog Nöropsikofarmakol.* 1978; 2:65–71.
147. Otero-Losada ME, Rubio MC. S-adenosyl-l-metiyonin uygulama sonrası 5-HT metabolizmasında akut değişiklikler. *Gen Pharmacol.* 1989; 20:403–6.
148. Mato JM, Alvarez L, Ortiz P, vd. S-Adenosylmethionine sentezi: moleküler mekanizmalar ve klinik etkileri. *Farmakokol Ther.* 1997; 73(3):265–280. doi: 10.1016/S0163-7258(96)00197-0.
149. Bottiglieri T, Laundry M, Martin R, Carney MWP, Nissenbaum H, Toone BK, ve diğerleri S-adenosylmethionine monoamin metabolizmasını etkiler. *Lancet.* 1984; 324:224.
150. Mato JM, Corrales FJ, Lu SC. S-adenosylmethionine: karaciğer fonksiyonunu düzenleyen bir kontrol anahtarı. *FASEB J.* 2002; 16(1):15–26. doi: 10.1096/fj.01-0401rev.
151. Kanton GL. Biyolojik metilasyon: seçilen yönler. *Annu Rev Biyokimya.* 1975;44:435–451. doi: 10.1146/annurev.bi.44.070175.002251.
152. Giulidori P, Galli-kienle M, Catto E, ve diğerleri Transmetilasyon, transkükürtasyon ve S-adenosyl-l-metiyonin in vivo aminopropilasyon reaksiyonları. *J Biol Kimya.* 1984; 259(7):4205–4211.

153. Lu SC. S-Adenosylmethionine. *Int J Biyokimya Hücre Biyol.* 2000; 32(4):391–395. doi: 10.1016/S1357-2725(99)00139-9.
154. Mentch SJ, Locasale JW. Tek karbon metabolizması ve epigenetik: özgülüğü anlamak. *Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1363:91–98. doi: 10.1111/nyas.12956.
155. Andria G.F., B.; Sebastio, G., *Disorders of Sulfer Amino Acid Metabolism*, in *Inborn Metabolic Diseases*, Saudubray J.M.v.d.B., G.; Walter, J.H., Editor 2012, Springer: Germany.
156. Giulidori P, Galli-kienle M, Catto E, ve diğerleri Transmetilasyon, transkükürtasyon ve S-adenosyl-l-metiyonin in vivo aminopropilasyon reaksiyonları. *J Biol Kimya.* 1984; 259(7):4205–4211.
157. Mulder C, Schoonenboom NS, Jansen EE, Verhoeven NM, van Kamp GJ, Jakobs C, Scheltens P. The transmethylation cycle in the brain of Alzheimer patients. *Neurosci Lett.* 2005; 386:69–71
158. Papakostas GI. Evidence for S-adenosyl-l-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70(5):18-22.
159. Popp J, Lewczuk P, Linnebank M, Cvetanovska G, Smulders Y, Kolsch H, Frommann I, Kornhuber J, Maier W, Jessen F. Homocysteine metabolism and cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009;18:819-828.
160. Zhu Q, Wang L, Zhang Y, Zhao FH, Luo J, Xiao Z, Chen GJ, Wang XF. Increased Expression of DNA methyltransferase 1 and 3a in Human Temporal Lobe Epilepsy. *J Mol Neurosci.* 2011;46:420–426.
161. Miller-Delaney SF, Das S, Sano T, Jimenez-Mateos EM, Bryan K, Buckley PG, Stallings RL, Henshall DC. Differential DNA methylation patterns define status epilepticus and epileptic tolerance. *J Neurosci* 2012;32:1577–1588.
162. Gouder N, Scheurer L, Fritschy JM, Boison D. (2004) Overexpression of adenosine kinase in epileptic hippocampus contributes to epileptogenesis. *J Neurosci* 24:692–701
163. Boison D. (2008) The adenosine kinase hypothesis of epileptogenesis. *Prog Neurobiol* 84:249–262.
164. Goyette P, Frosst P, Rosenblatt DS, Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1995; 56:1052–1059.
165. Ono H, Sakamoto A, Mizoguchi N, Sakura N. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C > T mutation and epilepsy. *J Inherit Metab Dis.* 2000; 23:525-526.

166. Chen Z, Karaplis AC, Ackerman SL, Pogribny IP, Melnyk S, Lussier-Cacan S, Chen MF, Pai A, John SW, Smith RS, Bottiglieri T, Bagley P, Selhub J, Rudnicki MA, James SJ, Rozen R. Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit hyperhomocysteinemia and decreased methylation capacity, with neuropathology and aortic lipid deposition. *Hum Mol Genet.* 2001;10:433–443.
167. Baldelli E, Leo G, Andreoli N, Fuxe K, Biagini G, Agnati LF. Homocysteine potentiates seizures and cell loss induced by pilocarpine treatment. *Neuromolecular Med.* 2010;12:248–259.
168. Loscher W, Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research. *Pharmacol Rev.* 2010;62:668–700.
169. Aronica E, Zurolo E, Iyer A, de Groot M, Anink J, Carbonell C, van Vliet EA, Baayen JC, Boison D, Gorter JA. Upregulation of adenosine kinase in astrocytes in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52:1645–1655.
170. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D’Emilia DM, Rayudu PV, Arnette DR, Stamler JS. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94:5923–5928.
171. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 2003;26:137–146.
172. Kobow K, Blumcke I. The emerging role of DNA methylation in epileptogenesis. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 9):11–20.
173. Masino SA, Kawamura M, Wasser CD, Wasser CA, Pomeroy LT, Ruskin DN. Adenosine, ketogenic diet and epilepsy: the emerging therapeutic relationship between metabolism and brain activity. *Curr Neuroparmacol* 2009;7(3):257–68.
174. Parrish RR, Buckingham SC, Mascia KL, Johnson JJ, Matyjasik MM, Lockhart RM. Methionine increases BDNF DNA methylation and improves memory in epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2(4):401–16.
175. Luan G, Gao Q, Zhai F, Zhou J, Liu C, Chen Y. Adenosine kinase expression in cortical dysplasia with balloon cells: analysis of developmental lineage of cell types. *J Neuropathol Exp Neurol.* (2015) 74:132–47. doi:10.1097/NEN.0000000000000156
176. Masino SA, Li T, Theofilas P, Sandau US, Ruskin DN, Fredholm BB, et al. A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A(1) receptors. *J Clin Invest.* 2011;121:2679–83. doi:10.1172/JCI57813
177. Reppert SM, Weaver DR, Stehle JH, Rivkees SA. Molecular cloning and characterization of a rat A1-adenosine receptor that is widely expressed in brain

- and spinal cord. *Mol Endocrinol*.1991;5:1037-48.
doi:10.1210/mend-5-8-1037
178. Wardas J. Neuroprotective role of adenosine in the CNS. *Pol J Pharmacol*. 2002; 54:313–26.
 179. Williams-Karnesky RL, Sandau US, Lusardi TA, Lytle NK, Farrell JM, Pritchard EM. Epigenetic changes induced by adenosine augmentation therapy prevent epileptogenesis. *J Clin Invest*. (2013) 123:3552–63.
doi:10.1172/JCI65636
 180. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Varani K. Adenosine as a multi-signalling guardian angel in human diseases: when, where and how does it exert its protective effects? *Trends Pharmacol Sci*.2016;37:419–34.
doi:10.1016/j.tips.2016.02.006
 181. Boison D. Adenosinergic signaling in epilepsy. *Neuropharmacology*.2016; 104:131-9. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.08.046
 182. Younus I, Reddy DS. Epigenetic interventions for epileptogenesis: A new frontier for curing epilepsy. *Pharmacol Ther*. (2017) 177:108–22.
doi:10.1016/j.pharmthera.2017.03.002
 183. Lusardi TA, Akula KK, Coffman SQ, Ruskin DN, Masino SA, Boison D. Ketogenic diet prevents epileptogenesis and disease progression in adult mice and rats. *Neuropharmacology*.2015;99:500–9.
doi:10.1016/j.neuropharm.2015.08.007
 184. Boison D, Steinhauser C. Epilepsy and astrocyte energy metabolism. *GLIA*. 2018;66:1235-43. doi:10.1002/glia.23247
 185. Bao Y, Chen X, Wang L, Zhou J, Fu X, Wang X. RASgrf1, a Potential Methylation Mediator of Anti-epileptogenesis? *Neurochem Res*.2018;43:2000–7.
doi:10.1007/s11064-018-2621-9
 186. Farrar C, Clarke S. Altered levels of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine in the brains of L-isoaspartyl (D-aspartyl) O-methyltransferase-deficient mice. *J Biol Chem* 2002; 277:27856-27863
 187. Hoffman DR, Marion DW, Cornatzer WE, Duerre JA. S-Adenosylmethionine and S-adenosylhomocystein metabolism in isolated rat liver. Effects of L-methionine, L-homocystein, and adenosine. *J Biol Chem* 1980;255:10822-10827.
 188. Jegstrup I, Thon R, Hansen AK, Hoitinga MR. 2003. Characterization of transgenic mice: a comparison of protocols for welfare evaluation and phenotype characterization of mice with a suggestion on a future certificate of instruction. *Lab Anim*. 2003;37:1-9.
 189. Schatz RA, Wilens TE, Sellinger OZ. Decreased transmethylation of biogenic amines after in vivo elevation of brain S-adenosyl-l-homocysteine. *J Neurochem*.1981;36:1739-1748.

190. Loehrer FM, Schwab R, Angst CP, Haefeli WE, Fowler B. Influence of oral S-adenosylmethionine on plasma 5-methyltetrahydrofolate, S-adenosylhomocysteine, homocysteine, and methionine in healthy humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;282:845-850.
191. Farrar CE, Clarke S. Diet-dependent survival of protein repair-deficient mice. *J Nutr Biochem.* 2005;16:554-561.



ÖZGEÇMİŞ

Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü'nden 2009 yılında mezun oldu. 2009 yılında Therapy Art Center Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi'nde başladığı fizyoterapistlik görevi çeşitli merkezlerde devam etti. 2011-2013 yıllarında WCPT-World Confederation for Physical Therapy ve İFOMT- İnternational Fedaration of Orthopaedic Manipulative Physical Therapists ders programı ve ders saat kriterlerine uygun Ortopedik manuel Terapi (OMT) diploma programı tamamlandı. 2017-2019 yıllarında Nature Foundation'dan Klinik PNI (psiko-nöro-immunoloji) diploma programı tamamlandı. 2017 yılında başladığı İFAO-İnstiue Für Angewandte Osteopathie' ye bağlı TİFAO- Turkish İnstitute for Applied Osteopath okulunda 5 senelik osteopati diploma programına devam etmektedir.