



**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ WAG/Rij SIÇANLARDA
VİTAMİN D₃' ÜN DİKEN DALGA DEŞARJLARINA
ETKİSİ**

FERAY KODAZ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

SIVAS-2019

T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ WAG/Rij
SIÇANLARDA VİTAMİN D₃'ÜN DİKEN DALGA
DEŞARJLARINA ETKİSİ

FERAY KODAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ GÖKHAN ARSLAN

SİVAS-2019

“Genetik Absanas Epilepsili Wag/Rıj Sıçanlarda Vitamin D₃ (1,25-(OH)₂D₃)’ÜN Diken Dalga Deşarjlarına Etkisi Ve Etki Mekanizmalarının Araştırılması ” adlı Yüksek Lisans Tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Ana Bilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan



Prof.Dr.

Ayhan BOZKURT

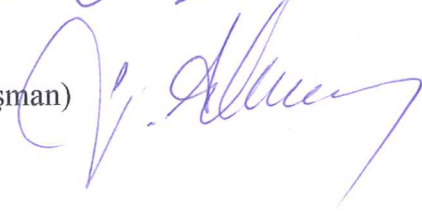
Üye



Doç.Dr.

Ercan ÖZDEMİR

Üye (Danışman)



Dr.Öğr.Üyesi

Gökhan ARSLAN

ONAY

Bu tez çalışması, Tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince bana her konuda rehberlik eden, öğrencisi olmaktan büyük onur duyduğum kıymetli hocam Dr. Öğr.Üyesi Gökhan ARSLAN 'a

Tez çalışmam sırasında tüm olanakları sunan sayın Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR'e

Deney çalışması sırasında emeğini ve ilgisini esirgemeyen Araştırma Görevlisi Ahmet Şevki TAŞKIRAN ve Araştırma Görevlisi Handan GÜNEŞ'e

Sadece eğitim hayatımda değil, hayatımın tüm aşamasında yanımda olup, sevgi ve desteklerini bir an olsun sakınmayan aileme sonsuz teşekkür ederim.



ÖZET

GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ WAG/Rij SIÇANLARDA VİTAMİN D₃ 'ÜN DİKEN DALGA DEŞARJLARINA ETKİSİ

Feray KODAZ

Yüksek Lisans Tezi

Fizyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Gökhan ARSLAN

2019, 50 sayfa

Absans epilepsi, genellikle çocukluk çağında görülen konvülsiyonsuz bir epilepsi çeşididir. Bu çalışmada, spontan absans nöbeti geçiren WAG/Rij sıçanlarda D3 vitamininin diken dalga deşarjı parametrelerine etkisini bulmayı amaçladık.

Rastgele 7 gruba ayrılan WAG/Rij sıçanlara elektrokortikogram (ECoG) kaydı için elektrot yerleştirildi. Cerrahiden 1 hafta sonra sıçanlardan 3 saat bazal kayıt alındı ve sonrasında D3 vitamini 1.25, 2.5, 5, 10, 25 ve 50 mg/kg dozlarında intraperitoneal (i.p.) olarak enjekte edilerek 3 saatlik kayıt daha elde edildi. İlaç sonrası dönem ilaç öncesi dönemle karşılaştırılarak her parametre için ortalama % kontrol değeri bulundu ve % kontrol değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca, D3 vitamininin uygulandıktan kaç dakika sonra etki ettiğini bulmak için zaman analizi yapıldı.

D3 vitamini 2.5 ve 5 mg/kg dozlarında toplam Diken Dalga Deşarj sayısını, toplam spike sayısını ve toplam spike süresini kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı. Ortalama DDD süresinin ise sadece 2.5 mg/kg dozunda azaldığı saptandı. 1.25, 10, 25 ve 50 mg/kg dozlarında ise DDD parametreleri açısından herhangi bir fark görülmedi. Etki zamanı analiz edildiğinde, 2.5 mg/kg D3 vitamini 100. dakikadan itibaren toplam DDD sayısını anlamlı olarak azaltırken, 5 mg/kg uygulanan D3, toplam DDD sayısını 140. dakikadan anlamlı olarak azalttı.

Araştırma sonuçlarımız, D3 vitamininin doz selektif olarak konvulsif olmayan absans nöbetlerini de azalttığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Absans, WAG/Rij, Elektrokortikogram, Vitamin D₃, Diken Dalga Deşarjı, DDD

SUMMARY

THE EFFECT OF VITAMIN D3 ON SPIKE WAVE DISCHARGES IN GENETIC ABSENCE EPILEPTIC WAG/RIJ RATS

Feray KODAZ
Master of Sciences Thesis
Department of Physiology
Supervisor: Asst. Prof. Gökhan ARSLAN
2019, 50 pages

Absence epilepsy is a type of epilepsy without convulsions, usually seen in childhood. In this study, we aimed to determine the effects of vitamin D3 on the parameters of spike wave discharges in WAG/Rij rats with spontaneous absence seizures.

WAG/Rij rats were randomly divided into 7 groups and electrodes were placed for electrocorticogram (ECoG) recordings. One week after the surgery, 3 hours of basal recording was obtained from the rats, and then 3 hours of recording was obtained after the intraperitoneal (i.p.) injection of vitamin D3, at the doses of 1.25, 2.5, 5, 10, 25 and 50 mg/kg. Average % control value for each was parameters calculated by comparing the post-drug period to the pre-drug period. Furthermore, time analysis was performed to find out the effective minute of vitamin D3 administration.

Vitamin D3 significantly decreased the total number of SWDs, total number of spikes and total spike duration at the doses of 2.5 and 5 mg/kg compared to the control group. The mean duration of SWDs was decreased only at the dose of 2.5 mg/kg. No difference was observed in the SWDs parameters at the doses of 1.25, 10, 25 and 50 mg/kg. When the effective time was analyzed, 2.5 mg/kg vitamin D3 significantly decreased the total number of SWDs in the 100 minute, whereas 5 mg/kg D3 significantly decreased the total number of SWDs in the 140 minute.

The results of this study showed that vitamin D3 dose-selectively decreases non-convulsive absence seizures, too.

Keywords: Epilepsy, Absence, WAG /Rij, Electrocorticogram, Vitamin D3, Spike Wave Discharges, SWDs

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|---|-----|
| İÇ KAPAK | i |
| ONAY | ii |
| YÖNERGE | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER DİZİNİ | vii |
| TABLolar DİZİNİ | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | x |
| KISALTMALAR DİZİNİ | xi |
| | |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Epilepsi | 3 |
| 2.1.1. Epilepsinin Tanımı..... | 3 |
| 2.1.2. Epilepsinin Sınıflandırılması..... | 4 |
| 2.1.3. Epilepsinin etiyolojisi..... | 4 |
| 2.1.4. Absans epilepsisi..... | 5 |
| 2.1.4.1. Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi..... | 6 |
| 2.1.4.2. Jüvenil Absans Epilepsi..... | 6 |
| 2.1.4.3. Jüvenil Miyoklonik Epilepsi..... | 7 |
| 2.1.4.4. Miyoklonik Absans Epilepsisi..... | 7 |
| 2.1.5. Absans epilepsi hayvan modelleri..... | 7 |
| 2.1.5.1. WAG/Rij Sıçanlar..... | 8 |
| 2.1.6. EEG ve ECoG..... | 9 |
| 2.1.6.1. Gama Dalgaları..... | 10 |
| 2.1.6.2. Alfa Dalgaları..... | 10 |
| 2.1.6.3. Beta Dalgaları..... | 10 |
| 2.1.6.4. Teta Dalgaları..... | 10 |
| 2.1.6.5. Delta Dalgaları..... | 11 |

| | |
|--|----|
| 2.2. D Vitamini | 11 |
| 2.2.1. D3 vitamini sentezi..... | 13 |
| 2.2.2. Vitamin D reseptörleri..... | 15 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER | 17 |
| 3.1. Deney Hayvanları..... | 17 |
| 3.2. Cerrahi İşlem..... | 17 |
| 3.3. İlaçlar ve Veriliş Yolları..... | 18 |
| 3.4. Elektrokortikogram Kayıtlarının Değerlendirilmesi..... | 19 |
| 3.6. İstatistiksel Değerlendirme..... | 21 |
| 4. BULGULAR | 22 |
| 4.1. D3 Vitamininin Toplam DDD Sayısına Etkisi..... | 22 |
| 4.2. D3 Vitamininin Toplam Spike Sayısına Etkisi..... | 24 |
| 4.3. D3 Vitamininin Toplam Spike Süresine Etkisi..... | 25 |
| 4.4. D3 Vitamininin Ortalama DDD Süresine Etkisi..... | 27 |
| 4.5. D3 Vitamininin Etki Zamanı..... | 29 |
| 5. TARTIŞMA | 32 |
| 6. SONUÇ | 36 |
| 7. KAYNAKLAR | 37 |
| İZİNLER | 49 |
| EK 1. Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı | |
| ÖZGEÇMİŞ | 50 |

TABLULAR DİZİNİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| Tablo 1: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği'nin nöbet sınıflaması..... | 4 |
| Tablo 2: Beyinden kaydedilen EEG dalgaları ve frekansları..... | 10 |
| Tablo 3: D2 ve D3 vitaminlerinin özellikleri..... | 12 |
| Tablo 4: Deney Grupları..... | 17 |
| Tablo 5: Tüm grupların gerçek DDD parametrelerinin ortalama değerleri..... | 30 |



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

| | |
|---|----|
| Şekil 1: Epilepside etiyolojik faktörler..... | 5 |
| Şekil 2: Absans nöbeti geçiren bir WAG/Rij sıçan ve ECoG kaydı..... | 9 |
| Şekil 3: D2 ve D3 vitaminlerinin moleküler yapısı..... | 13 |
| Şekil 4: D vitamini metabolizması..... | 14 |
| Şekil 5: Vitamin D reseptörlerinin vücutta bulunduğu dokular..... | 15 |
| Şekil 6: a) ECoG kaydı için belirlenen koordinatlara vida takılması işlemi..... | 18 |
| b) ECoG kaydı eldesinden bir görüntü | 18 |
| Şekil 7: a) Bir hayvanın ECoG kayıt görüntüsü..... | 20 |
| b) Labchart 7 programı ile spike sayısının analizi..... | 20 |
| c) Labchart 7 programı ile spike süresinin hesaplanması..... | 20 |
| Şekil 8: Vitamin D3'ün toplam DDD sayısına etkisi..... | 23 |
| Şekil 9: Vitamin D3'ün toplam spike sayısına etkisi..... | 25 |
| Şekil 10: Vitamin D3'ün toplam spike süresine etkisi..... | 27 |
| Şekil 11: Vitamin D3'ün ortalama DDD süresine etkisi..... | 29 |
| Şekil 12: D3 vitamini etkin dozlarının zaman grafiği..... | 30 |
| Şekil 13: Kontrol grubunun ve etkili D3 vitamini gruplarının 140. dakikasından elde edilen ECoG kayıtları..... | 31 |

KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-------------------------------|--|
| ILAE | Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği |
| EEG | Elektroenselelografi |
| DDD | Diken Dalga Deşarj |
| SVZ | Subventriküler Zon |
| DG | Hipokampus Dentat Girus |
| SGZ | Subgranüler Zonunda |
| PTH | Parathormon |
| WAG/Rij | Wistar Albino Glaxo-Rijswijk |
| GAERS | Genetic Absence Epilepsy Rats From Strasbourg |
| WHO | Dünya Sağlık Örgütü |
| IGE | İdiyopatik Jeneralize Epilepsi |
| TC | Talamokortikal |
| GABA | Gamaamino butirik asit |
| GABA_AR | GABA _A Reseptörü |
| ÇAE | Çocukluk Çağı Absans Epilepsi |
| SWD | Spike-wave discharges (diken-dalga deşarjları) |
| VDR | Vitamin D reseptörü |
| °C | Santigrat Derece |
| Nm | Nanometre |
| UV | Ultraviyole |
| UVB | Ultraviole B ışını |
| c/sn | Siklus/Saniye |
| VDBP | Vitamin D Bağlayıcı Protein |
| 25(OH)D | 25 Hidroksi D vitamini |
| 25(OH)D3 | 25-hidroksikolekalsiferol |
| 1,25(OH₂)D3 | 1,25-dihidroksikolekalsiferol |
| 7DHC | 7 Dehidrokolesterol |
| 1,25(OH)2D | 1,25 dihidroksi vitamin D |
| IU | Uluslararası Ünite |

1. GİRİŞ

Epilepsi spontan olarak gelişen ve tekrarlayan nöbetlerle ifade edilen en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir. Epilepsi kelimesi Yunanca bir kelime olan “epilambanein”den kaynaklanmaktadır. Kavramak, yakalamak, ele geçirmek anlamına gelmektedir. Halk dilinde kullanılan “sar’a”, “serme” anlamında Arapça kökenli bir kelimedir [1]. Epilepsi, tüm dünyada ve farklı sosyoekonomik şartlarda yaşayan her yaştaki bireyde baş ağrısından sonra ikinci sıklıkta görülen nörolojik bir bozukluktur. [2]. Çok sayıda çeşidi olan epileptik nöbetler genel olarak, kısa süreli uyarılar ve nöronlardaki aşırı elektriksel deşarj nedeniyle kasların ani hareketiyle oluşan şiddetli ve uzun süreli kasılmalar şeklinde görülmektedir. Bu deşarjlar ise beynin çeşitli bölgelerinde görülebilmektedir [3].

Epilepsi nöbetleri, jeneralize (tüm beyine yayılan), fokal ve bilinmeyen epileptik spazmlar olmak üzere 3 başlıkta incelenmektedir [4]. Jeneralize epilepsilerin bir türü olan absans epilepsinin majör özellikleri, ani ve kısa süreli bilinç kaybı, yapılan aktivitenin kesintiye uğraması ve çevresel uyaranlara kısa süreli yanıtızlık olarak tanımlanmaktadır [5]. Absans epilepsiler, aura olmaması ya da konvülsiyon görülmemesi ve medikal tedavisinin farklı olması nedeniyle diğer jeneralize epilepsi türlerinden ayrılmaktadır [6]. Absans nöbetlere eşlik eden 3 Hz diken dalga potansiyelleri klinik olarak EEG’nin kullanıma başlandıktan sonra ilk kez Gibbs ve ark. tarafından tanımlanmıştır [7]. Bu tanımlamadan bu yana absans epilepsi; bilinç kaybı, motor aktivitenin durması ve EEG’de 3 Hz diken dalga ile ortaya çıkan nörolojik bir sendromdur. ILEA tipik ve atipik olarak tanımlanmıştır [8]. Tipik absans nöbetleri sıklıkla çocukluk döneminde görülebilmekle beraber, erişkin yaşlarda da nadiren de olsa sonradan ortaya çıkabilir [9]. Tipik absans nöbetlerinde bilinç kaybı ve donma kalma şeklinde ortaya çıkan 10-30 sn kadar süren idiyopatik konvülsif olmayan nöbetler görülür [10, 11]. Diken dalga deşarjlarının (DDD) ortaya çıkışında talamokortikal döngü ve özellikle talamusun ventrobazal (VB) çekirdeği ile talamik retiküler çekirdeğin (TRN) önemli rolü olduğu bilinmektedir [12, 13].

D vitamininin bitkisel kaynaklı D2 vitamini (ergokalsiferol) ve hayvansal kaynaklı D3 vitamini (kolekalsiferol) olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Bunun yanında, güneş ışınlarından da D3 vitamini (kolekalsiferol) deride sentezlenmektedir (ultraviyole radyasyon, deri üzerindeki 7-dehidrokolesterolu vitamin D3’e çevirmektedir). D vitamininin her iki şekli de karaciğerde 25(OH) D3’e çevrilmektedir.

25(OH)D3 ise böbreklerde parathormonun (PTH) etkisi ile ikinci bir hidroksilasyon reaksiyonu (CYP27B1) yoluyla aktifleşerek 1- α -hidroksilaz enzimi ile 1,25(OH)₂D₃'ye çevrilmekte ve biyolojik olarak aktif hale gelmektedir. Vitamin D'nin aktif formu 1,25(OH)₂D₃ (1-25 dihidroksikolekalsiferol) Vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak, vücutta fizyolojik fonksiyonlarını düzenlemektedir [14].

VDR, nükleer reseptör üst ailesinin bir üyesidir. Tiroid hormon reseptörü ve retinoik asit nükleer reseptörleri gibi, VDR'nin de sitoplazma ile çekirdek arasında yer aldığı gösterilmiştir [15, 18]. VDR'nin hücre içi konumu, reseptör fonksiyonunun göstergesidir ve sadece nükleer VDR, transkripsiyonu başlatabilir [19]. Sitoplazma ile çekirdek arasında yer alan VDR, kaslar, kemikler, böbrekler, immün sistem ve kardiyovasküler sistem başta olmak vücutta geniş bir dağılım göstermektedir. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalar nöronların hem çekirdeğinde hem de sitoplazmasında VDR bulunduğunu göstermektedir [20].

Yapılan çalışmalar, demans [21, 22], depresyon [23], Alzheimer hastalığı [24], nöronal iskemi [25], Parkinson hastalığı [26] ve epilepsi [27] gibi birçok nörolojik hastalığın patogeneğinde D₃ vitamininin rolü olduğunu göstermektedir. İnsanlarda, düşük D vitamini seviyelerine bağlı olarak ortaya çıkan hipokalseminin nöbetlere neden olduğu yapılan birçok çalışmayla kanıtlanmıştır. [28, 33]. Buna paralel olarak hayvanlarda yapılan çalışmalar D₃ Vitamininin pentilentetrazol ve elektrikle oluşturulan konvulsiyonlu epileptik nöbetleri azaltmaktadır [34, 35]. Ancak, D₃ vitaminin kolvulsiyonsuz absans nöbetleri üzerine olan etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız, genetik absans epilepsili WAG/Rij sıçanlarda akut D₃ vitamini uygulamasının diken dalga deşarj (DDD) frekansı üzerine etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

Epilepsi; santral sinir sisteminde nöronların ani, anormal aktivasyonu ile oluşan tekrarlayan nöbetlerle kendini gösteren geçici bir beyin hasarıdır [36]. Epilepsinin etiolojisinde, inme, kafa-doğum travmaları, beyindeki kanamalar, santral sinir sistemini etkileyen bazı enfeksiyonlar (menenjit, ansefalit, apse vb.), beyin damarlarındaki yapısal bozukluklar, genetik yatkınlık ve maligniteler yer alır [37]. Yeryüzünde yaklaşık 50 milyon insan epilepsi hastasıdır ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2010 yılı tanılarına göre %90'ı gelişmekte olan ülkelerdedir [38]. Epilepsinin prevalansı farklı oranlarda olmakla birlikte gelişmiş ülkeler için bu sonuçlar ortalama 6/1000 iken ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çalışmalarında bu oran 18.5/1000 olarak belirtilmiştir [39]. İtalya'da yapılan son prevalans/insidans çalışmasında epilepsinin 100 binde 33,5 sıklıkta görülme olasılığı olduğu gösterilmiştir [40]. İnsidansı ise yüz binde 50-70 vaka arasındadır. Her yıl görülen yeni vakalarda insidans 2 yaş altı çocuklarda ve 65 yaşın üstü kişilerde yüksek oranda olduğu görülmüştür [41]. Genelde ilk beş yaşta ortaya çıkan epilepsi, 20-25 yaş arasında bir azalma gösterirken ileri yaşlarda artmaya başlar [42].

2.1.1. EPİLEPSİNİN TANIMI

Epilepsi, beyinde bir grup nöronun ani, beklenmedik ve geçici bir şekilde elektriksel deşarjlara yol açması ve bunun sonucunda klinik olarak bilinç, psişik, motor, duysal, otonom belirtilerin ortaya çıkmasıyla karakterizedir [43]. Epilepsi hastalığında, klinik ve elektriksel bulgular olayın başladığı ve sığırdığı lokalizasyon bölgelerine göre farklılık göstermektedir [44, 45]. Etiyolojisi ne olursa olsun tüm epileptik nöbetlerin oluşumunda nöronal uyarılabilirlikte artış görülmektedir [46]. Nöronlardaki artmış uyarılabilirliğin sebebi ise glutamat başta olmak üzere eksitatör nörotransmitterlerin artması veya gama-aminobutirik asit (GABA) başta olmak üzere inhibitör nörotransmitterlerin azalması sonucu dengenin eksitasyon yönünde değişmesi sonucu görülmektedir. Bu dengenin neden bozulduğunu araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen, epilepsi etiolojisinde rol oynayan hücresel ve moleküler mekanizmalar halen belirsizdir [47].

2.1.2. EPİLEPSİNİN SINIFLANDIRILMASI

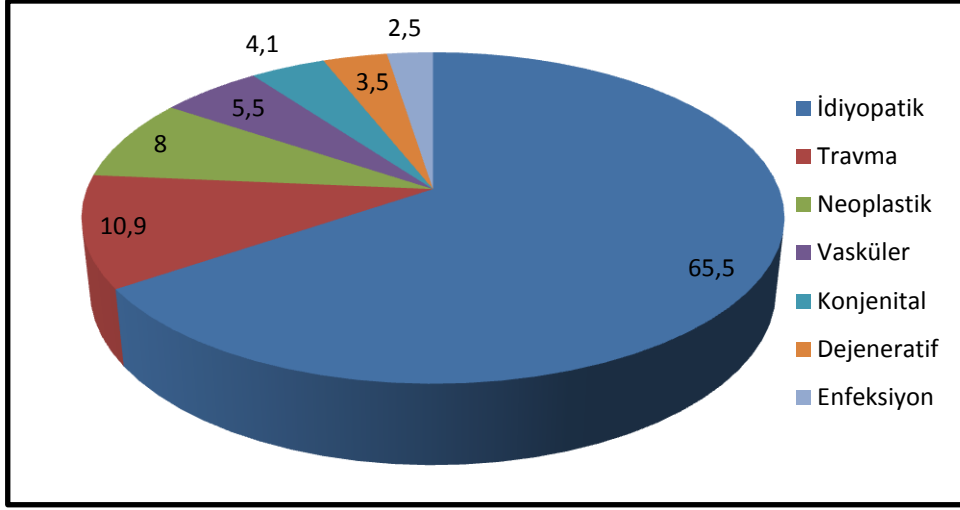
Günümüzde etkinliği hala devam eden sınıflandırma, Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliğinin (ILAE) epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflamasıdır (22). 2010 yılında ILAE, yayınladığı sınıflandırma sistemine göre epileptik nöbetler fokal, jeneralize ve sınıflandırılmayan olmak üzere üç gruba ayırmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği'nin nöbet sınıflaması [48].

| Nöbet Tipleri | | |
|---|--|---|
| 1) Fokal Nöbetler | 2) Jeneralize Nöbetler | 3) Sınıflandırılmayan Nöbetler |
| <ul style="list-style-type: none">• Motor belirtiler• Aura• Otonomik belirtiler | <p>A) Absans Nöbetleri</p> <ul style="list-style-type: none">• tipik• atipik• özel tipte absans<ul style="list-style-type: none">– myoklonik absans– göz kapağı konisi <p>B) Myoklonik Nöbetler</p> <ul style="list-style-type: none">• Myoklonik• Myoklonik- atonik• Myoklonik- tonik <p>C) Klonik Nöbetler</p> <p>D) Tonik Nöbetler</p> <p>E) Tonik-Klonik Nöbetler</p> <p>F) Atonik Nöbetler</p> | <ul style="list-style-type: none">• Epileptik spazm |

2.1.3. EPİLEPSİNİN ETİYOLOJİSİ

Beyindeki nöronları etkileyen birçok faktör epileptik nöbet oluşumuna neden olabilir. Ancak, çoğu epileptik nöbetin nedeni henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Epileptik sendromların altında genellikle genetik faktörler kritik bir rol oynamaktadır. Malformasyon, neoplazmlar, akut beyin travması, dejeneratif hastalıklar, enfeksiyonlar, iskemi, metabolik hastalıklar, hemoraji gibi faktörler epilepsi etiyojisi içerisinde yer alır [49]. Epilepsinin etiyojistik faktörleri Hauser'in çalışmasına göre Şekil 1' de sunulmuştur [50].



Şekil 1. Epilepside etiyolojik faktörler [50].

2.1.4. ABSANS EPİLEPSİSİ

Absans epilepsi, hastaların jeneralize konvülsif olmayan nöbetleri ile çevre uyarılarına kısa süreli cevapsızlık, göz kürelerini veya göz kapağını etkileyen otomatizmalar ve nadir olarak orta şiddetli tonik veya klonik bileşenlerin eşlik ettiği özel bir epileptik sendromdur [51]. Absans nöbetlerine en sık ergenlikten önce rastlanmaktadır. İdiyopatik jeneralize epilepsiler (IGE) arasında sık görülen absans epilepsisi beynin talamokortikal (TC) aktive edici sistemi ile alakalıdır [52]. Absans nöbetlerinde diğer epileptik nöbetlerden farklı olarak talomo-kortiko-retiküler yolakta burst patlamalar görülür. Bu patlamalar, talamik retiküler çekirdeği, talamik relay nöronları ve neokortikal piramidal hücreleri içeren talamokortikal devreden kaynaklanmaktadır. Bu yolak uyku içciklerinin ve DDD'lerin oluşumunda rol oynamaktadır [53]. GABA gibi inhibitör nörotransmitterler tarafından meydana gelen hiperpolarizasyon düşük voltajla aktive olan T-tipi kalsiyum kanallarını aktive etmektedir. T-tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonu ise hızlı ve geçici kalsiyum akışına yol açarak düşük eşikli kalsiyum potansiyellerinin oluşumuna neden olmaktadır. Sonuç olarak, sodyum ve potasyum kanalı aracılı aksiyon potansiyelleri oluşmaktadır [54, 55].

Absans nöbetleri geçiren hastalar belirgin bir motor görünümü olmayan kısa süreli bilinç kaybı, çevreden gelen uyarılara karşı tepkisizlik ve otomatizm, göz kürelerini ve kapaklarını etkileyen, ayrıca orta şiddetli ya da klonik bileşenlerin eşlik ettiği bir epileptik nöbet gözlenmektedir [56]. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar absans nöbetlerinde diğer nöbetlerin aksine GABA azalması ya da glutamat

artışı değil, aksine GABA artışı ve glutamat azalması olduğunu göstermektedir. Talamusun ventrobazalına GABA transaminaz ve GABA_A agonisti musimol enjeksiyonlarının DDD artışına neden olduğu ortaya konmuştur [57, 59].

Absans Nöbetleri lezyonel olmayan dört farklı idiyopatik jeneralize epileptik sendromda gözlenebilirler [60].

1. Çocukluk çağı absans epilepsisi,
2. Jüvenil absans epilepsi,
3. Jüvenil miyoklonik epilepsi,
4. Miyoklonik absans epilepsisi.

2.1.4.1. Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi

4-10 yaş grubunda görülen, günde 200 ün üzerinde nöbetlerin gerçekleştiği bir hastalıktır [61]. Bazen 4 yaşın altında da görülmektedir ve 4 yaş altındaki nöbetlerin sebebinin GLUT-1 eksikliği olabileceği düşünülmektedir [62]. Bu hastaların EEG'sinde iktal ya da inter-iktal 3 Hz civarında bilateral, yaygın, senkron ve simetrik diken-dalgalarla şekillenen tipik nöbetler gözlenmektedir. Absans epilepsisi, idiyopatik, multifaktöryel genetik etyolojiye sahip jeneralize nonkonvülsif bir epilepsi hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Nöbet atakları aniden başlar yaklaşık ortalama 10 saniye sürer ve aniden sona erer [63]. Erkeklerle oranla kızlarda prevalansı daha yüksektir. Çocukluk çağı absans epilepsisinde, hastaların %70'inde büyüme çağında hafifleme olduğu hatta erkenlikle birlikte kaybolma özelliği olan bir hastalık türü olduğu gözlenmiştir [64]. Hastalarda genellikle dikkat eksikliği psikososyal fonksiyon bozuklukları dil yetersizlikleri, non-verbal bellek, verbal bellek ve kısa süreli bellek bozuklukları görülmektedir. Bazı hastalarda bilinçteki bozulma ılımlıdır, bazen nöbet geçiren hastalar nöbet sırasında kendilerine sunulan bilgileri anımsayabilirler [65, 66].

2.1.4.2. Jüvenil Absans Epilepsi

Absans epilepsisinin bir türü olan bu epilepsisinin başlangıcı, ergenliğin erken evrelerinde veya puberte dönemidir. Jüvenil absans epilepsisinde cinsiyetler arasında görülme oranı eşittir. Bu tip epilepsideki nöbetler çocukluk çağı absans epilepsisine göre daha fazladır ve hastaların yaklaşık %80'inde jeneralize tonik-klonik nöbetler gözlenir. Bu hastaların EEG'sinde ise jeneralize diken dalga kompleksi görülür. Nöbetler yaşa bağlı değişiklik gösterirken bazen ömür boyu devam eder, bazen de yaşla beraber ortadan kalkar [67].

2.1.4.3. Jüvenil Miyoklonik Epilepsi (Janz Sendromu)

Juvenil myoklonik epilepsi, genellikle pubertede ortaya çıkan, özellikle kollarda olmak üzere çift taraflı, tekrarlayan, düzensiz, aritmik myoklonik jerkler ile karakterize bir sendromdur. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde aile öyküsü bulunmaktadır. Hastaların % 80-95'inde jeneralize tonik-klonik nöbetler, % 10'unda absans nöbetler tabloya eşlik eder. Uykusuzluk ve yorgunluk nöbetleri tetikler. Karakteristik EEG bulgusu frontosantral bölgelerde daha belirgin olmak üzere bilateral, senkron simetrik çok dikenli dalga deşarjlarıdır. Tedavisi ömür boyu olup, ilaçların kesilmesi durumunda relaps riski çok yüksektir [68].

2.1.4.4. Miyoklonik Absans Epilepsisi

Bu epilepsinin üçte biri idiyopatik epilepsi olarak tanımlanırken, geri kalan kısmının çoğunluğu serebral malformasyonlarla ilişkilidir. İstem dışı ani başlayıp ve sonlanan hızlı kasılma nöbetleri gösteren, EEG de bileteral tekli veya tekrarlayan diken dalga deşarjları şeklinde miyoklonik atılımlarla karakterizedir [69].

2.1.5. ABSANS EPİLEPSİ HAYVAN MODELLERİ

Epilepsinin patogenezini ya da farmakolojik profilini aydınlatmak ve epilepsi tedavisine ışık tutmak amacıyla birçok hayvansal deney modeli geliştirilmiştir. Yirminci yüzyılın ortasından bu yana hayvan modellerinin kullanımı çeşitli anti-epileptik tedavi yöntemlerinin ve anti-epileptik ilaçların keşfini sağlamıştır [70].

Deneysel epilepsi modelleri oldukça değişik yöntemlerin kullanıldığı bir araştırma alanıdır. Bunlar arasında, epilepsi oluşturucu (konvulsan) özelliği bilinen maddelerin direkt olarak beyne veya vücut boşluklarına verilmeleri sonrasında oluşturulan epileptik nöbetlerin mekanizmaları araştırılmaktadır. Marangoz'a göre [71] deneysel bir epilepsi modeli şu özelliklere sahip olmalıdır:

- 1-Spontan olarak tekrarlayan nöbetler olmalıdır
- 2-Nöbetler insan epilepsisine benzer olmalıdır
- 3-Modeldeki EEG'nin biçimi ilgili epilepsi çeşidindekine benzemelidir
- 4-Nöbetlerin frekansı ilaçların etkisini akut ve kronik olarak test etmeye yetecek ölçüde olmalıdır
- 5-Antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandaki ile aynı olmalıdır
- 6-Antiepileptik ilaçların etkili oldukları plazma ve beyin seviyeleri insanda ilgili

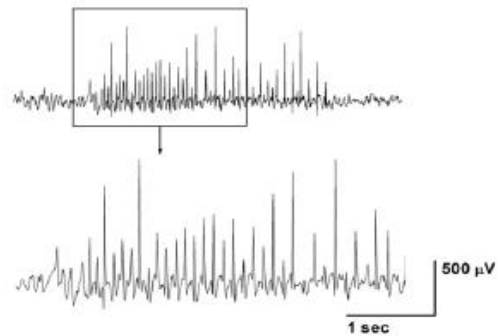
nöbeti önleyebilen seviyedeki gibi olmalıdır.

Absans epilepsi insanlar üzerinde etik olarak araştırılmadığından bu deneklere ihtiyaç duyulmuştur. Çalışma için seçilen hayvan modellerinin geçerliği için, sonuçlar insandaki durumu iyi yansıtmalıdır. EEG ve davranış özellikleri, gelişimsel ve patofizyolojik ve farmakolojik profil olarak benzer süreçleri içermeli ve insandaki absans epilepsi ile benzerlik göstermelidir.

Absans modeli deneysel epilepsi ile ilgili çalışmalar ilk olarak kimyasal maddelerin hayvanlara uygulanmasıyla başlamıştır. Ancak, günümüzde genetik modellerin insanlarda görülen absans nöbetlerine daha fazla benzediği bilinmektedir ve genetik modellerin geçerliliği daha yüksektir. Genetik hayvan modelleri ise tek gen mutasyonları ile oluşturulan fare modelleri (letharjik, stargazer, tottering, leaner, mocha, ducky) ile poligenetik sıçan modelleri [Genetic Absence Epileptic Rats from Strasbourg (GAERS) ve Wistar Albino Glaxo/Rijwijk rats (WAG/Rij)] olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır [72]. Absans nöbetlerini taklit etmek için günümüzde WAG/Rij ve GAERS ırkı sıçanlar en uygun hayvan türleri olarak kabul edilmektedir [73].

2.1.5.1. WAG/Rij Sıçanlar

WAG/Rij sıçanlar tipik absans nöbetler ile seyreden epilepsi türünün en geçerli genetik hayvan modellerinden biridir. 6 aylık WAG/Rij sıçanların cinsiyet fark etmeksizin beyin EEG'lerinde yaklaşık 5 saniye devam eden (1-30 sn), 7-10 Hz frekansında insanlardakine benzer DDD'ler görülmektedir. WAG/Rij sıçanlar nöbet geçirirken genellikle stabil olarak hareketsiz kalmakla birlikte (Şekil 2), nadiren kafa sallama hareketi, yüzde miyoklonik jerkler, solunumda artma, sıklıkla göz ve bıyıkların seyirmeleri gibi davranışlar görülebilmektedir [73].



Şekil 2. Absans nöbeti geçiren bir WAG/Rij sıçan ve ECoG kaydı [74].

2.1.6. EEG ve ECoG

Beyindeki elektriksel akımların varlığını ilk kez tavşan ve maymunlarda yansıtıcı galvanometre kullanarak Richard Caton göstermiştir [75]. Pravdich-Neminsky ise beyin elektriksel aktivitesini köpeklerde beyin yüzeyine koyduğu elektrotlar aracılığıyla ilk kez fotoğrafik metodla kaydetmiş (1912) ve normalde 12-14/sn olan beyin ritminin asfiksi koşullarında yavaşladığını göstermiştir [76]. 1924 yılında, psikiyatr ve nörolog olan Hans Berger, pletismograf ile beyin kan akımındaki pulsasyonların kalp vurumu, solunum ve vücut pozisyonu ile ilişkisini araştırmıştır. Birinci Dünya Savaşı'nda kafatası yaralanması olan insanlarda, beyne yerleştirdiği elektrotlarla ilk elektroserebrogram kaydını elde etmiştir [77].

Elektroensefalografi (EEG), bir nöron grubunun spontan elektriksel aktivitesindeki dalgalanmalar kafatası yüzeyinden kaydedilir. ECoG ise genellikle deney hayvanlarında kullanılan bir yöntemdir ve EEG'nin direkt olarak korteksten kaydedilmesi işlemidir. EEG, beyin yapısal özelliklerinden çok o anki fonksiyonel durumunu yansıtır. Bu nedenle yapısal görüntüleme yöntemlerindeki (BT, MRG gibi) gelişmelere rağmen halen sıkça kullanılmaktadır. Özellikle yapısal inceleme yöntemlerine yansıyan herhangi bir patolojik bulgunun olmadığı durumlarda EEG'nin önemi daha da artmaktadır. Epilepsinin yanı sıra ensefalopati ve ensefalitler gibi birçok beyin hastalığı için çok önemli bir ek araştırma yöntemi özelliğini taşır. Bazı özel tablolarda (örneğin bazı yavaş virüs hastalıkları ve hepatik ensefalopati gibi) klinik tanı için ipuçları verebilir. EEG tamamen zararsız ve ağrısız bir inceleme yöntemidir. Saçlı deriden kayıtlanan elektriksel potansiyellerin çoğu piramidal hücrelerdeki toplam eksitator ve inhibitör potansiyellerin iyon akımlarıyla ilişkisinin neticesidir. Normalde zayıf olan bu elektriksel potansiyeller saçlı deri üzerine yerleştirilen elektrotlar tarafından kaydedilir ve amfikatörlerle güçlendirilir [78, 79].

Epileptik bir hastanın değerlendirilmesinde EEG'nin başlıca katkılarını 3 ana maddede özetlemek mümkündür:

- Klinik olarak konulmuş tanının desteklenmesi
- Nöbet kaydı ile ya da dolaylı bazı bulgularla nöbet ve sendrom tipinin belirlenmesi
- Odağın lokalizasyonu hakkında bilgi edinilmesi

Normal bir insanda saçlı deriden kaydedilen EEG potansiyellerinin frekansı genel olarak 1 ile 30 Hz; yükseklikleri ise 20-100 mikrovolt civarındadır. EEG dalgalarının hem frekansı hem de amplitüdü oldukça karmaşık bir yapıdadır ve bazı

şartlarda değişiklik gösterebilir. EEG dalgaları frekanslarına göre beş gruba ayrılmaktadır [80].

| <u>Dalga</u> | <u>Frekans</u> |
|---------------------|-----------------------|
| Gama | 30-50 |
| Alfa | 13-30 |
| Beta | 8-13 |
| Teta | 4-8 |
| Delta | 0.5-4 |

Tablo 2. Beyinden kaydedilen EEG dalgaları ve frekansları

2.1.6.1. Gama Dalgaları

30 Hz ve üzeri dalgalar gama ritmi olarak adlandırılmaktadır. 40 Hz'lik aktivitenin bilişsel işlevlerde ve duyuşsal bilginin yorumlanmasında önemli olduğu ortaya konmuştur. Gama dalgalarının, geçmişteki olayları hatırlama yeteneği ile ilişkilili bulunmuştur. 40 Hz gama frekansının, iyi bir hafıza ile ilişkilili olduğu düşünölmektedir. Deney hayvanlarında gama dalgaları incelendiğinde, dikkat, odaklı uyanıklık, duyuşsal algılama ve paradoksik uyku ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir [80].

2.1.6.2. Alfa Dalgaları

Kişi uyanık istirahat halinde ve gözleri kapalıyken, özellikle parietal ve oksipital bölgelerde daha belirgin olarak görölen alfa aktivitesinden oluşun EEG ritmidir. Uyku esnasında kaybolmaktadır. Ancak, uykuda görölen uyku iğcikleri de yine alfa aralığına (7-14 Hz) denk gelen dalgalar olup, amplitöüleri alfa dalgalarına oranla biraz daha yüksektir. Önbeyin, beyin sapı ve talamusun çeşitli bölgeleri alfa bandının oluşumunda görev almaktadır [81].

2.1.6.3. Beta Dalgaları

Frontal ve paryetal bölgelerde daha belirgin kaydedilen, yüksek frekanslı (20-50 Hz), düşük voltajlı (10-20 μ V) dalgalardır. Zihinsel aktivite durumunda belirgin hale gelen dalgalardır. Beynin hasara uğrayan bölgelerinde azalır veya tamamen kaybolurlar. Ayrıca, uyku halinde azalma ve stres durumlarında da ortaya çıkmaktadırlar [80, 81].

2.1.6.4. Teta Dalgaları

Yetişkinlerde uyku haricinde çok fazla görölmeyen dalgalardır. Çocukların paryetal ve temporal bölgelerinde görölmekle birlikte erişkinlerde de duyuşsal

streslerde ortaya çıkabilir. Bunların dışında, beynin dejeneratif hastalıklarında da gözlenmektedirler (Guyton, 2007). Teta dalgalarının, yavaş teta (kolinerjik veya atropine duyarlı; 4-7 Hz) ve hızlı teta (atropine dirençli; 7-9 Hz) olmak üzere iki tipi bulunduğu gösterilmiştir. Bu farmakolojik farklılıklar, bu dalgaların oluşumunda farklı nöronal yolların devrede olduğunu göstermektedir [81].

2.1.6.5. Delta Dalgaları

Aynı teta dalgaları gibi uyku haricinde erişkinde çok fazla görülmeyen dalgalarıdır. Derin uykuda, çocuklukta ve ciddi organik beyin hasarında ortaya çıkmaktadırlar. İlginç olarak, subkortikal kesiyile korteksi talamustan ayrılan deney hayvanlarında da görülürler. Bu nedenle delta dalgalarının beynin aşağı bölgelerindeki etkinliklerden bağımsız olarak sadece kortekste oluştuğu düşünülmektedir [81].

2.2. D VİTAMİNİ

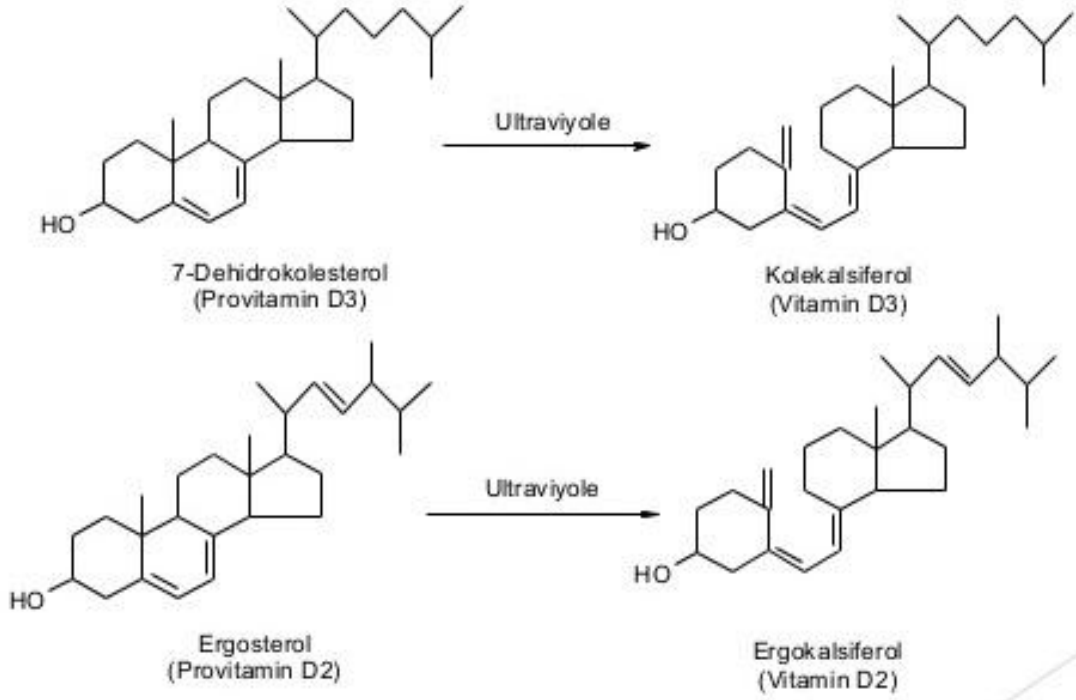
D vitamini gıdalarla dışarıdan alınan ve yağda çözünen steroid yapılı bir molekül olup, vücutta birçok metabolik olay üzerinde etkili olduğu bilinmektedir [82]. Sir Edward Mellanby, 1919-1920 yıllarında köpekler üzerinde yaptığı çalışmada D vitamini eksikliğinin riketse neden olduğunu ortaya koymuş ve sonrasında bu hastalar balık yağı ile tedavi edilmiştir [83]. Daha sonra yapılan çalışmada Goldblatt ve Soames, D vitaminin öncülünün deride yer aldığını ve UV güneş ışığında aktif hale geldiğini göstermiştir [84]. Ancak, deride D vitamininin sentez edilmesi ile başlayan süreçte ve sonrasında dokuların ve hücrelerin üzerindeki etkileri 1966 yılından itibaren incelenmiştir. D vitamini etkilerinin hormonal mekanizma ile görülmesi sonucu 1988 yılında bu vitaminin artık bir hormon olarak sınıflandırılması önerilmiştir. D vitamininin hormon olarak önerilmesinin sebepleri kolesterolden sentez edilmesi, üretildiği dokudan farklı vücut bölgelerinde görev yapabilmesi, yağ hücrelerinde depolanabilmesi ve mineral dengesindeki düzenleyici görevinden dolayıdır [85].

Vitamin D'nin en büyük kaynağı, ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde sabah 10.00 ile 15.00 arasında yüz, kollar ve ellerin günlük minimal güneş ışığına ulaşacak kadar geçen sürenin %25 ine maruziyeti ile sağlanır. Kışın ise diyetle alınması önerilir ve diyetle alım günlük 200 ila 600 IU ünite eksiklikten korur. Somon, uskumru, ringa balığı gibi yağlı balıklar, balık ciğeri ve yumurta sarısı D vitamini açısından zengin sayılabilecek besinlerdir [86, 87]. Bu doğal kaynaklardan ayrı olarak Vitamin D2 ve D3 gıda takviyesi şeklinde alınabilir [88]. Diyetle alınabilen D vitamininin;

hayvansal kaynaklı D vitamini [Kolekalsiferol (D3)] ve bitkisel kaynaklı D vitamini [Ergokalsiferol (D2)] olmak üzere iki formu vardır. Bu iki form arasında farklılıklar yan zincirlerdeki farklılıklardan meydana gelmektedir (Şekil 3).

Tablo 3. D2 ve D3 vitaminlerinin özellikleri [89, 90, 91].

| D2 VİTAMİNİ | D3 VİTAMİNİ |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Kaynama noktası 121 °C ve dört adet çift bağa sahiptir.• D3 vitamini ile UV ışını Emilimi ile çözünebilirlik özellikleri benzerlik göstermektedir.• Bitkisel gıdalardan diyetle alınır.• Besinler yoluyla alındıktan ve ciltte depolandıktan sonra UV ışınların etkisi ile derinin stratum basale ve stratum spinosum tabakasında aktif bir D3 e dönüşmektedir.• Karaciğer ve böbreklerde organizmaya girdikten sonra ergokalsiferol, kolekalsiferole benzer şekilde hidroksile olmaktadır. | <ul style="list-style-type: none">• Kaynama noktası 84-85 °C ve üç adet çift bağa sahiptir.• Suda çözünmediğinden ısıya, ışığa duyarlıdır ve UV ışınında 265 nm UV absorpsiyonu vermektedir.• Hayvansal gıdalardan diyetle alınır• Hayvansal yağlarda en fazla bulunan 7-dehidrokolesterolün UV ışınına maruz kalmasıyla oluşmakta ve depolanabilmektedir.• Böbreklerde, bağırsaklarda, kemiklerde, kaslarda ve büyük kısmı da karaciğerde depolanır. |

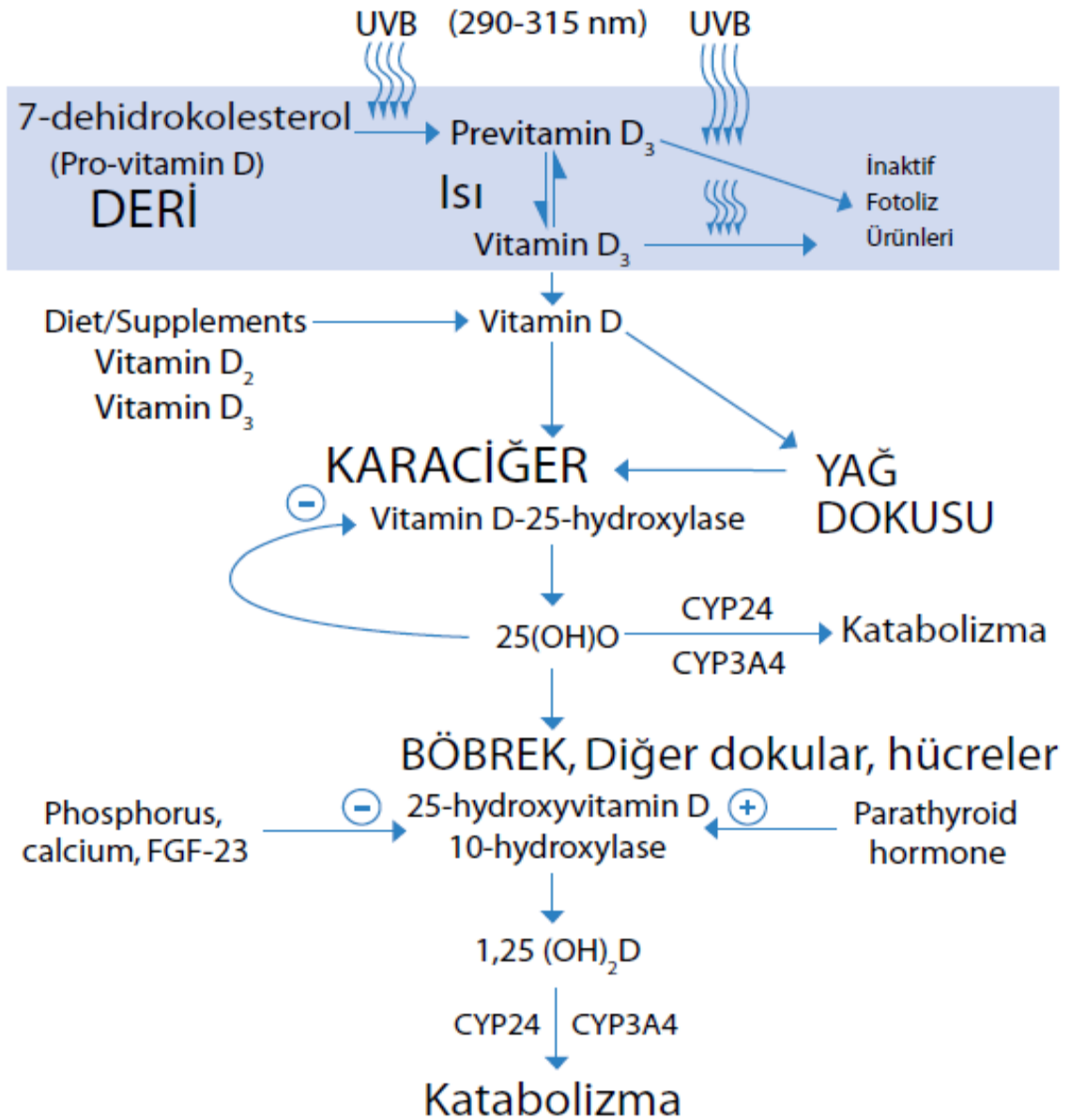


Şekil 3. D2 ve D3 vitaminlerinin moleküler yapısı

2.2.1. D3 VİTAMİNİ SENTEZİ

Vitamin D3 sentezinde birinci aşaması, güneş veya ultraviyole ışınlarının etkisiyle, ciltte bulunan provitamin D'nin vitamin D3'e (kolekalsiferol) dönüşmesidir. Daha sonra D3 vitamini, D vitamini bağlayan proteinlere (DBP) bağlanarak hedef organlara taşınır. Gastrointestinal sistemden emilim D vitamini başka bir kaynağıdır. Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınır. Bundan dolayı, Çölyak, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve kolestazla seyreden karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorpsiyonu ile ilişkili hastalıklar D vitamini eksikliğine neden olabilir. Şilomikronlar portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. Burada 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D 25(OH)D oluşur. Böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde, 25OHD'nin 1,25-dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)2D] ileri hidroksilasyonu gerçekleşir. 1,25(OH)2D, D vitamini fizyolojik olarak aktif formudur ve VDR'ye bağlanabilen tek formudur. D vitamini ve 1,25(OH)2D'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir. Eğer, hipokalsemi gelişirse, serum PTH konsantrasyonu artar ve kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi arttığı gibi alpha-1- hidroksilaz

aktivitesinde artış da görülür. 1,25OHD üretimi artar ve intestinal kalsiyum emilimi artar [92] (Şekil 4). Aktif metabolit olan 1,25(OH)₂D hücre içinde sitoplazma ve çekirdekte bulunan retinoik asit bağlantılı vitamin D reseptörü (VDR) e bağlanmaktadır. Bu kompleks ise osteokalsin, kalsiyum bağlayıcı protein ya da 24-hidroksilaz oluşumunu sağlayan sorumlu gen üzerindeki D vitamininden sorumlu elemente bağlanmaktadır. Bu şekilde D vitamini barsak hücrelerinden aktif taşıma ile kalsiyum emilimi gerçekleşmektedir. [94].



Şekil 4. D vitamini metabolizması

2.2.2. VİTAMİN D RESEPTÖRLERİ (VDR)

Hormonlar, nörotransmitterler ve vitaminler ile ilgili reseptörlerin keşfedilmesi insan biyolojisini, fizyolojisini ve metabolizmanın hücresel yapısını daha iyi anlamamıza olanak sağlamıştır. Reseptörlerin yapısının anlaşılması ise, bağlanan molekülün yapısı, reseptörün etki mekanizması ve reseptöre bağlı oluşan hastalıkların patofizyolojisi ile ilgili önemli bilgiler edinmemizi sağlamıştır [95].



Şekil 5. Vitamin D reseptörlerinin vücutta bulunduğu dokular

VDR ilk olarak 1969 yılında Haussler tarafından, ince barsak mukoza hücrelerinin çekirdeğinde, bir kromozomal protein olarak tanımlanmıştır [96]. VDR, molekül ağırlığı yaklaşık 65.000 dalton olan tek bir polipeptid zincirinden oluşmaktadır. 1979 yılında, Pike ve Haussler VDR'nin DNA'ya bağlanan bir molekül olduğunu göstermişlerdir [97]. VDR'nin DNA'ya bağlanması iyonik bağlarla olur. VDR'nin DNA'ya ve $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'e bağlanma bölgeleri değişik olmasına karşın VDR ve $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ birbirlerini etkilemektedir. VDR'ye $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ 'nin bağlanması, VDR'nin DNA'ya bağlanmasını arttırmaktadır. Bu reseptör $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'e karşı $25(\text{OH})\text{D}$ 'e göre daha yüksek seçicilik göstermektedir [98]. $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'ün etki mekanizması tiroid ve steroid hormonlarınkine benzemektedir. Aktif metabolitle

reseptörün bağlanması sonrası, gen ekspresyonu ve bunu izleyen protein sentezi gerçekleşir [99].

VDR, nükleer reseptör üst ailesinin bir üyesidir ve vücutta birçok dokuda bulunmaktadır (Şekil 5). Tiroid hormon reseptörü ve retinoik asit nükleer reseptörleri gibi, VDR'nin de sitoplazma ve çekirdekte yer aldığı gösterilmiştir [15, 18]. VDR'nin hücre içi konumu, reseptör fonksiyonunun göstergesidir ve sadece nükleer VDR, transkripsiyonu başlatabilir [19]. Beyin hücrelerinde yapılan immünohistokimyasal çalışmalar hem çekirdekte hem de sitozolde VDR olduğunu bildirmiştir [20].

Son yıllarda, D vitamini ve beyin sağlığı arasındaki ilişkiyi ve D vitamini eksikliğinin beyindeki etkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır. 2016 yılında Miller BJ ve ark. [100] D vitaminin, yaşlı erişkinlerde beyin β -Amiloid ($A\beta$)'nin azaldığının göstergesi olarak plazma $A\beta$ 'yi arttırdığını gösteren bir çalışma yapmıştır. Mart 2016'da Annweiler ve ark. kalsiyum homeostazi, β -amiloid birikimi, antioksidan ve antienflamatuar özelliklerin düzenlenmesinde D vitamininin nöroprotektif etkilerini gösteren bir çalışma yayınlamıştır [101]. Nükleer VDR'si sayesinde D3 Vitamini, antikonvülsan büyüme faktörleri olan GDNF ve NT3'ün ekspresyonunu artırmaktadır [102, 103]. NT3, sinaptik kuvveti düzenleyen reseptörler olan TrkA ve TrkC reseptörlerini düzenleyerek antikonvülsan bir etkiye yol açar. GDNF'nin antikonvülsan eyleminin ardındaki mekanizma bilinmemektedir, ancak NT3'e benzer şekilde sinaptik iletimin bazı modülasyonlarını içerdiği tahmin edilmektedir. D3 Vitamini ile aktive edilmiş VDR, epileptik epizotları inhibe eden kalsiyum bağlayıcı proteinler parvalbumin ve kalbindinlerin ekspresyonunu artırmaktadır. Presinaptik terminalde Ca^{+2} 'a bağlanarak, bu kalsiyum bağlayıcı proteinler aşırı Ca^{+2} kaynaklı nörotransmitter salınımını önler ve böylece epileptik aktiviteye karşı korur [104, 105]. Zanatta ve ark. [106], $1\alpha,25$ -dihidroksivitamin D3'ün serebral kortekste vitamin D reseptörlerine bağlanarak voltaj bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarını modüle ederek hücre içerisine kalsiyum alımını düzenlediğini öne sürmektedir. L-tipi kalsiyum kanalları ise depolarizasyon ve hiperpolarizasyon arasındaki dengeyi etkilemekte, ayrıca potasyum ve klorür kanallarına da etki etmektedir [106].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Hayvanları

Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul izni (65202830-050.04.04-18) alındıktan sonra 185-200 gr ağırlığındaki genetik absans epileptik WAG/Rij ırkı erkek sıçanlar (n=42) rastgele 7 gruba ayrıldı. Deney gününe kadar sıçanlar, yem ve su kısıtlaması olmaksızın aydınlık-karanlık döngüsü ayarlanmış sıcaklığı ve nem oranı (20 ± 3 °C) bir standart odada barındırıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hayvanlarda spontan epileptik diken dalga deşarjları (DDD)'ın varlığı test edildi. Epileptik aktivite gözlenmeyen 3 hayvan çalışmadan çıkarılarak yerlerine yeni hayvanlar eklendi.

Tablo 4. Deney Grupları

| | Deney Grupları | <i>n</i> |
|---|--|----------|
| 1 | Çözücü grubu (Ayçiçek yağı; 1 ml/kg; i.p.) | 6 |
| 2 | D3 vitamini (1,25 mg/kg; i.p.) | 6 |
| 3 | D3 vitamini (2,5 mg/kg; i.p.) | 6 |
| 4 | D3 vitamini (5 mg/kg; i.p.) | 6 |
| 5 | D3 vitamini (10 mg/kg; i.p.) | 6 |
| 6 | D3 vitamini (25 mg/kg; i.p.) | 6 |
| 7 | D3 vitamini (50 mg/kg; i.p.) | 6 |

3.2. Cerrahi İşlem

Deney gününden 24 saat önce aç bırakılan hayvanlar ketamin/ksilazin (90/10 mg/kg, i.p.) ile anesteziye alındıktan sonra stereotaksi cihazına sabitlendi. Anestezinin derinliği kornea ve pençe refleksleri ile kontrol edildikten sonra hayvanın kafa derisi rostokaudal doğrultuda yaklaşık 3 cm uzunluğunda bir kesi ile açıldı. Kemik doku üzerindeki zar temizlendikten sonra kanama kontrolü sağlandı ve bregma noktası belirlendi (sıfır noktası). Bregma referans alınarak otomatik el drilli vasıtasıyla aşağıda verilen koordinatlarda 3 delik açıldı ve bu deliklere duraya temas edecek şekilde paslanmaz çelik iletken vidalar yerleştirildi (Şekil 6a). Daha önceden hazırlanmış olan dişi elektrod fişinin kabloları yerleştirilen vidalara sarılarak sabitlendi. Elektrot ve vidalar dental akrilik ile kafatasına sabitlenerek cerrahi sonlandırıldı (Şekil 6b).

Cerrahiden sonra enfeksiyonu önlemek için sıçanlara 3 gün boyunca günde 2 kez olmak üzere sultamisilin (50 mg/kg; i.p.) enjekte edildi.

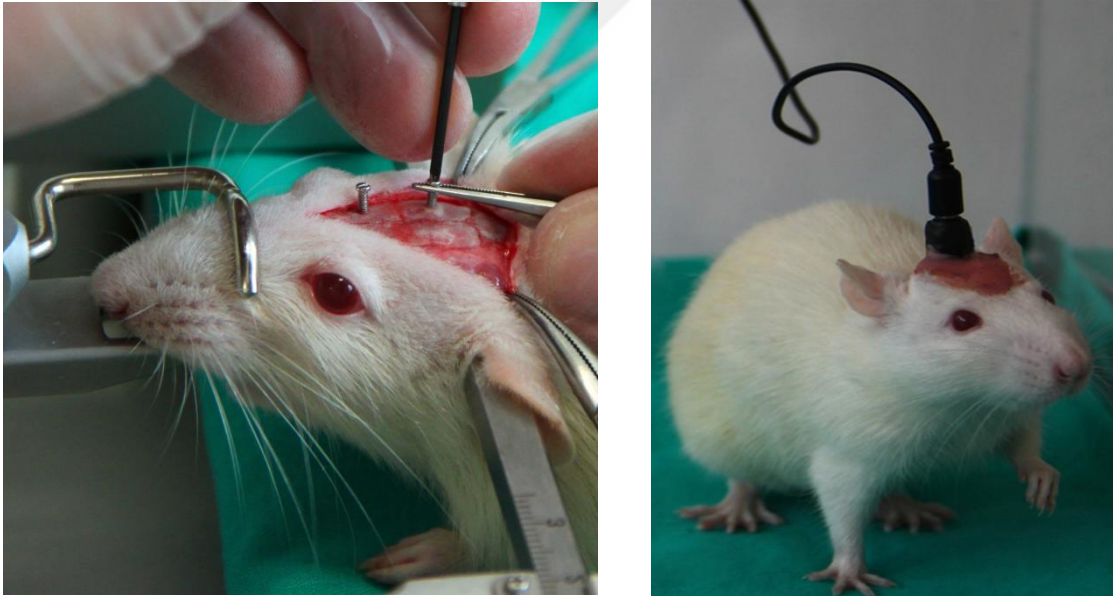
Vidalar, bregma referans alınarak aşağıdaki koordinatlara göre sabitlendi [107]:

Pozitif (frontal korteks): Breagmanın 4 mm anterioru, orta çizginin 3 mm sağ laterali

Negatif (oksipital korteks): Breagmanın 4 mm posterior, orta çizginin 3 mm sağ lateral

Toprak (oksipital korteks): Breagmanın 4 mm posterior, orta çizginin 3 mm sol lateral

Bir haftalık iyileşme dönemi takiben hayvanlar 3 gün boyunca günde 6 saat cam kafeslere (35x35x35 cm) alıştırıldı. Alıştırma periyodundan 1 gün sonra takılan dişi elektrod fişine bir erkek giriş takılarak sıçanlar PowerLab 4/SP (AD Instruments, Avustralya) veri kazanım ünitesine bağlandı ve Labchart 7 programı aracılığıyla 3 saat boyunca elektrokortikogram (ECoG) kayıtları elde edildi. Üç saatlik kontrol kaydı takiben ilaç enjeksiyonları gerçekleştirildi ve 3 saatlik kayıt daha elde edildi. Tüm deneyler saat 10:00 - 16:00 arasında gerçekleştirildi. Elde edilen toplam 6 saatlik veri kaydı bilgisayar ortamına kaydedilerek kayıt sonrası analizler yapıldı (Şekil 6b).



Şekil 6. a) ECoG kaydı için belirlenen koordinatlara vida takılması işlemi, b) ECoG kaydı eldesinden bir görüntü

3.3. İlaçlar ve Veriliş Yolları

Çalışmamızda, D3 vitamini (kolekalsiferol) ve D3 vitamininin çözücüsü ayçiçek yağı kullanıldı. Tüm ilaç dozları 3 saatlik bazal aktivite kaydından sonra 1,5 ml hacminde intraperitoneal olarak uygulandı ve 3 saatlik aktivite kaydı daha elde edildi.

3.4. Elektrokortikogram (ECoG) Kayıtlarının Değerlendirilmesi

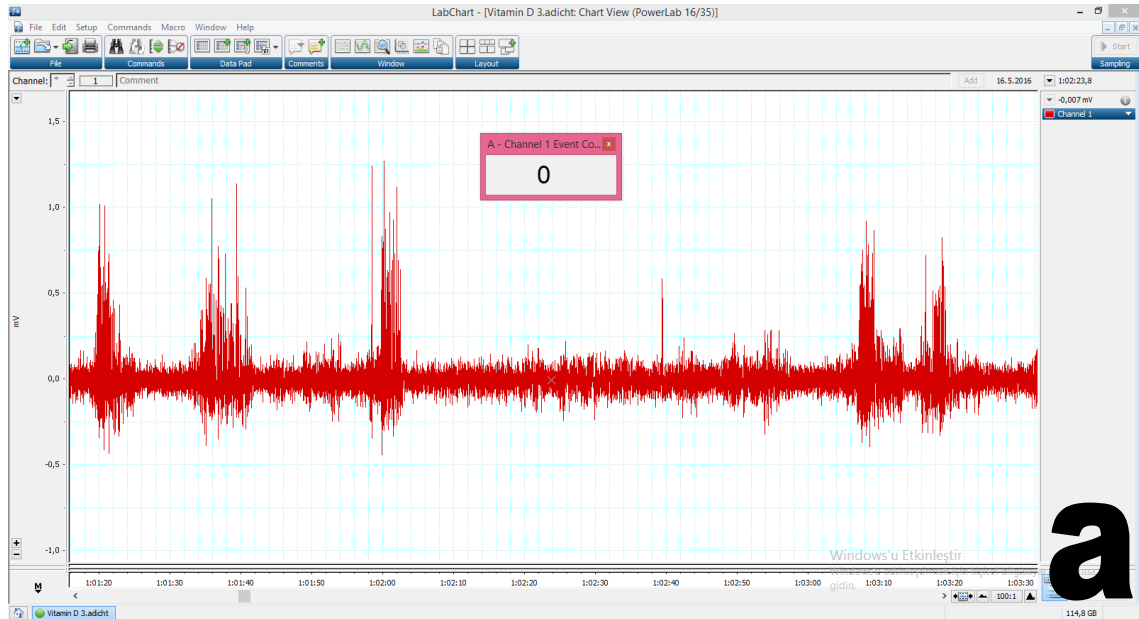
Labchart 7 programı ve Microsoft excel programları yardımıyla ilaç öncesi ve sonrası toplam DDD sayısı, toplam spike sayısı, toplam spike süresi ve DDD ortalama süresi aşağıdaki formüllere göre hesaplandı. Tüm hayvanların ilaç sonrası dönemi aşağıdaki gibi ilaç öncesiyle karşılaştırılarak yüzde (%) kontrol değerleri bulundu ve gruplar arası karşılaştırma ortalama % kontrol değerlerine göre yapıldı (Şekil 7).

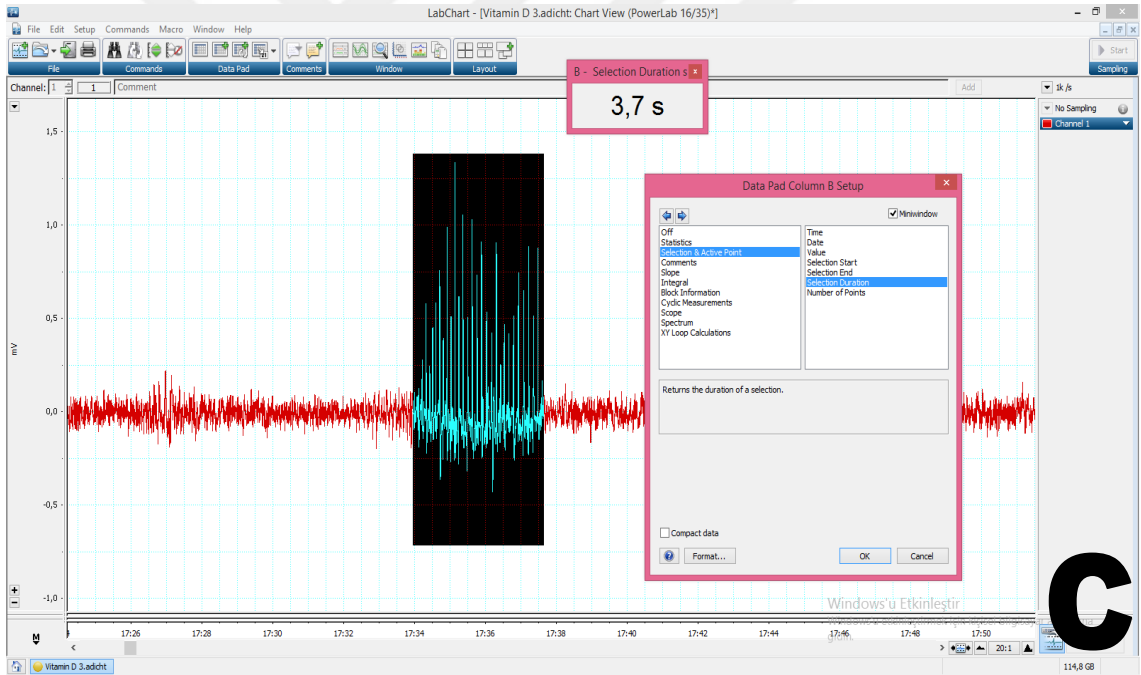
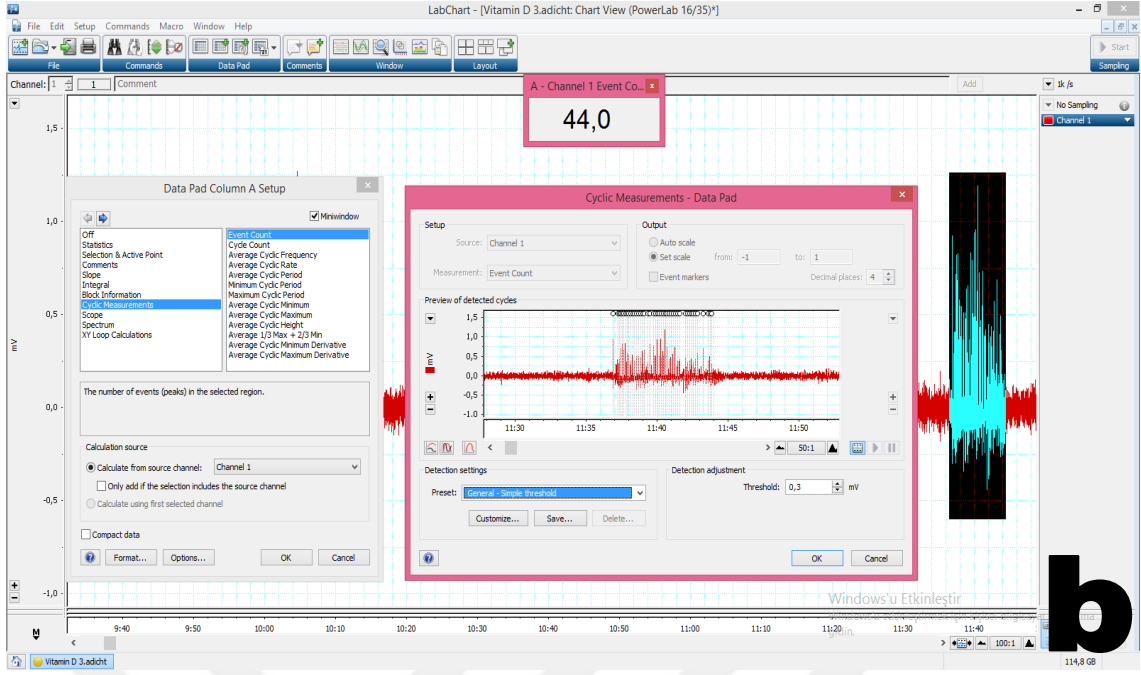
$$\text{Toplam DDD sayısı (\% kontrol)} = \frac{\text{İlaç sonrası DDD sayısı}}{\text{İlaç öncesi DDD sayısı}} \times 100$$

$$\text{Toplam spike sayısı (\% kontrol)} = \frac{\text{İlaç sonrası toplam spike sayısı}}{\text{İlaç öncesi toplam spike sayısı}} \times 100$$

$$\text{Toplam spike süresi (\% kontrol)} = \frac{\text{İlaç sonrası toplam spike süresi}}{\text{İlaç öncesi toplam spike süresi}} \times 100$$

$$\text{Ortalama DDD süresi (\% kontrol)} = \frac{\text{İlaç sonrası ortalama DDD süresi}}{\text{İlaç öncesi ortalama DDD süresi}} \times 100$$





Şekil 7. a) Bir hayvanın kontrol düzenindeki ECoG kayıt görüntüsü. b) Labchart 7 programı ile spike sayısının tespiti, c) Labchart 7 programı ile spike süresinin hesaplanması.

D3 vitamininin etki zamanının hesaplanması: D3 vitamininin kaçınıcı dakikada etki gösterdiğini öğrenmek amacıyla 3 saatlik ilaç öncesi ve sonrası kayıtlar 20 dakikalık

aralıklara bölünerek zaman grafiği oluşturulmuştur. Bazal aktivitenin her 20 dakikadaki ortalama DDD sayısı hesaplandı (180 dakikadaki DDD sayısı 9' a bölünerek) ve sonrasında ilaç sonrası her 20 dakikadaki DDD sayısı, ilaç öncesi ortalama değere bölünerek % hesaplandı ve çözücü grubuyla karşılaştırıldı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Elektrofizyolojik kayıtlardan elde edilen veriler ortalama % kontrol değerlerine dönüştürüldükten sonra GraphPad InStat (v3.06) yazılımı (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) kullanılarak istatistiksel analize tabi tutuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tüm verilerin normal dağılıma uyduğu tespit edildikten sonra gruplararası farklılıklar (% kontrol), tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve sonrasında post-hoc Tukey testi ile değerlendirildi. Kontrol grubunun ilaç sonrası DDD parametre değerleri, ilaç öncesiyle bağımlı örneklem t-testi (paired sample t-test) ile karşılaştırıldı. Gruplara ait veriler ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, genetik absans epilepsili WAG/Rij sıçanlarda görülen DDD parametreleri (toplam DDD sayısı, toplam spike sayısı, toplam spike süresi, ortalama DDD süresi) analiz edildi ve her hayvanın ilaç enjeksiyonu (D3 vitamini, ayçiçek yağı) sonrası DDD parametreleri ilaç öncesi bazal DDD parametreleri ile karşılaştırılarak % kontrol değerleri hesaplandı.

Bazal kayıtlar alındıktan sonra kontrol grubuna D3 vitamininin çözücüsü olan ayçiçek yağı, diğer gruplara D3 vitamininin farklı dozları intraperitoneal olarak 1,5 ml hacimde uygulandı.

Tüm grupların gerçek DDD parametreleri Tablo 5’de verilmiştir.

4.1. D3 Vitamininin Toplam DDD Sayısına Etkisi

Kontrol grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam DDD sayısı $81,17 \pm 2,73$ iken, ilaç sonrası toplam DDD sayısı $80,22 \pm 1,25$ olarak bulundu (% kontrol = % $99,16 \pm 2,16$). İlaç sonrası toplam DDD sayısı, ilaç öncesi toplam DDD sayısıyla bağımlı örneklem t-testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

1,25 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam DDD sayısı $83,50 \pm 2,97$ iken, ilaç sonrası toplam DDD sayısı $73,91 \pm 2,04$ olarak bulundu (% kontrol = % $88,80 \pm 1,13$). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Şekil 8).

2,5 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam DDD sayısı $78,67 \pm 2,33$ iken, ilaç sonrası toplam DDD sayısı $50,17 \pm 3,84$ olarak bulundu (% kontrol = % $63,72 \pm 4,45$). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında toplam DDD sayısının anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p < 0,001$) (Şekil 8).

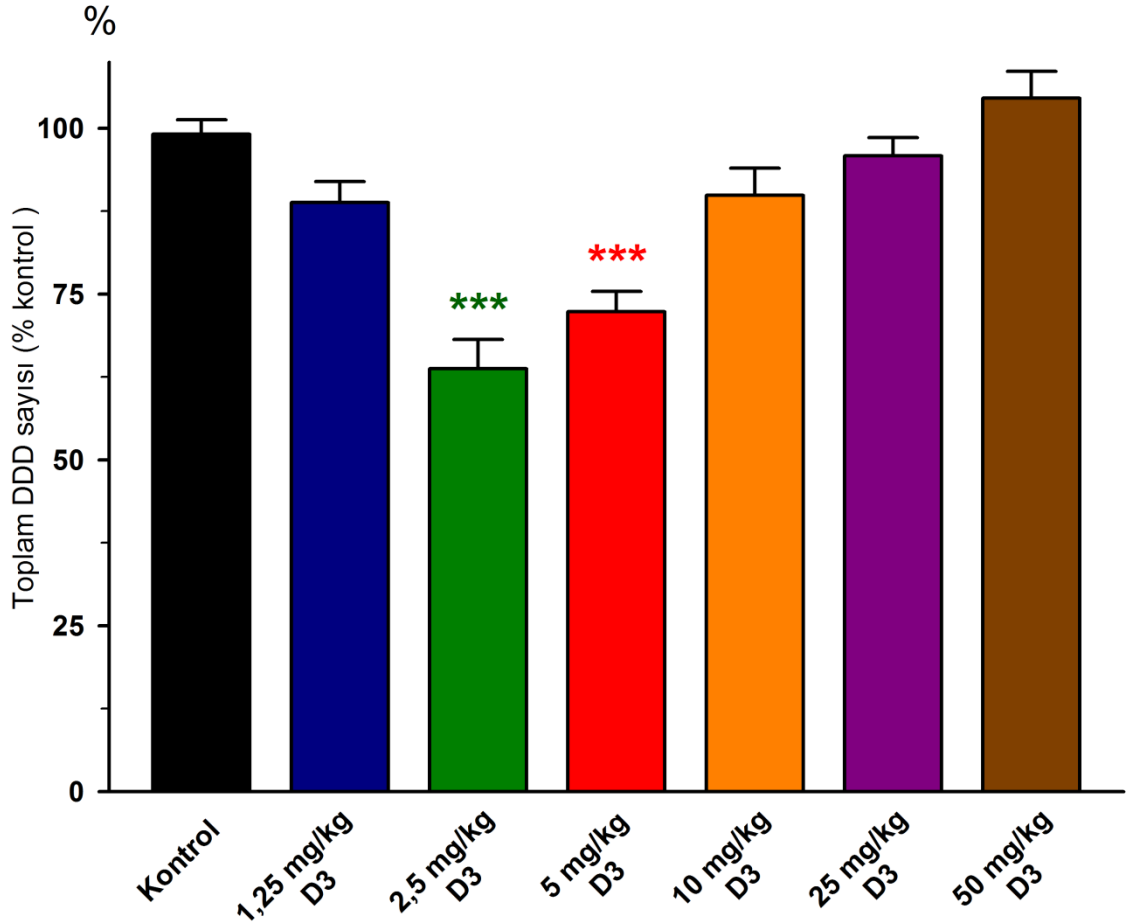
5 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam DDD sayısı $83,49 \pm 2,95$ iken, ilaç sonrası toplam DDD sayısı $60,50 \pm 3,43$ olarak bulundu (% kontrol = % $72,32 \pm 3,08$). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında toplam DDD sayısının anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p < 0,001$) (Şekil 8).

10 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam DDD sayısı $77,66 \pm 2,22$ iken, ilaç sonrası toplam DDD sayısı $69,31 \pm 3,97$ olarak bulundu (% kontrol = % $89,85 \pm 4,12$). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol

değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Şekil 8).

25 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam DDD sayısı $80,67 \pm 1,52$ iken, ilaç sonrası toplam DDD sayısı $77,33 \pm 2,76$ olarak bulundu (% kontrol = % $95,85 \pm 2,75$). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Şekil 8).

50 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam DDD sayısı $79,38 \pm 3,01$ iken, ilaç sonrası toplam DDD sayısı $83,67 \pm 5,81$ olarak bulundu (% kontrol = % $104,53 \pm 4,03$). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Şekil 8).



Şekil 8. Vitamin D3'ün (25, 50, 100, 200 mg/kg, i.p.) toplam DDD sayısına etkisi. *** $p<0.001$ kontrol grubuyla karşılaştırıldığında

4.2. D3 Vitamini Toplam Spike Sayısına Etkisi

Kontrol grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike sayısı 3069 ± 166 iken, ilaç sonrası toplam spike sayısı 2971 ± 123 olarak bulundu (% kontrol = % $97,39 \pm 2,17$). İlaç sonrası toplam spike sayısı, ilaç öncesi toplam spike sayısı ile bağımlı örneklem t-testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

1,25 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike sayısı 3013 ± 149 iken, ilaç sonrası toplam spike sayısı 2551 ± 157 olarak bulundu (% kontrol = % $84,67 \pm 2,88$). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Şekil 9).

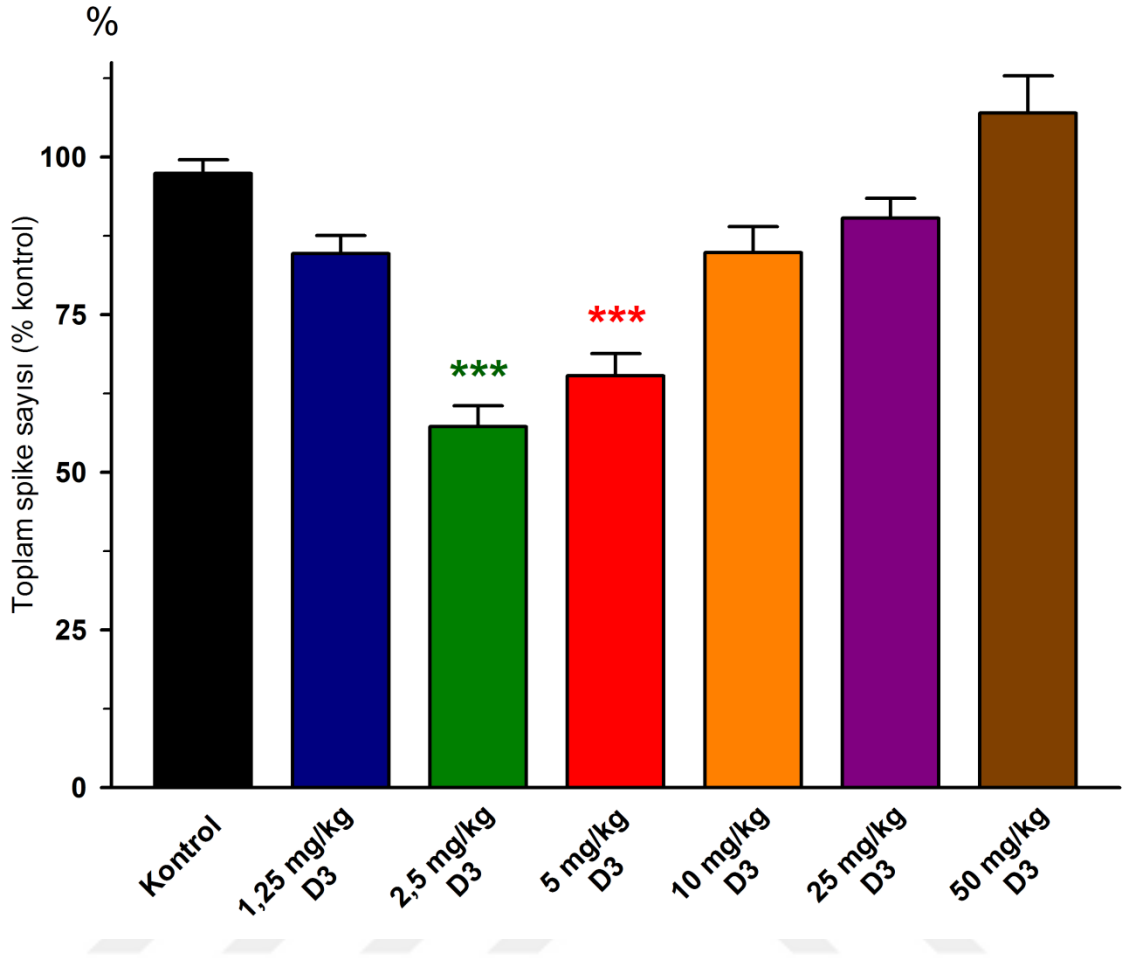
2,5 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike sayısı 2703 ± 174 iken, ilaç sonrası toplam spike sayısı 1557 ± 155 olarak bulundu (% kontrol = % $57,24 \pm 3,31$). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında toplam spike sayısının anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p < 0,001$) (Şekil 9).

5 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike sayısı 2986 ± 123 iken, ilaç sonrası toplam spike sayısı 1944 ± 114 olarak bulundu (% kontrol = % $65,28 \pm 3,52$). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında toplam spike sayısının anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p < 0,001$) (Şekil 9).

10 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike sayısı 2802 ± 165 iken, ilaç sonrası toplam spike sayısı 2364 ± 150 olarak bulundu (% kontrol = % $84,82 \pm 4,13$). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Şekil 9).

25 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike sayısı 3156 ± 74 iken, ilaç sonrası toplam spike sayısı 2855 ± 143 olarak bulundu (% kontrol = % $90,32 \pm 3,12$). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Şekil 9).

50 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike sayısı 2709 ± 1013 iken, ilaç sonrası toplam spike sayısı 2903 ± 218 olarak bulundu (% kontrol = % $106,93 \pm 5,90$). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Şekil 9).



Şekil 9. Vitamin D3'ün (25, 50, 100, 200 mg/kg, i.p.) toplam spike sayısına etkisi. ***p<0.001 kontrol grubuyla karşılaştırıldığında

4.3. D3 Vitamininin Toplam Spike Süresine Etkisi

Kontrol grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike süresi 351 ± 16 iken, ilaç sonrası toplam spike süresi 340 ± 09 olarak bulundu (% kontrol = % $96,87 \pm 1,94$). İlaç sonrası toplam spike süresi, ilaç öncesi toplam spike süresiyle bağımlı örneklem t-testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

1,25 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike süresi 307 ± 18 iken, ilaç sonrası toplam spike süresi 364 ± 19 olarak bulundu (% kontrol = % $84,50 \pm 3,32$). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Şekil 10).

2,5 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike süresi 343 ± 16 iken, ilaç sonrası toplam spike süresi 194 ± 14 olarak bulundu (%

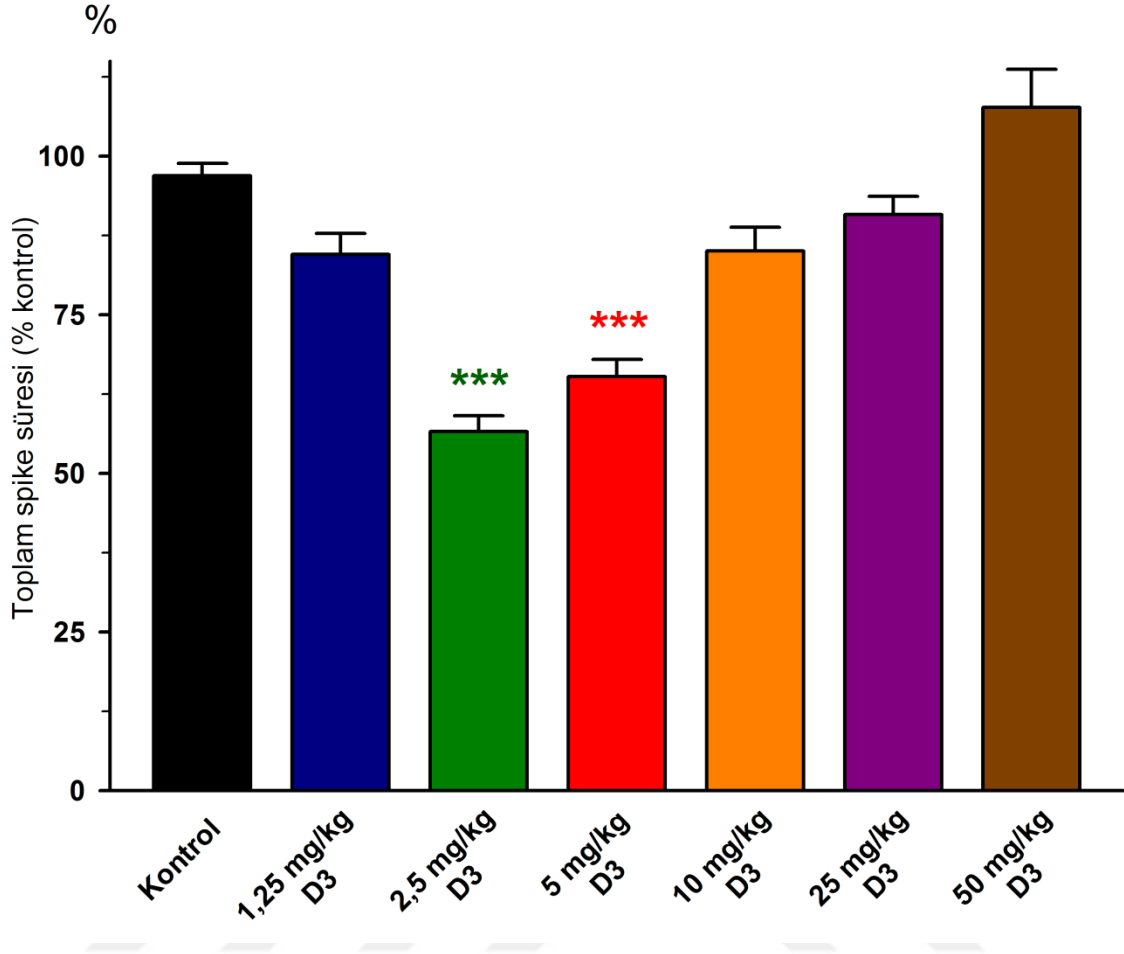
kontrol = % 56,58 \pm 2,48). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında toplam spike süresinin anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p < 0.001$) (şekil 10).

5 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike süresi 355 \pm 11 iken, ilaç sonrası toplam spike süresi 232 \pm 12 olarak bulundu (% kontrol = % 65,22 \pm 2,69). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında toplam spike süresinin anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p < 0.001$) (şekil 10).

10 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike süresi 324 \pm 17 iken, ilaç sonrası toplam spike süresi 275 \pm 19 olarak bulundu (% kontrol = % 85,03 \pm 3,72). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0.05$) (şekil 10).

25 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike süresi 343 \pm 20 iken, ilaç sonrası toplam spike süresi 312 \pm 11 olarak bulundu (% kontrol = % 90,80 \pm 2,85). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0.05$) (şekil 10).

50 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike süresi 355 \pm 17 iken, ilaç sonrası toplam spike süresi 371 \pm 34 olarak bulundu (% kontrol = % 107,66 \pm 6,00). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0.05$) (şekil 10).



Şekil 10. Vitamin D3'ün (25, 50, 100, 200 mg/kg, i.p.) toplam spike süresine etkisi. ***p<0.001 kontrol grubuyla karşılaştırıldığında

4.4. D3 Vitamininin Ortalama DDD Süresine Etkisi

Kontrol grubunda ilaç enjekte etmeden önceki ortalama DDD süresi $4,29 \pm 0,10$ iken, ilaç sonrası ortalama DDD süresi $4,24 \pm 0,06$ olarak bulundu (% kontrol = % $98,07 \pm 1,66$). İlaç sonrası ortalama DDD süresi, ilaç öncesi ortalama DDD süresiyle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

1,25 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki ortalama DDD süresi $4,34 \pm 0,12$ iken, ilaç sonrası ortalama DDD süresi $4,15 \pm 0,16$ olarak bulundu (% kontrol = % $95,56 \pm 2,92$). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Şekil 11).

2,5 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki ortalama DDD süresi $4,35 \pm 0,09$ iken, ilaç sonrası ortalama DDD süresi $3,90 \pm 0,17$ olarak bulundu (%

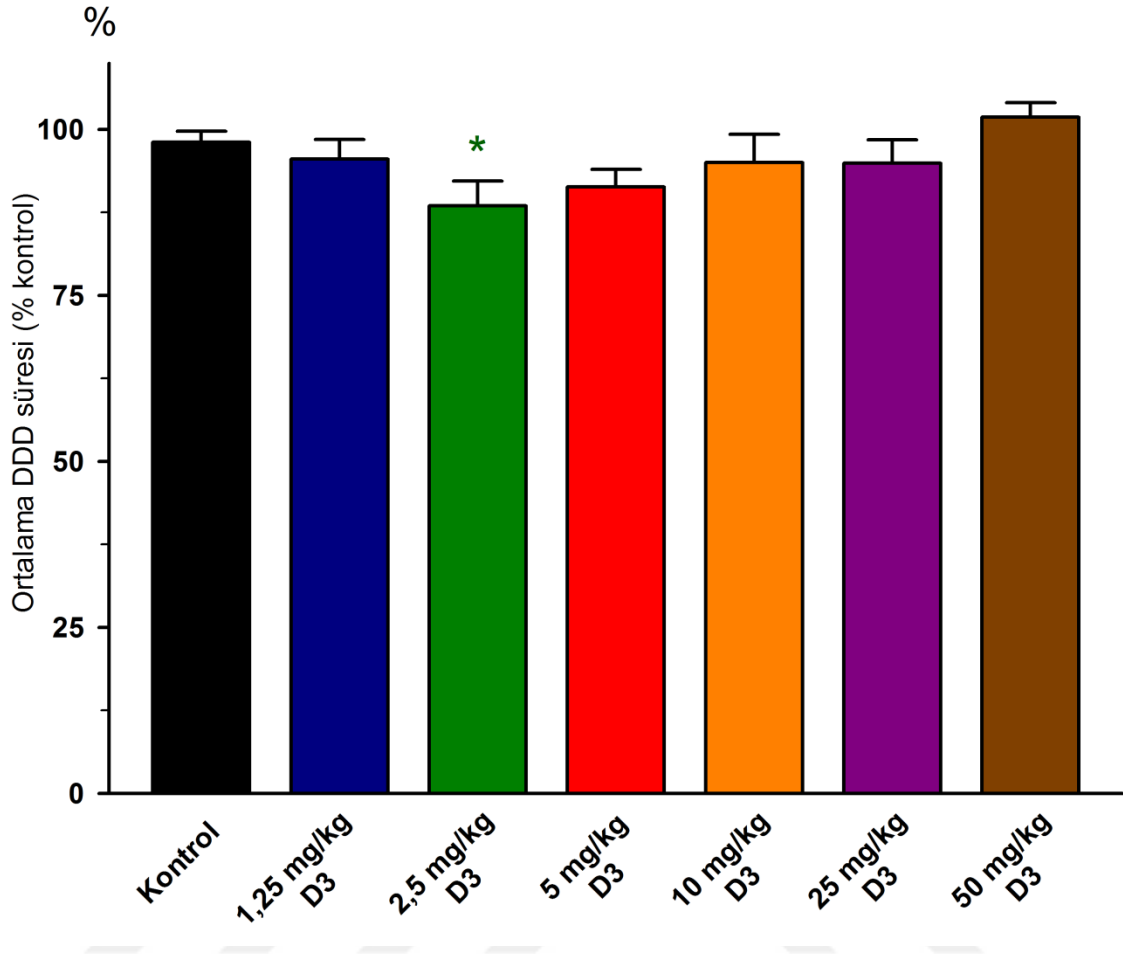
kontrol = % 88,49 ± 3,72). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında ortalama DDD süresinin anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p < 0.05$) (Şekil 11).

5 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki ortalama DDD süresi $4,26 \pm 0,13$ iken, ilaç sonrası ortalama DDD süresi $3,86 \pm 0,11$ olarak bulundu (% kontrol = % 91,35 ± 2,63). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Şekil 11).

10 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki ortalama DDD süresi $4,17 \pm 0,12$ iken, ilaç sonrası ortalama DDD süresi $3,94 \pm 0,18$ olarak bulundu (% kontrol = % 95,02 ± 4,24). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Şekil 11).

25 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki ortalama DDD süresi $4,26 \pm 0,07$ iken, ilaç sonrası ortalama DDD süresi $4,04 \pm 0,08$ olarak bulundu (% kontrol = % 94,94 ± 3,47). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Şekil 11).

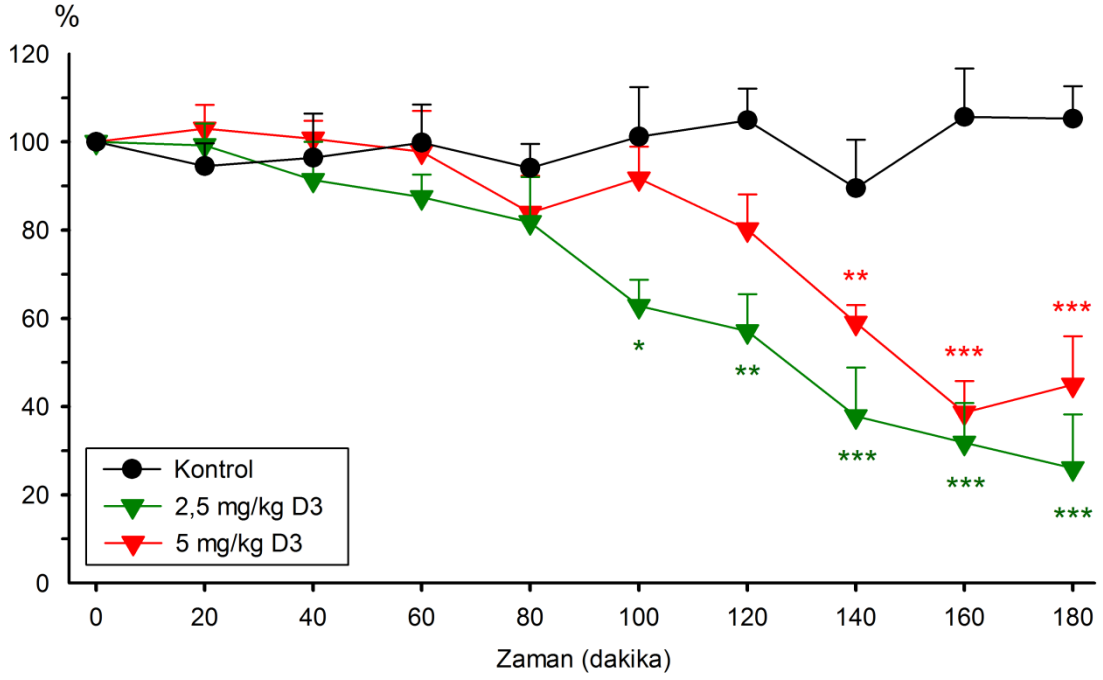
50 mg/kg D3 vitamini grubunda ilaç enjekte etmeden önceki ortalama DDD süresi $4,19 \pm 0,07$ iken, ilaç sonrası ortalama DDD süresi $4,27 \pm 0,14$ olarak bulundu (% kontrol = % 101,83 ± 2,18). Bu grubun % kontrol değeri, kontrol grubunun % kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Şekil 11).



Şekil 11. Vitamin D3'ün (25, 50, 100, 200 mg/kg, i.p.) ortalama DDD süresine etkisi. * $p < 0.05$ kontrol grubuyla karşılaştırıldığında

4.5. D3 Vitamininin Zamana Bağlı Etki Grafiği

D3 vitamini 2,5 mg dozunda tüm DDD parametrelerini azaltırken, 5 mg/kg dozunda ortalama DDD süresi hariç diğer parametreleri azaltmıştır. D3 vitamininin kaçınıcı dakikada etki gösterdiğini öğrenmek amacıyla 3 saatlik ilaç öncesi ve sonrası kayıtlar 20 dakikalık aralıklara bölünerek zaman grafiği oluşturulmuştur. Bazal aktivitenin her 20 dakikadaki ortalama DDD sayısı hesaplandı (180 dakikadaki DDD sayısı 9' a bölünerek) ve sonrasında ilaç sonrası her 20 dakikadaki DDD sayısı, ilaç öncesi ortalama değere bölünerek % hesaplandı ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. 2,5 mg/kg D3 vitamini 100. dakikadan itibaren DDD sayısını azaltırken, 5 mg/kg D3 vitamini 140. dakikadan itibaren DDD sayısını anlamlı olarak azaltmaktadır ($p < 0.05$) (Şekil 12).



Şekil 12. D3 vitamini etkin dozlarının zaman grafiği. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ kontrol grubuyla karşılaştırıldığında.

| A | Toplam SWDs Sayısı | |
|---------------|--------------------|--------------|
| | İlaç öncesi | İlaç sonrası |
| Kontrol | 81,17 ± 2,73 | 79,83 ± 2,26 |
| 1,25 mg/kg D3 | 83,50 ± 2,97 | 73,91 ± 2,04 |
| 2,5 mg/kg D3 | 78,67 ± 2,33 | 50,17 ± 3,84 |
| 5 mg/kg D3 | 83,49 ± 2,95 | 60,50 ± 3,43 |
| 10 mg/kg D3 | 77,66 ± 2,22 | 69,31 ± 3,97 |
| 25 mg/kg D3 | 80,67 ± 1,52 | 77,33 ± 2,76 |
| 50 mg/kg D3 | 79,38 ± 3,01 | 83,67 ± 5,81 |

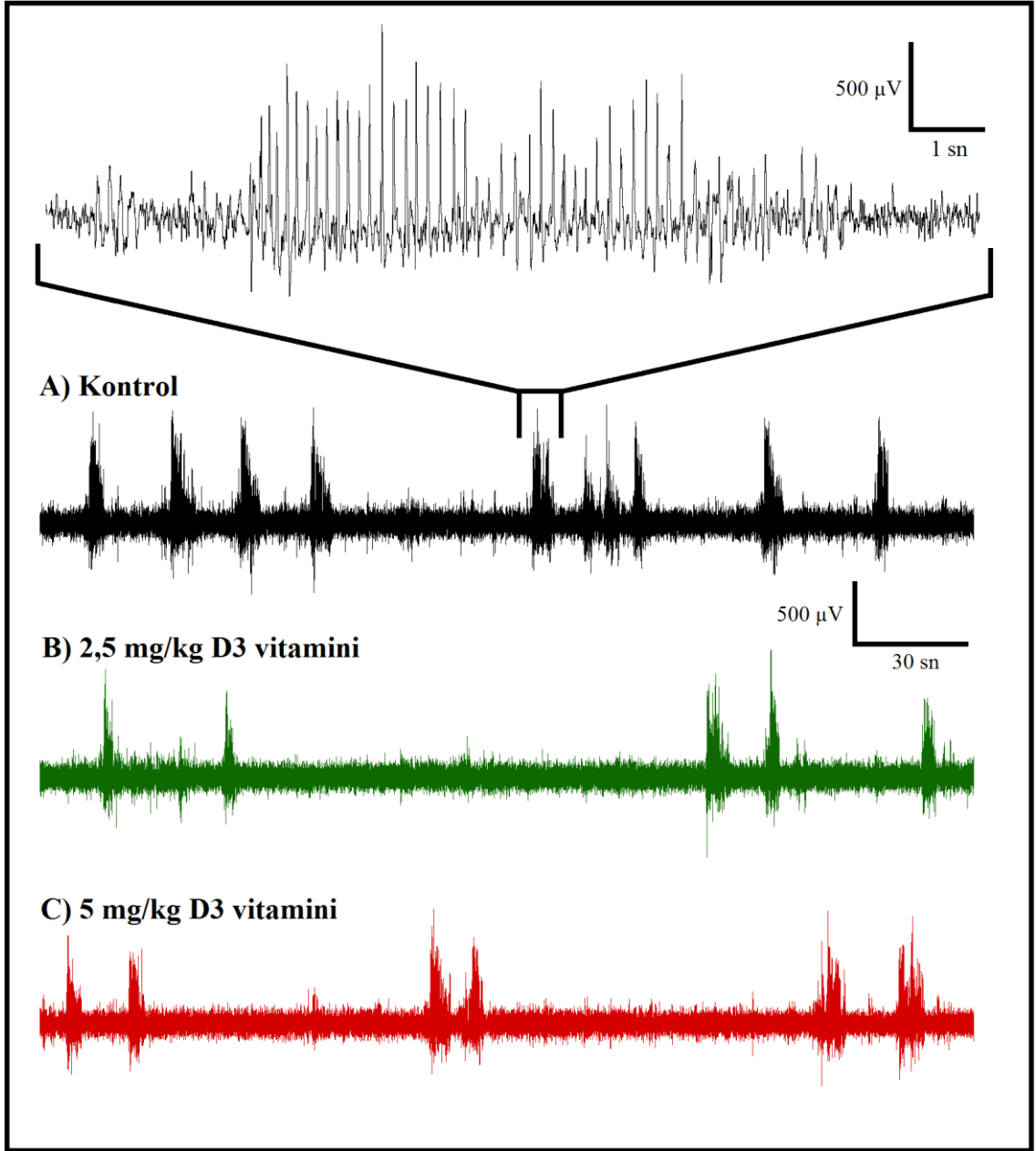
| B | Toplam Spike Sayısı | |
|---------------|---------------------|--------------|
| | İlaç öncesi | İlaç sonrası |
| Kontrol | 3069 ± 166 | 2971 ± 123 |
| 1,25 mg/kg D3 | 3013 ± 149 | 2551 ± 157 |
| 2,5 mg/kg D3 | 2703 ± 174 | 1557 ± 155 |
| 5 mg/kg D3 | 2986 ± 123 | 1944 ± 114 |
| 10 mg/kg D3 | 2802 ± 165 | 2364 ± 150 |
| 25 mg/kg D3 | 3156 ± 74 | 2855 ± 143 |
| 50 mg/kg D3 | 2709 ± 101 | 2903 ± 218 |

| C | Toplam Spike Süresi (sn) | |
|---------------|--------------------------|--------------|
| | İlaç öncesi | İlaç sonrası |
| Kontrol | 351 ± 16 | 340 ± 09 |
| 1,25 mg/kg D3 | 364 ± 19 | 307 ± 18 |
| 2,5 mg/kg D3 | 343 ± 16 | 194 ± 14 |
| 5 mg/kg D3 | 355 ± 11 | 232 ± 12 |
| 10 mg/kg D3 | 324 ± 17 | 275 ± 19 |
| 25 mg/kg D3 | 343 ± 20 | 312 ± 11 |
| 50 mg/kg D3 | 355 ± 17 | 371 ± 34 |

| D | Ortalama SWDs Süresi (sn) | |
|---------------|---------------------------|--------------|
| | İlaç öncesi | İlaç sonrası |
| Kontrol | 4,29 ± 0,10 | 4,24 ± 0,06 |
| 1,25 mg/kg D3 | 4,34 ± 0,12 | 4,15 ± 0,16 |
| 2,5 mg/kg D3 | 4,35 ± 0,09 | 3,90 ± 0,17 |
| 5 mg/kg D3 | 4,26 ± 0,13 | 3,86 ± 0,11 |
| 10 mg/kg D3 | 4,17 ± 0,12 | 3,94 ± 0,18 |
| 25 mg/kg D3 | 4,26 ± 0,07 | 4,04 ± 0,08 |
| 50 mg/kg D3 | 4,19 ± 0,07 | 4,27 ± 0,14 |

Tablo 5. Tüm grupların gerçek DDD parametrelerinin ortalama değerleri.

D3 vitamininin etkin dozlarının ilaç enjeksiyonu sonrası 140. dakikadaki ECoG kayıt örneği Şekil 13'de gösterilmiştir.



Şekil 13. Kontrol grubunun ve etkili D3 vitamini gruplarının 140. dakikasından elde edilen ECoG kayıtları

5. TARTIŞMA

Dünyada en sık görülen nörolojik hastalıklardan biri olan epilepsi, beyindeki nöronların anormal elektriksel deşarjları sonucunda meydana gelmektedir. Bu elektriksel deşarjlar sonucunda epileptik nöbetler oluşmaktadır. Nöbetler sonucunda, anormal kas kasılmaları, otonomik belirtiler ve bilinç kaybı görülebilmekte ve kişinin yaşam kalitesini ciddi oranda etkilemektedir [108, 109]. Metabolik anormallikler, akut nörolojik hasar (menenjit, ensefalit gibi infeksiyonlar, inme, kafa travması), alkol yoksunluğu, çocuklarda yüksek ateş ve yapısal beyin hastalıkları (kortikal displazi, Alzheimer hastalığı) gibi faktörler nöbet oluşumuna yol açmakla birlikte bazı epileptik nöbetlerin nasıl ve neden oluştuğu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır [110]. Epilepsi etiyolojisinde rol oynayan hücresel ve moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen glutamat gibi eksitatör nörotransmitterlerin artması veya gama-aminobutirik asit (GABA) başta olmak üzere inhibitör nörotransmitterlerin azalması sonucu dengenin eksitasyon yönünde değışmesi en çok kabul gören hipotezdir [111, 114]. Epileptik nöbetler farklı faktörler nedeniyle meydana geldiğinden nöbetlerin oluşum mekanizması ve klinik belirtileri farklılıklar göstermektedir. Etyolojisi ne olursa olsun tüm epileptik nöbetlerin oluşumunda nöronal uyarılabilirlikte artış ve senkronizasyon görülmektedir [115]. Epilepsinin moleküler mekanizması, biyokimyasal özellikleri ve elektrofizyolojik temelleri hakkında veri elde ederek nöbet oluşumunu engellemek ve daha etkili antiepileptik ilaçlar geliştirmek amacıyla deneysel epilepsi modelleri üzerinde çalışılmaktadır. Deneysel bir epilepsi modelini oluşturmak için kimyasal maddeler ve elektriksel uyarılar kullanılmakla birlikte, genetik modeller de epilepsi çalışmalarında sıklıkla yer almaktadır. Genetik olarak yatkın hayvanlarda ışık ve ses gibi uyarılarla nöbet oluşturulurken, herhangi bir konvülsan (epilepsi oluşturucu) madde veya uyarı vermeden genetik olarak epileptik nöbet geçiren hayvanlar da mevcuttur [116]. Genetik modellerin kullanımı, absans epilepsisinde görülen nöbetleri incelemek için dünyada en çok kabul gören yöntemdir. Spontan DDD aktiviteleri olan genetik olarak tasarlanmış hayvanlar olan Wistar albino Glaxo-Rijswijk (WAG/Rij) ve Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg (GAERS) sıçanları absans epilepsisi çalışmalarında en sık kullanılan hayvan türleridir [117]. Bu hayvanların kullanılmasının en önemli nedeni, sıçanlarda görülen absans nöbetlerinin farmakolojik, morfolojik ve elektrofizyolojik özellikler açısından insanlarda görülen absans nöbetlere benzerlik göstermesidir [118]. Genetik absans epilepsili WAG/Rij

siçanları kullanarak yaptığımız bu çalışmada, spontan DDD deşarjlarını elektrofizyolojik yöntemlerle görüntülemeyi başardık ve D3 vitamininin bu deşarjlara etkisi gözlemledik.

Vitaminler, organizmadaki önemli biyokimyasal reaksiyonlarda görev almaktadırlar. Bazı vitaminler vücutta sentez edilmekle birlikte, özellikle yağda çözünen vitaminler mutlaka diyetle dışarıdan alınmalıdır. Genel olarak vitaminlerin kaynağı yeşil bitkilerdir [119]. Yağda çözünen vitaminlerden biri olan D vitaminleri kalsiferoller olarak da adlandırılmaktadır. Kalsiferollerin biyolojik ve kimyasal yönden en önemlileri kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferol (D2 vitamini)'dür [120]. Çalışmamızda kullandığımız kolekalsiferol (D3 vitamini) 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınların etkisiyle deride endojen olarak 7-dehidrokolesterol'den sentezlenir ve bu endojen üretim D vitamininin vücuttaki temel kaynağını oluşturmaktadır [121, 122]. Deride sentezlenen veya diyetle alınan D3 vitamini birçok fizyolojik ve biyokimyasal reaksiyonda rol oynamaktadır. Normal şartlarda aktif olmayan D3 vitamini vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınır ve karaciğerdeki 25-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye (25(OH)D) dönüşerek dolaşıma katılır. 25(OH)D ise böbreklerde 1-alfa hidroksilaz enzimi vasıtasıyla aktif form olan 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂)'ye dönüştürülür. Aktif hale gelen D vitamini hücre zarından kolaylıkla geçerek Vitamin D reseptörlerine bağlanır [123]. Vitamin D reseptörleri vücutta çok geniş bir dağılıma sahiptir. Beyin, vasküler düz kaslar, endotel hücreleri ve kardiyomiyositler gibi birçok dokuda bulunmaktadır. Vitamin D reseptörü ve 1,25(OH)₂ kompleksi retinoik asit x-reseptörüne bağlanarak protein sentezini indükleyen nükleer transkripsiyon faktörü olarak davranır ve yaklaşık iki yüze yakın gen üzerinde etkisi bulunmaktadır [124]. Bu etkisi nedeniyle temel görevi kalsiyum metabolizması olan D3 vitamini, beyin hastalıklarında da rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, demans [21, 22], depresyon [23], Alzheimer hastalığı [24], nöronal iskemi [25], Parkinson hastalığı [26] ve epilepside [27] D3 vitamininin rolü olduğu göstermektedir.

İnsanlarda, düşük D vitamini seviyelerine bağlı olarak ortaya çıkan hipokalseminin nöbetlere neden olduğu yapılan birçok çalışmayla kanıtlanmıştır. [28-33]. Buna paralel olarak, D Vitamini ve kalsiyum tedavisi epileptik nöbetleri azaltmaktadır [34, 35]. Buradan hareketle, eksojen D3 vitamini tedavisinin epileptik nöbetlerde engelleyici rolü olduğu düşünülmektedir. D3 vitamininin antikonvulzan

etkilerini gösteren ilk çalışma 1984 yılında Siegel ve ark. tarafından yapılmıştır [125]. Elektriksel stimülasyonla dorsal hipokampusu uyarılan ve bu sayede nöbet oluşturulan sıçanlarda intrahipokampal uygulanan 50 ve 100 µg 1,25(OH)₂'nin nöbet eşliğini hızlı bir biçimde artırdığı (5-10 dakika) ve antikonvulzan aktivite oluşturduğu gösterilmiştir [125]. Diğer taraftan, yine intrahipokampal uygulanan 200 µg vitamin D₃ (kolekalsiferol) veya 200 µg 25-hidroksivitamin D₃ herhangi bir antikonvulzan aktiviteye neden olmamıştır [126]. Bu bulgu, D vitamini reseptörünün sadece aktif D₃ vitaminine bağlandığını göstermektedir. Yine aynı çalışmada araştırmacılar, intravenöz olarak uygulanan 100 µg 1,25(OH)₂'nin aynı hipokampal enjeksiyonda olduğu gibi nöbet eşliğini artırdığını buldular [126]. Başka bir çalışmada, VDR geninde kısmi mutasyon olan farelerde vahşi tip farelere göre pentilentetrazol kaynaklı nöbet şiddetinde ve ölüm oranında artış saptanmıştır [103]. Ancak, kalsiyum seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu da, VDR geninin kısmi olarak silinmesinin, D₃ vitamininin kalsiyumdan bağımsız bir mekanizma ile nöbet şiddetini arttırdığını öne sürmektedir [103]. Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, 2 hafta boyunca D vitamini (500 U/kg) ile tedavi edilen farelere konvulzan ajanlardan olan GABA_A reseptör antagonisti pentilentetrazol ve glutamat analogu kainik asit uygulanmış ve hipokampal nöronlarda c-fos, Bax ve kaspaz-3 düzeyleri azaldığı, BDNF düzeylerinin ise arttığı tespit edilmiştir [127]. Ayrıca, D₃ vitamini tedavisinin apoptotik hücrelerin sayısını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Buradan hareketle, D vitamininin hipokampal apoptoz üzerinde nöroprotektif etkilere sahip olduğu önerilmektedir [127]. Diğer taraftan, Kalueff ve ark. [126] yaptıkları çalışmada vitamin D nin aktif formu 1,25(OH)₂'nin farelerde pentilentetrazol ile oluşturulan nöbetleri engellediğini gösterdiler. Bu çalışmada, pentilentetrazol uygulamasından önce (40 dakika, 3 saat, 6 saat, 12 saat ve 24 saat) farelere derialtı 33 µg dozunda enjekte edilen 1,25(OH)₂ nöbet şiddetinde ciddi bir düşüşe neden olmuş ve fare ölüm oranını anlamlı bir şekilde düşürmüştür [126]. Yukarıdaki çalışmalara paralel olarak çalışmamızda, D₃ vitamininin intraperitoneal uygulanması doz selektif olarak absans nöbetlerini azaltmaktadır. D₃ vitamini sadece 2,5 ve 5 mg/kg dozlarında DDD parametrelerini azaltırken daha yüksek ya da daha düşük dozlarda etki gözlenmemiştir. Yani D₃ vitamini, dar bir aralıkta spesifik etki göstermektedir. Diğer taraftan, çalışmamızda D vitamininin aktif olmayan formu kolekalsiferol kullanılmıştır. Kalueff ve ark. [126] tarafından uygulanan 33 µg dozunda D vitamini aktif formu 1,25(OH)₂ (derialtı) 40. dakikada etkisini göstermektedir. Çalışmamızda ise, intraperitoneal uygulanan 2,5 mg/kg D₃ vitamini en

erken 100. dakikada etki göstermektedir. İlk olarak, bu doz farkının nedeni muhtemelen bizim çalışmamızda ağırlığı yaklaşık 200 gr olan sıçanlar kullanmamız, Kalueff ve arkadaşlarının ise ağırlığı 30 gr olan fareleri kullanmasıdır. İkinci olarak ise, çalışmamızda kullanılan D3 vitamini aktif değildir. D3'ün önce karaciğere, sonra da böbreğe giderek aktifleşmesi gerekmektedir. Bu işlem muhtemelen zaman alacağından biz çalışmamızda 100. dakikadan itibaren etki gözlemledik.

Yaptığımız çalışma, D3 vitamininin absans epilepsideki etkisini gösteren ilk çalışmadır. Absans nöbetlerinin altında yatan hücrel mekanizmalar tam olarak bilinmemesine rağmen, GABAerjik aktivite artışı halen kabul edilen ana hipotezlerden biri olmaya devam etmektedir [128]. Bildiğimiz kadarıyla, absans nöbetlerinde görülen burst patlamalar, talamik retiküler çekirdeği, talamik relay nöronları ve neokortikal piramidal hücreleri içeren talamokortikal devreden kaynaklanmaktadır. Bu yolak uyku içicilerinin ve DDD'lerin oluşumunda rol oynamaktadır [53]. GABA gibi inhibitör nörotransmitterler tarafından meydana gelen hiperpolarizasyon düşük voltajla aktive olan T-tipi kalsiyum kanallarını aktive etmektedir. T-tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonu ise hızlı ve geçici kalsiyum akışına yol açarak düşük eşikli kalsiyum potansiyellerinin oluşumuna neden olmaktadır. Sonuç olarak, sodyum ve potasyum kanalı aracılı aksiyon potansiyelleri oluşmaktadır [54, 55]. Zanatta ve ark. [106], 1 α ,25-dihidroksivitamin D3'ün serebral kortekste vitamin D reseptörlerine bağlanarak voltaj bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarını modüle ederek hücre içerisine kalsiyum alımını düzenlendiğini öne sürmektedir. L-tipi kalsiyum kanalları ise depolarizasyon ve hiperpolarizasyon arasındaki dengeyi etkilemekte, ayrıca potasyum ve klorür kanallarına da etki etmektedir [106]. Vitamin D3 reseptörü muhtemelen L-tipi kalsiyum kanalları üzerinden hiperpolarizasyonu azaltmakta ve bu da DDD oluşumunun azalmasına neden olmaktadır. D vitamininin absans epilepsisi üzerine etkilerini aydınlatmak için daha ileri fizyolojik, biyokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

- 1.25, 10, 25 ve 50 mg/kg dozlarında uygulanan D3 vitamini toplam DDD sayısını, toplam spike sayısını, toplam spike süresini ve DDD başına düşen ortalama spike süresini etkilememiştir.
- 2.5 ve 5 mg/kg dozlarında uygulanan D3 vitamini toplam DDD sayısını, toplam spike sayısını ve toplam spike süresini anlamlı bir biçimde azaltmaktadır.
- DDD başına düşen ortalama spike süresini sadece 2.5 mg/kg dozunda uygulanan D3 vitamini azaltmaktadır.
- 2.5 mg/kg dozunda uygulanan D3 vitamini toplam DDD sayısını 100. dakikadan itibaren azaltırken, 5 mg/kg dozunda uygulanan D3 vitamini toplam DDD sayısını 140. dakikadan itibaren azaltmaktadır.
- D3 vitamininin ve VDR reseptörlerinin absans nöbetleri üzerine etkilerini aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- [1] Bora İ, Yeni SN, Gürses C (2008). Tarihte epilepsi ve epileptolojinin kısa tarihçesi. *Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri*, Bölüm(1): 3-11.
- [2] de Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N et al. (1996).Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia* 37(11): 1121- 1127.
- [3] Engel J (2002). Epilepsy in the world today: medical point of view. *Epilepsia*, 43 Suppl, (6): 12-13.
- [4] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W,Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009, *Epilepsia*, (51): 676-685.
- [5] Bauer J (1996). Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurol Scand*, (94): 367-377.
- [6] Thomas R, Browne ,Gregory L, Holmes (2004). Epilepsy: Definitions and Background. *Hanbook of Epilepsy, Third edition, USA*, 6- 7.
- [7] Gibbs FA, Davis H, Lennox WG (1935). The EEG in epilepsya and imparied states of consiousness. *Arch Neurol Physchiatry*, (34): 1133-134.
- [8] Commission on Classification and Terminology of İnternational League Aganist Epilepsy (1981).Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizure. *Epilepsia*, (22): 489-501
- [9] Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, Farnetani M, Di Bartolo RM, Bazzotti S, Morgese G, Balestri P (2005). Childhood absence epilepsy: evolution and prognostic factors. *Epilepsia*, 46(11):1796-80.

- [10] Annegers JF (2001). The epidemiology of epilepsy. The treatment of epilepsy: principles and practice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 131- 138.
- [11] Avoli M, Gloor P (1982). Interaction of the cortex and thalamus in spike wave discharges of feline generalised penicillin epilepsy. *Experimental Neurology*, (76):196–217
- [12] Blumenfeld H (2005). Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures. *Epilepsia*, 46 (Supplement 9), 21-33.
- [13] Danober L, Deransart C, Depaulis A, Vergnes M, and Marescaux C (1998). Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Progress in Neurobiology*, (55): 27-57.
- [14] Howland RH (2011). Vitamin D and depression. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 49(2): 15-17.
- [15] A Racz, J. Barsony (1999). Hormone-dependent translocation of vitamin D receptors is linked to transactivation. *J Biol Chem*, 274: 19352-19360.
- [16] Sunn KL, Eisman JA, Gardiner EM, Jans DA, (2005). FRAP analysis of nucleocytoplasmic dynamics of the vitamin D receptor splice variant VDRB1: preferential targeting to nuclear speckles *Biochem J*, 388: 509-514.
- [17] Peleg S, Nguyen CV (2010). The importance of nuclear import in protection of the vitamin D receptor from polyubiquitination and proteasome-mediated degradation. *J Cell Biochem*, 110: 926-934.
- [18] Bidmon HJ, Mayerhofer A, Heiss C, Bartke A, Stumpf WE (1991). Vitamin D (Soltriol) receptors in the choroid plexus and ependyma: their species-specific presence *Mol Cell Neurosci*, 2: 145-156.
- [19] Prufer K, Barsony J (2002). Retinoid X receptor dominates the nuclear import and export of the unliganded vitamin D receptor *Mol Endocrinol*, 16: 1738-1751.
- [20] Musiol IM, Stumpf WE, Bidmon HJ, Heiss C, Mayerhofer A, Bartke A (1992). Vitamin D nuclear binding to neurons of the septal, substriatal and amygdaloid

area in the Siberian hamster (*Phodopus sungorus*) brain. *Neuroscience*, (48): 841-848.

- [21] Sommer I, Griebler U, Kien C et al. (2017). Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*, (17)1: 16.
- [22] Moon JH, Lim S, Han JW, et al. (2015). Serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of mild cognitive impairment and dementia: the Korean longitudinal study on health and aging (KLoSHA). *Clin Endocrinol*, 83:36–42.
- [23] Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K (2008). Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: Randomized double blind trial. *J Intern Med*, (264): 599-609.
- [24] Durk MR, Han K, Chow EC, et al (2014). $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ reduces cerebral amyloid- β accumulation and improves cognition in mouse models of Alzheimer`s disease. *J Neurosci*, (34)21: 7091-7101.
- [25] Stessman LE, Peeples ES (2018). Vitamin D and its role in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Neonatology*,(113)4: 305-312.
- [26] Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Sääksjärvi K, Heliövaara M (2010). Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol*, (67)7: 808-11.
- [27] CC Hoecker, JT Kanegaye (2002). Recurrent febrile seizures: an unusual presentation of nutritional rickets. *J Emerg Med*, (23)4: 367–370.
- [28] AV Kalueff, KO Eremin, P Tuohimaa (2004). Mechanisms of neuroprotective action of Vitamin D₃. *Biokhimia*, (69)7: 907–911.
- [29] R Losel, M Wehling (2003). Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat. Rev*, 4:46–56.

- [30] M Mikawi, RH Wakim, M Fayad (2003). Symptomatic antiepileptic drug associated Vitamin D deficiency in noninstitutionalized patients: an under-diagnosed disorder. *J Med Liban*, (51)2: 71–73.
- [31] G Offermann, V Pinto, R Kruse (1979). Antiepileptic drugs and Vitamin D supplementation. *Epilepsia*, (20)1: 3-15.
- [32] J Oki, M Takedatsu, J Itoh, K Yano, K Cho, A Okuno (1991). Hypocalcemic focal seizures in a one-month-old Infant of a mother with a low circulating level of Vitamin D. *Brain Dev*, 13:132–134.
- [33] AM Pack, MJ Morrell (2004). Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav*, (5):24–29.
- [34] C Armelisasso, ML Vaccario, A Pontecorvi, S Mazza (2004). Tonic–clonic seizures in a patient with primary hypoparathyroidism: a case report. *Clin EEG Neurosci*, (35):97–99.
- [35] MM Gupta, DN Grover (1977). Hypocalcemia and convulsions. *Postgrad Med J*, (53):330–333.
- [36] Bell GS, Sander JW (2001). The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure*, (16):165–170.
- [37] Bruton CJ. The neuropathology of temporal lobe epilepsy. *New York: Oxford UP*.1988.
- [38] Engel J (2002). Epilepsy in the world today: medical point of view. *Epilepsia* 43 Suppl, (6)12-13.
- [39] Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N et al. (1996). Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*, 37(11):1121-1127.
- [40] Giussani G, Cricelli C, Mazzoleni F et al. (2014). Prevalence and incidence of epilepsy in Italy based on a nationwide database. *Neuroepidemiology*, 43(3-4) 228-232.

- [41] Engel J (2002). Epilepsy in the world today: medical point of view. *Epilepsia* 43 Suppl, (6):12-13.
- [42] Sadıkoğlu S (1996). Epilepsi. *Temel ve Klinik Nöroloji*, Ed.: E. Oğul. Bursa. 171.
- [43] Fong GC, Mak YF, Swartz BE, Walsh GO, Delgado-Escueta AV (2003). Body part asymmetry in partial seizure. *Seizure*, (12): 606- 12.
- [44] Henriksen O and Wallace SJ (2004). Definitions and classification of epileptic seizures and epilepsies. In: Wallace SJ and Farrell K (Eds.). *Epilepsy In Children* 2th ed. London: Arnold, 1- 470.
- [45] Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A (2004). Nöroloji ders kitabı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa tıp fakültesi, Temel ve klinik bilimler ders kitapları, Nobel tıp kitapevleri, İstanbul, 279- 308.
- [46] Engelborghs S, D’Hooge R, De Deny PP (2000). Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg*, 100(4), 201-13.
- [47] Fisher R.S (1989). Animal models of the epilepsies” *Brain Res Brain Res Rev*, (14): 245-278.
- [48] Berg AT et al (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005- 2009. *Epilepsia*, 51: 676- 685.
- [49] Hauser WA (1997). Incidence and prevalence. İçinde: Engel JJr & Pedley TA (eds) *Epilepsy -A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, *Philadelphia*, 47- 58.
- [50] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993). The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, *Epilepsia*, 34: 453- 468.
- [51] Loiseau P, Ducha B and Padespan, JM (1995). Absence Epilepsies *Epilepsia*, (96):1182-1186.
- [52] Sitnikova E, Van Luijtelaar, G (2006). Cortical and thalamic coherence during spike wave seizures in WAG/Rij rats. *Epilepsy Res*. 71(2-3):159-80.

- [53] Futatsugi, Y, Riviell JJ Jr (1998). Mechanisms of generalized absence epilepsy. *Brain Dev*, (20):75–79.
- [54] Jahnsen H, Llinas R, (1984). Voltage-dependent burst-to-tonic switching of thalamic cell activity: an in vitro study. *Arch. Ital. Biol*, (122):73-82.
- [55] Cain SM, Snutch TP, (2013). T-type calcium channels in burst-firing, network synchrony, and epilepsy. *Biochim. Biophys. Acta* 1828, 1572-8.
- [56] Vergnes M, Marescaux C (1992). Cortical and thalamic lesions in rats with genetic absence epilepsy. *J Neurol Transm*. (35):71-83.
- [57] Vergnes M, Marescaux C, Micheletti G, Depaulis A, Rumbach L, Warter JM (1984). Enhancement of spike and wave discharges by GABA-mimetic drugs in rats with spontaneous petit-mal-like epilepsy. *Neurosci Lett*, (44):91-4.
- [58] Sabers A, Møller A, Scheel-Krüger J, Mouritzen Dam A (1996). No loss in total neuron number in the thalamic reticular nucleus and neocortex in the genetic absence epilepsy rats from Strasbourg. *Epilepsy Res*. 26(1):45-8.
- [59] van de Bovenkamp-Janssen, MC Akhmadeev, A Kalimullina, L Nagaeva, D.V van Luijckelaar, E.L Roubos, EW (2004). Synaptology of the rostral reticular thalamic nucleus of absence epileptic WAG/Rij rats. *Neurosci Res*, 48(1): 21-31.
- [60] Jallon, P and Latour P (2005). Epidemiology of Idiopathic Generalized Epilepsies, *Epilepsia*, 46(9): 10-14.
- [61] Crunelli, V Leresche N (2002). Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nature Review Neuroscience*, 3(5), 371-382.
- [62] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989.
- [63] Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR et al. (1997). Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy: sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med*, (15): 152–15.

- [64] Masur D, Shinnar S, Cnaan A et al. (2013). Childhood Absence Epilepsy Study Group. Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology*, (81): 1572-1580.
- [65] Conant LL, Wilfong A, Inglese C et al. (2010). Dysfunction of executive and related processes in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Behav*, (18): 414-423.
- [66] Henkin Y, Sadeh M, Kivity S (2005). Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurology*, (47): 126-132.
- [67] Sitnikova E, Van Luijtelaar, G (2006). Cortical and thalamic coherence during spike-wave seizures in WAG/Rij rats. *Epilepsy Res*, 71(2-3):159-80.
- [68] Ülker M, Ataklı D (2004). Juvenil Myoklonik Epilepsi (Janz Sendromu). *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 17:131-134.
- [69] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989;30(4):389-399.
- [70] Sarkisian M (2002). Overview of the Current Animal Models for Human Seizure and Epileptic Disorders. *Epilepsy & Behavior*, (2):201-216.
- [71] Marangoz C. (1997). Deneysel Epilepsi Modelleri. *OMÜ Tıp Dergisi*, 14(3): 147-186.
- [72] Manning, JP Richards, DA Bowery, NG (2003). Pharmacology of absence epilepsy. *Trends Pharmacol Sci*, 24(10): 542-9.
- [73] Coenen, AM and van Luijtelaar, EL (2003). Genetic Animal Models for Absence Epilepsy: A Review of the WAG/Rij Strain of Rats, *Behavior Genetics*, 33(6): 635-655.
- [74] Kovácsa Z, Czurkób A, Kékesi KA (2012). Gábor Juhász. Neonatal tricyclic antidepressant clomipramine treatment reduces the spike-wave discharge activity of the adult WAG/Rij rat. *Brain Research Bulletin*, (89): 102-107.
- [75] Berger H (1929). Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr*, (87):527-570.

- [76] Brazier M (1961). A history of the electrical activity of brain as a method for localizing sensory function. *Med Hist.* 7(3): 199–211.
- [77] Caton R (1875). The electric currents of brain. *Brit Med J*, (2):278.
- [78] Pillai J, Sperling MR (2006). Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*, 47(1): 14-22.
- [79] Daly DD, Pedley TA (1997). Current practice of clinical electroencephalography. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven.
- [80] Ferri R, Cosentino F, Elia M, Musumeci SA, Marinig R, Bergonzi P (2001). Relationship between delta, sigma, beta and gamma EEG bands at REM sleep onset and REM sleep end. *Clinical Neurophysiology*, (112): 2046-2052.
- [81] Timofeeva OA, Gordon CJ (2001). Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Research*, (893):165-177.
- [82] Holick MF (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357(3):266-281
- [83] Hochberg Z (2004). Requirements for vitamin D in an indoors culture Highlights. (12): 19-23.
- [84] Goldblatt H, Soames KN (1923). A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochemical Journal*, (17): 294- 297.
- [85] Sözen T (2011). D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi*, (42):14-27.
- [86] Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D, 2003.
- [87] Holick MF, Chen TC(2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with healthconsequences. *Am J Clin Nutr.* (87)4:1080-1086.
- [88] Holick MF (2008). The vitamin D deficiency pandemic and consequences foronskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med*, (29): 361-368.
- [89] Zempleni J (2008). Handbook of vitamins. 4 ed. New York: CRC Press, 608.

- [90] Naylor AJD, Edwardsb SL (2011). The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 125(3-5): 159-168.
- [91] Acarkan T (2015). D Vitamini. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, 9(3): 5-8.
- [92] Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium-regulation hormones. In: , Fauci AS, Braunwald
- [93] Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A(2014). D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitamini Kullanımı. *Ankara Med J*, 14(4): 162-171.
- [94] Nettore IC, Albano L, Ungaro P, Colao A, Macchia PE (2017). Sunshine vitamin and thyroid. *Rev Endocr Metab Disord*, 18(3): 347-354.
- [95] Şahin MO, Canda AE, Mungan MU, Kırkalı Z (2000). 1,25-Dihidroksi vitamin Ds ve reseptörlerinin insan kanserlerindeki yeri. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*, 6(1-2): 73-79
- [96] Haussler MR (1986). Vitamin D receptors: Nature and function. *Ann Rev Nutr*, (6): 527-562.
- [97] Pike JW (1985). Intracellular receptors mediate the biologic action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Nutr Rev*, 43(6):161-168.
- [98] Liu L, Ng M, Iacopino AM, Dunn ST, Hughes MR, Bourdeau JE (1994). Vitamin D receptor gene expression in mammalian kidney. *J Am Soc Nephrol*, 5(5):1251-1258.
- [99] Milde P, Hauser U, Simon T, Mall G, Ernst V, Haussler MR, Froese P, and Rauterberg EW (1991). Expression of 1,25- dihydroxyvitamin D receptors in normal and psoriatic skin. *The J Inv Derm*, 97(2): 230-239.
- [100] Miller BJ, Whisner CM, Johnston CS (2016). Vitamin D supplementation appears to increase plasma aβ40 in vitamin d insufficient older adults: a pilot randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 52 (31): 843–847.

- [101] Annweiler C (2016). Vitamin D in dementia prevention. *Ann N Y Acad Sci*, 13(67):57-63.
- [102] Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D (2002). New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*, 13: 100-5.
- [103] Kalueff AV, Eremin KO, Tuohimaa P (2004). Mechanisms of neuroprotective action of vitamin D3. *Biochemistry*, (69): 738–41.
- [104] Leranath C, Ribak CE (1991). Calcium-binding proteins are concentrated in the CA2 field of the monkey hippocampus: a possible key to this region's resistance to epileptic damage. *Exp Brain Res*, (85): 129–136.
- [105] Caillard O, Moreno H, Schwaller B, Llano I, Celio MR, Marty A (2000). Role of the calcium-binding protein parvalbumin in short-term synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: 13372–7.
- [106] Zanatta, L, Goulart, PB, Goncalves, R, Pierozan, P, Winkelmann-Duarte, EC, Woehl, VM, Pessoa-Pureur, R, Silva, FR, Zamoner, A (2012). 1 α ,25 hydroxy vitamin D3 mechanism of action: modulation of L-type calcium channels leading to calcium uptake and intermediate filament phosphorylation in cerebral cortex of young rats. *Biochim Biophys Acta* (1823):1708–1719.
- [107] Paxinos G, Watson C (2006). The rat brain in stereotaxic coordinates. 456 pages.
- [108] Dichter MA (1994. 2223). The epilepsies and convulsive disorders, Harrison's principles of Internal medicine. Editor: Isselbacher, K.J. New York: McGraw-Hill.
- [109] Fisher RS, van Emde Boas, W, Blume, W, Elger, C, Genton, P, Lee, P, Engel, J Jr. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, (46): 470-472.
- [110] Shneker BF, Fountain NB (2003). Epilepsy. *Dis Mon*, 49(7):426-78
- [111] Wallace R (2002). Mutations in GABA-receptor genes cause human epilepsy. *Lancet Neurol*, 1(4): 212. 14.

- [112] Teichgraber LA, Lehmann TN, Meencke HJ, Weiss T, Nitsch R, Deisz RA (2009). Impaired function of GABA(B) receptors in tissues from pharmaco-resistant epilepsy patients. *Epilepsia* 50(7):1697-1716.
- [113] Alexander GM, Godwin DW (2006). Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Res.* 71(1): 1-22.
- [114] Moldrich RX, Chapman AG, De Sarro G, Meldrum BS (2003). Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *Eur J Pharmacol* 476(1-2) :3-16
- [115] Engelborghs S, D'Hooge, R, De Deny, PP (2000). Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg*, 100(4):201-13.
- [116] Marangoz, C (1997). Deneysel Epilepsi Modelleri. *OMÜ Tıp Dergisi*, (14):147-186.
- [117] Coenen, AM, Van Luijtelaar, EL (2003). Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genet*, (33) 635-655.
- [118] Depaulis, A, van Luijtelaar G (2006). Genetic models of absence epilepsy in the rat, in: Pitkanen, A Schwartzkroin, PA Moshé, SL (Eds) Models of seizures and epilepsy. *Elsevier Ac. Press, San Diego*, 233-248.
- [119] Akkoyun HT, Bayramoğlu M, Ekin S, Çelebi F (2014). D Vitamini ve Metabolizma İçin Önemi. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Dergisi*, 9(3): 213-219.
- [120] Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z, (2008). D vitamininin biokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, (6): 23-31.
- [121] Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, Charles P, Eriksen F (2000). Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of Internal Medicine*, (247):260-268.
- [122] Holick MF (2005). The vitamin D epidemic and its health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*, (22):2739-2747.
- [123] Holick MF (2006). High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo ClinProc*, (81):353-373.

- [124] Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF (2008). Vitamin D Deficiency An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? *J Am Coll Cardiol.* (52): 1949-56.
- [125] Siegel A, Malkowitz L, Moskovits MJ, Christakos S (1984). Administration of 1, 25-dihydroxy vitamin D₃ results in the elevation of hippocampal seizure threshold levels in rats. *Brain Res*, 298 (1): 125–9.
- [126] Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P (2006). Increased severity of chemically induced seizures in mice with partially deleted vitamin D receptor gene. *Neurosci Lett* 394:69–73.
- [127] Şahin S, Gürgen SG, Yazar U et al (2019). Vitamin D protects against hippocampal apoptosis related with seizures induced by kainic acid and pentylentetrazol in rats. *Epilepsy Research*, 149: 107–116.
- [128] Wong M (2010). Too much inhibition leads to excitation in absence epilepsy. *Epilepsy Curr*, 10: 131-132.

ETİK KURUL

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

02.02.2017

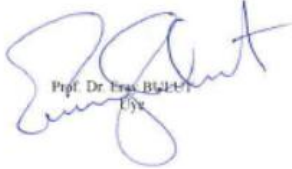
Sayı : 65202830-050.04.04-18
Konu : Etik Kurul Kararı.

Sayın

Yrd.Doç. Dr. Gökhan ARSLAN
Tıp Fakültesi
Fizyoloji AD.

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 02.02.2017 tarihinde Prof. Dr. Haki KARA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Yrd.Doç. Dr. Gökhan ARSLAN' ın yürütücülüğünü yapmış olduğu ve yardımcıları Doç.Dr. Ercan ÖZDEMİR Araş.Gör. Ahmet Şevki TAŞKIRAN Araş.Gör. Handan GÜNEŞ Yüksek Lisans Öğrencisi. Feray KODAZ'ın 20.01.2017 tarih ve 07 sayılı "Genetik Absans Epilepsili WAG/Rij Sığanlarda Vitamin D₃ (1,25-(OH)₂D₃)'ün Diken Dalga Deşarjlarına Etkisi ve Etki Mekanizmalarının Araştırılması." İsimli Yüksek Lisans Tezi Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Eray BİLAL
Üye


Prof. Dr. Mustafa TURAN
Üye

(izinli)
Prof. Dr. Zübeyda Akın POLAT
Üye


Prof. Dr. İhsan İUBBEZOĞLU
Üye


Doç. Dr. Bülent SAKARYA
Üye

(izinli)
Yrd.Doç.Dr.M. Önder KARAYİĞİT
Üye


Yrd.Doç.Dr. Erhan YEKSEL
Üye

Özlem KARATAŞ
Sivil Üye


Yrd.Doç.Dr. Hakan İŞİKAN
Üye

Uz.Vet.Hek. Yücel YALMAN
Üye - Başkanvekili

(katılmad.)
Hilmi GÜL
Sivil Üye


Prof. Dr. Haki KARA
Başkan

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

| | |
|----------------------|---|
| Adı Soyadı | Feray KODAZ |
| Doğum Yeri ve Tarihi | Sivas-1986 |
| Medeni Hali | Bekar |
| Yabancı Dil | İngilizce |
| İletişim Adresi | Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, 58140-Sivas |
| E-posta Adresi | kd_feray_58@hotmail.com |

Eğitim ve Akademik Durumu

| | |
|---------------|--|
| Lise | Sivas Hacı Mehmet Sabancı Lisesi |
| Lisans | Cumhuriyet Üniversitesi, Fen-Edb. Fak. Biyoloji Cumhuriyet Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Fak. (Formasyon) |
| Yüksek Lisans | Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Ana Bilim Dalı |
| Ünvan | Biyolog |

İş Tecrübesi

| | |
|--|--------------|
| Sivas Amerikan Kültür Koleji | (2012-2013) |
| Sivas Bahçeşehir Okulları | (2013-2015) |
| Sivas Nokta Dersanesi | (2015-2018) |
| Sivas Batı Okulları ve Kapsam Özel Öğretim Kursu | (2018-2019) |
| Sivas Batı Okulları ve Çözüm Koleji | (2019-Halen) |