

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
GEVHER NESİBE GENOM VE KÖK HÜCRE ENSTİTÜSÜ
NÖROBİLİM ANABİLİM DALI

STREPTOZOTOSİN (STZ) İLE DİYABET
OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARIN
HİPOKAMPUSLERİNDE KONNEKSİNLERİN
ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Merve UMAC

Danışman
Prof. Dr. Feyzullah BEYAZ

Yüksek Lisans Tezi

Nisan 2025
KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
GEVHER NESİBE GENOM VE KÖK HÜCRE ENSTİTÜSÜ
NÖROBİLİM ANABİLİM DALI

STREPTOZOTOSİN (STZ) İLE DİYABET
OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARIN
HİPOKAMPUSLERİNDE KONNEKSİNLERİN
ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Hazırlayan
Merve UMAÇ

Danışman
Prof. Dr. Feyzullah BEYAZ

Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TYL-2024-14014 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Nisan 2025
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Merve UMAÇ

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Streptozotosin (Stz) ile Diyabet Oluşturulmuş Sıçanların Hipokampuslerinde Konneksinlerin Araştırılması” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Merve UMAÇ

Danışman

Prof. Dr. Feyzullah BEYAZ

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Füsün Ferda ERDOĞAN

KABUL VE ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Feyzullah BEYAZ danışmanlığında **Merve UMAC** tarafından hazırlanan “**Streptozotosin (Stz) ile Diyabet Oluşturulmuş Sıçanların Hipokampuslerinde Konneksinlerin Araştırılması**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Genom ve Kök Hücre Enstitüsü Nörobilim Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

25/04/2025

JÜRİ

İmza

Danışman : Prof. Dr. Feyzullah BEYAZ

Üye : Prof. Dr. Ayhan DÜZLER

Üye : Dr. Öğrt. Üyesi Esra KISACIK

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun.....

tarikh ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../ ...

Prof. Dr. Zuhul HAMURCU

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, yönlendirmeleriyle bilimsel bakış açımı geliştirmeme katkı sağlayan değerli danışman hocam Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Feyzullah BEYAZ' a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, bilimsel katkı sağlayan ve zaman ayırarak değerli görüşleriyle tezimi şekillendirmeme yardımcı olan Prof. Dr. Füsun Ferda ERDOĞAN' a, Prof. Dr. Ayhan DÜZLER' e, Dr. Öğrt. Üyesi Esra KISACIK' a teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarda teknik destekleriyle yanımda olan DEKAM bünyesinde görev alan Dr. Veteriner Hekim Mustafa ERMİŞ' e, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora öğrencisi Arş. Gör. Veteriner Hekim Ahmet CABİR' e, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora öğrencisi Fatma KÖSE' ye, Nörobilim Uzmanı Emel ÇOLAK' a, yüksek lisans öğrencisi Ezgi BOZDAĞ' a teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu zorlu süreçte de yanımda olan, büyük fedakarlıklar göstererek bugünlere gelmemi sağlayan, bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yolumu aydınlatan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, kararlarımın duydukları güven ve koşulsuz sevgileriyle bana güç veren çok kıymetli ailem; annem Fatma UMAÇ, babam Muhuttin UMAÇ, kardeşlerim Zeynep Begüm UMAÇ ve Mustafa UMAÇ' a minnettarım. Aynı zamanda geleceğe dair umudumu hep yeşerttiği için kıymetli arkadaşım Psk. Yusuf Can KARATAŞ' a sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmaya maddi destek sağlayarak TYL-2024-14014 kodlu proje kodu ile tez projemi destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi ve personellerine katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Merve UMAÇ

Kayseri, Nisan 2025

STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARIN HİPOKAMPUSLERİNDE KONNEKSİNLERİN ARAŞTIRILMASI

Merve UMACI

Erciyes Üniversitesi Nörobilim Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Nisan 2025

Danışman: Prof. Dr. Feyzullah BEYAZ

ÖZET

Diyabet, sadece periferik sistemde değil, merkezi sinir sisteminde de yapısal ve işlevsel değişikliklere yol açan sistemik bir hastalıktır. Diyabetin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri, nörodejeneratif süreçler açısından daha fazla ilgi görmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle tip 1 diyabet modeli oluşturmak amacıyla streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetin, hipokampus gibi öğrenme ve hafıza ile ilişkili beyin bölgelerinde nörodejeneratif değişikliklere neden olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, hipokampus gibi öğrenme ve bellekle ilişkili beyin bölgeleri diyabetin nöropatolojik etkilerine karşı hassas yapılardır. Gap junction proteinleri olan aynı zamanda hipokampusun fizyolojik işleyişinde önemli rol oynayan konneksinler, özellikle konneksin 43 gibi alt tipler, nöronlar arası iletişim, hücresel bütünlük ve sinaptik plastisite açısından kritik roller üstlenmektedir. Yapılan çalışmalar, diyabetin konneksin ekspresyonunu değiştirebileceğini ve bu değişikliklerin bilişsel işlev bozukluklarıyla ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada deneysel olarak streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş sıçanların hipokampuslarında konneksinler ve etki mekanizmalarının araştırılması amaçlanmıştır. Deneyde 48 adet Wistar albino suşu erkek sıçan (180-200 gr, 2 aylık) kullanıldı. Sıçanlar rastgele ve eşit olarak; diyabet grubu (50 mg/kg streptozotosin i.p. n: 16), sham grubu (sitrata tamponu pH 6 i.p n: 16) ve kontrol grubu (n: 16) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. STZ uygulaması yapılarak Tip I diyabet oluşturuldu. Hayvanlar aç bırakılarak kuyruk venalarından kan alındı ve kan glukoz seviyeleri ölçüldü. Deney 40 günde tamamlandı. Akabinde açık alan ve Y-Maze Davranış Testleri uygulandı. İşlemlerin tamamlanmasının ardından hayvanlar sakrifiye edildi. Bouin tespit solüsyonu ile perfüzyon yapılarak beyinleri çıkarıldı. Beyin dokularından 4 µm kesitler lam üzerine alındıktan sonra dokuları detaylı görüntüleyebilmek amacıyla peroksidaz immünohistokimya boyama yöntemi uygulanarak CX26, CX29, CX32, CX36, CX43, CX45, CX46 antikorları kullanıldı. Kontrol, sitrat ve diyabet gruplarındaki hayvanların hipokampuslarından elde edilen boyanmış kesitler araştırma mikroskobu ile incelendi. CX43'te glial hücrelerde (özellikle astrositlerde) belirgin bir ekspresyon ($p<0.05$) görülmüş olup gruplar arasında bir fark gözlemlenmedi. CX46, CX26'da gruplar arasında herhangi bir ekspresyon tespit edilmedi ($p>0.05$). CX32'de kontrol grubunda hipokampus damar çevresinde, sitrat grubunda sinir liflerinde zayıf ekspresyon ($p<0.05$); diyabet grubunda kan damarları etrafı ve sinir liflerinde ekspresyon gözlemlenmedi ($p>0.05$). CX29'da kontrol grubu dentate gyrus hücre duvarları sitoplazmasında az miktarda ekspresyon ($p<0.05$); sitrat grubunda oligodentrosit ve kan damarlarında pozitif

reaksiyon ($p<0.05$); diyabet grubunda ise diğer gruplara kıyasla daha az ekspresyon gözlemlenmedi ($p>0.05$). CX45'te gruplar arasında belirgin bir fark görülmezken ($p>0.05$) sitrat ve diyabet grupları hipokampus hücrelerinde zayıf nükleer pozitif reaksiyon gösterdiği gözlemlendi ($p<0.05$). CX36' da hipotalamus CA4 bölgesi ve sitoplazmada belirgin bir ekspresyon gözlemlendi ($p<0.05$). Sonuç olarak yapılan çalışmada diyabetin hipokampusta hem konneksinlerin ekspresyonu üzerinde hem de gruplar arasında bir negatif etkisinin olmadığı belirlendi. Yapılan ağırlık ve glikoz ölçümü neticesinde; diyabetli sıçanların ağırlıklarının zamanla azaldığı ve kan glukoz seviyelerinin arttığı, kontrol ve sitrat grubunun ise ilk ölçümlere paralel seyrettiği anlaşılmıştır. Uygulanan davranış testlerinde; gruplar arası farklılıkların ve verilerin dengeli bir dağılım gösterdiği anlaşılmıştır. Y-maze testinde grupların spontan alternasyon yüzdeleri karşılaştırıldığında, grup değişkenine bağlı anlamlı bir fark saptanmamıştır. Açık alan testinde kaydedilen orta kare sayısı değerleri gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir.

Elde edilen bulgular, diyabetin konneksin ifadesi üzerindeki etkilerini ortaya koyarak, diyabete bağlı nörodejenerasyonun altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Bu sonuçlar, diyabetin hipokampal konneksinler aracılığıyla nörodejeneratif süreçleri nasıl etkileyebileceğine dair literatüre katkı sağlamakta ve ileride yapılacak çalışmalara yönelik nöroprotektif yaklaşımlar için önemli bir zemin oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet; Hipokampus; Konneksin; Sıçan; Streptozotosin.

INVESTIGATION OF CONNEXIN IN THE HIPPOCAMPUS OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES RATS

Merve UMAÇ

**Erciyes University Department of Neuroscience
Master's Thesis, April 2025
Supervisor: Prof. Dr. Feyzullah BEYAZ**

ABSTRACT

Diabetes is a systemic disease that causes structural and functional changes not only in the peripheral system but also in the central nervous system. The effects of diabetes on the central nervous system are of greater interest in terms of neurodegenerative processes. Studies conducted in recent years have shown that diabetes induced by streptozotocin (STZ), especially in order to create a type 1 diabetes model, can cause neurodegenerative changes in brain regions associated with learning and memory, such as the hippocampus. In this context, brain regions associated with learning and memory, such as the hippocampus, are sensitive structures to the neuropathological effects of diabetes. Gap junction proteins, connexins, especially subtypes such as connexin 43, which play an important role in the physiological functioning of the hippocampus, play critical roles in terms of communication between neurons, cellular integrity, and synaptic plasticity. Studies have shown that diabetes can alter connexin expression and that these changes may be associated with cognitive dysfunction. The aim of this study was to investigate connexins and their mechanisms of action in the hippocampus of rats experimentally induced with streptozotocin (STZ) for diabetes. 48 male Wistar albino rats (180-200 g, 2 months old) were used in the experiment. The rats were randomly and equally divided into 3 groups as diabetes group (50 mg/kg streptozotocin i.p. n: 16), sham group (citrate buffer pH; 6 i.p n: 16) and control group (n: 16). Type I diabetes was induced by STZ administration. The animals were fasted and blood was taken from their tail veins and blood glucose levels were measured. The experiment was completed in 40 days. Then, open field and Y-Maze Behavioral Tests were applied. After the procedures were completed, the animals were sacrificed. The brains were removed by perfusion with Bouin fixative solution. After 4 µm sections were taken from brain tissues on slides, peroxidase immunohistochemistry staining method was applied and CX26, CX29, CX32, CX36, CX43, CX45, CX46 antibodies were used in order to visualize the tissues in detail. Stained sections obtained from the hippocampi of animals in control, citrate and diabetes groups were examined with a research microscope. In Cx43, a significant expression was seen in glial cells (especially in astrocytes) ($p<0.05$), and no difference was observed between the groups. No expression was detected between the groups in CX46, CX26 ($p>0.05$). In CX32, weak expression was observed around the hippocampus vessels in the control group and in the nerve fibers in the citrate group ($p<0.05$); no expression was observed around the blood vessels and in the nerve fibers in the diabetes group ($p>0.05$). In CX29, there was a low amount of expression in the cytoplasm of the

dentate gyrus cell walls in the control group ($p < 0.05$); a positive reaction in oligodendrocytes and blood vessels in the citrate group ($p < 0.05$); and no less expression was observed in the diabetes group compared to the other groups ($p > 0.05$). While no significant difference was observed between the groups in CX45 ($p > 0.05$), it was observed that the citrate and diabetes groups showed a weak nuclear positive reaction in hippocampus cells ($p < 0.05$). In CX36, a significant expression was observed in the hypothalamus CA4 region and cytoplasm ($p < 0.05$). As a result, it was determined in the study that diabetes had no negative effect on both the expression of connexins in the hippocampus and between the groups. As a result of the weight and glucose measurements, it was understood that the weights of diabetic rats decreased over time and their blood glucose levels increased, while the control and citrate groups were parallel to the first measurements. In the behavioral tests applied, it was understood that the differences and data between the groups showed a balanced distribution. When the spontaneous alternation percentages of the groups were compared in the Y-maze test, no significant difference was detected depending on the group variable. The values of the number of central squares recorded in the open field test showed significant differences between the groups.

The findings obtained may contribute to a better understanding of the mechanisms underlying diabetes-related neurodegeneration by revealing the effects of diabetes on connexin expression. These results contribute to the literature on how diabetes may affect neurodegenerative processes via hippocampal connexins and provide important groundwork for future studies on neuroprotective approaches.

Keywords: Connexin; Diabetes; Hippocampus; Rat; Streptozotocin.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Hipokampal oluşum	4
2.2. Hipokampal oluşumun anatomik yapısı	5
2.3. Hipokampüsün histolojik yapısı	7
2.3.1. Dentat Girus (DG)	7
2.3.2. Cornu Ammonis (CA) Alanları	8
2.3.3. Subikulum ve Entorinal Korteks	8
2.4. Hipokampüsün fizyolojisi	12
2.4.1. Bellek ve Öğrenme	12
2.4.2. Papez Devresi	13
2.4.3. Hipokampusun Nörotransmitter Sistemleri	14
2.4.4. Hipokampusun Nöral Devreleri	15
2.5. Hipokampüsün fonksiyonu	15
2.5.1. Bellek Fonksiyonları	17
2.5.2. Uzaysal Navigasyon ve Mekansal Bellek	20
2.5.3. Fonksiyonel Öğrenme Süreçleri	21
2.5.4. Duygusal Düzenleme ve Stres Yanıtı	22
2.6. Hipokampal Hasar	22

2.7. Konneksinler	24
2.7.1. Türler Arası Farklılıklar	24
2.7.2. Sıçanlarda Konneksin Ekspresyonu Gösteren Doku ve Hücreler	25
2.7.2.1. Sinir Sistemi Hücreleri (Beyin ve Omurilik).....	25
2.7.2.2. İleti Sistemi Hücreleri.....	26
2.7.2.3. Karaciğer Hücreleri	26
2.7.2.4. Böbrek Hücreleri	26
2.7.2.5. Deri Hücreleri	26
2.7.2.6. Üreme Sistemi Hücreleri	27
2.7.2.7. İşitme Hücreleri	27
2.7.3. Deneysel Yaklaşımlar.....	27
2.8. Diyabet Hastalığı.....	28
2.8.1. Diyabet Tipleri.....	30
2.8.1.1. Tip I Diyabet.....	30
2.8.1.2. Tip II Diyabet.....	30
2.8.1.3. Gestasyonel Diyabet	31
2.8.1.4. Diğer Spesifik Diyabet Türleri	31
2.8.2. Diyabetik Nöropati	31
2.9. Demans Hastalığı	32
2.10. Alzheimer Hastalığı (AH)	33
2.11. Stres	34
2.12. Medial Temporal Lob Epilepsisi	36
2.13. Deneysel Diyabet Oluşturma Modelleri	37
2.13.1. Kimyasal Ajanlar ile İndüklenen Diyabet Modelleri	37
2.13.2. Genetik Diyabet Modelleri	38
2.13.3. Diyetle İndüklenen Diyabet Modelleri	38
2.14. Streptozotosin (STZ).....	39
2.14.1. Streptozotosin (STZ) Etki Mekanizması.....	40
2.15. Hayvanlarda Anksiyete Modelleri	41
2.16. Açık Alan Testi	43
2.17. Y-Maze Testi.....	45

3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. Deneysel Prosedür	48
3.1.1. Deney Süreci	48
3.1.2. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	50
3.1.3. Deneysel Sürecin Görsel İfadesi	51
3.2. Gereçler	59
3.2.1. Demirbaş Malzemeler ve Aletler.....	59
3.2.2. Sarf Malzemeler ve Kimyasal Maddeler.....	60
3.3. Histolojik ve immünohistokimyasal incelemeler için doku örneklerinin alınması.....	61
3.3.1. Beyin doku örneklerinin histolojik ve immünohistokimyasal boyama teknikleri için hazırlanması.....	61
3.3.2. İmmünohistokimyasal analiz (Strep-avidin Biotin Kompleks (Strept- ABC) immünoperoksidaz tekniği)	61
3.3.3. İmmünohistokimyasal boyamanın kalitatif değerlendirmesi	62
3.3.4. İmmünohistokimyasal boyamanın kantitatif değerlendirmesi	63
4. BULGULAR.....	64
4.1. Betimsel İstatistikler.....	65
4.2. Fark Analizleri.....	66
4.2.1. Ölçümlere İlişkin Gruplar Arası Fark Analizleri.....	66
4.2.2. Y-Maze Testi'ne İlişkin Fark Analizleri	70
4.2.3. Açık Alan Testi'ne İlişkin Fark Analizleri	72
4.3. Histolojik bulgular	76
4.3.1. Konneksin-29 Görüntüleri (CX-29)	80
4.3.2. Konneksin-32 Görüntüleri (CX-32)	82
4.3.3. Konneksin-36 Görüntüleri (CX-36)	83
4.3.4. Konneksin-43 Görüntüleri (CX-43)	85
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	88
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
7. KAYNAKÇA	96

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

KISALTMALAR ve SİMGELER

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
AH	: Alzheimer Hastalığı
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit
ATP	: Adenozin trifosfat
AVP	: Arjinin Vazopressinin
CA	: Komnu Amnois
CaMKII	: Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz II
cm	: Santimetre
CRF	: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
Cx	: Konneksin
DG	: Dentat Girus
dl	: Desilitre
DM	: Diyabetes Mellitus
EMG	: Elektromiyografi
GL	: Granüler Katman
GLUTZ	: Glukoz Taşıyıcılar
gr	: Gram
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HbA1c	: Hemogloblin A1c Testi
HFD	: Yüksek Yağlı Diyet
HFrD	: Yüksek Fruktozlu Diyet

HPA/HHA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı
İ.p.	: İntraperitoneal
İ.v.	: İntravenöz
LTD	: Uzun Süreli Depresyon
LTP	: Uzun Süreli Potansiyasyon
mg	: Miligram
ML	: Moleküler Katman
ml	: Mililitre
MTLE	: Medial Temporal Lob Epilepsisi
NAD+	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NMDA	: N-metil-D-aspartat Glutamat Reseptörü
PBS	: Fosfat Bufer Salın
Ph	: Power of Hydrogen
PKC	: Protein Kinaz C
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SL	: Stratum Lakunozum
SL-M	: Stratum Lakunozum- Moleküllere
SO	: Stratum Oriens
SP	: Stratum Piramidale
SR	: Stratum Radiatum
Str	: Stratum
STZ	: Streptozotosin
T1DM	: Tip 1 Diyabet
T2DM	: Tip 2 Diyabet
TH	: Temporal Horn

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Y-Maze ve Açık Alan Testi Değişkenlerine Ait Betimsel İstatistikler.....	65
Tablo 4.2. Şeker Değişkeni İçin Tekrarlayan Ölçüm ANOVA ve Tukey Post-Hoc Test Sonuçları.....	66
Tablo 4.3. Ağırlık Değişkeni İçin Tekrarlayan Ölçüm ANOVA ve Tukey Post-Hoc Test Sonuçları.....	68
Tablo 4.4. Y-Maze Testinde Alternasyon Yüzdesine İlişkin Grup Karşılaştırmasına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi	70
Tablo 4.5. Orta Kare Sayısına Dair Grup Farklılıklarına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi	72
Tablo 4.6. Çevre Kare Sayısına Dair Grup Farklılıklarına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi	73
Tablo 4.7. Şahlanma Sayısına (İkinci Ölçüm) Dair Grup Farklılıklarına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi.....	74
Tablo 4.8. Test Süresine Dair Grup Farklılıklarına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi	75

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Hipokampusun katmanlı organizasyon şeması.....	6
Şekil 2.2.	Sıçan hipokampus diyagramı.....	11
Şekil 2.3.	Papez Devresi	14
Şekil 2.4.	Bağlantılı beyin bölümleri ve uzun süreli belleğin kategorisi	18
Şekil 2.5.	Formatio Hippocampalis'in organizasyonu.....	19
Şekil 2.6.	Lokomotor aktivite testinde sıçan davranışları.....	44
Şekil 2.7.	Y-labirent testi sıçan davranışları.	47
Şekil 3.1.	Sıçanların kontrol, sitrat ve diyabet olmak üzere rastgele şekilde kafeslere ayrılması.	51
Şekil 3.2.	Deney gruplarının kontrollü olarak takibinin sağlanabilmesi amacıyla sıçanların kuyruklarının boyanması işlemi.	51
Şekil 3.3.	Sıçanların ağırlıklarının ölçülmesi.....	52
Şekil 3.4.	Sıçanların ağırlıklarına uygun oranda STZ miktarı ayarlaması.....	52
Şekil 3.5.	Her sıçanın ağırlığa özel hazırlanan STZ etkin maddesinin falcon tüpü içerisinde yer alan distile su ve sitrata eklenerek vortex cihazı ile karıştırılması.	53
Şekil 3.6.	Hazırlanan STZ solüsyonunun bekletilmeksizin intraperitoneal (İ.p.) uygulaması.	53
Şekil 3.7.	70gr şeker tartımı, su şişelerine eklenmesi ve STZ uygulanan sıçanların kafeslerine takılması, 24 saat sonra şekerli suların içme suyuna çevrilmesi.....	54
Şekil 3.8.	Gece/gündüz döngüsünde kafeslerinde kalmakta olan sıçanların açlık şekerini ölçebilmek amacıyla sabah 07.00' da yemlerinin alınması, öğleden sonra 15.00' da yapılan ölçüm akabinde yemlerinin eklenmesi. .	54
Şekil 3.9.	Sıçanların kuyruk venalarından kan glukoz düzeyi ölçümü.	55
Şekil 3.10.	40 süren glukoz ölçüm takibi sonrası sıçanların davranış testlerine (Y-Maze ve açık alan) tabii tutulması.	55
Şekil 3.11.	Bouin tespit solüsyonu kullanılarak kardiyak perfüzyon uygulanması.	56
Şekil 3.12.	Bouin tespit solüsyonu sonrası sıçan beyni.....	56

Şekil 3.13.	Beyin dokusu parafinle bloklama işlemi.	57
Şekil 3.14.	Bloklanan beyin dokularından kesit alınması ve preparatların hazırlanması.	57
Şekil 3.15.	Konneksinlerin hazırlanması, dehidratasyon işlemi ve İmmunohistokimya boyama uygulaması.	58
Şekil 3.16.	Boyama sonrası lam üzerinde yer alan dokuların mikroskop görüntülemesine hazır olacak şekilde lameller ile kapatılması işlemi.	58
Şekil 4.1.	Kontrol, sitrat ve STZ ile indüklenen sıçanlar için kan glukoz seviyeleri değişimi.	67
Şekil 4.2.	Kontrol, sitrat ve STZ ile indüklenen sıçanlar için ağırlık seviyeleri değişimi.	69
Şekil 4.3.	Y-Maze testinde alternasyon yüzdesine göre grup karşılaştırması.	71
Şekil 4.4.	Orta kare sayısına göre grup karşılaştırması.	72
Şekil 4.5.	Çevre kare sayısına göre grup karşılaştırması.	73
Şekil 4.6.	Şahlanma sayısına göre grup karşılaştırması.	74
Şekil 4.7.	Test süresine göre grup karşılaştırması.	75
Şekil 4.8.	Hipokampusün histolojik genel görünümü.	77
Şekil 4.9.	Hipokampusün histolojik genel katmanlarıyla birlikte görünümü.	77
Şekil 4.10.	Dentat girusun histolojik genel görünümü.	78
Şekil 4.11.	Kornu ammonis 3 bölgesi hipokampus histolojik yakın görünümü.	78
Şekil 4.12.	Kornu ammonis 2 bölgesi hipokampus histolojik yakın görünümü.	79
Şekil 4.13.	Kornu ammonis 1 bölgesi hipokampus histolojik yakın görünümü.	79
Şekil 4.14.	Kontrol grubuna ait Konneksin 29 (CX-29) boyaması hipokampus histolojik görünümü.	80
Şekil 4.15.	Sitrat grubuna ait Konneksin 29 (CX-29) boyaması hipokampus histolojik görünümü.	80
Şekil 4.16.	Diyabet grubuna ait Konneksin 29 (CX-29) boyaması hipokampus histolojik görünümü.	81

Şekil 4.17.	Diyabet grubuna ait Konneksin 29 (CX-29) boyaması beyincik histolojik görünümü.....	81
Şekil 4.18.	Kontrol grubuna ait Konneksin 32 (CX-32) boyaması hipokampus histolojik görünümü.	82
Şekil 4.19.	Sitrat grubuna ait Konneksin 32 (CX-32) boyaması hipokampus histolojik görünümü. 1	82
Şekil 4.20.	Diyabet grubuna ait Konneksin 32 (CX-32) boyaması hipokampus histolojik görünümü.....	83
Şekil 4.21.	Kontrol grubuna ait Konneksin 36 (CX-36) boyaması hipokampus histolojik görünümü.....	83
Şekil 4.22.	Sitrat grubuna ait Konneksin 36 (CX-36) boyaması hipokampus histolojik görünümü.....	84
Şekil 4.23.	Diyabet grubuna ait Konneksin 36 (CX-36) boyaması hipokampus histolojik görünümü.	84
Şekil 4.24.	Kontrol grubuna ait Konneksin 43 (CX-43) boyaması hipokampus histolojik görünümü.....	85
Şekil 4.25.	Sitrat grubuna ait Konneksin 43 (CX-43) boyaması hipokampus histolojik görünümü.....	85
Şekil 4.26.	Diyabet grubuna ait Konneksin 43 (CX-43) boyaması hipokampus histolojik görünümü.....	86
Şekil 4.27.	Kontrol ve diyabetli sıçanların Hipokampuslerinde Cx-29, Cx-32, Cx-36 ve Cx-43' ün immunohistokimyasal ekspresyonları..	87

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çalışmamız bir araştırma projesi olarak tasarlanmıştır. Diyabet (DM), sadece periferik sistemde değil, merkezi sinir sisteminde de yapısal ve işlevsel değişikliklere yol açan sistemik bir hastalıktır. Diyabetin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri, nörodejeneratif süreçler açısından daha fazla ilgi görmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle tip 1 diyabet modeli oluşturmak amacıyla streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetin, hipokampus gibi öğrenme ve hafıza ile ilişkili beyin bölgelerinde nörodejeneratif değişikliklere neden olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, hipokampus gibi öğrenme ve bellekle ilişkili beyin bölgeleri diyabetin nöropatolojik etkilerine karşı hassas yapılardır. Gap junction proteinleri olan aynı zamanda hipokampusun fizyolojik işleyişinde önemli rol oynayan konneksinler, özellikle konneksin 43 (Cx-43) gibi alt tipler, nöronlar arası iletişim, hücrel bütünlük ve sinaptik plastisite açısından kritik roller üstlenmektedir. Yapılan çalışmalar, diyabetin konneksin ekspresyonunu değiştirebileceğini ve bu değişikliklerin bilişsel işlev bozukluklarıyla ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada deneysel olarak streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş sıçanların hipokampuslarında konneksinler ve etki mekanizmalarının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada Streptozotosin (STZ) verilerek diyabet oluşturulan erişkin Wistar albino suşu erkek sıçan modelinde hipergliseminin; hipokampus beyin dokusuna CX26, CX29, CX32, CX36, CX43, CX45, CX46 antikoru uygulanarak konneksinlerin aktivasyon değişiminin gözlemlenmesi ve araştırılması hedeflenmiştir.

Diyabet (Diabetes Mellitus), pankreasın yeterli miktarda insülin üretememesi veya vücudun üretilen insülini etkili bir şekilde kullanamaması sonucunda ortaya çıkan kronik bir metabolik hastalıktır. Bu durum, kan şekeri (glukoz) düzeylerinin normalin üzerine çıkmasına (hiperglisemi) neden olur. Diyabetin başlıca tipleri Tip 1 Diyabet,

Tip 2 Diyabet ve Gebelik Diyabeti (Gestasyonel Diyabet) olarak sınıflandırılmaktadır (American Diabetes Association, 2020).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, insülinin sadece klasik olarak bilinen metabolik etkilerle sınırlı olmadığını, aynı zamanda nörofizyolojik süreçlerde de önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Beyin, insülinin doğrudan bir hedef organı olarak görülmesede, insülin reseptörleri hipokampus, korteks ve hipotalamus gibi bölgelerde yoğun şekilde bulunmaktadır. Bu durum, insülinin biliş, hafıza, nörotransmitter modülasyonu ve beyin hücrelerinin enerji metabolizması üzerindeki etkilerini desteklemektedir (Kullmann ve ark., 2016).

Ayrıca, insülin direnci ile bilişsel bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıklar (örneğin, Alzheimer hastalığı) arasında güçlü bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. İnsülin reseptör sinyalinin bozulması, beyin hücrelerinin glukoz alımını ve kullanımını olumsuz etkileyerek bilişsel işlevlerde azalmaya neden olabilir (Arnold ve ark., 2018). Bu nedenle, nörodejeneratif hastalıklar için potansiyel tedavi yaklaşımlarında insülin sinyal yolları hedef alınmaktadır. Diyabetin hippocampus, öğrenme ve belleğe etkileri ile ilgili deneysel çalışmalar mevcut ancak hippocampus pyramidal nöron sayısı üzerine etkisi ve nöron sayısının öğrenme ile olan ilişkisine dair henüz bir çalışma bulunmadığı görülmektedir.

Konneksinler, hücreler arası iletişimi sağlayan transmembran proteinler olup, gap junctions (hücreler arası bağlantılar) adı verilen kanalları oluşturarak iyonların, küçük metabolitlerin ve sinyal moleküllerinin doğrudan hücreden hücreye geçişini mümkün kılarlar (Goodenough ve Paul, 2009). Bu proteinler merkezi sinir sisteminde kritik bir rol oynar ve özellikle hipokampus gibi bilişsel işlevlerde önemli bir beyin bölgesinde yüksek düzeyde eksprese edilirler (Nagy ve Rash, 2000).

Hipokampus, öğrenme ve bellek süreçlerinde merkezi bir yapıdır ve konneksinler, bu süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Hipokampal nöronlarda ve gliyal hücrelerde yaygın olarak bulunan Cx36, Cx43 ve Cx30 gibi konneksinler, elektriksel sinyallerin eşgüdümlü iletimini sağlar ve sinaptik plastisiteye katkıda bulunur (Stehberg ve ark., 2012). Özellikle Cx36, inhibitör internöronlar arasında elektriksel sinapsların oluşumunda kritik bir görev üstlenerek hipokampal ritmik aktivitenin senkronizasyonuna katkı sağlar (Hormuzdi ve ark., 2004).

Gliyal hücreler, özellikle astrositler, hipokampal konneksinlerin işlevselliği açısından büyük önem taşır. Cx43 ve Cx30, astrositler arasında gap junction-mediated bağlantı oluşturarak iyon homeostazını düzenler, metabolit alışverişini sağlar ve sinaptik iletimde modülatör bir rol oynar (Rouach ve ark., 2008). Cx43'ün hipokampal plastisite ve uzun süreli potansiyasyon (LTP) üzerindeki etkileri, öğrenme ve bellek süreçlerinde temel bir rol oynadığını göstermektedir (Pannasch ve ark., 2011).

Konneksinlerin hipokampal işlev bozuklukları, nörodejeneratif hastalıklar ve epilepsi gibi nörolojik bozukluklarla ilişkilidir. Örneğin, Cx43 ekspresyonundaki değişiklikler, hipokampüste epileptik aktivitenin artmasına neden olabilir (Bedner ve ark., 2015). Ayrıca, Cx30 ve Cx43'ün anormal regülasyonu, Alzheimer hastalığında astrositler arası iletişimin bozulmasına ve sinaptik disfonksiyona yol açabilir (Giaume ve ark., 2010).

Konneksinlerin hipokampüste yalnızca elektriksel ve kimyasal iletişimde değil, aynı zamanda bellek oluşumu, sinaptik plastisite ve nörodejeneratif hastalıkların mekanizmaları açısından da kritik öneme sahip olduğu araştırma altındadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipokampal oluşum

Beyindeki serebral korteks iki ana türe ayrılır: allokorteks ve neokorteks. Bu iki korteks türü, beyin fonksiyonlarının evrimsel gelişimine ve bilişsel karmaşıklığa katkıda bulunan farklı yapısal ve işlevsel özelliklere sahiptir. Allokorteks, daha eski işlevlerle bağlantılı olup, temel duyuşsal ve bellek işlevlerini yönetirken, neokorteks daha gelişmiş bilişsel ve motor işlevleri kontrol eder. Neokorteks, beynin büyük kısmını oluşturan ve yaklaşık %90'ını kaplayan daha gelişmiş bir yapıdır. Neokorteksin altı kortikal katmanı bulunur ve bu yapı, daha karmaşık bilişsel işlevler için evrimsel olarak adapte olmuştur (Strominger ve ark., 2012). Neokorteks, özellikle düşünme, algılama, motor kontrol ve yüksek bilişsel işlevlerle ilişkilidir. Ayrıca, neokorteksin yapısındaki katmanlar, bilgi işleme süreçlerinin çok daha karmaşık bir şekilde gerçekleşmesini sağlar.

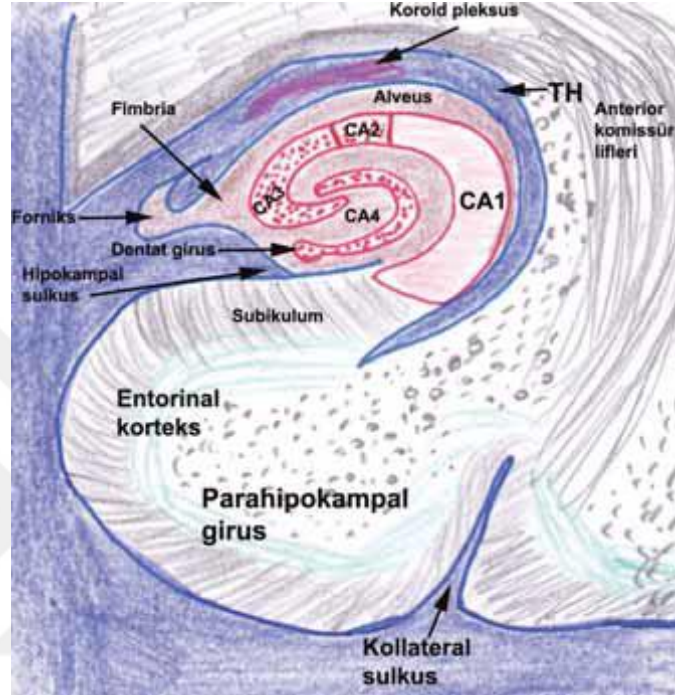
Allokorteks, korteksin sadece %10 unu kaplayan çok daha küçük alanıdır; neokorteks ise kalan %90' ı kaplar. Neokorteks altı kortikal katmandan (sinir hücreleri katmanı) oluşurken, allokorteks yalnızca üç veya dört kortikal katmana sahip olmasıyla karakterizedir. (Strominger ve ark., 2012). Allokorteksin üç alt tipi vardır: paleokorteks, arkikorteks ve periallokorteks (Filimonoff, 1947). Arkikorteks, dört adet laminadan oluşan bir kortikal doku türüdür. Arkikorteksin ana alanları hipokampus ve dentat girus'tur. Postnatal dönemde hipokampus sinaptik plastisite ve yeni nöron üretimi açısından dinamik bir yapıya sahiptir. Dentat girus, doğum sonrası nörogenezin devam ettiği nadir beyin bölgelerinden biridir (Kempermann ve ark., 2018). Ayrıca hipokampusun gelişimi, çevresel faktörlerden etkilenir. Örneğin, erken yaşam deneyimleri, stres hormonları ve nörotrofik faktörler hipokampal plastisiteyi düzenleyebilir (McEwen, 1999). Beyindeki serebral korteksin allokorteks

ve neokorteks olarak sınıflandırılması, beynin çeşitli bilişsel ve duygusal işlevlerinin evrimsel kökenlerine dair önemli bilgiler sunmaktadır.

2.2. Hipokampal oluşumun anatomik yapısı

Hipokampus, medial temporal lobun derinlerinde yer alan ve limbik sistemin bir parçası olarak öğrenme, bellek ve mekânsal navigasyon gibi bilişsel süreçlerde önemli rol oynayan kıvrımlı bir beyin yapısıdır (Andersen ve ark., 2007). Hakkında çok sayıda laboratuvar ve klinik çalışma yapılan beyin bölümüdür. Hipokampus, lateral ventrikülün temporal boynuzu boyunca yer alan bir gri madde yapısıdır (Songur ve ark., 2001). Hipokampus, hipokampal formasyon olarak adlandırılan geniş bir anatomo-fonksiyonel yapının parçasıdır. Bu formasyon, hipokampus proper (Cornu Ammonis – CA bölgeleri), dentat girus ve subikulum olmak üzere üç ana bileşene ayrılır (Insausti ve Amaral, 2012). Hipokampus, anteriordan posteriora doğru kıvrımlı bir görünüm sergileyerek parahipokampal girus ile devam eder. Hipokampus, uzunlamasına düzenlenmiş olup, anatomik olarak baş (pes hippocampi), gövde ve kuyruk (cauda hippocampi) olmak üzere üç temel bölümde sınıflandırılır (Amaral ve Lavenex, 2007). Hipokampus koronal beyin kesitlerinde C harfi şeklinde görülür. Denizatına benzerliğinden dolayı “hipokampus” ismi verilen bu yapı (Yunanca: ιππος, hippos = at, κάμπος, kampos= deniz) bir zamanlar dış yüzü koç boynuzuna benzediğinden dolayı “cornu ammonis” olarak da anılmıştır. Ammon koç başlı bir Mısır Tanrısına verilen isimdir. Bundan dolayı hipokampusun bölümleri CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak kısaltılarak adlandırılmıştır (Amaral, 1990). CA1 subikuluma, CA4 ise dentat girusa yakındır. Hipokampus koroid fissür kavsinin dış parçasından gelişir (Songur ve ark., 2001). Anatomik olarak hipokampusun ventriküle bakan yüzü konveks, hemisferin alt kısmına bakan yüzü ise konkavdır (Barr ve ark., 1988). Hipokampusun bütün ventriküler yüzeyi kendi hücrelerinden gelen aksonların oluşturduğu “alveus” tabakası ile örtülüdür. Alveus lifleri medialde yassı bir bant şeklinde birbirine yaklaşıp “fimbria hippocampi”yi meydana getirir (Songur ve ark., 2001). Fimbria hippocampinin ön ucu uncus, gyri hippocampinin beyaz cevherinde sonlanır. Arka ucu ise alveus ile birlikte Crus fornicis’i oluşturur (Amaral, 1990). Alveustan gelip Fimbriaya dahil olan lifler forniks başlangıcını meydana getirirler. Forniks myelinli liflerden oluşur. Duyu lifleri hipokampusu forniksten terk eder (Barr ve ark., 1988). Hipokampus arteriyel yönden oldukça

zengindir (Erdem ve ark., 1993). Hipokampusu temel olarak posterior serebral arter ve bundan çıkan dallar besler (Wen ve ark., 1999). CA3 ve CA4 bölgeleri ağırlıklı olarak küçük ventral intrahipokampal arterler tarafından beslenir (Erdem ve ark., 1993). CA1 ve CA2 alanları ise esas olarak geniş çaplı ventral intrahipokampal arterler tarafından beslenir (Tatu ve ark., 2014).



Şekil 2.1. Hipokampusun katmanlı organizasyon şeması. Hipokampusun ventrikül yüzeyine doğru en dış tabakası Alveus'dur. Daha sonra CA1, CA2 ve CA3 tabakaları gelir. En içte CA4 vardır. CA1 Subikulum'a, CA4 ise dentat girus'a yakındır. Entorinal korteks ile arasında hipokampal sulkus vardır. TH: Temporal horn CA: Cornu Ammonis.) (İzci ve ark., 2015)

Hipokampusta nöral plastisite ömür boyunca sürmektedir. Singulat girus, hipotalamus ve amigdala birlikte limbik sistemi meydana getirmektedir. Halen gizemini korumakta olan bu sistem üzerine çok sayıda araştırma yapılmakla birlikte özellikle rat beyinleri deneysel model olarak kullanılmaktadır. Rat beyini yaklaşık bir üzüm tanesi büyüklüğündedir ve içinde 200 milyon civarında nöron bulunur (Moser ve ark., 2014). Ratların hipokampusu ise hemen hemen bir üzüm çekirdeği büyüklüğündedir. İnsan hipokampusu rat hipokampusünden 100 kat, maymun hipokampusünden ise 10 kat daha büyüktür (Moser ve ark., 2014). Erişkin bir insan beyinde hipokampusün yaklaşık hacmi 3-3,5 cm³ olup, hipokampusün tüm insan neokorteksine oranı yaklaşık 0,009'dur (Suzuki ve ark., 2005).

2.3. Hipokampusün histolojik yapısı

Hipokampus, limbik sistemin önemli bir bileşeni olup, öğrenme ve bellek süreçlerinde merkezi bir rol oynar. Medial temporal lobda yer alan bu yapı, özellikle anterograd bellek oluşumunda kritik bir öneme sahiptir. Hipokampus, temporal lobda bulunan, kıvrımlı bir yapıdır ve hemen hemen C harfi formunu andırır. İnsan beyinde, hipokampus her iki yarımkürede de bulunur ve bu yapının içinde beyaz madde (myelinli lifler) ve gri madde (sinir hücrelerinin gövdeleri) bulunur. Histolojik olarak, hipokampus, karakteristik hücresel organizasyonu ve tabakalaşması ile tanımlanır. Bu yapıyı daha detaylı incelemek için, hipokampusün organizasyonu ve histolojik özelliklerine bakabiliriz.

Hipokampus, anatomik ve histolojik olarak dört ana bölümden oluşur:

- 1) Cornu Ammonis (CA) alanları: CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak adlandırılır. Bu bölgeler, hipokampusün en önemli sinir hücresi alanlarıdır ve bellek işlevlerine katkıda bulunurlar.
- 2) Dentat girus (DG): Hipokampusün diğer bölümleriyle birlikte, bilgi akışında rol oynayan önemli bir yapı olan dentat girus, özellikle yeni nöronların üretildiği (neurogenezin görüldüğü) bir bölgedir.
- 3) Subikulum: Hipokampus ile entorinal korteks arasındaki bağlantıyı sağlar ve hipokampusün entorinal kortekse bilgi gönderdiği ana yoldur.
- 4) Entorinal korteks: Bu bölge, hipokampüse bilgi taşıyan ana yolları içerir ve aynı zamanda beyinden gelen bilgileri entorinal kortekse iletir.

2.3.1. Dentat Girus (DG)

Dentat girus, özellikle kısa ve keskin dendritlere sahip granül hücreleri içerir. Granül hücreleri, entorinal korteksten gelen bilgileri alır ve bu bilgiyi daha yüksek seviyelerdeki hipokampal alanlara (CA3 bölgesi) iletir. Dentat girusun histolojik yapısında:

- a) Granül hücreleri: Küçük, piramidal şekilli hücrelerdir. Bu hücreler, hipokampusun en yoğun bölgelerindendir ve nöronlar arasında bir "ilk adım" işlevi görür. Yoğun granüler nöronlardan oluşur ve buradan çıkan lifler, CA3 bölgesine mossy lifleri (mossy fibers) aracılığıyla sinyal iletir.

b) Mikroglia ve astroglia: Dentat girus, astroglia ve mikroglial hücrelerle zengindir, bu hücreler sinirsel desteği sağlar ve sinaptik plastisiteye katkıda bulunur.

c) Neurogenesis: Dentat girus, özellikle yaşamın ileri dönemlerinde bile yeni nöronların üretildiği yerdir. Bu özellik, beynin plastisiteye sahip olduğunu ve çevresel faktörlere yanıt olarak adaptasyon sağladığını gösterir.

2.3.2. Cornu Ammonis (CA) Alanları

Cornu Ammonis, hipokampusun en belirgin ve işlevsel olarak önemli bölgelerindendir. Dört ana alt alan (CA1, CA2, CA3, CA4) bulunur:

a) CA1 bölgesi: Burada bulunan piramidal hücreler, temel olarak korteksten gelen ve dentat girustan gelen bilgileri işleyip sonuca ulaştırır. CA1 bölgesi, öğrenme ve bellekle doğrudan ilişkilidir. İnce ve uzun piramidal hücreler içerir. Hipokampal çıktılarının çoğu buradan çıkar ve subikulumu yönlendirilir.

b) CA2 bölgesi: CA2, daha az araştırılmış olmakla birlikte, uzun süreli bellek ve sosyal belleğin yönetiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bölge, hipokampusun tüm fonksiyonlarına katkıda bulunan sinaptik bağlantılarla zengindir. CA1 ve CA3 arasında bir geçiş bölgesidir. Hücre yoğunluğu orta düzeydedir.

c) CA3 bölgesi: Bu bölge, dentat girusla yoğun bağlantılar kurar ve nöronlar arasındaki sinaptik plastisiteyi destekler. CA3, bilgiyi ileten ve depolayan bir ağ kurar. Bu bölge özellikle bellek hatırlama süreçlerinde etkilidir. Büyük piramidal hücrelerden oluşur ve dentat girustan gelen mossy lifleri ile sinaps yapar.

CA4 bölgesi: Dentat girusun içine gömülüdür ve piramidal hücreleri içerir. CA bölgelerinin histolojik özellikleri şu tabakalara ayrılır:

1) Stratum oriens (So): İnterneuronlar ve bazal dendritleri içerir.

2) Stratum pyramidale (Sp): Piramidal hücre gövdelerinin bulunduğu ana tabakadır.

3) Stratum radiatum (Sr) ve stratum lakunozum-molekölare (Sl-m): Dendritlerin ve sinaptik bağlantıların yoğun olduğu tabakalardır.

2.3.3. Subikulum ve Entorinal Korteks

Subikulum, hipokampus ile entorinal korteks arasında bir köprü işlevi görür ve entorinal korteksten hipokampüse bilgi ileten yolları içerir. Bu alan, özellikle

mekansal bellek ve öğrenme ile ilişkilidir. CA1' den gelen bilgiyi entorhinal kortekse aktarır. Ventriküler yüzeyden dışa doğru, hipokampusu ait katmanların sıralaması histolojik olarak:

1) Alveus/Dış pleksiform katman: Bu, hipokampusun en iç katmanıdır ve ventrikül yüzeyine bitişiktir. Subikulum ve hipokampusu ait piramidal hücrelerin aksonlarını barındırır. Alveus üzerinden geçen aksonlar fimbria/fornikse doğru yol almaktadır.

2) Stratum oriens: Bu katman, temel olarak piramidal hücrelerin bazal dendritleri ve internöronların yerleştiği bir alandır. Buradaki çoğu nöronun aksonları, alveus liflerine katılır. Diğer hücrelerin aksonları ise, en derin katman olan stratum molekulareye kadar uzanır.

3) Stratum pyramidalis: Genellikle Golgi tipi II ve büyük piramidal hücreleri bulunur. Hipokampusun şeklini burada bulunan piramidal hücrelerin düzenli dizilimi vermektedir. Piramidal hücrelerin ana gövdeleri bu alanda yer alır ve çıplak gözle bile fark edilebilir. Piramidal hücrelerin tabanları hipokampusun ventriküler yüzeyine yönelmiş olup, bazal ve apikal dendritleri komşu katmanlara (str. Lusidum) kadar uzanır. Aksonları, stratum oriens'ten geçerek alveus liflerine katılır. Yosunsu (Mossy) liflerle yapılan sinapslar da katman içinde bulunur.

4) Stratum lusidum: Hücresel olarak yoğun olup, çoğunluğu motor tip piramidal hücrelerden oluşur. Hipokampusun en ince katmanlarından biridir. CA3 bölgesindeki piramidal hücreler ile dentat girusun granüler hücreleri arasında bağlantı kuran yosunsu (mossy) lifleri de içerir. İnsanlarda diğer primat türlerine kıyasla daha belirgin olup, yalnızca CA3 bölgesinde yer almaktadır.

5) Stratum radiatum: Komissural ve Septal lifler içermekle birlikte Stratum oriens'e benzer bir yapıdadır. Ayrıca, CA3'ten CA1'e doğru giden ve projeksiyon lifleri olarak bilinen Schaffer kollateralleri de barındırır.

6) Stratum lakünozum: Schaffer kollateral lifleri içeren bu tabaka oldukça ince yapıdadır. Bununla birlikte, entorinal korteksten süperfisyal katmana kadar uzanan bazı perforan lifler de içerir. Genellikle çok ince yapısı nedeniyle stratum molekulare olarak “stratum lakünozum-molekulare” olarak isimlendirilir.

7) Stratum molekulare: Hipokampusun en dış tabakası olup piramidal hücrelerin

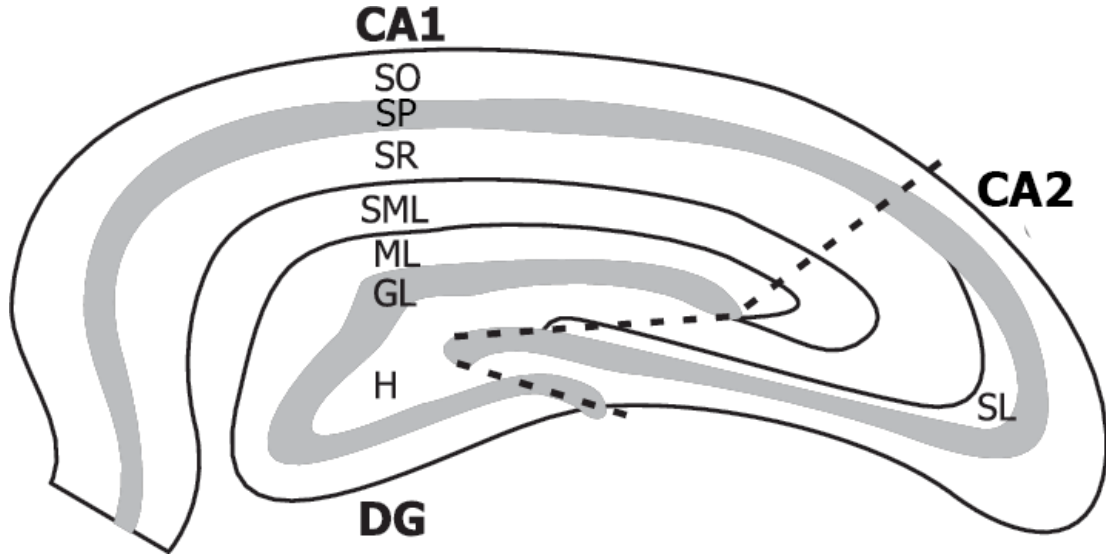
apikal dendritleri ve perforan lifler bulunur. Bazı araştırmacılar burayı “stratum molekulare” adı altında tek bir katman olarak tanımlarken, bazı kaynaklar ise 6. ve 7. tabakaları birleştirip, bu bölgeyi “stratum lakünozum–molekulare” olarak ele alır. (Songur ve ark., 2001).

Hipokampusun histolojik tabakalarından farklı olarak, afferent (hipokampusa gelen) ve efferent (hipokampustan çıkan) yolları bulunmaktadır. Afferent yollar, dolaylı olarak hipokampusa bütün duyuşsal uyarıları taşıyan yolları içerir. Entorinal korteksten gelen bilgiler, hipokampusa dört ana yol aracılığıyla iletilir. Perforant yollar, entorinal korteksten gelen aksonların subikulum boyunca dentat girusa ilerlemesiyle ve CA4 dışındaki tüm hipokampusa yayılmasıyla gerçekleşir. Schaffer kollateralleri, CA3 ve CA2’den CA1’e uzanan piramidal hücre uzantılarıdır. Yosunsu (mossy) lifler, dentat girustan CA3 alanına doğru gider. Alvear lifler, subkortikal alanlardan gelerek alveustan hipokampusa geçer ve CA1 bölgesi ile subikulumun iç katmanına yayılır. Efferent yolların en büyüğü ise fornikstir, bu yol hipokampusun ana çıkış yoludur (Amaral ve ark., 1990).

Hipokampus, farklı nöron tiplerinin bir araya gelerek oluşturduğu kompleks bir sinaptik organizasyona sahiptir:

- a) Piramidal hücreler: CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde yoğun olarak bulunur.
- b) Granüler hücreler: Dentat girusta yer alır.
- c) İnterneuronlar: GABAerjik inhibisyonu sağlayan hücrelerdir. En sık rastlanan interneuron tipleri; Basket hücreleri, O-LM hücreleri, Chandelier hücreleri

Subiküler korteks, hipokampus ile entorinal korteks arasındaki geçiş alanını temsil eder. Hipokampus ve subiküler korteks arasındaki temel ayırt edici özellik, subiküler kortekste piramidal hücre katmanının hipokampusta olduğundan önemli ölçüde daha kalın olmasıdır (Kumar ve ark., 2010) (Şekil 2).



Şekil 2.2. Sıçan hipokampus diyagramı. Kesikli çizgi CA1' i CA2' den ayırır; SO: Stratum oriens, SP: Stratum pyramidale, SR: Stratum radiatum, SML: Stratum molekulare, ML: Dentat girusun moleküler katmanı, GL: Granuler hücre katmanı, H: Dentat girus katmanı, SL: stratum lucidum (Jiang ve Swann, 1997).

Hipokampus, kompleks histolojik organizasyonu ve farklı hücre katmanları ile bellek süreçlerinde kritik bir rol oynar. Dentat girustan başlayarak CA bölgeleri boyunca ilerleyen sinyaller, öğrenme ve hafızanın temel mekanizmalarını oluşturur. Histolojik olarak piramidal ve granüler hücrelerden oluşan tabakalar, hipokampal devrelerin temel bileşenleridir. Hipokampusun histolojik incelenmesinde Nissl boyası (Hücre gövdelerinin dağılımını gösterir), Golgi boyası (Nöronların dendritik yapısını ortaya

çıkartır), Immunohistokimya (Spesifik proteinlerin tespiti için kullanılır) boyama teknikleri uygulanmaktadır. Çalışmamızda immünohistokimya boyama tekniğinden yararlanılmaktadır.

2.4. Hipokampusun fizyolojisi

Hipokampusun fizyolojisini anlamak, nörolojik hastalıkların ve bilişsel süreçlerin mekanizmalarını açıklamak açısından kritik bir öneme sahiptir.

2.4.1. Bellek ve Öğrenme

Hipokampus, bellek oluşumu, depolanması ve geri çağırılması süreçlerinde kritik bir rol oynar. Bu süreçler sinaptik plastisite ile yakından ilişkilidir. Hipokampusun öğrenmedeki kritik rolünü ortaya koyan mekanizmalar arasında uzun süreli potansiyasyon (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) yer almaktadır (Bliss ve ark., 1993).

a) LTP, sinaps gücünün uzun süreli olarak artmasıyla karakterize edilen bir süreçtir. CA3-CA1 bölgesindeki Schaffer kollateralleri, bu mekanizmanın en iyi çalışıldığı sinaptik yollar arasındadır. LTP süreci aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Glutamaterjik Nöron Aktivasyonu: NMDA ve AMPA reseptörleri aracılığıyla uyarılma gerçekleşir.

Kalsiyum Girişi: NMDA reseptörleri, kalsiyum iyonlarının hücre içine girişini artırarak sinaptik gücü artırır.

Protein Kinaz Aktivasyonu: Kalsiyum bağımlı protein kinazlar (PKA, PKC, CaMKII) aktive olur.

Yeni Protein Sentezi: LTP'nin uzun vadeli devamı için sinaptik proteinlerin sentezi gerçekleşir (Kandel ve ark., 2012).

b) LTD, sinaptik bağlantıların zayıflatılmasıyla ilişkilidir ve unutma veya gereksiz bilginin temizlenmesi süreçlerinde önemli rol oynar. Bu süreç genellikle düşük frekanslı sinaptik uyarımla başlar ve AMPA reseptörlerinin azalması ile sonuçlanır (Dudek ve ark., 1992).

Hipokampus, nörojenez gösteren nadir beyin bölgelerinden biridir. Özellikle, dentat girusta yeni granüler hücrelerin üretildiği bilinmektedir. Nörojenez, bilişsel işlevlerin

sürdürülebilirliği açısından büyük önem taşır ve egzersiz, stres ve öğrenme gibi faktörler tarafından modüle edilir (Eriksson ve ark., 1998).

Hipokampusun fizyolojisi, sinaptik plastisite, nörotransmitter sistemleri ve nöral devrelerle yakından ilişkilidir. LTP ve LTD gibi mekanizmalar, öğrenme ve bellek süreçlerinin temelini oluştururken, nörojenez gibi dinamik süreçler hipokampusun esnekliğini artırmaktadır. Epilepsi cerrahisinde her iki taraftan formatio hippocampalis, amigdala ve temporal korteksin multimodal ilişki bölgelerinin çıkarılması, nöbet sıklığını belirgin şekilde azaltıp ilaçla kontrolü kolaylaştırırken, hastaların yeni uzun süreli anılar oluşturma yeteneğini tamamen yitirmesine yol açar. Buna karşın, bu kişilerde koşullanma, alışkanlık geliştirme veya duyarlılık artışı gibi refleksif öğrenme biçimlerinde bilgi edinme ve depolama yeteneği korunmuştur (Markowitsch, 2004). Uyarılabilir (hipereksitabilite) olan hipokampus hafif elektriksel uyarılar ile uyarım sağlandıktan sonra akım kesilse bile saniyeler süren epileptik nöbetlerin devam ettiğine yönelik literatürde çalışmalar mevcuttur. Bu da hipokampusun normal koşullarda bile yayılan sinyallerdeki devamlılığını göstermektedir. Bu fizyolojik süreçlerin bozulması, nörodejeneratif hastalıklardan psikiyatrik bozukluklara kadar birçok durumla ilişkilendirilmektedir.

2.4.2. Papez Devresi

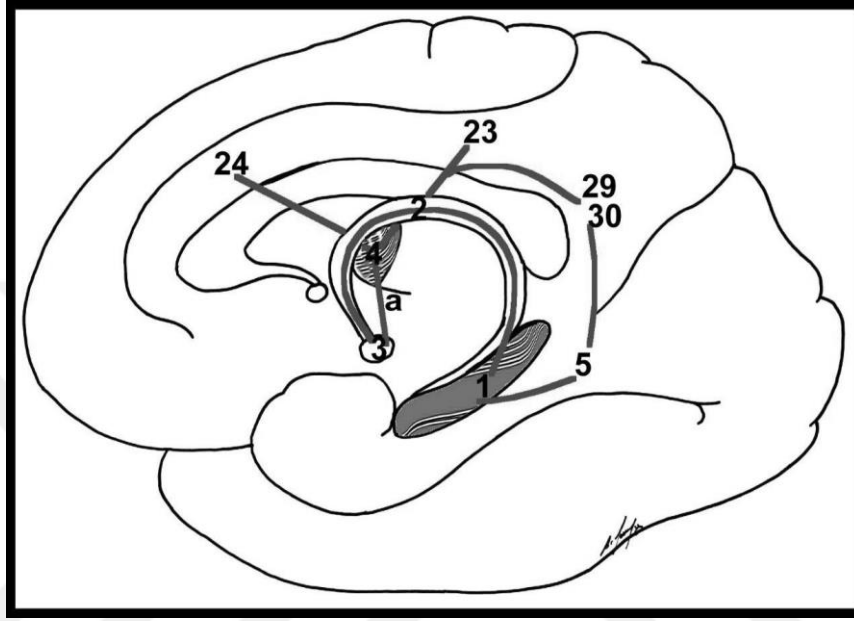
Öğrenme ve hafıza, limbik sistem başta olmak üzere merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerini kapsayan karmaşık süreçlerdir. 1937’de Papez’in tanımladığı bu ağ, “Papez Döngüsü” adıyla anılmaktadır (Papez, 1958). Papez devresi (Papez Circuit), limbik sistemin bir parçası olarak bellek ve duygusal işlemlerle ilişkili bir nöral yolaktır. İlk olarak 1937’de James Papez tarafından tanımlanmıştır. Papez, bu devrenin duyguların nöroanatomik temeli olduğunu öne sürmüştür. Günümüzde, bu devrenin özellikle bellek oluşumu ve mekansal navigasyon ile ilgili olduğu bilinmektedir (Papez, 1937).

Papez devresi, birbiriyle bağlantılı beyin bölgelerinden oluşan döngüsel bir sistemdir:

Hipokampus → Forniks → Mammiller Cisimler (Hipotalamus) → Anterior Talamik Çekirdekler → Singulat Korteks → Entorhinal Korteks → (tekrar hipokampüse).

Bilgilerin kısa süreli bellekten uzun süreliye aktarılmasında bu döngü rol oynar.

Özellikle hipokampus, kodlamada merkezi bir rol oynarken, mammiller cisimler ve talamus, bu bilginin düzenlenmesi ve aktarımında kritik görevler üstlenir (Aggleton & Brown, 1999). Her iki hipokampal yapı komissural yollar aracılığıyla birbirine bağlanır ve dejenerasyon tekniğiyle yürütülen çalışmalar, hipokampustan neokortekse doğrudan uzanan projeksiyonların varlığını ortaya koymuştur.



Şekil 2.3. Papez Devresi: Hipokampustan çıkışlı lifler, ardışık olarak forniks, corpus mamillare, nuclei anteriores thalami, gyrus cinguli'nin (Brodmann 24, 29, 30) ve gyrus parahippocampalis'in yolunu takip ederek yeniden hipokampusa ulaşır (Songur ve ark., 2001).

Papez devresi, duyguların dışı vurumu sırasında ortaya çıkan otonom sinir sistemi tepkilerini düzenlemekle görevlidir. Bu devredeki sinyaller, bilardo toplarının birbirine çarparak hareket etmesi gibi zincirleme şekilde iletilir ve böylece duyguların giderek yoğunlaşmasına ve bellekte kalıcı izlere sebebiyet verir. Bu devrenin korunarak işlemesi halinde sağlıklı duygusal tepkiler elde edebiliriz.

2.4.3. Hipokampusun Nörotransmitter Sistemleri

Hipokampusun fizyolojik işlevleri, çeşitli nörotransmitterlerin etkileşimleri ile sağlanır.

1) Glutamaterjik Sistem: Hipokampal devrelerin büyük bir kısmı glutamaterjik nöronlarla çalışır. Özellikle, CA1 ve CA3 bölgelerinde glutamat reseptörleri olan NMDA, AMPA ve kainat reseptörleri öğrenme ve bellek süreçlerinde etkilidir

(Andersen ve ark., 2007).

2) GABAerjik Sistem: GABAerjik inhibisyon, hipokampusun aşırı uyarılmasını önler ve hassas nöronal dengeyi korur. Basket hücreleri, chandelier hücreleri ve O-LM hücreleri, hipokampal inhibisyonun temel bileşenleridir (Freund ve ark., 1996).

3) Kolinerjik Sistem: Medial septumdan hipokampusa gelen kolinerjik girdiler, bellek oluşumunda ve dikkat süreçlerinde etkilidir. Alzheimer hastalığında hipokampal kolinerjik sistemin bozulduğu gözlemlenmiştir (Bartus ve ark., 1982).

4) Dopaminerjik ve Serotonerjik Sistemler: Dopaminerjik girdiler, motivasyon ve ödül ilişkili öğrenme süreçlerini düzenler (Lisman ve ark., 2005). Serotonerjik sistem ise hipokampusun duygusal hafıza ve depresyonla ilişkili süreçlerinde rol oynar (Jacobs ve ark., 1992).

2.4.4. Hipokampusun Nöral Devreleri

Hipokampus, belirli sinaptik yollar aracılığıyla kortikal ve subkortikal bölgelerle bağlantılıdır. Trisynaptik yol olarak adlandırılan temel hipokampal devre şu şekildedir:

Entorhinal korteks → Dentat girus (Perforant yol)

Dentat girus → CA3 (Moos lifleri)

CA3 → CA1 (Schaffer kollateralleri)

Bu devre, öğrenme ve bellek süreçlerinin temel bileşeni olup, hipokampusun fonksiyonel organizasyonunu ortaya koymaktadır (Witter ve ark., 2000).

2.5. Hipokampusün fonksiyonu

Hipokampus karmaşık yapısı nedeniyle fonksiyonunun tam olarak açıklanamasa da beyindeki birçok yapı ile ilişkilidir. 1948 yılına kadar sadece koku duyusu ile ilişkilendirilmekteydi. Fakat yapılan çalışmalar neticesinde; bazı insanların koku yolakları gelişmese dahi hipokampuslerinin normal olarak geliştiği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak hipokampus ve olfaktor bulbusun gelişimlerinin paralel olmadığı sonucuna varılmıştır. Hemen hemen her uyarının doğrudan ya da dolaylı olarak hipokampusü aktive ettiği bilinmektedir. Sinirbilim alanında yapılan çalışmalar, hipokampusun özellikle episodik bellek, uzaysal bellek, öğrenme mekanizmaları ve

duygusal düzenleme gibi çeşitli bilişsel süreçlerde önemli olduğunu göstermektedir (Eichenbaum, 2000).

Hipokampus, hipotalamus, ventral talamus ve diğer limbik bölgelere sinyal ileterek, hareketlerin davranışsal ifadesine dönüşmeden önce limbik sistem üzerinde etkili olur ve böylece davranışların oluşumuna katkıda bulunur. Bu nedenle, hipokampusun gelen duysal sinyalleri işleyen ek bir kanal işlevi gördüğü söylenebilir (Sendrowski ve ark., 2013). Geçici bellek, yeni edinilen bilgilerin kısa süreli saklanması ifade eder. Bu nedenle, hangi sinirsel mekanizma devrede olursa olsun, sağ ve sol hipokampuslar işlev görmeden sözel ya da sembolik verilerin uzun süreli belleğe aktarılıp kalıcılaşması mümkün değildir. Bunun yanı sıra, sağ hipokampus daha çok görsel bellekle, sol hipokampus ise sözel bellekle bağlantılıdır ve bu bölgelere yönelik hasarlar, ilgili bellek türlerinde kayıplara yol açar.

Hipokampusun endokrin rolüne göre, adrenal korteksten salgılanan kortizol kan yoluyla hipokampal reseptörlere bağlanır ve yeterli düzeye ulaştığında hipotalamusta CRF salgısını baskılayarak negatif geri besleme uygular; bu sayede amigdala kaynaklı stres tepkisi kontrol altında tutulur. Ancak kronik stres, özellikle CA3 bölgesindeki dendritlerin büzülmesine ve dentat girusta yeni hücre oluşumunun durmasına neden olarak hipokampal hücre ölümünü tetikler. Bu mekanizmalar doğrultusunda hipokampus ile septumun birlikte davranışsal inhibisyon ağı oluşturduğu ve stres koşullarında aktifleştiği düşünülmektedir (Saransaari ve ark., 1997).

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, hipokampusun uyarılmasının ovülasyonu baskıladığı ve forniksin zarar görmesinin ACTH salınımında düzensizliklere yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca hipokampusun uyanıklık tepkilerini başlatma ve kontrol etme, viseral organ fonksiyonlarını düzenleme ile serebral kortekste retiküler aktiviteyi ayarlama süreçlerinde de rol oynadığı kabul edilmektedir (Songur ve ark., 2001).

Hipokampus, hareketlerin davranışsal ifadelere dönüşümünde kritik bir limbik sistem bileşenidir. Ayrıca kısa süreli belleğin oluşumunda ve mekansal yön bulmada önemli görev üstlenir. Alzheimer hastalığında ise beyinde en erken hasar gören bölgelerden biridir (Padurariu ve ark., 2012). Oksijen eksikliği, medial temporal lob epilepsisi ve

ensefalit gibi durumlar da hipokampusu zarar verebilir (Kaiboriboon ve ark., 2002). Deney hayvanları üzerinde yapılan birçok çalışma, hipokampusun hafıza ve mekânsal yön bulma süreçlerindeki rolünü ortaya koymuştur. Araştırmalar, hayvanlar tanıdık ortamlarında hareket ederken hipokampus nöronlarının aktifleşerek aksiyon potansiyelleri ürettiğini göstermiştir.

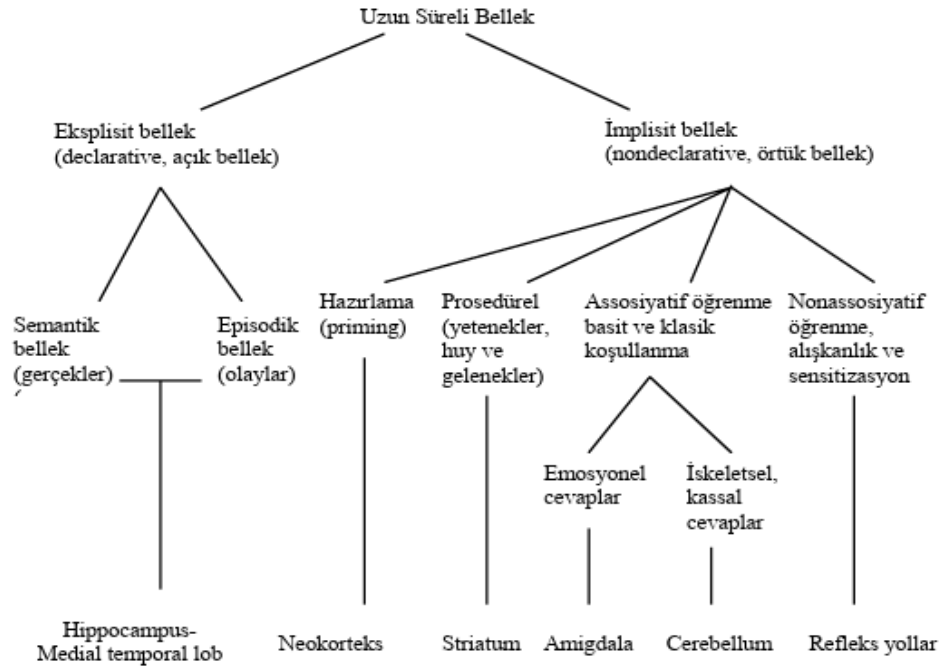
2.5.1. Bellek Fonksiyonları

Hipokampus, özellikle bilinçli olarak hatırlanan olaylar ve bilgilerin yer aldığı deklaratif bellekle ilişkilidir. Bellek iki türde sınıflandırılabilir: İmplicit (non-deklaratif) bellek, refleksif motor ve algısal becerileri içerir ve bilinçsizce hatırlanabilir. Eksplicit (deklaratif) bellek ise daha esnektir, bilgilerin birçok farklı parçasının ilişkilendirilmesini gerektirir. İmplicit bellek daha katıdır ve bilgiyi geri çağırabilmek için orijinal uyarımın varlığına ihtiyaç duyar (Markowitsch, 2004; Kandel ve ark., 2000). Eksplicit bellek, semantik (gerçeklere dayalı bilgi) ve episodik (kişisel deneyimler ve olaylar) olmak üzere ikiye ayrılabilir. Her iki bellek türü de bilinçli bir şekilde hatırlanabilir ve açıkça ifade edilebilir. Örneğin, "Bana önceden geleceğini söylemişti" (episodik bellek) veya "Suyun kaynama noktası yüz derecedir" (semantik bellek) gibi örnekler verilebilir (Yonguç, 2009).

Bu bağlamda, episodik ve semantik bellek hafıza süreçlerinde önemli bir rol oynar. a) Episodik Bellek: Kişisel deneyimlere dayalı anıların oluşturulması ve geri çağırılmasını sağlar (Tulving, 2002). Epizodik hafıza, günlük yaşantımızda edindiğimiz binlerce deneyimin depolandığı hafızadır. Hipokampal bölgedeki yoğun bağlantı sisteminin, bu hafızanın oluşumunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Ancak hipokampusun bilgi depolama kapasitesinin ne kadar yüksek olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Epizodik hafızanın oluşumunda özellikle hipokampusun CA3 bölgesindeki bağlantılar kritik bir işlev görür (Wixted ve ark., 2014).

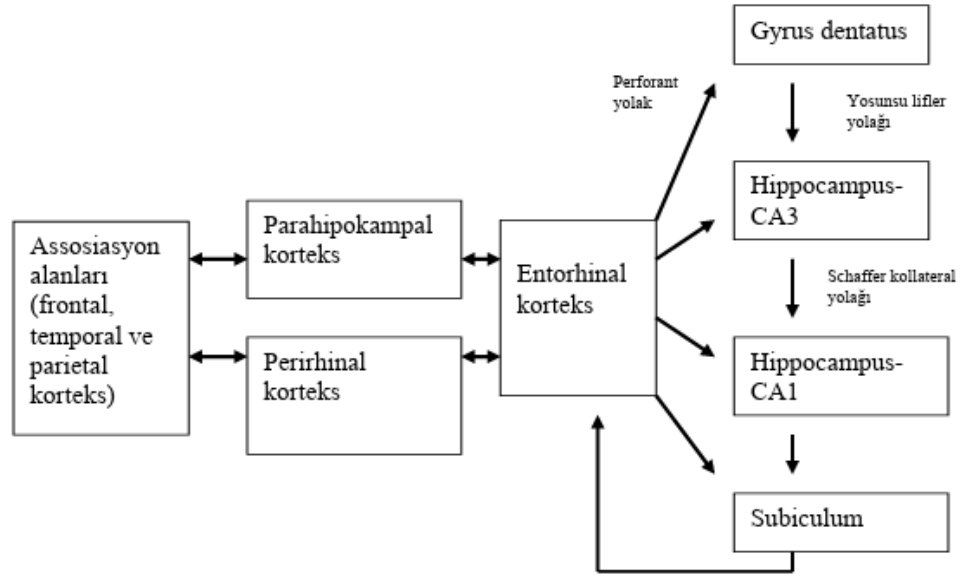
b) Semantik Bellek: Kavramsal ve genel bilgilerin depolanmasına yardımcı olur (Squire, 1991).

c) Uzun Süreli Belleğe Konsolidasyon: Hipokampus, yeni edinilen bilgileri kortikal alanlara aktararak uzun süreli belleğin oluşumuna katkıda bulunur (McGaugh, 2000).



Şekil 2.4. Bağlantılı beyin bölümleri ve uzun süreli belleğin kategorisi (Kandel ve ark., 2000).

Eksplisit bellek, görsel, işitsel ve somatik bilgilerin işlendiği bir dizi assosiasyon korteksinde oluşur. Bu süreçler, prefrontal, limbik ve parieto-occipital-temporal kortekslere gerçekleşir. Bilgi bu alanlardan parahipokampal ve perirhinal kortekslere, ardından entorhinal kortekse, gyrus dentatus'a, hipokampusa ve subikulumla iletilir. Son olarak, bilgi entorhinal korteksten, parahipokampal ve perirhinal kortekslere geri dönerek neokorteksin assosiasyon alanlarına aktarılır (Kandel ve ark., 2000).



Şekil 2.5. Formatio Hippocampalis’in organizasyonu (Kaynağından değiştirilmeden alınmıştır). (Kandel ve ark., 2000).

Henry Molaison, hipokampus üzerinde yapılan en kapsamlı araştırmalara konu olan dünyadaki en tanınmış hastadır. Tedaviye dirençli epilepsi nedeniyle ünlü nöroşirürjiyen William Beecher Scoville ve ekibi ile 25 Ağustos 1953'te, “bilateral medial temporal lob rezeksiyonu” yapılmıştır. Bu, epilepsi tedavisinde gerçekleştirilen ilk bilateral temporal lobektomi olup deneysel bir operasyondur. Ameliyat sonrası hastanın nöbetleri azalmış ancak devam etmiş, ölene kadar antiepileptik tedavi almıştır. Ölümünden sonra yapılan 3 Tesla ve 7 Tesla manyetik rezonans taramaları, çıkarılan beyin bölgelerinin medial temporel korteks, piriform korteks, tüm entorhinal korteks, büyük ölçüde perirhinal korteks, subiculum, amigdala (dorsal, santral ve medial bölümleri hariç), hipokampusun ön kısmı ve dentat girusun bazı bölümleri olduğunu ortaya koymuştur (Augustinack ve ark., 2014).

Hipokampus, uzun süreli belleğin başlangıç aşamasını oluşturur ve bilgiyi daha sonra neokorteksin depolama alanlarına aktarır. Assosiasyon alanlarında hasar bulunan hastalar, yüzleri, mekanları ve nesneleri tanıma zorlukları yaşarlar. Farklı assosiasyon bölgelerinde lezyonları bulunan hastalar ise hem semantik hem de epizodik belleklerinde belirgin bozulmalar gösterirler (Kandel ve ark., 2000).

Amnezi hastaları üzerinde yapılan çalışmalar, hipokampusun hasar görmesi durumunda yeni anıların oluşturulmasında ciddi zorluklar yaşandığını göstermektedir. Özellikle anterograd amnezi, hipokampal hasarın önemli bir sonucu olarak bilinmektedir (Scoville ve ark., 1957).

2.5.2. Uzaysal Navigasyon ve Mekansal Bellek

Güvercinler, fareler, sıçanlar gibi çeşitli hayvanlar, davranışlarını düzenlerken ve yönetirken uzaysal bilgiden faydalanmaya meyillidirler. Birçok araştırma, hipokampus ve ilgili yapılar (örneğin entorhinal korteks, subikulum) ile uzaysal bilgiyi gerektiren öğrenme ve bellek testlerindeki rollerini incelemiştir (Silvers ve ark., 2003). Hipokampus, hayvanların davranışlarını yönlendirmek ve düzenlemek için uzaysal verileri kullanmalarında önemli bir işlev görür. Hipokampus lezyonlarının hem hayvanlarda hem de insanlarda uzaysal öğrenmeyi, doğal dikkati ve uzaysal hafıza kullanımını olumsuz şekilde etkilediği gözlemlenmiştir. Hipokampus, çevresel bilgileri işleyerek mekansal navigasyonu düzenleyen bilişsel haritaların oluşumunda rol oynar.

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, hipokampustaki pek çok nöronun mekansal hafızayı sakladığını ve hayvanın tanıdık alanlarda hareket ederken bu nöronlarda aktivasyon oluştuğunu göstermektedir (Moser ve ark., 2015). Konum (mekan) hafızası, hipokampusun piramidal nöronlarının yanı sıra dentat girusun granüler hücrelerinde de bulunur. 1970'lerde O'Keefe tarafından keşfedilen bu yer hücreleri, hipokampusun çevresel topografyanın sinir sistemi içindeki temsilini sağlayan bilişsel bir harita oluşturduğunu düşündürmüştür (O'Keefe ve ark., 1971). Hipokampus, tanıdık ortamlarda kısa yolların keşfedilmesinde de önemli bir rol oynar. 1948 yılında kognitif fizyolog Edward C. Tolman, hayvan ve insan beyinlerinde konumsal çevreye dair bir harita bulunduğunu ve bu deneyimlerin bu haritaya kaydedildiğini öne sürmüştür (Tolman, 1948). John O'Keefe ve John Dostrovsky, 1971 senesinde hipokampusta konum hücrelerinin (place cell) varlığını keşfetmişlerdir (O'Keefe ve ark., 1971). 1978 yılında O'Keefe ve Conway, konum (yer) hücrelerinin, hayvanların uzaydaki konum bilgilerini daima güncel tuttuğunu keşfetmişlerdir (O'Keefe ve ark., 1978). Edvard Moser ve May-Britt Moser, 2005 senesinde entorinal kortekste "grid hücreleri"ni (grid cell) keşfetmişlerdir (Moser ve

ark., 2008). 2014 senesinde Edvard Moser ve May-Britt Moser, bu keşifleriyle O'Keefe ile birlikte Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmışlardır. Bu hücreler, "grid hücreleri", beyinde bir koordinat sistemi oluşturarak mükemmel bir yol bulma ve konum belirleme işlevini görmektedir. Aynı araştırmacılar, sonraki çalışmalarında "sınır hücreleri"ni (border cell) keşfetmişlerdir. 2008 senesinde ise hipokampusta zaman hücreleri (time cell) keşfedilmiştir. Bu hücreler, geçmişte yaşanan olayların zamanlamasıyla ilgili bilgileri taşır (Rowland ve ark., 2013).

a) Place Cells (Yer Hücreleri): Hipokampusun CA1 ve CA3 bölgelerinde yer alan nöronlar, organizmanın bulunduğu konuma özgü olarak ateşlenir (O'Keefe ve ark., 1971). Konum hücreleri bir piramidal nöron tipidir (Moser, 2014). Mekansal haritalama ve yön algısından sorumlu iki bölge, canlıların çevrelerinde yollarını bulmalarına yardımcı olur. Bu işlev, özellikle hayvanların yiyecek ve su kaynaklarına ulaşmaları, ardından yuvalarına veya barınaklarına geri dönebilmeleri ve hayatta kalmaları açısından hayati bir öneme sahiptir. Seyahatle ilişkili yön bulma öğrenme sistemi, semantik ve epizodik bellekle bağlantılıdır.

b) Grid Cells (Izgara Hücreleri): Entorhinal kortekste bulunan bu hücreler, çevresel keşif sırasında mekansal bilgiyi entegre etmeye yardımcı olur (Hafting ve ark., 2005). Özellikle fareler üzerinde yapılan Morris Su Labirenti testleri, hipokampusun uzaysal öğrenme ve yön bulma süreçlerinde vazgeçilmez bir yapı olduğunu göstermektedir (Morris, 1981).

2.5.3. Fonksiyonel Öğrenme Süreçleri

Hipokampus, öğrenme mekanizmalarında da temel bir rol oynar. Sinaptik plastisite ve uzun süreli potansiyasyon (LTP), hipokampusta öğrenmenin nörobiyolojik temellerini oluşturur. Uzun Süreli Potansiyasyon (LTP), hipokampusun CA1 bölgesinde gözlemlenen LTP, sinaptik güçlenmenin ve dolayısıyla öğrenmenin temel mekanizmalarından biridir (Bliss ve ark., 1973).

Yeni edinilen bilgiler, assosiasyon korteksinde işlenir ve anlamlılık açısından değerlendirildikten sonra daha önceki bilgilerle entegre edilip pekiştirilir. Bu süreç, limbik sisteme aktarılır ve burada bilgi birleştirilir. Limbik sistemin bileşenleri, bilginin depolanması ve geri çağırılması sırasında önemli rol oynar. Sol hemisfer sözel ve semantik belleği, sağ hemisfer ise sözel olmayan ve otobiyografik bilgileri

depolar. Bilginin geri çağırılması, prefrontal ve temporal korteksin anterior bölgeleri tarafından tetiklenen mekanizmalarla gerçekleşir (Markowitsch, 2004). Nörogenez, yetişkin hipokampusunda özellikle dentat girusta yeni nöronların oluşması, öğrenme ve hafıza süreçleri için önemli bir mekanizmadır (Eriksson ve ark., 1998).

2.5.4. Duygusal Düzenleme ve Stres Yanıtı

Hipokampus, limbik sistemin bir parçası olarak, duygusal süreçlerin ve stres yanıtının düzenlenmesinde de rol oynar. Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal (HHA) eksen, hipokampus, stres yanıtlarını baskılayan bir geri bildirim mekanizmasına sahiptir. Hipokampal hasar, aşırı kortizol salınımına yol açarak stres duyarlılığını artırabilir (Sapolsky ve ark., 1986). Duygusal hafıza, hipokampus ve amigdala arasındaki etkileşimler, duygusal olarak yüklü olayların hafızada daha güçlü bir şekilde kodlanmasını sağlar (McGaugh, 2004).

Hippocampus, öğrenme ve bellek oluşumunda önemli bir rol oynar. İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, hippocampus lezyonlarının, bilgilerin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarılmasında zorluklara yol açtığını ve bu nedenle yeni bilgilerin depolanmasının engellendiğini göstermektedir (Wu ve ark., 2002).

2.6. Hipokampal Hasar

Hipokampusun tek taraflı veya çift taraflı hasar alması durumunda ortaya çıkabilecek klinik sonuçlarla ilgili birçok çalışma ve yayın mevcuttur. Genel olarak, hipokampusun dışarıdan uyarılması öfke, sakinlik veya aşırı cinsel davranış gibi farklı tepkilerin görülmesine yol açabilir. Bunun yanı sıra, hipokampal uyarım nöbetlere neden olabilmektedir. Daha hafif derecede bir hipokampal uyarım sözü konusu olduğunda ise, uyarım sona erse bile birkaç saniye sürebilen epileptik nöbetler ortaya çıkabilir. Bu nöbetler sırasında hastalar görsel, işitsel, kokusal veya dokunsal halüsinasyonlar tarif edebilir. Ancak bilinçleri yerinde olduğu için bu algıların gerçek olmadığını anlayabilirler. 1939'da Heinrich Klüver ve Paul Bucy, rhesus maymunlarının temporal loblarının büyük bir kısmını çıkartarak davranış değişikliklerini incelemişlerdir. 1957'de ise, insanlarda hipokampus dahil olmak üzere temporal lobun medial parçalarının iki taraflı çıkarılmasının ardından benzer bulgularla birlikte belirgin hafıza kaybı gözlemlenmiştir (Scoville ve ark., 1957).

Klüver-Bucy Sendromu adı verilen bu çalışmada; duygusal yönden tepkisizliğin geliştiği, beslenme düzeninin değiştiği, yeni objelere anlam verilemediği, sıklıkla seksüel aktiviteye yönelimin olduğu, görsel uyaranlara hızla reaksiyon gösterildiği, yeni becerilerin elde edilemediği ve bilgilerin hafızada tutulamadığına yönelik bulgular elde edilmiştir. Kişisel deneyimler “epizodik hafıza” veya otobiyografik hafıza olarak adlandırılır. Hipokampal hasarların epizodik hafızayı nasıl etkilediği konusunda ise araştırmacılar arasında bir fikir birliği bulunmamaktadır (Wixted ve ark., 2014).

Eskiden yaşlanma ile hipokampustaki hücre sayısının azaldığı ve bunun bunamaya yol açtığı düşünülüyordu. Ancak son araştırmalar, yaşla hipokampal hücre sayısı arasında bir ilişki bulunmadığını ortaya koymuştur. Sadece Alzheimer hastalığında CA1, CA2 ve CA3 bölgelerindeki piramidal hücrelerin azaldığı tespit edilmiştir (Padurariu ve ark., 2013). CA3 ve dentat girus bölgelerindeki hasarlarda, bilinen objelerin yer değiştirmesi sonrasında yeni konumlarını algılamada zorluklar yaşanırken, bu durum CA1 hasarlarında gözlemlenmez (Moser ve ark., 2008). Hipokampus, aynı zamanda epileptik nöbetlerin başlıca kaynağıdır (Isaacson, 2002). Temporal lob epilepsilerinde sıkça görülen hipokampal skleroz, CA1 bölgesinde piramidal hücre kaybı, reaktif gliosis, dentat girusta granüler hücrelerde yaygın inflamasyon ve mossy liflerde reorganizasyona yol açar (Sendrowski ve ark., 2013). Süregelen bilimsel araştırmalar, hipokampusun işlevlerini yakın gelecekte daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koyacaktır. Bu işlevlerin daha iyi anlaşılması, demans ve Alzheimer gibi nörolojik hastalıkların nedenlerini ve mekanizmalarını aydınlatılabilir. Tedaviyi mümkün hale getirebilir. Bunun yanı sıra, hipokampus üzerine yapılan en son görüntüleme çalışmaları, bu bölgenin yalnızca geçmiş anıların hatırlanmasında değil, aynı zamanda geleceğin zihinde canlandırılmasında da önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Beyin ve hipokampus, günümüzde de evrimsel değişimini ve farklılaşmasını sürdürmektedir. Bu durum, insanların ilerleyen dönemlerde daha güçlü bir hafıza ve daha gelişmiş duygusal kapasiteye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

2.7. Konneksinler

Konneksinler (Cx), hücreler arası iletişimi sağlayan ve hücreler arası bağlantı (gap junction) kanallarının temel bileşenleri olan transmembran proteinlerdir.

2.7.1. Türler Arası Farklılıklar

Sıçan ve insan beyni arasındaki konneksinler (gap junction proteinleri) bakımından bazı önemli farklar bulunmaktadır. Bu farklar, her iki türün beyindeki nörolojik fonksiyonlar ve organizasyon düzeyi ile ilgilidir.

Sıçan beyindeki konneksinlerin ana türleri arasında Cx36, Cx43 ve Cx32 bulunur. Özellikle Cx36, nöronlar arasında elektriksel bağlantıyı sağlayan başlıca konneksindir ve elektriksel sinapslar sıçanlarda yaygındır. Cx43, glial hücrelerde (özellikle astrositlerde) bulunur ve hücreler arası iyon ve metabolit alışverişini düzenler.

İnsan beyinde de Cx36 ve Cx43 yaygındır, ancak daha kompleks bir yapıdadır. İnsanlarda daha geniş bir konneksin ailesi bulunur; bu, insan beyindeki daha karmaşık bilgi işleme yeteneklerine katkıda bulunur. İnsan beyindeki elektriksel sinapslar daha az yaygındır, çünkü kimyasal sinapslar baskın iletişim yoludur.

Sıçan beyinde elektriksel sinapslar daha yaygındır ve hızlı bilgi iletimine olanak tanır. Bu, sıçanların refleksif ve hızlı yanıtlar veren sinir sistemine uyumludur. İnsan beyinde kimyasal sinapslar daha baskındır. Bu, daha yavaş ancak modüle edilebilir ve karmaşık bilgi işleme mekanizmalarına olanak sağlar. İnsanlarda konneksinler, kimyasal sinapslarla entegrasyon içinde çalışır.

Sıçanlarda konneksinler, daha çok hızlı yanıt ve enerji verimliliği için kullanılır. İnsan beyinde konneksinler, plastisite, uzun vadeli bellek ve öğrenme süreçlerinde daha karmaşık bir rol oynar.

Konneksinler, hücrel stres, travma veya nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olarak farklı yanıtlar verir (Conderelli ve ark., 2003). Sıçan beyinde konneksin yanıtları daha hızlı ve sınırlıdır (Giaume ve ark., 2010). İnsan beyinde konneksin yanıtları daha karmaşık olup, Alzheimer gibi hastalıklarda belirgin bir rol oynayabilir (Orellana ve ark., 2011). Özetle, sıçan ve insan beyni konneksin düzeyinde hem benzerlikler hem de önemli işlevsel ve yapısal farklılıklar gösterir. Bu farklar, her iki

türün biyolojik ve çevresel gereksinimlerine uygun nörolojik organizasyonlarını yansıtır (Grek ve ark., 2018).

Sıçanlar üzerinde yapılan deneysel araştırmalar, konneksinlerin çeşitli dokular ve hücre tiplerinde farklı izoformlarla ifade edildiğini göstermektedir. Bu proteinler, özellikle sinir sistemi, kalp, karaciğer, böbrek ve deri gibi dokularda kritik roller üstlenmektedir.

2.7.2. Sıçanlarda Konneksin Ekspresyonu Gösteren Doku ve Hücreler

2.7.2.1. Sinir Sistemi Hücreleri (Beyin ve Omurilik)

Ana konneksinleri Cx36, Cx43, Cx32' dir. Hipokampal konneksinler; epilepsi, Alzheimer hastalığı ve travmatik beyin hasarı gibi birçok nörolojik rahatsızlıkta farklılıklar gösterebilir. Konneksin-43 (Cx43) ve Konneksin-36 (Cx36), nörodejenerasyon süreçlerinde incelenen başlıca proteinlerdir. Hipokampüste konneksinlerin spesifik lokalizasyonunu belirlemek için immunohistokimya yöntemi kullanılmaktadır. Son yıllarda konneksin çeşitleri ve lokalizasyonları üzerine etkileri merak edilerek araştırma konusu olmaktadır.

a) Nöronlar: Cx36, sıçan beynindeki elektriksel sinapsların ana bileşenlerinden biridir ve korteks, hipokampus ve talamus gibi bölgelerde eksprese edilir (Rouach ve ark., 2002). Hipokampüste yalnızca nöronlarla birlikte astrositler de konneksinler üzerinden iletişim kurar.

b) Astrositler: Cx43 ve Cx30 astrositlerde bulunur ve iyon/metabolit geçişini düzenleyerek nörotransmitter geri alımına katkıda bulunur (Giaume ve ark., 2010).

c) Oligodendrositler: Cx32 ve Cx47 aracılığıyla miyelin yapısının desteklendiği ve korunduğuna yönelik araştırmalar mevcuttur.

Sıçan beyinde yapılan çalışmalar, Cx36 konneksininin birçok yapıda ifade edildiğini ve nöronlar arası elektriksel sinapsların oluşumunda rol oynadığını göstermektedir. Özellikle kortikal inhibitör internöronlar arasında elektriksel sinapsların bulunduğu belirlenmiştir. Konneksin 36 (Cx36) nöronlar arası gap junctionların ana bileşenlerinden biridir. Sıçan beyin modellerinde, Cx36, özellikle elektriksel sinapslarda bulunur ve nöronal ağların senkronizasyonunu sağlar. Yapılan deneylerde, Cx36 eksikliğinin nöronal senkronizasyonu bozarak epileptik aktiviteler

ve bilişsel işlevlerde bozulmalara yol açtığı gözlemlenmiştir.

2.7.2.2. İleti Sistemi Hücreleri

Ana konneksinleri Cx43, Cx40, Cx45' tir. Miyokard hücreleri (kardiyomiyositler), kalpte en yaygın bulunan konneksin Cx43 olup, elektriksel sinyallerin yayılmasını sağlayarak senkronize kasılmalara yardımcı olur (Severs, 1999). Kalp kası hücrelerinde sık rastlanan form konneksin Cx43' tür. Sıçan modellerinde, Cx43'ün ekspresyonundaki değişiklikler kalp kası hücreleri arasındaki elektriksel iletişimi etkileyerek, aritmi ve kalp yetmezliği gibi patolojik durumların ortaya çıkmasında rol oynadığına yönelik araştırmalar mevcuttur. Cx40 ve Cx45' in atriyoventriküler düğümde ile birlikte His-Purkinje liflerinde bulunduğu ve kalbin uyarı iletim sisteminde önemli rolünün bulunduğu bilinmektedir.

2.7.2.3. Karaciğer Hücreleri

Ana konneksinleri Cx32, Cx26' dır. Sıçan deneylerinde, karaciğer ve böbrek dokularında konneksinlerin hücreler arası metabolik iletişimde ve doku homeostazının korunmasında önemli roller üstlendiği belirlenmiştir. Örneğin, Cx32 ve Cx26 gibi isoformların karaciğer fonksiyonları üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Normal sıçan karaciğerinde, Cx32 hepatositlerin tamamında, Cx26 periportal hepatositlerde ve Cx43 Glisson kapsülünü oluşturan mezotelyal hücrelerde ifade edilmektedir. Preneoplastik ve neoplastik karaciğerlerde ise bu konneksinlerin mRNA ve protein seviyelerinde değişiklikler gözlemlenmiştir (Neveu ve ark., 1994).

2.7.2.4. Böbrek Hücreleri

Ana konneksinleri Cx37, Cx43, Cx45' tir. Cx43' in mezengial hücrelerde bulunduğu ve böbrek filtrasyonunu düzenlediği; Cx37 ve Cx45' nin ise iyon ve su dengesini sağladığı bilinmektedir.

2.7.2.5. Deri Hücreleri

Ana konneksinleri Cx26, Cx30, Cx43' tür. Cx26 ve Cx30, epidermiste yara iyileşmesini etkilediği bilinmektedir.

2.7.2.6. Üreme Sistemi Hücreleri

Ana konneksinleri Cx43, Cx37' dir. Cx43' nin sperm hücrelerinin gelişiminde; Cx37' nin ise folikül gelişimi sırasında hücre-hücre iletişimini sağladığı bilinmektedir.

2.7.2.7. İşitme Hücreleri

Ana konneksinleri Cx26, Cx30' dir. Sıçan kokleasında yapılan araştırmalar, Cx26 ve Cx30'un spiral limbus, spiral ligament, stria vaskularis ve Corti organındaki destekleyici hücreler arasında ifade edildiğini göstermiştir. Bu konneksinlerin işitme fonksiyonunda önemli roller üstlendiği düşünülmektedir (Lautermann ve ark., 1998).

2.7.3. Deneysel Yaklaşımlar

Konneksin genlerinin gen silme (knockout) modelleri kullanılarak, ilgili proteinlerin eksikliğinin patofizyolojik sonuçları incelenmiştir. Bu modeller, konneksinlerin belirli hücre tiplerindeki fonksiyonlarını ortaya koymada yararlı olmuştur (Tuzcu ve ark., 2010). Gap junction inhibitörleri kullanılarak, hücreler arası iletişimin azaltılması/artırılması deneysel olarak sağlanmış, farmakolojik müdahaleler veya genetik modifikasyonlar ile iletişimin değiştirilmesi, nörodejeneratif hastalık modellerinde sinaptik plastisite ve öğrenme süreçleri üzerine önemli etkiler göstermiştir.

Sıçanlar üzerinde yapılan deneyler, konneksinlerin özellikle nörolojik ve kardiyovasküler sistemlerde hücreler arası iletişimin düzenlenmesinde kritik roller üstlendiğini göstermiştir. Bu bulgular hem temel biyolojik süreçlerin anlaşılmasında hem de çeşitli patolojik durumların tedavisinde potansiyel hedeflerin belirlenmesinde önemli ipuçları sunmaktadır. Ayrıca konneksinlerin sıçanların farklı organ ve dokularında çeşitli işlevlere sahip olduğunu ve hücreler arası iletişimde kritik roller oynadığını göstermektedir (Tuzcu ve ark., 2009). Sıçanlarda yapılan araştırmalar, konneksinlerin hücreler arası iletişimde hayati roller oynadığını göstermektedir. Özellikle sinir, kalp, karaciğer, böbrek, deri ve üreme sistemlerinde farklı konneksin izoformları, doku spesifik görevler üstlenerek homeostazın korunmasına katkıda bulunur.

2.8. Diyabet Hastalığı

Diyabet, dünya çapında hızla yaygınlaşan ve ciddi sağlık sorunlarına neden olabilen kronik bir metabolik hastalıktır. Diyabetin etkili bir şekilde kontrol edilmesi ve komplikasyonlarının önlenmesi, güncel araştırmalarda detaylı olarak incelenmektedir. Diabetes mellitus (DM), insülin yetersizliği ya da insülinin etkisiz kullanımı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında aksamalara yol açan; ciddi sağlık sorunlarına ve yüksek ölüm oranlarına neden olabilen bir endokrin ve metabolik rahatsızlıktır (Yıldız ve ark., 2022).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2024 yılı verilerine göre; dünya çapında 1990 yılında 200 milyon olan diyabetli hasta sayının günümüzde yaklaşık 830 milyon kişi olduğu, diyabet hastalarının yarısından fazlasının tedavi görmediği ve düzenli ilaç kullanımının bulunmadığı, diyabetli hastaların ve tedavi edilmemiş diyabetli hastaların sayısının son on yıllarda istikrarlı bir şekilde arttığı, 2021 yılında yaklaşık 2 milyon kişinin diyabet nedeniyle vefat ettiği, yine kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık %11'inin yüksek kan şekeri nedeniyle olduğu bulgularına ulaşılmaktadır.

Diyabet, pankreasın yeterince insülin salgılayamaması ya da vücudun mevcut insülini etkili şekilde kullanamaması sonucu gelişen kalıcı bir rahatsızlıktır. İnsülin, kan şekeri düzeyini dengeleyen bir hormondur. Yüksek kan şekeri, yani hiperglisemi, kontrol altına alınmamış diyabetin yaygın bir sonucu olup uzun vadede sinirler ve damarlar başta olmak üzere birçok vücut sistemine zarar verebilir. 2022 verilerine göre, 18 yaş üstü bireylerin yaklaşık %14'ü diyabetle yaşamaktadır; bu oran 1990'da %7 düzeyindeydi. 2022 yılında, 30 yaş ve üzeri diyabetle yaşayan yetişkinlerin yarısından fazlası (%59) diyabet için ilaç kullanmıyordu. Diyabet tedavi kapsamı düşük ve orta gelirli ülkelerde en düşük seviyedeydi. Diyabet nedeniyle meydana gelen tüm ölümlerin %47'si 70 yaşından önce meydana geldi. 2000 yılından bu yana diyabet kaynaklı ölüm oranları artmaktadır (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun verilerine göre, dünya genelinde 20-79 yaş aralığındaki her 11 bireyden biri diyabetle yaşamaktadır ve bu sayı yaklaşık 537 milyondur. Tahminlere göre, bu rakamın 2030'da 643 milyona, 2045'te ise 783 milyona ulaşması beklenmektedir. Ayrıca, diyabetli bireylerin büyük çoğunluğu, yani yaklaşık dörtte üçü, düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır.

Diyabet, pankreasın yeterli insülin salgılayamaması ya da vücudun insülini uygun biçimde kullanamaması sonucunda gelişen kronik bir hastalıktır. İnsülin, karbonhidratlı besinlerden elde edilen glikozun kana karıştıktan sonra hücrelere taşınarak enerjiye dönüşmesini sağlayan bir hormondur. Bu mekanizma bozulduğunda glikoz kanda birikir ve hiperglisemi oluşur. Zamanla yüksek kan şekeri düzeyleri, organlara ve dokulara zarar vererek işlev kaybına yol açabilir (<https://idf.org/about-diabetes/>). Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından 2025 yılı Nisan ayında yeni diyabet verilerinin yayınlanacağı ifade edilmektedir.

Besin alımı sonucu kana geçen glukoz, yeterli insülin bulunmadığında hücrelere taşınamaz ve bu durum kan şekeri düzeylerinin artmasına neden olur. Bu artışa hiperglisemi denir. Hiperglisemi, uzun dönemli patolojik süreçleri tetikleyerek, makro ve mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (Zimmet ve ark., 2016). Hiperglisemi tanısının konulabilmesi için, 8 saatlik açlık sonrasında elde edilen kan glukozu değeri, normal aralık olan 100-110 mg/dL civarında olmalıdır. Diyabetin temel olarak üç belirtisi olduğu bilinmektedir. Bunlar; Polidipsi (aşırı susama), poliüri (sık idrara çıkma) ve polifaji (artmış iştah) diyabetin temel belirtileri arasındadır. Bunlara ek olarak; halsizlik, ağız kuruluğu, sık acıkma, açlığa karşı düşük tolerans, görme problemleri, idrar sıklığında artış ve el-ayaklarda karıncalanma ya da uyuşma gibi nöropatik semptomlar da görülebilir. DM'nin hipokampus üzerindeki etkileri, öğrenme ve bellek fonksiyonlarında bozulmalara yol açarak kognitif işlevleri olumsuz yönde etkileyebilir (Demir, 2009).

Diyabetin hipokampus, öğrenme ve hafıza üzerindeki etkileri ile ilgili birçok deneysel çalışma yapılmış olmasına rağmen, hipokampusun piramidal nöron sayısına olan etkisi ve bu nöron sayısının öğrenme ile ilişkisi üzerine henüz herhangi bir araştırma yayımlanmamıştır. Diyabetin hipokampal nöron kaybına ve öğrenme performansında düşüşe neden olduğunu, özellikle CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde nöron kaybı yaşandığına yönelik çalışmalar mevcuttur.

Diyabet teşhisi genellikle üç farklı yolla konulabilir: İlki, klasik diyabet belirtileriyle birlikte rastgele yapılan kan şekeri ölçümünde glukoz düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde olmasıdır. İkinci yöntem, en az sekiz saatlik açlık sonrası ölçülen açlık kan şekerinin 126 mg/dL ve üzerinde olmasıdır. Üçüncüsü ise 75 gram glukoz içeren oral

glukoz tolerans testinin ikinci saatinde kan şekerinin 200 mg/dL ya da daha yüksek çıkmasıdır (Gavin, 1998).

2.8.1. Diyabet Tipleri

2.8.1.1. Tip I Diyabet

Kesin oluş nedeni halen tam olarak bilinmeyen diyabetin; 2022 yılı verilerinde yaklaşık 8,75 milyon kişide var olduğu ve bunların da 1,52 milyonu 20 yaşın altında olduğu edinilen bulgular arasındadır. Tip 1 diyabetin en sık görülen belirtileri şunlardır; aşırı susama ve ağız kuruluğu, sık idrara çıkma, bitmek bilmeyen açlık hissi, gece altını ıslatma, halsizlik, yorgunluk, görme bulanıklığı, geç iyileşen yaralar gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Genellikle çok küçük yaşlarda görülmektedir. Bu kişilerin düzenli olarak; günlük insülin tedavisine, kan şekeri ölçümüne ve sağlıklı bir yaşam tarzına sahip olmaları beklenmektedir. Üç tür insülin alma yöntemi vardır; insülin kalem, insülin pompası ve şırınga. Tip 1 diyabet teşhisi, bireyin aç ya da tok olmasına bakılmaksızın, kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerine çıkmasıyla konulmaktadır.

2.8.1.2. Tip II Diyabet

Tip 2 diyabet, yetişkin nüfusta daha sık gözlemlenen ve insülin direnci ile birlikte insülin sekresyonunun yetersiz kalması sonucu ortaya çıkan bir durumdur (ADA, 2021). Genetik faktörlerin yanı sıra obezite, fiziksel inaktivite ve çevresel etmenlerin de önemli rol oynadığı bu tip diyabet, dünya genelinde önemli bir sağlık sorununu meydana getirmektedir (Zimmet ve ark., 2016). Tip 2 diyabete sahip bireylerde, pankreastan salınan insülinin miktarında ya da insülinin dokular üzerindeki etkisinde bozulmalar gözlemlenir. Bu hastalıklarda, beta hücrelerine yönelik otoimmün bir saldırı söz konusu olmadığı için antikor tespit edilmez. Bunun yerine, insülin üretiminde azalma veya dokuların glukozu yeterince emilememesi durumu mevcuttur. Ayrıca, tip 2 diyabetli bireylerde karaciğer ve pankreasın insülin salınımındaki işlevsel bozukluklar ya da başka dokularda artan insülin direnci da belirgin özellikler arasındadır.

2.8.1.3. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet, hamilelik sırasında görülen ve genellikle doğumdan sonra kendiliğinden düzelme eğiliminde olan ancak ilerleyen dönemlerde anne adaylarında Tip 2 diyabet gelişme riskini artıran bir durumdur (Committee on Practice Bulletins Obstetrics, 2018). Gestasyonel diyabetin tespiti için, anne adaylarına gebeliğin 24-28. haftalarında şeker yükleme testi yapılır. İlk aşamada, adaya 50 gram glikoz verilir ve sonrasında bir saatlik süre sonunda kan glukoz düzeyi ölçülür. Eğer ölçüm sonucu 140 mg/dl'nin altında ise, gebelik şekeri tanısı konulmaz. Ancak, yüksek kan şekeri değerleri tespit edilirse, kesin tanı için daha ayrıntılı bir glukoz yükleme testi gerçekleştirilir. Bu testte elde edilen sonuçlar normal aralıkta ise anne adayı takip altında tutulurken, yüksek değerlerin saptanması durumunda gestasyonel diyabet tanısı konulmaktadır. Bir diğer çalışmada, deneysel diyabet modeli oluşturulan gebe sıçanların hipokampuslarındaki piramidal nöron sayısındaki değişimler stereolojik yöntemlerle incelenmiştir. Sonuçlar, diyabetin hipokampal nöron sayısında anlamlı bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Yıldız ve ark., 2022).

2.8.1.4. Diğer Spesifik Diyabet Türleri

Nadir görülen genetik bozukluklar, pankreas hastalıkları veya ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen diğer diyabet türleri, spesifik tanı ve tedavi yaklaşımları gerektirmektedir (Nathan, 2015).

2.8.2. Diyabetik Nöropati

Nöropati sinirlerin hastalanması durumudur. Sadece sinir tahribatı ile kalmayıp aynı zamanda sinirleri besleyen damarlarda da hasarlar meydana gelmektedir. Diyabetik nöropati, diyabetin uzun süreli komplikasyonlarından biri olup, sinir sistemini etkileyen heterojen bir grup bozukluğu ifade eder. Genellikle hiperglisemiye bağlı metabolik ve vasküler değişiklikler sonucunda gelişir ve periferik, otonom ve fokal nöropatiler şeklinde sınıflandırılabilir (Teskaye ve ark., 2010).

a) Hiperglisemiye Bağlı Oksidatif Stres ve İleri Glikasyon Ürünleri (AGEs): Uzun süreli hiperglisemi, oksidatif stresin artmasına ve AGE'lerin birikmesine neden olarak sinir hücrelerinde hasara yol açar (Brownlee, 2001).

b) Poliol Yolu Aktivasyonu: Hiperglisemi, aldolaz redüktaz enzimi aracılığıyla glikozun sorbitole dönüşümünü artırarak hücre içi ozmotik stres oluşturur ve sinir hasarına neden olur (Feldman ve ark., 2019).

c) Mikrovasküler Disfonksiyon: Diyabete bağlı endotelial disfonksiyon ve kapiller bazal membran kalınlaşması, sinir dokusunun beslenmesini bozarak iskemiye yol açar (Zochodne, 2008).

Diyabetik nöropati, özellikle diyabet hastalarında uzun süre yüksek kan şekeri seviyelerinin neden olduğu, ayaklar, bacaklar, organlar ve kaslar gibi farklı bölgelerde bulunan sinirlerin hasar görmesi durumudur. Tip 1 ve Tip 2 diyabete sahip hastalarda, sinir hasarı vücudun çeşitli bölgelerinde ciddi fonksiyonel bozukluklara yol açabilir. Nöropati, bazı vakalarda diyabetin ilk belirtisi olarak ortaya çıkabildiği gibi, tanı konulmasından sonraki ilk on yıl içinde de gelişebilir. Diyabetin kronik seyri, nöropati riskinin artmasına zemin hazırlar; diyabetli hastaların yaklaşık yarısında bir ya da daha fazla nöropati tipi gözlemlenmektedir. Sürekli yüksek kan şekeri, sinir hücrelerinde kimyasal değişikliklere sebep olarak sinyal iletimini bozar ve aynı zamanda oksijen ile besin maddelerinin taşınmasında kritik rol oynayan damar sisteminde hasara neden olarak sinir dokusunun beslenmesini engeller.

Diyabetik nöropati tanısı, klinik öykü, nörolojik muayene, elektromiyografi (EMG) ve sinir iletim çalışmaları ile konulur (Dyck ve Albers, 2017). Tedavi, kan şekeri regülasyonunun sağlanması, semptomatik ağrı yönetimi (gabapentinoidler, duloksetin, pregabalin) ve yaşam tarzı değişikliklerini içerir. En sık görülen formu periferik (distal simetrik) polinöropati olup, genellikle ayaklarda ve bacaklarda yanma, karıncalanma ve his kaybı ile karakterizedir. (Pop-Busui ve ark., 2017).

2.9. Demans Hastalığı

Kelime olarak zihin yitilmesi anlamına gelen demansın organik etkenlerinin çeşitli olduğu bilinmekle birlikte diyabetin etki mekanizmasına üzerine çok sayıda araştırma bulgusuna ulaşım sağlanmaktadır. Demans, bilişsel işlevlerin giderek kötüleştiği nörodejeneratif bir hastalıktır. İnsülin direnci, beyin hücrelerinin enerji kullanımını engelleyerek bilişsel bozulmalara yol açabilir. Tip 2 diyabet (T2DM) ise demans gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir (Biessels ve Despa, 2018). DM' un, demans için bir risk faktörü oluşturduğu, hippocampal sinaptik

plastisiteyi etkilediği, öğrenme ve hafızada yetersizliklere yol açtığı bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir (Biessels ve ark., 2006). İnsülin, yalnızca glukoz metabolizmasında değil, aynı zamanda nörotransmisyon, sinaptik plastisite ve nöronal sağlığın korunmasında da önemli bir rol oynar (Kellar ve Craft, 2020). Epidemiyolojik çalışmalar, T2DM' nin demans riskini %50-100 oranında artırabileceğini göstermektedir (Cheng ve ark., 2012). Özellikle HbA1c (Hemoglobin A1c testi) düzeyleri yüksek bireylerde bilişsel işlev kaybı daha hızlı ilerlemekte olup, iyi metabolik kontrolün demans riskini azaltabileceği bildirilmiştir (Crane ve ark., 2013). Kronik yüksek kan şekeri, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak oksidatif stres yaratır ve bu da nöron hasarını hızlandırır (Brownlee, 2005). Ayrıca, hiperglisemiye bağlı olarak gelişen glikasyon son ürünleri (AGEs), nöroinflamasyonu tetikleyerek demans patogeneğinde rol oynamaktadır (Srikanth ve ark., 2011).

Diyabet, mikro ve makrovasküler komplikasyonlara neden olarak serebral kan akışını olumsuz etkileyebilir. Vasküler demans, serebrovasküler hastalıkların bir sonucu olarak ortaya çıkmakta olup, diyabet hastalarında artmış inme riski nedeniyle daha sık görülmektedir (Ott ve ark., 1999). Diyabet, sistemik inflamatuvar yanıtı artırarak mikrogliyal hücrelerin aşırı aktivasyonuna neden olabilir. Bu durum, nöronal dejenerasyonu hızlandırarak demans patofizyolojisine katkıda bulunur (Heneka ve ark., 2015). Diyabetin demans gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. İnsülin direnci, hiperglisemi, vasküler bozukluklar ve inflamatuvar süreçler, bilişsel bozuklukların ilerlemesine katkıda bulunan temel mekanizmalardır. Diyabetin yönetimi ve kan şekeri kontrolü, demans gelişimini önlemede kritik bir etkidir.

2.10. Alzheimer Hastalığı (AH)

Alzheimer hastalığı (AH), hafıza ve bilişsel işlevlerin giderek azaldığı bir nörodejeneratif hastalıktır. Tip 2 Diyabet (T2D), insülin direnci ve yüksek kan şekeri ile karakterize edilen bir metabolik hastalıktır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, T2D'nin Alzheimer hastalığı (AH) riskini yükselttiğini göstermektedir (Biessels ve Despa, 2018). Hastalık, özellikle bireyin epizodik belleğini etkileyerek anılarını ve kişisel deneyimlerini hedef alan, kronik ve ilerleyici bir süreçtir. Çoklu görevleri

yerine getirme güçlüğü, depresif semptomlar ve güven kaybına ek olarak, ileri evrelerde hastalarda saldırganlık, ajitasyon, halüsinasyonlar ve psikotik ataklar gibi davranışsal değişiklikler de görülebilir. İnsülin, sinaptik plastisite ve nöroproteksiyon açısından kritik bir hormondur; dolayısıyla insülin direnci, amiloid- β birikimi ve tau protein hiperfosforilasyonu gibi Alzheimer hastalığı ile ilişkili patolojik süreçleri hızlandırabilir (Talbot ve ark., 2012). Diyabet, sistemik inflamasyonu artırarak beyin dokusunda kronik enflamasyona neden olur. Mikroglial hücrelerin aşırı aktivasyonu, A β plaklarının temizlenmesini zorlaştırırken, nörotoksik sitokinlerin salınımını artırarak sinaptik kayıplara neden olur (Heneka ve ark., 2015).

Epidemiyolojik çalışmalar, diyabetli bireylerde Alzheimer hastalığı gelişme riskinin yaklaşık iki kat arttığını göstermektedir (Cheng ve ark., 2012). Rotterdam Çalışması gibi büyük ölçekli araştırmalar, T2D' nin hem Alzheimer hem de vasküler demans riskini önemli ölçüde artırdığını ortaya koymuştur (Ott ve ark., 1999). Diyabet, Alzheimer hastalığının gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. İnsülin direnci, hiperglisemi, inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler hasar, bu iki hastalık arasındaki temel ortak mekanizmalardır. Diyabetin kontrol altına alınması, Alzheimer hastalığı gelişme riskini azaltmada önemli bir etkidir.

2.11. Stres

Stres, merkezi sinir sistemi üzerinde önemli yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olurken, hipokampus bu sürecin en hassas bölgelerinden biridir. Hipokampus, özellikle hafıza ve öğrenme süreçlerinde kritik bir rol oynar ve aynı zamanda hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin negatif geri beslemesinde yer alır. Bu nedenle, kronik stres altında salınan glukokortikoidler, hipokampus nöronlarında dendritik atrofiler, sinaptik plastisite azalması ve yeni nöron oluşumunun (neurogenez) engellenmesi gibi değişikliklere yol açarak bilişsel fonksiyonları olumsuz yönde etkileyebilir (Kim ve Diamond, 2002; Sapolsky ve ark., 2000).

Kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) 1981 yılında Vale'nin grubu tarafından karakterize edilmesi, sinirsel sinyallerin hipofiz-adrenal sistemin aktivasyonuna dönüştürülmesine ilişkin çok sayıda çalışmanın temelini oluşturmuştur. Bu çalışmalar, hipofiz adrenokortikotropin (ACTH) salınımına kortikotropin salgılatıcı hormonun, arjinin vazopressinin (AVP) ve oksitosinin katkı sağladığını ortaya

koymuştur (Rivier ve ark., 1987). Stresörlerin algılanmasıyla hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınır, bu da hipofizde adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına yol açar. ACTH, adrenal bezlerden kortizol salgılanmasını tetikler. Kortizol, homeostatik dengeyi sağlamakla birlikte, kronik düzeyde salgılandığında hipokampus üzerindeki nörotoksik etkileriyle sinaptik plastisiteyi ve nöronal bütünlüğü bozar (Lupien ve ark., 2009). HPA aksında meydana gelen negatif değişiklikler, depresyon ve şizofreni de dahil olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkta ortaya çıkabilmektedir. Özellikle kronik stres ile depresyon arasında bir ilişki vardır (Mikulska ve ark., 2021). Kronik strese maruz kalmak, nöronal sistemlerde geri dönüşü olmayan hasarlara neden olabilmektedir (Marin ve ark., 2011).

Kortikosteroid reseptörleri özellikle hipokampusta yoğunlaşmıştır ve bu durum stresin öğrenme bellek üzerindeki etkisini anlamamıza yardımcı olmaktadır (Maestriperi ve Hoffman, 2011). Hipokampüste bulunan yüksek düzeyde kortikosteroid reseptörleri, kronik stresin öğrenme, hafıza ve psikiyatrik durumlar üzerindeki etkilerini ve bu etkilerin hipokampusla ilişkili olduğunu göstermektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, glukokortikoidlere kronik maruziyetin hipokampal nöronların atrofiye uğraması ile sonuçlanabileceğini göstermiştir. Ayrıca kronik strese maruz kalmak, uzun süreli potansiyasyonu negatif anlamda etkiler, bu da depresyona ve buna benzer psikiyatrik hastalıklara zemin hazırlar (Player ve ark., 2013). Ayrıca, hipokampüste meydana gelen bu yapısal değişiklikler, HPA ekseninin düzenlenmesinde bozulmaya neden olur; böylece stres yanıtları daha da artar ve bu durum, özellikle kronik stres durumlarında, hipokampusün zarar görmesiyle kendini pekiştirir. Bu döngü hem nöronal dejenerasyonu hem de hafıza bozuklukları ve duygudurum bozukluklarına zemin hazırlayabilir (McEwen, 2007).

Sonuç olarak, stresin hipokampus üzerindeki etkileri hem bilişsel hem de duygusal işlevlerin düzenlenmesinde belirleyici rol oynar. Kronik stresin neden olduğu hipokampal hasar, yalnızca hafıza ve öğrenme süreçlerini bozmakla kalmaz, aynı zamanda stres yanıt mekanizmalarının kontrolünü de olumsuz etkileyerek psikiyatrik bozuklukların gelişiminde önemli bir faktör olarak karşımıza çıkar. Stres, hipokampusün yapısal ve işlevsel bütünlüğünü önemli ölçüde etkileyerek öğrenme, bellek ve duygudurum düzenlemesi üzerinde uzun vadeli değişikliklere neden

olabilir. Akut stres, bazı durumlarda bilişsel işlevleri destekleyebilse de kronik stres hipokampal nörojenezi baskılar, sinaptik plastisiteyi azaltır ve nörodejeneratif süreçleri hızlandırır. Bu etkileri önlemek ve hipokampusün bütünlüğünü korumak için stres yönetimi, egzersiz ve farmakolojik yaklaşımlar gibi çeşitli müdahaleler önerilmektedir. Hipokampus, birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın temelinde yer almaktadır. Stres, nörodejenerasyon, epilepsi ve psikiyatrik bozuklukların çoğunda hipokampal değişiklikler gözlemlenmekte olup, bu bölgeye yönelik tedavi yaklaşımları geliştirmek önemli bir araştırma alanıdır.

2.12. Medial Temporal Lob Epilepsisi

Hipokampus hem epilepsi hem de diyabet süreçlerinde önemli bir hedef yapısıdır. Yapılan çalışmalar, diyabetli bireylerde hipokampal atrofının daha yaygın olduğunu ve bu durumun epilepsi riskini artırabileceğini göstermektedir (Zhao ve ark., 2016). Aynı şekilde, MTLE hastalarında metabolik stres ve hipokampal dejenerasyon süreçleri hızlanabilir. Medial temporal lob epilepsisi (MTLE), sıklıkla karşılaşılan fokal epilepsi türlerinden biri olmakla birlikte, hipokampus başta olmak üzere medial temporal lob yapılarında belirgin patolojik değişiklikler ile karakterizedir (Engel, 2001). Bu hastalık, nörodejenerasyon, sinaptik plastisite bozuklukları ve glukoz metabolizması ile yakından ilişkilidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, diyabetin, özellikle tip 2 diyabetin (T2D), hipokampal fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiler yaratarak MTLE patogenezi ile kesiştiğini ortaya koymuştur (Biessels ve ark., 2008). Hipokampusun nöroplastisiteyi düzenlemedeki kritik rolü, MTLE hastalarında bellek işlevlerinin bozulmasına yol açmaktadır (Helmstaedter ve Elger, 2009). Hipokampus, nörotransmitter dengesi, sinaptik aktivite ve metabolik regülasyon açısından hassas bir yapıdır. Glukoz metabolizmasındaki bozukluklar, hipokampal nöronların işlevini etkileyerek epileptik nöbetlerin şiddetini artırabilir.

Diyabetin epilepsi üzerindeki etkileri birkaç mekanizma üzerinden açıklanabilir:

- a) Hipokampal dejenerasyon: Diyabet, hipokampustaki nöronal kaybı hızlandırarak epileptik nöbetlerin eşliğini düşürebilir.
- b) Glukoz metabolizması bozukluğu: Beyindeki glukoz kullanımı azalır, bu da hipokampal disfonksiyona neden olabilir.

c) Nöroinflamasyonun artışı: Diyabetin yol açtığı inflamatuvar süreçler, epileptik aktivitenin tetiklenmesine katkıda bulunabilir (Vezzani ve ark., 2011).

Hayvan modelleri üzerinde yapılan araştırmalarda, diyabetin hipokampal nöronlarda apoptotik süreçleri hızlandığı ve epilepsiye yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir (Sierra ve ark., 2014). Bu nedenle, MTLE ve diyabet arasındaki ortak mekanizmalar, özellikle hipokampus üzerindeki etkiler bağlamında daha fazla araştırılmalıdır.

2.13. Deneysel Diyabet Oluşturma Modelleri

Diyabetin patofizyolojisini anlamak ve yeni tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla çeşitli deneysel modeller kullanılmaktadır. Bu modeller, diyabetin insidansını, progresyonunu ve komplikasyonlarını araştırmak için hayvanlar üzerinde uygulanmaktadır (King, 2012). Diyabetin sıçanlar üzerindeki etkilerini incelemek için en yaygın kullanılan yöntemlerden biri, streptozotocin (STZ) adı verilen bir bileşiğin uygulanmasıdır. Streptozotocin, pankreasın insülin üreten beta hücrelerine zarar vererek bu hücrelerin işlevini bozar ve bu da insülin eksikliği ile sonuçlanır. Bu durum, insüline bağımlı diyabetin gelişmesine yol açar. STZ uygulanan sıçanlar, insülin üretiminin neredeyse tamamen durduğu bir duruma sokulurlar ve bu model, Tip 1 diyabeti taklit eder. Bu yöntem, diyabetin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini daha iyi anlayabilmek için sıklıkla kullanılır. Deneysel diyabet modelleri genellikle kimyasal ajanlar kullanılarak indüklenen diyabet, genetik modeller ve diyetle oluşturulan diyabet olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır:

2.13.1. Kimyasal Ajanlar ile İndüklenen Diyabet Modelleri

Kimyasal ajanlarla oluşturulan diyabet modelleri, pankreasın β -hücrelerine toksik etki göstererek insülin sekresyonunu bozan maddeler kullanılarak oluşturulur. Bu yöntemler, özellikle tip 1 diyabet (T1D) çalışmalarında sıklıkla tercih edilmektedir.

a) Streptozotocin (STZ) ile İndüklenen Diyabet: Streptozotocin (STZ), β -hücrelerine selektif toksisite gösteren bir glukoz analogudur. STZ, β -hücrelerinde DNA metilasyonunu bozarak hücre ölümüne neden olur ve insülin sekresyonunu baskılar (Like ve Rossini, 1976). Tek doz STZ uygulaması, genellikle akut β -hücre hasarı ve ciddi hiperglisemi oluşturmak için kullanılır. Düşük doz STZ modeli, otoimmüniteyi taklit eden ve kademeli β -hücre yıkımı ile T1D gelişimini incelemek için uygulanır

(Kamada ve ark., 2007).

b) Alloksan ile İndüklenen Diyabet: Alloksan, β -hücrelerine oksidatif stres mekanizmasıyla hasar veren bir bileşiktir. STZ ile benzer şekilde pankreasın insülin üretme yetisini engelleyerek hiperglisemiye yol açar. Çabuk etki gösterir ve diyabetin erken dönemlerinde pankreas fonksiyon kaybını gözlemlemek için uygundur. Hücre hasarı sırasında serbest radikal oluşumu nedeniyle, β -hücre ölüm oranları değişkenlik gösterebilir.

2.13.2. Genetik Diyabet Modelleri

Bazı hayvan modelleri genetik mutasyonlar veya seçici çiftleştirme yoluyla diyabet geliştirmek üzere tasarlanmıştır. Bu modeller, özellikle tip 2 diyabet (T2D) patofizyolojisini anlamak için kullanılır.

a) db/db (Leptin Reseptör Mutant) Fare Modeli

b) ob/ob (Leptin Eksikliği) Fare Modeli

c) ob/ob (Leptin Eksikliği) Fare Modeli

2.13.3. Diyetle İndüklenen Diyabet Modelleri

Diyetle oluşturulan diyabet modelleri, insülin direnci ve hiperglisemi gelişimini araştırmak için yaygın olarak kullanılır. Özellikle yüksek yağlı diyet (HFD) ve yüksek fruktozlu diyet (HFrD) ile insülin direnci ve metabolik sendromu tetiklemek mümkündür (Buettner ve ark., 2007).

a) Yüksek Yağlı Diyet (HFD) Modeli

b) Yüksek Fruktozlu Diyet (HFrD) Modeli

Deneysel diyabet modelleri, hastalığın farklı yönlerini incelemek için geliştirilmiş çeşitli yöntemler içermektedir. STZ ve alloksan gibi kimyasal ajanlarla oluşturulan modeller, T1D'yi araştırmada kullanılırken, genetik ve diyetle oluşturulan modeller, T2D'nin mekanizmalarını anlamak için daha uygundur. Kullanılacak modelin seçimi, araştırmanın amacına ve hedeflenen diyabet türüne bağlı olarak değişmektedir.

2.14. Streptozotosin (STZ)

Streptozotosin, glukoz analogu olan glucosamine-nitrosourea bileşigidir ve 1960 yılında *Streptomyces achromogenes*'ten antibiyotik olarak elde edilmiştir. Özellikle pankreatik β hücrelerine zarar vererek diyabet oluşturur (Takata ve ark., 2007). *Streptomyces achromogenes* bakterisi tarafından doğal olarak üretilmektedir. Streptozotosin (STZ), özellikle deneysel diyabet modellerinde sıklıkla kullanılan, pankreatik β -hücrelerine toksik etkisi olan bir antibiyotik ve alkilasyon ajanıdır. Pankreas beta hücrelerini hedef alarak DNA alkilasyonu yapar ve bu hücrelerde ölüm (apoptoz) sürecini başlatır. Bu durum insülin üretiminin azalmasına veya tamamen durmasına ve tip1 diyabetin gelişmesine neden olur. STZ, glukoz taşıyıcılar (GLUT2) aracılığıyla β -hücrelerine spesifik olarak taşınır ve DNA'ya alkil grupları ekleyerek hücre ölümüne yol açar. STZ oldukça toksiktir, deri ve mukozal temasından kaçınılmalıdır. Deneysel diyabet oluşturmak için STZ genellikle intraperitoneal (i.p.) veya intravenöz (i.v.) enjeksiyonla uygulanır. STZ, ışığa ve neme duyarlı, sulu çözeltilerde hızla bozunan bir bileşiktir. Bu nedenle taze hazırlanmalı ve mümkünse buz üzerinde saklanmalıdır (Lenzen, 2008). Karanlık ortamda saklanılmalı, -20°C ' de muhafaza edilmelidir. Deneysel modele bağlı olarak belirlenen dozda STZ (örneğin, 40-60 mg/kg) analitik hassasiyetle tartılır. STZ, genellikle 0.1 M soğuk sitrat tamponu (pH 4.5) içinde çözülerek hazırlanır (Szkudelski, 2001). Deneysel modele bağlı olarak belirlenen dozda STZ (örneğin, 40-60 mg/kg) analitik hassasiyetle tartılır. Çözeltinin tamamen çözünmesi için hafifçe karıştırılması (vortex veya pipetleme ile) önerilir. Uzun süreli bekletme STZ'nin parçalanmasına neden olabileceğinden, hazırlanan çözelti 5-10 dakika içinde kullanılmalıdır.

Çalışmamızda STZ çözeltisi hazırlanırken hayvanlarda olası gelişecek riskleri indirmek ve madde kullanımından tasarruf edebilmek amacıyla uygulama yapılacak her hayvanının ağırlığı ölçülmüştür. Ortalama her 1000 gr için 50 mg STZ hazırlayacak olursak x gr ağırlığında olan rat için y mg STZ uygulanması yapılmasının uygun olacağı kanaati oluşmuştur. Hassas terazinin darası alınması akabinde streptozotosinin etkin maddesi tartımı yapılmıştır. 9ml distile suya 1 ml citrate buffer olacak şekilde önceden falcon tüpüne hazırlanmış 0.1 M sitrat (pH 6) içerisine hazırlanan STZ alınarak tortu kalmayacak şekilde vortex yardımı ile

    nmesi sağlanmıştır. Hazırlanan karışım bekletilmeksizin şırınga içerisine alınarak sitrat ve diyabet gruplarında yer alan ratlara eşit miktarda intraperitoneal yoldan uygulanmıştır. Süreçte ratlarda diyabetik tablonun geliştiği gözlemlenmiştir.

2.14.1. Streptozotosin (STZ) Etki Mekanizması

Diyabetin patofizyolojisi ve komplikasyonları üzerine yapılan çalışmalarda, streptozotosin genellikle intravenöz veya intraperitoneal yolla uygulanmaktadır (Gisp n ve Biessels, 2000). STZ ile deneysel diyabet oluşturmanın en iyi yanı iyi karakterize edilmiş olması ve yüksek olasılıkla diyabetik etkinin görülmesidir. Deneysel modeller yöntemi ile hayvanlarda (genellikle fare veya sıçanlarda) Tip 1 diyabet oluşturmak için kullanılır. Streptozotosin ayrıca pankreas adacık h creti tümörlerinin (insülinoma gibi) tedavisinde de kullanılabilir.

STZ, intraperitoneal veya intravenöz uygulamadan sonra GLUT-2 taşıyıcısı aracılığıyla pankreasın beta hücrelerine ulaşır ve hücre içine alınır. GLUT-2'nin yoğun olarak ekspresse edildiği hücreler, STZ'ye karşı daha duyarlıdır. Bu yüzden STZ, özellikle pankreas  -hücrelerinde birikerek toksik etki gösterir (Szkudelski, 2001). STZ, N-nitrozüre bileşiği içerdiğinden, DNA'ya alkil grupları ekleyerek yapısal bozulmalara yol açar. STZ, hücre içinde reaktif oksijen türleri (ROS)  retimini artırır (Szkudelski, 2001). NAD⁺ ve ATP seviyelerinin tükenmesi, mitokondriyal fonksiyonun bozulmasına ve hücre içi enerji krizine yol açar (Lenzen, 2008). Bu süreç, apoptoz veya nekroz yoluyla  -hücrelerinin ölümüne neden olur ve hiperglisemi gelişmesine katkıda bulunur (Wu & Yan, 2015).

Streptozotosin, intraserebroventriküler yolla uygulandığında beyin dokusunda doğrudan toksik etki gösterirken, sistemik yolla verildiğinde kan-beyin bariyerinde bulunan GLUT-2 glukoz taşıyıcılarının eksikliği nedeniyle beyin içine geçiş yapmaz ve dolayısıyla doğrudan toksik bir etkisi olmaz. Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda, diyabetik insanlarda olduğu gibi göz, böbrek, kalp ve sinir sistemi gibi organlarda hasarlar meydana gelmektedir. Nitekim deneysel süreçte bazı ratlarda nedeni belirlenemeyen göz problemleri (körlük) gözlemlenmiştir. STZ, GLUT-2 taşıyıcısı aracılığıyla pankreas  -hücrelerine spesifik olarak girerek DNA hasarı, oksidatif stres ve enerji dengesizliği yoluyla hücresel ölümü tetikler. Bu mekanizmalar, STZ'nin deneysel diyabet modellerinde yaygın olarak kullanılmasını

sağlamaktadır. Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda, bilişsel fonksiyonlar ve hipokampal sinaptik plastisitede değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu sıçanlar, basit davranış testlerinde (örneğin pasif kaçınma testi) herhangi bir bozulma göstermemekteyken, daha karmaşık testlerde (örneğin Y-Maze testi) performans kaybı yaşanmaktadır. Performansın bozulma düzeyi, diyabetin süresi ve hipergliseminin şiddetiyle ilişkilidir; insülin tedavisi ile bu durum önlenebilir ancak tamamen düzeltilmesi mümkün değildir.

Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda uzaysal öğrenme ve LTP (long-term potentiation) üzerindeki değişiklikler arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiştir. Diyabet oluşturulduktan altı hafta sonra, sıçanların hipokampus kesitlerinde LTP'nin bozulduğu gözlemlenmiştir. Başka bir çalışmada ise diyabetin altıncı ve sekizinci haftalarında AMPA reseptörlerinin glutamat affinitesinin azaldığı, ancak NMDA reseptörlerinin glutamat affinitesinin değişmediği bulunmuştur. Bununla birlikte, NMDA reseptörlerinin NR2B komponentinin sentezinde belirgin bir azalma olduğu gözlemlenmiştir; bu komponentin LTP oluşumunu desteklediği düşünülmektedir (Gispen ve Biessels, 2000).

2.15. Hayvanlarda Anksiyete Modelleri

Literatürde çok sayıda deneysel oluşturulmuş olan anksiyete modeli bulunmaktadır. Anksiyete modellemesi oluşturulurken, hayvanların temel davranışlarının anlaşılması kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, hayvanların hem doğal hem de laboratuvar ortamlarındaki davranış özellikleri, çalışma tasarımı aşamasında yaşama koşulları dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Anksiyete modelleri geliştirirken, hayvanın psikolojik durumunu etkileyebilecek dokunma, barınma koşulları, genetik farklılıklar ve sıcaklık gibi, modelde hedeflenen stres faktörleri dışındaki diğer etmenler de titizlikle kontrol altında tutulmalıdır. Sıçanlar ve farelerde anksiyete ile ilişkili belirli davranışsal özellikler tespit edilmiştir. Bu davranışlar; korunmayan bölgeden kaçınma, risk değerlendirmesi, çevresel araştırma, yiyecek ve su kısıtlaması ile öğrenme gibi boyutlarda sınıflandırılmıştır. Geliştirilen anksiyete modellerinde, bu parametreler kullanılarak anksiyete benzeri davranışların varlığı araştırılmıştır.

Yapılan araştırmalarda, sıçanların alışık oldukları alandan uzaklaştırıldıklarında, özellikle korumasız bir alanda kaçma eğiliminde oldukları gözlemlenmiştir. İlk

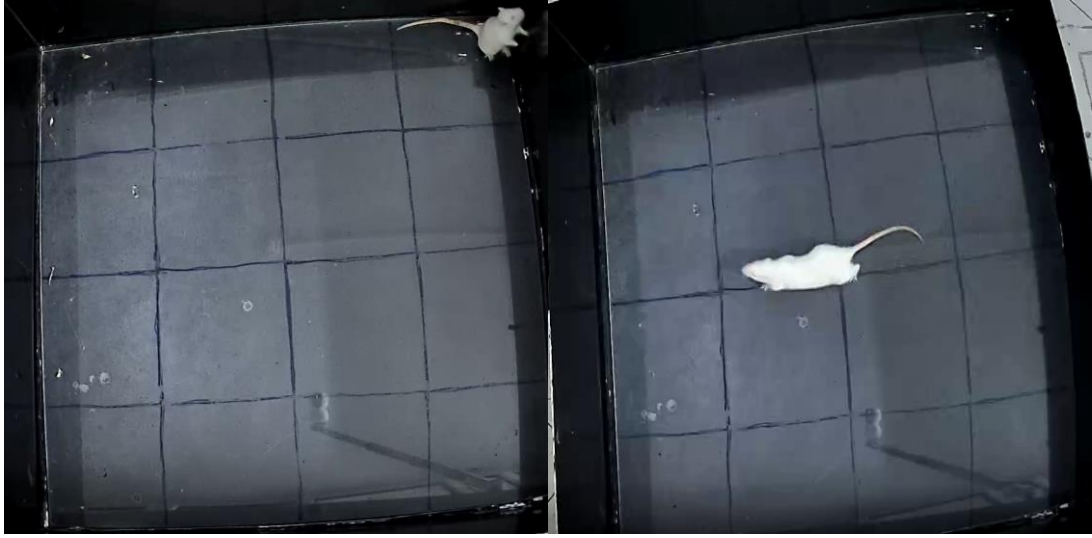
olarak alanın kenarlarını keşfeder ve ortasına çıkmaktan kaçınırlar; buna tigmotaksis denir. Ayrıca, korunmasız bir alanın yerden yüksek olması da kaçma davranışını artırır. Hayvanlar, tehlikeli bir durum hissettiklerinde risk ölçümü davranışları sergileyerek, arka ekstremitelerine dikilip havayı koklarlar. Bu davranış, tehdit hakkında bilgi toplama amacı taşır. Yeni bir alana yerleştirilen hayvanlar, tehditleri değerlendirmek için araştırma davranışı sergiler ve genellikle yiyecek ve su tüketimini durdururlar. Anksiyete ile birlikte bu davranışta azalma görülmekle birlikte anksiyetenin öğrenme süreci ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Korku belirli bir nedene dayandırılmadığında patolojik evreye yönelebilir. Patolojik anksiyetede, öğrenme süreçlerinde bozulmalar gözlemlenmiştir (Dolu ve Özesmi, 2004). Herhangi bir tehlike unsuru karşısında hayvanlardan; kaçma, savunma, donma ve teslimiyet olmak üzere 4 temel savunma stratejisi kurmasını bekleriz. Deney hayvanlarının yaşam alanlarında aydınlık düzeyindeki değişiklikler ve izolasyon gibi faktörler, ayrıca hareket kısıtlamaları, besin ve su alımının sınırlandırılması gibi stres yaratan durumlar, hayvanların duygusal olarak uyarılmasına neden olabilir. Bu tür stres etmenleri, hayvanlarda öncelikle anksiyete yanıtının ortaya çıkmasına neden olur. Temel olarak hayvanlar, tehlikeli olarak nitelendirebileceği uyarını keşfetme dürtüsü ile bütünlüğünü koruyabilmek adına kaçınma tepkisi arasında çatışma yaşandığı görülür. Anksiyete davranışı keşif dürtüsünün bastırılması şeklinde ortaya çıkabilir. Dişi farelerin kısa süreli izolasyonu, hafif bir stres kaynağı olabilir ve bu durum farelerde depresyon benzeri belirtilere yol açabilir. Erkek fareler ise, daha çok diğer erkeklerle birlikte barındıklarında etkilenirler. Dişi sıçanlar yalnız bırakıldıklarında daha yüksek kortikosteron seviyelerine sahipken, erkek sıçanlar, diğerleriyle aynı kafeste bulunduklarında daha fazla kortikosteron üretirler (Palanza, 2001). Birçok etmenin anksiyete oluşturmada etkili olduğu görülmekle birlikte türler arası farklılıklarını cinsiyetin, davranış kalıplarının, beslenme şekillerinin, barındıkları ortamın da anksiyete oluşturmada önemli olduğu anlaşılmaktadır. Yapılan deneylerde sıçanlara kıyasla farelerde deneysel anksiyete oluşturabilmek için daha yüksek oranda stres faktörü gerekli olduğu, aynı zamanda sıçanların da kendi arasında dişilerin yalnız kaldıklarında daha yoğun stres yaşadığı, erkeklerin ise daha çok erkeklerle birlikte kalamaktan etkilendiği bulgular arasındadır. Şahlanma (rearing), kemirgenlerin çevrelerini keşfetme davranışdır. Bu davranışta meydana gelen

azalma, genellikle yüksek anksiyete ya da korku hissi ile ilişkilendirilmektedir. Süslenme (grooming) davranışı ise obsesif kompulsif bozukluğun değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Süslenme aktivitesindeki düşüklük veya süslenme düzenindeki bozulma, artan anksiyete düzeylerinin bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

2.16. Açık Alan Testi

1934 yılında Hall CS tarafından kullanılan bu test, sıçanların stres ve anksiyete seviyelerini değerlendirmek için sıklıkla başvurulanan bir davranışsal testtir. Bu testte sıçanlar, genellikle kare veya dairesel bir açık alan içine yerleştirilir, serbestçe dolaşmasına izin verilen hayvanın belirli bir süre boyunca hareketleri izlenir. Stres düzeyi, belirli davranışsal ölçütler kullanılarak analiz edilir.

Bu test, uygulama öncesinde deney hayvanının duygusal durumunu belirlemek ya da uygulama sonrasında hayvanın duygu durumunda meydana gelen değişiklikleri tespit etmek amacıyla kullanılır. Ayrıca, anksiyeteye bağlı gelişen duygular, lokomotor aktivite ve sedasyonun saptanması için de faydalıdır. Açık alanda yapılan testte, anksiyete davranışı iki temel faktörle tetiklenir: ilki, hayvanın alışık olduğu ortamdan alınıp, yabancı bir ortama tek başına bırakılması; ikincisi ise hayvanın bırakıldığı alanın genişliğidir. Geniş alan korkusu, agorafobi olarak tanımlanır. Test, 50x50x40 cm ölçülerindeki, dikdörtgen veya kare şeklinde, üstü açık, evre duvarları kaçışı engelleyen, siyah pleksiglastan üretilmiş bir deney dzenede gerçekleştirilir. Test süresi 10 dakikadır ve her hayvanın testi tamamlandıktan sonra yüzey %70 etanol ile temizlendikten sonra sonraki hayvan teste alınır (şekil5).



Şekil 2.6. Lokomotor aktivite testinde sıçan davranışları. Lokomotor aktivite testinde (A) şaşlanma hareketi ve (B) merkezde zaman geçirme.

Sıçanların stres düzeyini yordamak için; lokomotor aktivite, merkezde geçirilen süre, duruş (rearing), dışkılama ve durudurulmuş hareketler, kortikostereon seviyeleri kullanılan başlıca parametrelerdir.

Açık alanda kat edilen mesafe, hayvanın genel hareket düzeyini yansıtır. Düşük aktivite, genellikle yüksek stres ya da anksiyete durumuyla ilişkilendirilir. Sıçanlar, doğal olarak alanın kenarlarına ya da köşelerine yönelirken, stres altında olan ya da anksiyete yaşayan bireyler merkezde daha az zaman geçirirler. Ayrıca, sıçanların çevreyi keşfetmek için arka ayakları üzerinde dikleşmeleri (rearing) beklenir; bu davranışın azalması, artan stresin bir işareti olabilir. Stres altındaki hayvanlar, kaçınma tepkisi göstererek daha uzun süre hareketsiz kalabilirler (freezing davranışı). Bunun yanı sıra, dışkılama sayısı da stres düzeyinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Test sonrası alınan kan örneklerinde kortikosteron seviyeleri ölçülerek, hayvanın stres tepkileri biyolojik açıdan da doğrulanabilir. Test süresi boyunca, hayvanın bir kareden diğerine geçişi yatay düzlemdeki hareketler olarak değerlendirildiği gibi, arka ayakları üzerinde dikleşmesi de dikey hareketler kapsamında incelenir. Buna ek olarak, kaşınma ve defekasyon sayıları da kaydedilebilir. Çizgi geçiş sayısı, hayvanın lokomotor aktivitesiyle doğru orantılıyken, arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısı çevreyi keşfetme davranışının bir göstergesidir. Ayrıca, hayvanın düzeneğin merkezinde mi yoksa kenarlarında mı daha fazla zaman geçirdiği de önem arz eder. Alışık olduğu

ortamdan farklı bir ortama alınan hayvanın anksiyetesi yüksek ya da ortama adaptasyonu zayıfsa, defekasyon sayısında artış meydana gelecek, orta alana gitmekten çekinecek, sınırlı harekette bulunacaktır. Buna karşın, anksiyetesi düşük veya ortama hızla adapte olan hayvan, merkezde daha fazla vakit geçirip daha aktif olacak ve defekasyon sayısı daha düşük seyredecektir.

Açık alan testi, stresin davranışsal belirtilerini ölçmek için güçlü bir yöntemdir. Lökomotor aktivite, merkezde geçirilen süre, rearing davranışı, dışkılama ve biyokimyasal parametreler gibi ölçütler kullanılarak sıçanların stres düzeyi başarıyla tahmin edilebilir.

2.17. Y-Maze Testi

Y-Maze testi, sıçanların bilişsel işlevleri ve aynı zamanda stres yanıtlarını değerlendirmek için kullanılan deneysel bir modeldir. Bu testte hayvanların üç kollu düzende sergiledikleri spontan alternasyon davranışı, stres ve anksiyete düzeylerinin yorumlanmasında önemli bir parametredir.

Normal koşullar altında, sıçanlar üç kol arasında düzenli olarak geçiş yapar. Yüksek spontan alternasyon oranı, hayvanın çevreyi etkin bir şekilde keşfettiğini ve bilişsel işlevlerinin yerinde olduğunu gösterir. Ancak, yoğun stres altında olan hayvanlarda bu oran düşebilir; çünkü stres, karar verme süreçlerini olumsuz etkileyerek hayvanın belli bir kola saplanmasına veya rastgele giriş yapmasına neden olabilir (Hughes, 2004; Ennaceur, 2010).

Uzamsal öğrenme ve referans belleğin değerlendirilmesi amacıyla Y-labirent testi kullanılmaktadır. Basit yapılı bu test, kısa süreli belleğin ölçülmesinde etkilidir. Test düzeneğinde iki kolun uzunluğu 30 cm, üçüncü kolun uzunluğu ise 40 cm'dir. Kolların genişliği 10 cm olup, her biri 20 cm yüksekliğinde duvarlarla çevrili ve üstleri açıktır. Kollar arasındaki açı 120° olacak şekilde düzenlenmiş ve A, B, C olarak isimlendirilmiştir. Uzamsal çalışma belleğinin bir göstergesi olan spontan alternasyon, sıçanlara labirentin üç kolunda serbestçe dolaşmaları sağlanarak değerlendirilir (Şekil 6). Bu davranış, hayvanın daha önce keşfetmediği kolları ziyaret etmesiyle ortaya çıkar. İyi bir çalışma belleğine sahip sıçan, önceden girdiği kolları hatırlayarak daha az ziyaret edilen kollara yönelmeye meyillidir. Test kapsamında, sıçan belirli bir başlangıç noktasında yerleştirildikten sonra 8 dakika

boyunca kolları serbestçe keşfetmesine izin verilir ve bu süreç video kaydıyla belgelenir. Her bir hayvandan sonra labirent %70'lik etanol ile temizlenir. Sıçanın dört ekstremitesinin tamamı bir labirent kolu içerisinde bulunduğunda, o kolun ziyaret edildiği kabul edilir. Spontan alternasyon, sıçanın kollar arasında ardışık girişleri şeklinde tanımlanır. Alternasyon yüzdesi aşağıda yer alan ilgili formüle göre hesaplanmaktadır:

Alternasyon yüzdesi = (alternasyon sayısı/(toplam giriş sayısı -2) x 100 (Sierksma ve ark., 2014).

Örneğin bir sıçanın 8 dakika boyunca girdiği kollar “ACBACABACBACBAC” şeklinde ise kollara giriş sayısını tek tek harfleri sayarak 15; alternasyon sayısını “**ACB-CBA-BAC-ACA-CAB-ABA-BAC-ACB-CBA-BAC-ACB-CBA-BAC**” şeklinde anlamlı değerler toplamı 11 değerini elde ederiz. Yukarıda yer alan alternasyon formülünü kullanarak $[(11/15-2) \times 100]$ %84,6 olarak alternasyon yüzdesini bulmaktayız (Sierksma ve ark., 2014).





Şekil 2.7. Y-labirent testi sıçan davranışları. Sitrat Grubu (A) ve Diyabetik Grup (B) labirentte zaman geçirme.

Test süresince hayvanın toplam giriş sayısı, genel hareketliliği ve keşif isteği değerlendirilir. Stres altındaki sıçanlar, genellikle daha az hareket gösterir, belirli kollarda fazla zaman geçirir ve çevreyi keşfetme konusunda isteksizlik sergileyebilir. Bu durum, hayvanın anksiyete düzeyinin yüksek olduğuna işaret edebilir. Stres, hayvanın yeni ve bilinmeyen ortamlarda karar verme süreçlerini bozarak hatalı girişlere yol açabilir. Dolayısıyla, test sırasında tekrarlanan hatalı girişler veya düşük alternasyon oranları, stresin ve anksiyetenin bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

Sonuç olarak, Y-Maze testinde sıçanların sergiledikleri davranışlar (özellikle spontan alternasyon oranı, toplam kol girişi ve keşif aktiviteleri) hayvanların stres ve anksiyete düzeylerini yorumlamak için kullanılmaktadır. Yoğun stres altındaki hayvanlarda, düşük spontan alternasyon, azalan genel aktivite ve artan hata oranları gözlemlenebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (EÜHADYЕК) tarafından 03.05.2023 tarihli 23/097 numaralı karar ile onaylanmıştır. Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (ERÜ BAP) tarafından TYL-2024-14014 proje kodu ile desteklenmiştir.

3.1. Deneyel Prosedür

3.1.1. Deney Süreci

Çalışma materyalini Erciyes Üniversitesi Deneyel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEKAM)' nden temin edilen ağırlıkları 180-200 gr arasında değişen 48 adet 2 aylık erkek Wistar albino ırkı sıçan oluşturdu. Çalışma boyunca sıçanlar ad libitum (kendi isteğine bağlı) olarak pellet sıçan yemi ve suyu ile beslendi. Sıçanlar için ideal olan %65 rölatif nem oranında ve 21-24 °C ortam sıcaklığına sahip odalarda barındırılarak merkezi havalandırma ile hava sirkülasyonu sağlandı. Doğal gece/gündüz döngüsü olan 12 saat gece / 12 saat gündüz uygulaması yapıldı.

Deney grupları 16 sıçandan oluştu ve bütün gruplar deneyin başlangıcında ve haftalık olarak çalışmanın 7., 14., 21., 28., ve 35. günlerinde kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukometre (call on plus) ile stripe kan damlatılarak açlık kan glukoz düzeyleri ölçüldü. Kontrol grubu; 16 sıçandan oluşturuldu ve 5 haftalık süreçte standart yem ve suyla beslendi. Sitrat Grubu; 16 sıçandan oluşturuldu ve 5 haftalık süreçte standart yem ve suyla beslendi. Çalışmanın birinci gününde bu gruba sadece 0.1 M 0.5 ml sitrat fosfat tamponu i.p. yolla enjekte edildi.

Diyabet grubu 16 sıçandan oluşturuldu ve 5 haftalık deneme boyunca standart yem ve suyla beslendi. Diyabet oluşturmak için belirlenen 16 adet rat kuyrukları

renklendirilerek kafeslerine yerleştirildi. Ardından 10 mM sodyum sitrat tamponu (pH: 6) içerisinde taze olarak hazırlanmış streptozotosin (STZ) çözeltisi 1000 g ağırlığı için 50 mg/kg miktar olacak şekilde (tek doz) her sıçan için kendi ağırlığı oranında hazırlanarak bekletilmeksizin intraperitoneal yolla sıçanlara enjekte edilerek diyabet oluşturuldu. Diyabet oluşturulmak istenilen 16 sıçan için toplamda 189,05 gr STZ maddesi kullanıldı. Enjeksiyon sonrası hayvanlar gruplandırılarak kafeslerine alındı. Yemleri konuldu ve 70 gr ağırlığında şeker tartımı yapılarak %70 oranında şekerli su karışımı kafeslere takıldı. 24 saat sonra şekerli su miktarına bakıldı ve sular çeşme suyu ile değiştirildi. STZ enjeksiyonundan 4 gün sonra sıçanların kuyruk venasından enjektör ile bir damla kan alınıp glukoz düzeyi ölçülerek diabetes mellitus oluşumu kontrol edildi. Kan glukoz düzeyinin ölçümünde on call plus glukometre cihazı ve on call plus nano kan stripleri kullanıldı. 40 gün boyunca her hafta, haftada bir kez olmak üzere sıçanların ağırlık ve kan ölçümü yapılarak tabloya kaydedildi. Tip 1 Diyabet modeli oluşturulması istenildiği için şeker ölçümünden en az 8 saat önce sıçanların bulunduğu kafesten yemleri alındı ve glukoz ölçümü sonrası tekrar yem eklendi. Açlık şekeri 250 ve üzeri glukoz düzeyi diyabet kabul edildi. Deney boyunca hayvanların beslenme, dışkılama, hareket düzeyleri gözlemlendi. Tüm gruptaki sıçanların deneme başlangıcında ve bitiminde olmak üzere kuyruklarından alınan kan örneklerinde glikometre cihazı kullanılarak glukoz düzeylerinin ölçümü yapıldı. 40 gün neticesinde ardışık beş ölçüm değeri kaydedildi. Çalışmada 6 hafta sonunda deney hayvanlarının lokomotor aktivitelerini ve keşif davranışlarını değerlendirmek için açık alan düzeneği kullanıldı. Uzamsal öğrenme ve bellek değerlendirmek için Y- labirent testi yapıldı. Sıçan, serbestçe hareket edebilecek şekilde açık alan düzeneğinin ortasına bırakıldı. Deney süresi her sıçan için 10 dakika olarak alındı. 10 dakika boyunca deney hayvanının lokomotor aktivitesi dört ekstremitesi ile birlikte geçtiği kare sayısı olarak kabul edildi ve bir kareden diğerine geçerken geçilen çizgiler çizgi geçme sayısı olarak kaydedildi. 10 dakika boyunca deney hayvanının arka ekstremiteleri üzerinde durup ön ekstremitelerini kaldırarak vertikal yükselmesi (rearing) keşif davranışı olarak kabul edildi ve bu şahlanma davranışının sayısı kaydedildi. Açık alanın ortasında geçirilen süre, hayvan kaygısının bir göstergesi olarak ölçüldü (Hsiao ve ark., 2012). Her takip sonrası %70 etanol solüsyonu kullanılarak düzenek

temizlendi. Böylece bir önceki hayvana ait kokunun daha sonraki hayvanın davranışlarını etkilemesi engellendi.

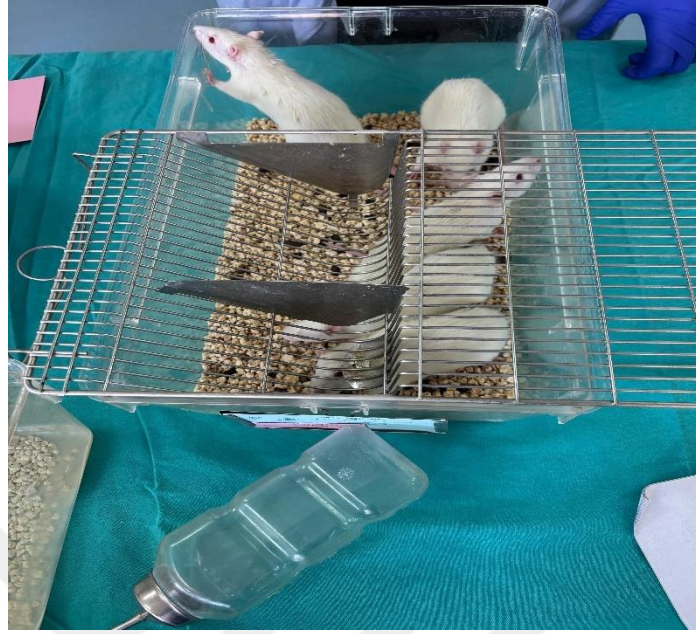
Y-labirent düzeneğinde her hayvan 8 dakika süre ile teste tabii tutularak kollarda kalma süresi, kollara girip çıkma sayısı ve üç kol arasındaki ardışık giriş sayısı kaydedildi. Geçerli bir giriş için 4 pençenin kolun içinde olması gerekir. Deney hayvanı Y labirentin üç kolunu da ard arda girip çıkarsa bu davranış alternasyon sayısı (kollara sıralı girme sayısı CAB, ABC, BAC gibi) olarak kabul edilir ve 8 dakika boyunca kaç kez bu üç kolu ardışık kullandığı sayıldı. Her bir hayvanın testi gerçekleştirildikten sonra labirent %70'lik etanol ile temizlendi. Böylelikle hayvanların koku takibi engellendi.

Kontrol, sitrat ve diyabetik gruplarda yer alan hayvanlar test düzeneğine yerleştirildikten sonra açık alan testi boyunca; sıçanların merkezde ve periferde geçirdiği süre ve kare sayısı, şahlanma sayısı, Y-Maze testinde ise; kollara giriş çıkış sayısı ve şahlanma sayısı parametlerine bakılarak sıçanların test boyunca hareketleri kamereya kaydedilerek daha her hayvanın hareketi izlenerek skora yapılmış tabloya kaydedilerek davranış analizi gerçekleştirilmiştir. Akabinde sıçanlar sakrifiye edilerek çalışma tamamlanmıştır.

3.1.2. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analizler, IBM® SPSS® 27 programıyla yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametreler, ilk ve son ağırlıklar, glukoz düzeyleri analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ve çift yönlü varyans analizi (one-way ANOVA ve two-way ANOVA) ile gerçekleştirilmiş olup post hoc test olarak Dunnett testi kullanıldı. R yazılım programının ggplot paketi üzerinden görselleştirmeler yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak hesaplandı ($p < 0.05$) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İmage J programı ile preparatların yoğunluk ölçümü yapıldı. Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile analiz edildi.

3.1.3. Deneysel Sürecin Görsel İfadesi



Şekil 3.1. Sıçanların kontrol, sitrat ve diyabet olmak üzere rastgele şekilde kafeslere ayrılması.



Şekil 3.2. Deney gruplarının kontrollü olarak takibinin sağlanabilmesi amacıyla sıçanların kuyruklarının boyanması işlemi.



Şekil 3.3. Sıçanların ağırlıklarının ölçülmesi.



Şekil 3.4. Sıçanların ağırlıklarına uygun oranda STZ miktarı ayarlaması.



Şekil 3.5. Her sıçanın ağırlığa özel hazırlanan STZ etkin maddesinin falcon tüpü içerisinde yer alan distile su ve sitrata eklenerek vortex cihazı ile karıştırılması.



Şekil 3.6. Hazırlanan STZ solüsyonunun bekletilmeksizin intraperitoneal (İ.p.) uygulaması.



Şekil 3.7. 70gr şeker tartımı, su şişelerine eklenmesi ve STZ uygulanan sıçanların kafeslerine takılması, 24 saat sonra şekerli suların içme suyuna çevrilmesi.



Şekil 3.8. Gece/gündüz döngüsünde kafeslerinde kalmakta olan sıçanların açlık şekerini ölçebilmek amacıyla sabah 07.00' da yemlerinin alınması, öğleden sonra 15.00' da yapılan ölçüm akabinde yemlerinin eklenmesi.



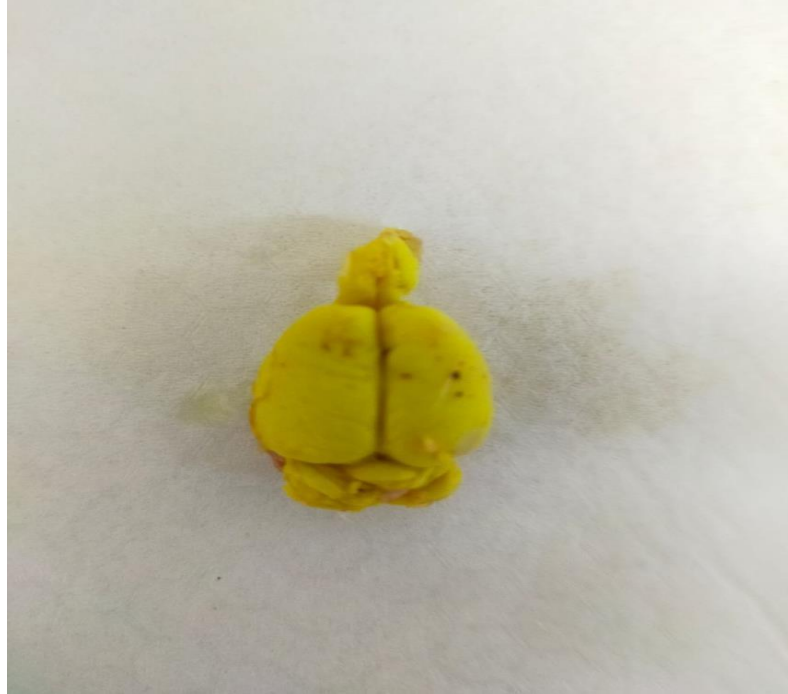
Şekil 3.9. Sıçanların kuyruk venalarından kan glukoz düzeyi ölçümü.



Şekil 3.10. 40 süren glukoz ölçüm takibi sonrası sıçanların davranış testlerine (Y-Maze ve açık alan) tabii tutulması.



Şekil 3.11. Bouin tespit solüsyonu kullanılarak kardiyak perfüzyon uygulanması. Sıçanlar anestezi protokolüne uygun şekilde anestezi edildi ve çalışma materyalini oluşturacak olan beyin doku örnekleri alındı. Bouin tespit sıvısının kardiyak perfüzyonla beyin dahil tüm dokulara ulaştırılarak bu dokular tespit edildi.



Şekil 3.12. Bouin tespit solüsyonu sonrası sıçan beyni.



Şekil 3.13. Beyin dokusu parafinle bloklama işlemi.



Şekil 3.14. Bloklanan beyin dokularından kesit alınması ve preparatların hazırlanması.

3.2. Gereçler

3.2.1. Demirbaş Malzemeler ve Aletler

Malzeme/Alet	Marka
Mikrotom	Leica
IHC boyama seti	Bio-Optica
Su banyosu	Leica
Kurutma tablası	Thermo
Buzdolabı	Siemens
Derin dondurucu -80	NewBrunswick Scientific
Triple boyama seti	Bio-Optica
Araştırma mikroskobu	Olympus BX51
Kamera ve görüntüleme Sistemi	Olympus DP72
Stereo mikroskop	Zeiss 2000-C
Stero mikroskop kamerası	Canon 550D
Preparat saklama kutusu	Bio-Optica
Otomatik mikropipetler	Thermo Scientific
Deney hayvanları kafes sistemi	
Mikrodalga fırın	Siemens
Vorteks cihazı	Velp
Terazi	Sartorius
Cerrahi set	Tıp-Kim sanayi
Etüv	Memmert
Parafin Dispenser	Kunz instruments
Distile su cihazı	Elga
Ph metre	InoLab
Manyetik karıştırıcı	Schott

3.2.2. Sarf Malzemeler ve Kimyasal Maddeler

Malzeme/Maddeler	Marka
Pikrik asit	(Aldrich)
Formaldehit	(Merck)
Asetik asit	(Merck)
96 alkol	(Merck)
Absol	(Supelco)
Ksilol	(İsolab)
Benzol	(Merck)
Parafin	(Tudamelt)
Ksilazin	(Rompun)
Ketamin	(Alfamin)
Metil benzoat	(Merck)
Hidrojen peroksit	(Thermo Scientific)
Protein blocking solüsyonu	(Thermo Scientific)
Avidin biotin peroksidaz	(Thermo Scientific)
Biotinli sekonder antikor	(Thermo Scientific)
DAB kromojen	(Thermo Scientific)
Hemotoksilen	(Merck)
Anilin blue	(Sigma-Aldric)
Asit fuksin	(Sigma-Aldric)
Sikrik asit asetat	(Merck)
Eldiven	(Tenty)
Enjektör (10-5-1 ml)	(Beybi)
Lam	(Menzel-Glaser)
Lamel	(Menzel-Glaser)
Entellan	(Merck)
Mikrotom bıçağı	(Thermo Shandon)
Pikrik asit	(Aldrich)
Pipet uçları	(İsolap)
Ethanol 96	(İsolab Chemicals)
Sodyum clorid	(Merck)
Potasyum chloride	(Merck)
Potasyum dihidrojen fosfat	(Merck)

Disodyum dihidrojen fosfat dihidrat	(Merck)
Sodyum sitrat dihidrat	(Merck)
Konneksin 26 (CX-26)	Bioss
Konneksin 29 (CX-29)	Bioss
Konneksin 32 (CX-32)	Bioss
Konneksin 36 (CX-36)	Bioss
Konneksin 43(CX-43)	Elabscience
Konneksin 45 (CX-45)	Bioss
Konneksin 46 (CX-46)	Santa Cruze

3.3. Histolojik ve immünohistokimyasal incelemeler için doku örneklerinin alınması

Bu çalışmada, histolojik ve immünohistokimyasal analizler için her bir gruba ait, anestezi altındaki on altı hayvana Bouin fiksatif solüsyonu ile kardiyak perfüzyon uygulandı. Perfüzyon işleminin ardından hayvanların beyinleri çıkarılarak Bouin solüsyonunda 6 saat süreyle postfiksasyon işlemine tabi tutuldu. Fiksasyon sonrasında tüm doku örnekleri, sırasıyla %50, %70, %80, %96'lık alkol serileri, ardından metil benzoat ve benzolden geçirilerek rutin doku takip işlemine alındı ve parafin bloklarına gömüldü.

3.3.1. Beyin doku örneklerinin histolojik ve immünohistokimyasal boyama teknikleri için hazırlanması

Kontrol, sitrat ve diyabet gruplarına ait her bir hayvanın beyin dokularından elde edilen parafin bloklarından 4 mikron kalınlığında seri kesitler alındı ve toplamda 112 seri preparat hazırlandı. Her bir lam üzerine belirli aralıklarla en az iki kesit yerleştirildi. Genel doku yapısını değerlendirmek ve konneksinlerle ilişkili proteinlerin hipokampustaki lokalizasyonlarını belirlemek amacıyla, bu preparatların 65 serisi immünohistokimya boyama yöntemi ile işaretlendi.

3.3.2. İmmünohistokimyasal analiz (Strep-avidin Biotin Kompleks (Strept-ABC) immünoperoksidaz tekniği)

İmmünohistokimyasal analizler için hazırlanan doku kesitleri, deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemleri kapsamında iki kez beşer dakika süreyle ksilen içerisinde

bekletildi. Sonrasında, dehidratasyon işlemi için sırasıyla absölü alkol I, absölü alkol II, %96'lık alkol, %80'lik alkol ve %70'lik alkol serilerinden üçer dakika geçirildi ve ardından distile suda beş dakika bekletildi. Bu işlemi takiben kesitler fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandı. Antijen geri kazanımı amacıyla dokular, pH 6,0'lık sitrat tamponu içerisinde mikrodalga fırında 600W güçte 4x5 dakika kaynatıldı ve aynı solüsyon içerisinde 20 dakika oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Yeniden PBS ile dört kez yıkandıktan sonra, nonspesifik bağlanmaları engellemek amacıyla kesitlere 5 dakika süreyle protein bloklama solüsyonu uygulandı. Endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için ise metanol içinde hazırlanmış %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) ile 15 dakika inkübasyona tabi tutulduktan sonra, PBS ile dört kez beşer dakika yıkama işlemi gerçekleştirildi. Uygun dilüsyonlarda hazırlanmış primer antikolar (Cx26, Cx29, Cx32, Cx36, Cx43, Cx45, Cx46) kesitlerin üzerine damlatılarak bir gece boyunca 4°C'de inkübe edildi. Negatif kontrol olarak kullanılan prefrontal korteks örneklerine ise primer antikor yerine yalnızca PBS uygulanarak kontrol sağlandı. İnkübasyonun ardından kesitler PBS ile dört kez beşer dakika yıkandı ve ardından 20 dakika süreyle oda sıcaklığında biotin ile işaretlenmiş sekonder antikor ile inkübe edildi. Bu aşamadan sonra yeniden PBS ile dört kez yıkanan kesitler, enzim konjugatlı streptavidin ile 15 dakika süreyle reaksiyona sokuldu. Kesitler tekrar dört kez PBS ile yıkanarak, 5–10 dakika süreyle DAB (diyaminobenzidin) kromojen çözeltisine maruz bırakıldı. Daha sonra Gill'in hematoksilini ile 5 dakika boyandı, çeşme suyu altında mavileşme sağlanıncaya kadar yıkandı ve ardından dereceli alkol serilerinden ve ksilenlerden geçirilerek üzerine montaj ortamı damlatılıp lamelle kapatıldı. Reaksiyonun pozitif olarak değerlendirilmesi, kahverengi presipitasyonun görülmesiyle belirlendi. Kesitler Olympus BX51 ışık mikroskobu ile incelendi ve fotoğraflandı. Elde edilen görüntüler semikantitatif ve kantitatif olarak analiz edildi.

3.3.3. İmmunohistokimyasal boyamanın kalitatif değerlendirmesi

Boyanmış alanlar incelendi ve görüntüler dijital kamera (DP74, Olympus, Tokyo, Japonya) ile donatılmış BX51 model ışık mikroskobu (Olympus, Tokyo, Japonya) kullanılarak fotoğraflandı. Bu immün boyama sonuçları, dört dereceli bir yoğunluk skorlama sistemi (IS) ile niteliksel olarak değerlendirildi. Beyin dokularında Cx26,

Cx29, Cx32, Cx36, Cx43, Cx45 ve Cx46 proteinlerinin boyanma yoğunlukları, 200x ve 400x büyütmelemlerle mikroskopik olarak analiz edildi.

3.3.4 İmmünohistokimyasal boyamanın kantitatif değerdendirmesi

Boyama yoğunluklarının kantitatif analizleri, beyin hipokampuslerinden elde edilen görüntülerde yapıldı. Bu tüm görüntü için immün boyama yoğunluğu ölçüldü (400X büyütme). Bunun için, her grup için on altı görüntü kullanıldı. İçe aktardıktan sonra ilgili görüntüler yazılım ImageJ 1.51 sürümüne eklendi (Java 1.8.0_112, <https://imagej.nih.gov/ij/>).



4. BULGULAR

Diyabet tanısı ve takibinde temel olarak açlık ve tokluk şekeri adı verilen parametreler kullanılmaktadır. Açlık ve tokluk şekeri verileri hem Tip1 hem de Tip2 diyabet tanısında kullanılan terimlerdir. Biyokimyasal ölçümler neticesinde kandaki glukoz seviyesi değerlendirilerek glisemik kontrol hakkında bilgi sahibi olunmaktadır. En az 8 saatlik açlık sonrasında ölçülen glukoz düzeyine açlık kan şekeri denilmektedir. Sağlıklı bireylerde bu değerin 70–99 mg/dL arasında olması beklenmektedir. 70 mg/dL ve altı sonuçlara hipoglisemi, 100-125 mg/dL arasında prediyabet (bozulmuş açlık glukozu), 126 mg/dL ve üzerine ise diyabet tanısı konulmaktadır. Yemekten en az 2 saat sonrasında ölçülen glukoz düzeyine tokluk kan şekeri denilmektedir. 100-140 mg/dL normal olarak kabul gören bir değerdir. 140-199 mg/dL prediyabet (bozulmuş glukoz toleransı), 250 mg/dL ve üzeri değerlerde diyabet tanısı konulmaktadır. Vücudun sağlıklı işleyebilmesi için glukozu; glukozun da hücrelere giriş sağlayabilmesi için pankreastaki Langerhans adacıklarının beta hücrelerinden salgılanan ve kandaki glukoz miktarını ayarlayan insülin hormonuna gereksim duyulmaktadır. Yeterli insülin üretilemediğinde ya da üretilen insülin kullanılmadığında hücre içine giremez ve enerjiye dönüşemez. Yeterli enerji sağlanamadığı için hücre içi enerji açığı meydana gelir. Bu nedenle kanda glukoz seviyesinde artış başlar. Tüm bu süreçler neticesinde insülin eksikliği, glukoz metabolizmasının bozulması ve birçok sistemde problemler oluşturur. Sinir sisteminde periferik nöropati, bilişsel bozukluklar, konneksin ekspresyon değişiklikleri meydana gelir. Proteinlere glukoz bağlanması nedeniyle damar sisteminde retinopati, nefropati, kardiyovasküler hastalıklar görülmektedir. Kas ve yağ dokusunda enerji kullanımı bozukluğu oluşur. Beyinde (hipokampus) glukoz eksikliği ve oksidatif stres faktörü ile nöronal disfonksiyon ve konneksin protein değişimleri meydana gelmektedir. Bu çalışmada, STZ (streptozotosin) ile diyabet

oluşturulmuş tüm gruplarda yer alan sıçanlarda açlık kan glukoz düzeyleri ölçülerek; 40 günlük deney süreci boyunca sıçanların gelişimine paralel olarak kan glukoz düzeylerinin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği ve oluşan farklılığın anlam taşıyıp taşımadığı karşılaştırılma yapılarak incelendi. 40 günün sonunda davranış testleri kullanılarak (Y-Maze ve açık alan) deney gruplarının; merkezde ve periferde çizgi geçme sayısı, merkezde ve periferde kalma süresi, şahlanma, kollara giriş çıkış sayısı davranış parametreleri yordanarak gruplar arasında farklılık oluşup oluşmadığı incelendi. Sıçanlardan alınan doku örnekleri imminohistokimya boyma yöntemi çalışması ile glukoz regülasyonunun hücresel etkileri incelenerek diyabetin nörodejeneratif etkileri değerlendirildi.

4.1. Betimsel İstatistikler

Tablo 4.1. Y-Maze ve Açık Alan Testi Değişkenlerine Ait Betimsel İstatistikler

Test	n	$\bar{x}$	ss	min	maks	Çarpıklık	Basıklık
Y-Maze (% Alternasyon)	24	77.31	14.14	44.44	100.00	-0.56	-0.01
Orta Kare Sayısı	24	8.21	4.76	2.00	18.00	0.51	-0.66
Süre (ilk)	24	16.26	13.96	1.69	68.31	2.35	6.23
Çevre Kare Sayısı	24	69.88	35.33	11.00	138.00	0.33	-0.81
Şahlanma Sayısı (2)	24	34.29	17.49	9.00	89.00	1.16	2.07
Süre (2)	24	583.67	13.29	562.00	598.00	-0.29	-0.79

Y-Maze testinde elde edilen alternasyon yüzdesi, ortalama %77.31 ile oldukça yüksek bir düzeye işaret etmektedir. Değerler %44.44 ile %100 arasında değişmekte olup, bu aralık tüm katılımcıların görevi tamamlayabildiğini ve veri setinin dengeli olduğunu göstermektedir. Orta kare sayısı ortalaması 8.21'dir ve 2 ile 18 arasında değişen gözlemler, merkezi alana yönelimin gruplar arasında farklılaşabileceğini göstermektedir. Testin ilk aşamasında ölçülen süre, 1.69 ila 68.31 saniye arasında değişmiş ve ortalama 16.26 saniye olarak kaydedilmiştir; bu da bireyler arası farklılıkların dengeli bir şekilde dağıldığını göstermektedir.

Çevre kare sayısına ilişkin değerler 11 ile 138 arasında dağılmış, ortalama ise 69.88 olarak hesaplanmıştır; bu dağılım genel lokomotor aktivitenin yeterince değişkenlik içerdiğini göstermektedir. Şahlanma davranışı için ikinci ölçümde kaydedilen

ortalama 34.29'dur; değerler 9 ile 89 arasında değişmiştir ve veri seti içinde yeterli çeşitlilik sunmaktadır. İkinci ölçümdeki test süresi 562 ile 598 saniye arasında değişmiş olup, ortalama 583.67 saniyedir. Bu süre aralığı, tüm bireylerin test süresi boyunca aktif kaldığını göstermektedir. Tüm bu veriler dengeli bir dağılım göstermekte ve parametrik analizler için gerekli varsayımları sağlamaktadır.

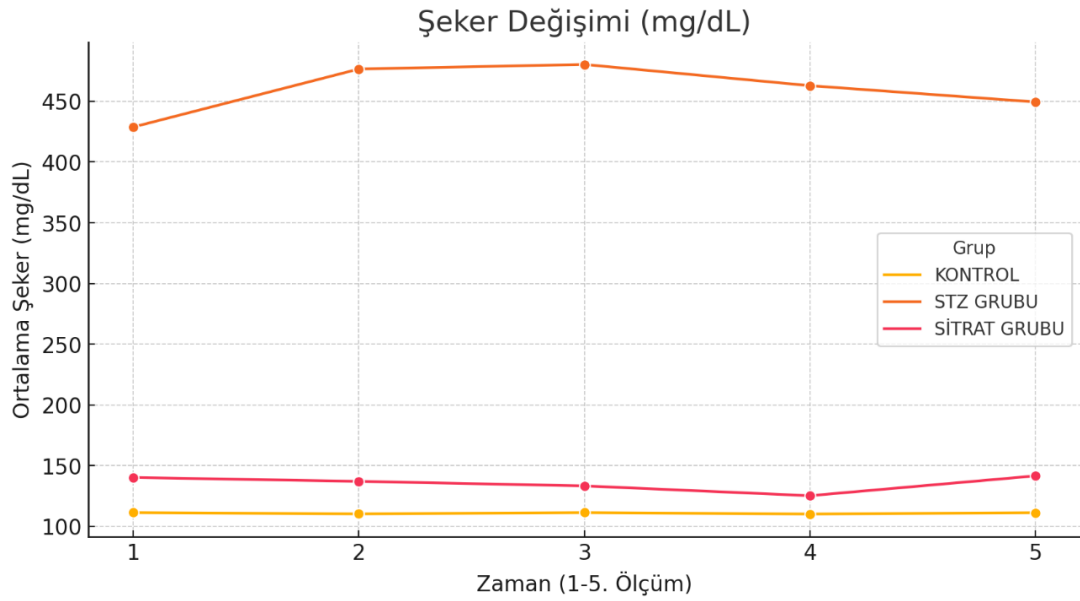
4.2. Fark Analizleri

4.2.1. Ölçümlere İlişkin Gruplar Arası Fark Analizleri

Tablo 4.2. Şeker Değişkeni İçin Tekrarlayan Ölçüm ANOVA ve Tukey Post-Hoc Test Sonuçları

Etki	df ₁	df ₂	F	p	η ²	Düzeltilme	p (düz.)
Grup	2	46	210.82	< .001	.821	—	—
Zaman	4	184	0.52	.723	.006	GG	.698
Grup × Zaman	8	184	0.83	.578	.018	GG	.564

Ölçüm Zamanı	Grup Karşılaştırması	Ort. Fark (mg/dL)	SE	t	p
1. Ölçüm	STZ – Kontrol	-312.8	27.2	-11.51	< .0001
	STZ – Sitrat	-283.8	27.2	-10.44	< .0001
	Kontrol – Sitrat	-28.9	27.2	-1.07	.5373
2. Ölçüm	STZ – Kontrol	-358.6	27.2	-13.20	< .0001
	STZ – Sitrat	-331.8	27.2	-12.21	< .0001
	Kontrol – Sitrat	-26.8	27.2	-0.98	.5879
3. Ölçüm	STZ – Kontrol	-370.3	27.2	-13.63	< .0001
	STZ – Sitrat	-348.3	27.2	-12.82	< .0001
	Kontrol – Sitrat	-22.0	27.2	-0.81	.6977
4. Ölçüm	STZ – Kontrol	-354.2	27.2	-13.04	< .0001
	STZ – Sitrat	-339.2	27.2	-12.48	< .0001
	Kontrol – Sitrat	-15.1	27.2	-0.55	.8444
5. Ölçüm	STZ – Kontrol	-343.2	27.2	-12.63	< .0001
	STZ – Sitrat	-312.9	27.2	-11.52	< .0001
	Kontrol – Sitrat	-30.3	27.2	-1.12	.5060



Şekil 4.1. Kontrol, sitrat ve STZ ile indüklenen sıçanlar için kan glukoz seviyeleri değişimi. Deney başlangıcında yapılan kan glukoz seviyeleri her sıçan için ortalama olarak 120-150 arasındayken STZ indüklemesi akabinde grafikte de gösterilen 1. ölçümde glukoz seviyesinin 400-600 aralığında giderek yükseldiği; kontrol ve sitrat grubunun kan glukoz seviyelerinin ise ilerleyen haftalarda yapılan ölçümlerde de benzer orandadır.

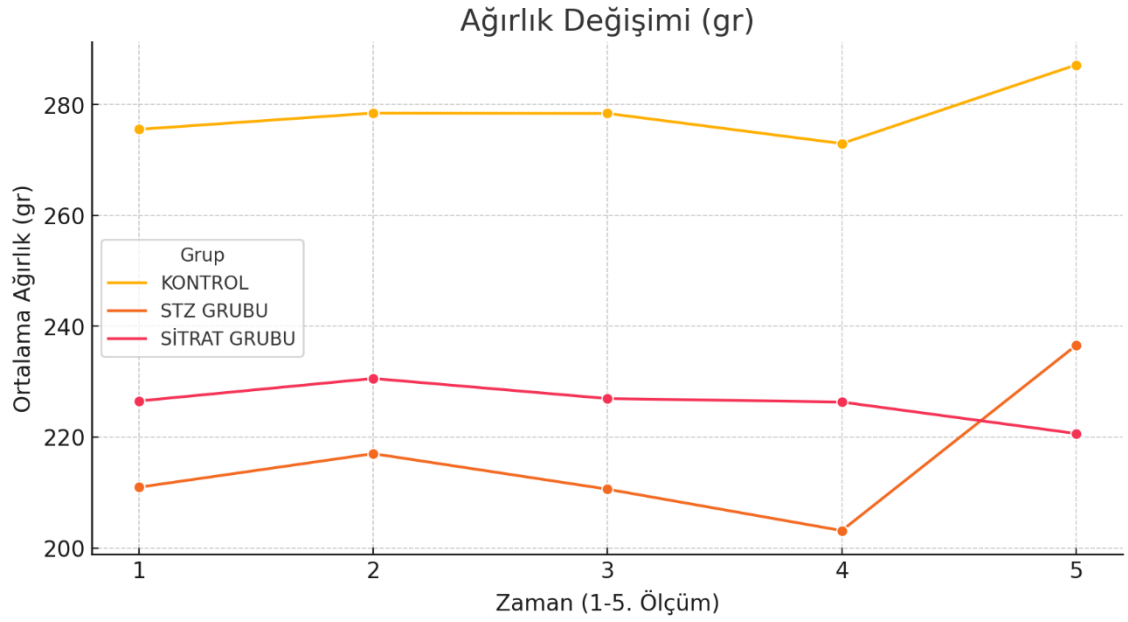
Şeker düzeylerine ilişkin gerçekleştirilen tekrarlayan ölçüm ANOVA sonuçları, grup değişkeninin anlamlı bir etkisinin bulunduğunu ortaya koymuştur. Gruplar arasında genel olarak anlamlı bir fark saptanmış ve bu fark oldukça yüksek bir etki büyüklüğü ile ilişkilendirilmiştir ($F(2, 46) = 210.82, p < .001, \eta^2 = .821$). Buna karşılık, zaman değişkeni ile grup $\times$ zaman etkileşimi anlamlı bulunmamıştır. Ölçüm yapılan beş zaman noktasında genel şeker düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (Zaman: $F(4, 184) = 0.52, p = .723, \eta^2 = .006$; Grup $\times$ Zaman: $F(8, 184) = 0.83, p = .578, \eta^2 = .018$). Tukey post-hoc testleri, gruplar arası farkların hangi gruplar arasında anlamlı olduğunu ortaya koymuştur. STZ grubunun, tüm ölçüm zamanlarında hem Kontrol hem de Sitrat grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek şeker değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Örneğin, birinci ölçüm zamanında STZ grubunun Kontrol grubuna göre ortalama 312.8 mg/dL daha yüksek şeker düzeyine sahip olduğu saptanmıştır ($t(150) = -11.51, p < .0001$). Benzer şekilde, STZ grubu ile Sitrat grubu arasındaki fark da anlamlı bulunmuştur ($t(150) = -10.44, p < .0001$). Kontrol ve Sitrat grubu arasındaki fark ise tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İlk ölçümde bu iki grup

arasındaki ortalama fark -28.9 mg/dL olup, bu fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($t(150) = -1.07$, $p = .5373$). Aynı durum diğer zaman noktalarında da geçerlidir. İkinci ölçümde fark -26.8 mg/dL ($p = .5879$), üçüncü ölçümde -22.0 mg/dL ($p = .6977$), dördüncü ölçümde -15.1 mg/dL ($p = .8444$) ve beşinci ölçümde -30.3 mg/dL ($p = .5060$) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.3. Ağırlık Değişkeni İçin Tekrarlayan Ölçüm ANOVA ve Tukey Post-Hoc Test Sonuçları

Etki	df ₁	df ₂	F	p	η ²	Düzeltilme	p (düz.)
Grup	2	46	94.19	< .001	.716	—	—
Zaman	4	184	8.98	< .001	.070	GG	.000
Grup × Zaman	8	184	6.42	< .001	.097	GG	.000

Ölçüm Zamanı	Grup Karşılaştırması	Ort. Fark (gr)	SE	t	p
1. Ölçüm	Kontrol – Sitrat	49.0	6.71	7.30	< .0001
	Kontrol – STZ	64.9	6.71	9.68	< .0001
	Sitrat – STZ	15.9	6.71	2.38	.0490
2. Ölçüm	Kontrol – Sitrat	47.9	6.71	7.14	< .0001
	Kontrol – STZ	61.4	6.71	9.16	< .0001
	Sitrat – STZ	13.6	6.71	2.02	.1106
3. Ölçüm	Kontrol – Sitrat	51.4	6.71	7.67	< .0001
	Kontrol – STZ	67.6	6.71	10.07	< .0001
	Sitrat – STZ	16.1	6.71	2.40	.0458
4. Ölçüm	Kontrol – Sitrat	46.6	6.71	6.95	< .0001
	Kontrol – STZ	70.7	6.71	10.53	< .0001
	Sitrat – STZ	24.1	6.71	3.59	.0013
5. Ölçüm	Kontrol – Sitrat	66.5	6.71	9.91	< .0001
	Kontrol – STZ	51.3	6.71	7.65	< .0001
	Sitrat – STZ	-15.2	6.71	-2.26	.0642



Şekil 4.2. Kontrol, sitrat ve STZ ile indüklenen sıçanlar için ağırlık seviyeleri değişimi. Deney başlangıcında yapılan ağırlık ölçümünde sıçanların ortalama 195-277 gr ağırlığında olduğu, süreçte standart yem ve su ile besleme yapıldığı, kontrol grubundaki sıçanların ağırlıklarının giderek arttığı, Sitrat grubundaki sıçanların ağırlığının ilk ölçümlere paralel seyrettiği, STZ ile indüklenen sıçanların ise zamanla ağırlıklarının azaldığı görülmektedir.

Ağırlık verilerine yönelik gerçekleştirilen tekrarlayan ölçüm ANOVA sonuçlarına göre, hem grup etkisinin hem zaman etkisinin hem de grup $\times$ zaman etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında genel olarak anlamlı bir farklılık bulunmakta olup bu fark oldukça büyük bir etki büyüklüğü ile ilişkilidir ($F(2, 46) = 94.19, p < .001, \eta^2 = .716$). Zaman etkisi de anlamlı bulunmuştur ve ölçüm zamanlarına göre ağırlık değerlerinde önemli bir değişim yaşandığı gözlemlenmiştir ($F(4, 184) = 8.98, p < .001, \eta^2 = .070$). Ayrıca, grup $\times$ zaman etkileşimi anlamlı olduğundan, grupların ağırlık değişim eğrileri zamanla farklılaşmaktadır ($F(8, 184) = 6.42, p < .001, \eta^2 = .097$).

Tukey post-hoc analizleri ile gruplar arasındaki farkların ayrıntıları incelendiğinde, STZ grubunun tüm ölçüm zamanlarında Kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde daha düşük ağırlığa sahip olduğu görülmektedir. Örneğin, ilk ölçümde STZ grubunun Kontrol grubuna göre ortalama 64.9 gram daha düşük ağırlık değerine sahip olduğu bulunmuştur ($t(150) = 9.68, p < .0001$). Bu durum ikinci ($t(150) = 9.16, p < .0001$) ve üçüncü ölçümlerde ($t(150) = 10.07, p < .0001$) de devam etmiş, dördüncü

ölçümde fark 70.7 grama kadar çıkmıştır ($t(150) = 10.53, p < .0001$). Beşinci ölçümde ise bu fark 51.3 gram olarak hesaplanmıştır ($t(150) = 7.65, p < .0001$).

STZ grubunun Sitrat grubuna kıyasla ağırlık düzeylerinde başlangıçta anlamlı olan, ancak ölçüm zamanları ilerledikçe değişkenlik gösteren farklar sergilediği görülmektedir. İlk ölçümde bu iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($t(150) = 2.38, p = .0490$), ancak ikinci ölçümde anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($t(150) = 2.02, p = .1106$). Üçüncü ve dördüncü ölçümlerde fark yeniden anlamlı hâle gelmiş ($t(150) = 2.40, p = .0458$; $t(150) = 3.59, p = .0013$), beşinci ölçümde ise bu fark negatif yönde değişmiş ve anlamlılık sınırında kalmıştır ($t(150) = -2.26, p = .0642$).

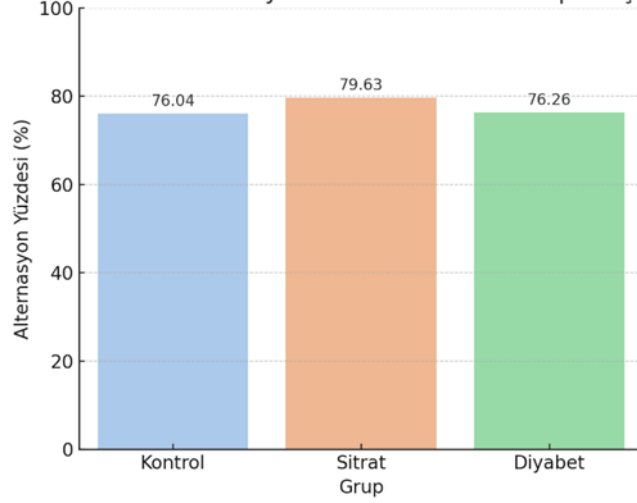
Kontrol ve Sitrat grupları arasında ise tüm zaman noktalarında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. İlk ölçümde Sitrat grubunun Kontrol grubuna göre ortalama 49.0 gram daha düşük ağırlığa sahip olduğu belirlenmiştir ($t(150) = 7.30, p < .0001$). Bu fark ikinci ölçümde 47.9 grama ($t(150) = 7.14, p < .0001$), üçüncüde 51.4 grama ($t(150) = 7.67, p < .0001$), dördüncüde 46.6 grama ($t(150) = 6.95, p < .0001$) ve beşinci ölçümde 66.5 grama kadar yükselmiştir ($t(150) = 9.91, p < .0001$).

4.2.2. Y-Maze Testi'ne İlişkin Fark Analizleri

Tablo 4.4. Y-Maze Testinde Alternasyon Yüzdesine İlişkin Grup Karşılaştırmasına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi

Gruplar	n	$\bar{x}$	ss	F	df	p
Kontrol	8	76.04	11.28	0.15	2, 21	0.8615
Sitrat	8	79.63	14.38			
Diyabet	8	76.26	17.70			

Y-Maze Testinde Alternasyon Yüzdesine Göre Grup Karşılaştırması



Şekil 4.3. Y-Maze testinde alternasyon yüzdesine göre grup karşılaştırması.

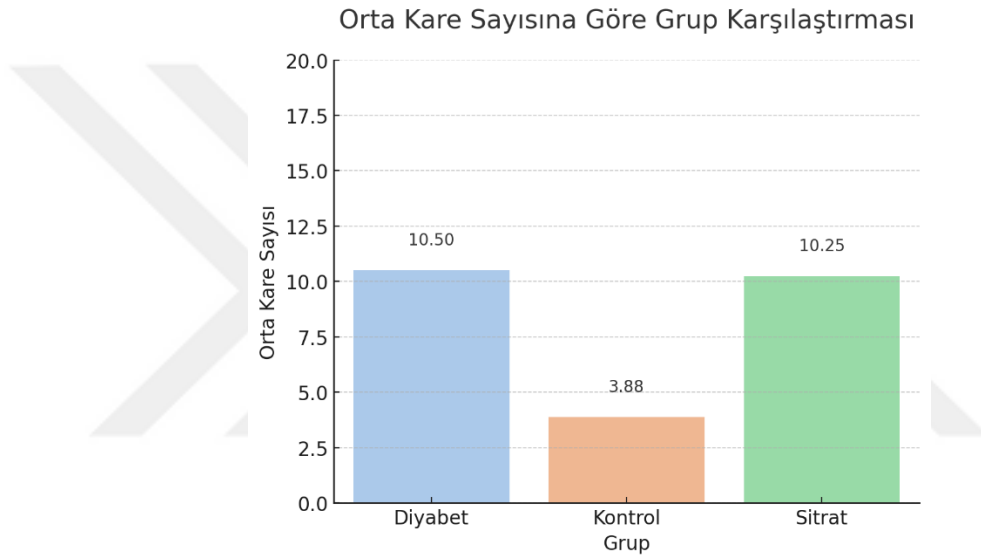
Y-maze testinde grupların spontan alternasyon yüzdeleri karşılaştırıldığında, grup değişkenine bağlı anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre grup etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($F(2, 21) = 0.15$, $p = .8615$). Bu nokta, kontrol, sitrat ve diyabet grupları arasında çalışma belleğini yansıtan spontan alternasyon performansı açısından anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir. Ortalama alternasyon yüzdeleri incelendiğinde, Sitrat grubunun ($\bar{x} = 79.63$) diğer gruplara göre biraz daha yüksek bir ortalamaya sahip olduğu görülmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Elde edilen bulgular, diyabetin başlangıç düzeyinde bilişsel performans üzerinde belirgin bir etki oluşturmadığını veya seçilen test paradigmasının bu etkileri tespit etmekte yetersiz kaldığını düşündürebilir. Aynı şekilde, Sitrat uygulamasının da alternasyon performansına anlamlı düzeyde katkı sağlamadığı görülmektedir. Alternasyon yüzdesindeki yüksek varyasyon değerleri ($ss = 11.28-17.70$) gruplar içinde bireysel farklılıkların da etkili olabileceğini göstermektedir.

4.2.3. Açık Alan Testi'ne İlişkin Fark Analizleri

Tablo 4.5. Orta Kare Sayısına Dair Grup Farklılıklarına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi

Gruplar	n	$\bar{x}$	ss	F	df	p
Diyabet	8	10.50	3.55	7.99	2, 21	0.0026
Kontrol	8	3.88	1.55			
Sitrat	8	10.25	5.23			



Şekil 4.4. Orta kare sayısına göre grup karşılaştırması.

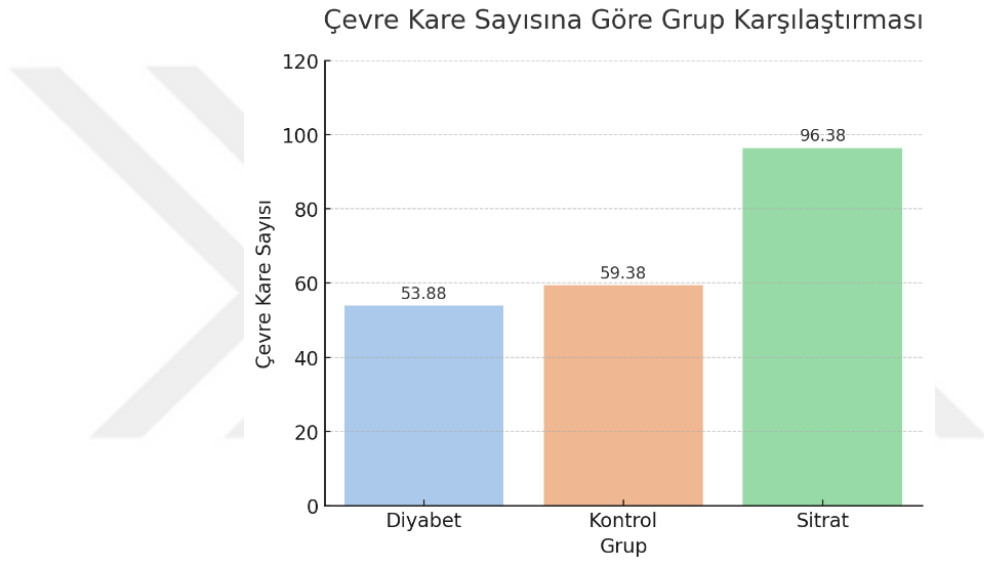
Açık alan testinde kaydedilen orta kare sayısı değerleri gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($F(2, 21) = 7.99$, $p = .0026$). Ortalama değerlere bakıldığında, Diyabet grubunun ($\bar{x} = 10.50$) ve Sitrat grubunun ($\bar{x} = 10.25$) Kontrol grubuna ($\bar{x} = 3.88$) kıyasla belirgin şekilde daha fazla orta alanda hareket ettiği görülmektedir. Sitrat ve Diyabet gruplarının benzer ortalama değerlere sahip olması, her iki grubun da merkezi bölgeye yönelimlerinin arttığını göstermektedir.

Kontrol grubunun düşük düzeyde orta alan aktivitesi sergilemesi, artan çevresellik eğilimi ve olası bir anksiyete yanıtına işaret edebilir. Öte yandan, Sitrat grubunun bu konuda Diyabet grubuna yakın sonuçlar vermesi, sitrat uygulamasının merkezi alan kullanımını artırarak davranışsal bir etki yarattığını düşündürmektedir. Özellikle orta alanda geçirilen süre ya da hareket sayısındaki artış, anksiyete düzeyinde azalma

veya motor aktivitede artış yönünde yorumlanabilir.

Tablo 4.6. Çevre Kare Sayısına Dair Grup Farklılıklarına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi

Gruplar	n	$\bar{x}$	ss	F	df	p
Diyabet	8	53.88	24.01	4.45	2, 21	0.0245
Kontrol	8	59.38	37.64			
Sitrat	8	96.38	29.79			



Şekil 4.5. Çevre kare sayısına göre grup karşılaştırması.

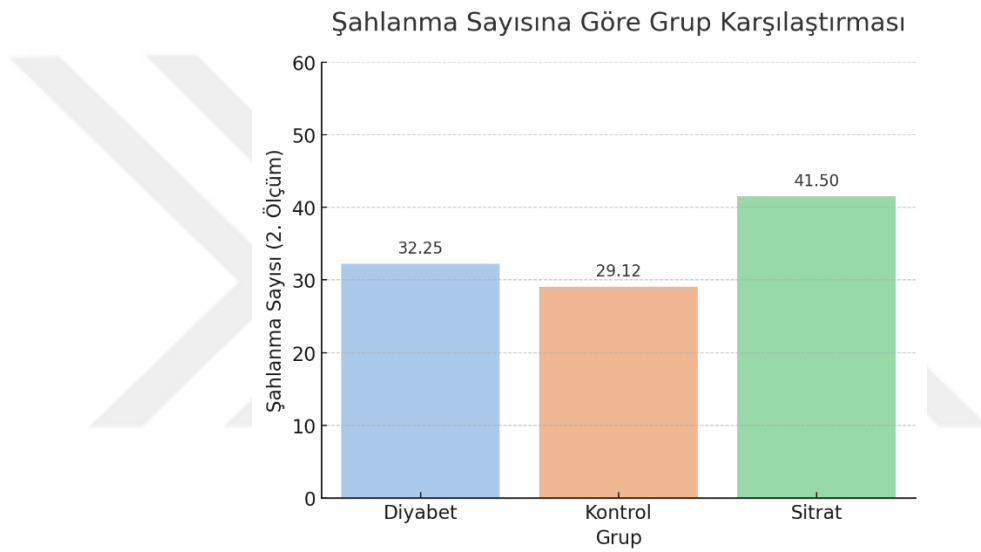
Çevre kare sayısına ilişkin veriler, gruplar arasında anlamlı farklılıkların bulunduğunu göstermektedir ($F(2, 21) = 4.45$, $p = .0245$). Ortalama sayılar incelendiğinde, Sitrat grubunun ($\bar{x} = 96.38$) hem Diyabet ($\bar{x} = 53.88$) hem de Kontrol grubundan ($\bar{x} = 59.38$) daha yüksek çevresel aktivite sergilediği anlaşılmaktadır. Özellikle Sitrat grubunda gözlemlenen bu yüksek değerler, genel lokomotor aktivite düzeyinin arttığına işaret etmektedir.

Çevre alanındaki artan hareketlilik, motor uyarılma düzeyinin yükseldiğini ve çevresel keşif davranışının arttığını düşündürebilir. Diyabet grubunun çevresel aktivitesinin daha sınırlı kalması ise hipoglisemi veya sistemik metabolik bozukluklara bağlı bir yavaşlamaya işaret edebilir. Sitrat grubunun daha aktif bir profil çizmesi, sitrat uygulamasının davranışsal düzeyde genel hareketliliği teşvik

edici bir etkisi olabileceğini göstermektedir.

Tablo 4.7. Şahlanma Sayısına (İkinci Ölçüm) Dair Grup Farklılıklarına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi

Gruplar	n	$\bar{x}$	ss	F	df	p
Diyabet	8	32.25	11.89	1.09	2, 21	0.3539
Kontrol	8	29.12	25.59			
Sitrat	8	41.50	10.68			



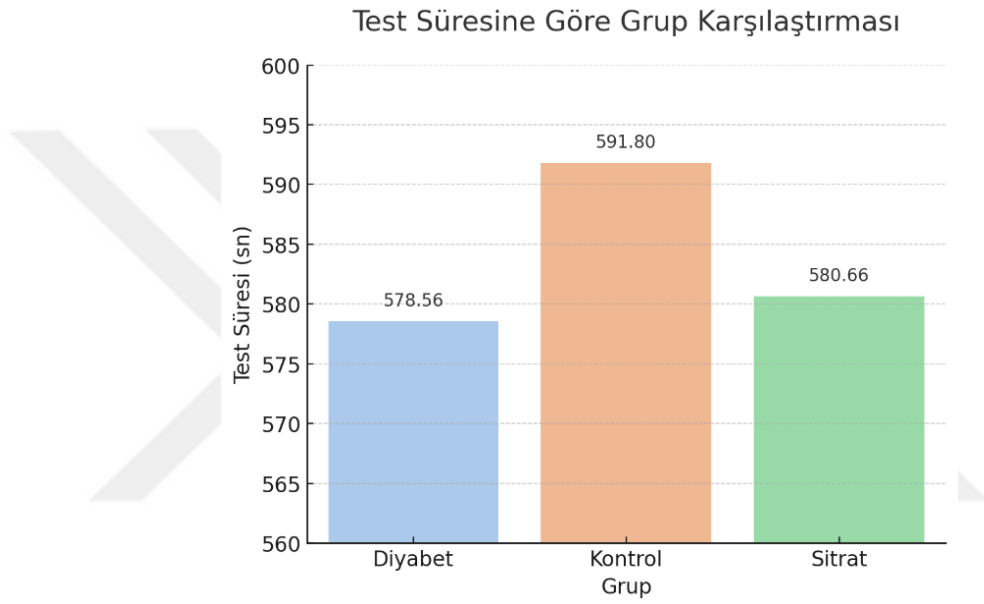
Şekil 4.6. Şahlanma sayısına göre grup karşılaştırması.

Şahlanma davranışına dair elde edilen ikinci ölçüm sonuçları, gruplar arasında anlamlı bir farklılık ortaya koymamaktadır ($F(2, 21) = 1.09$, $p = .3539$). Ortalama değerlere bakıldığında, Sitrat grubunda şahlanma sayısı görece yüksek görünse de ($\bar{x} = 41.50$), bu fark istatistiksel düzeyde anlamlılık göstermemiştir. Diyabet grubunun ortalaması 32.25 iken, Kontrol grubunun ortalaması 29.12 olarak hesaplanmıştır.

Grup içi varyansın özellikle Kontrol grubunda oldukça yüksek olması, bireysel düzeyde değişkenliğin belirgin olduğunu düşündürmektedir. Davranışsal olarak şahlanma hem motor aktiviteyi hem de çevresel keşfi yansıtan bir parametre olduğu için sonuçların kararsız seyretmesi olağandır. Sitrat grubunun yüksek ortalamasına rağmen farkın anlamlılık düzeyine ulaşmaması, etki büyüklüğünün zayıf olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.8. Test Süresine Dair Grup Farklılıklarına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi

Gruplar	n	$\bar{x}$	ss	F	df	p
Diyabet	8	578.56	9.30	2.33	2, 21	0.1222
Kontrol	8	591.80	4.37			
Sitrat	8	580.66	20.42			

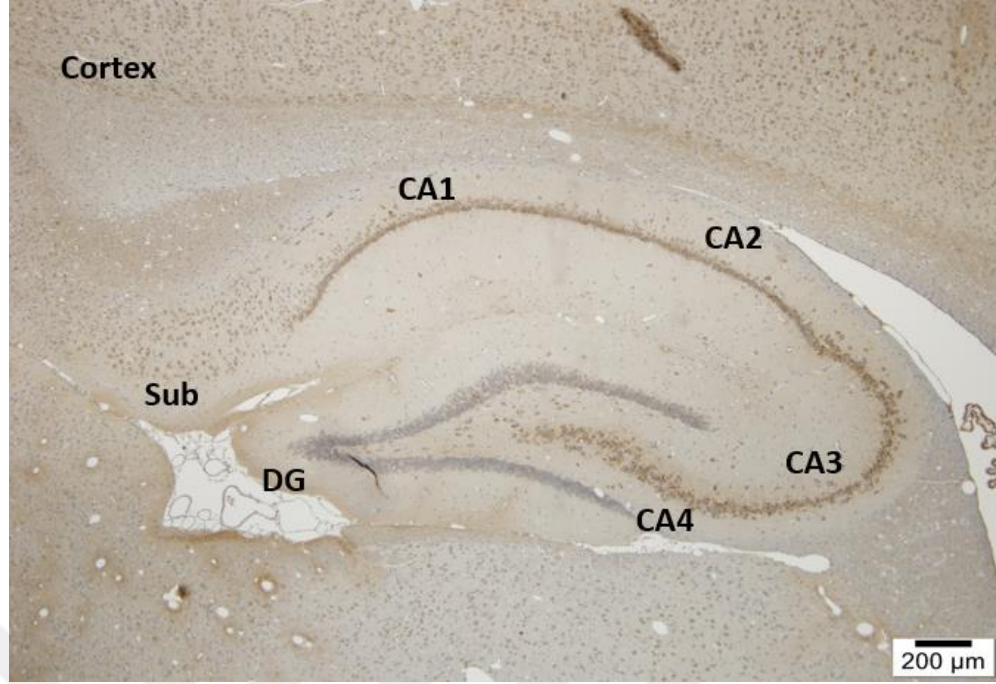


Şekil 4.7. Test süresine göre grup karşılaştırması.

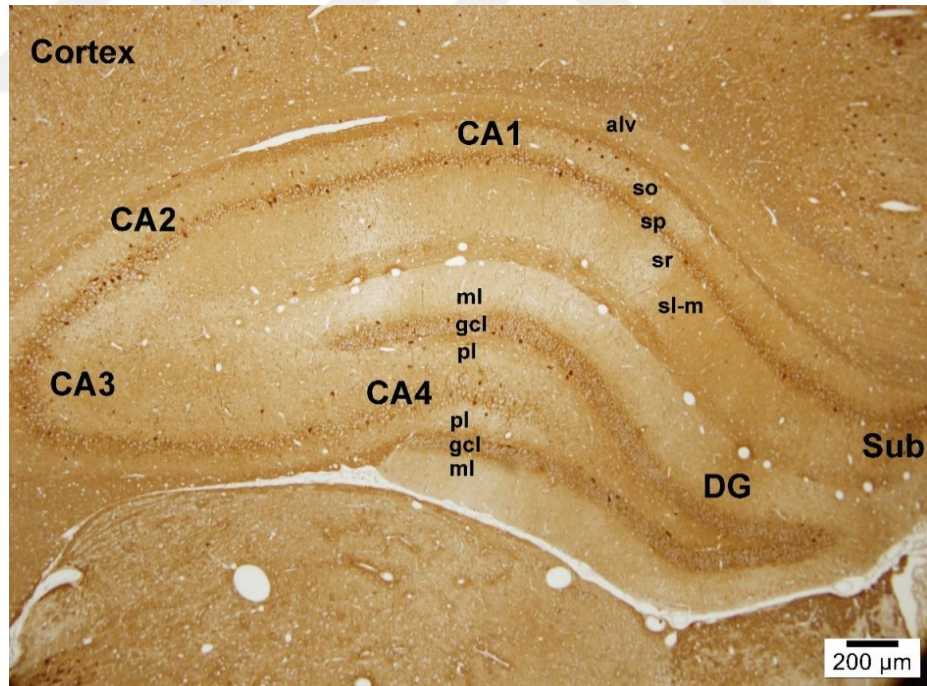
Test boyunca aktif kalınan toplam süreye ilişkin yapılan varyans analizi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($F(2, 21) = 2.33$, $p = .1222$). Ortalama süreler birbirine oldukça yakındır: Kontrol grubu 591.80 saniye ile en yüksek değere sahipken, Diyabet grubu 578.56 saniye ve Sitrat grubu 580.66 saniye ile bu değerlerin biraz altında kalmıştır. Süre farklarının düşük düzeyde kalması, test ortamında geçen toplam aktif zamanın gruplar arasında sabit seyrettiğini göstermektedir. Diyabet grubunun ortalamasının görece düşük olması, maruz kalınan fizyolojik yük nedeniyle aktivite süresinde kısalma eğilimi yaratmış olabilir. Ancak anlamlılık düzeyine ulaşılmaması, bu etkinin tutarlı ve belirgin olmadığını göstermektedir.

4.3. Histolojik bulgular

Bu çalışmada, streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan sıçanların hipokampus bölgesine ait doku kesitlerinde, Cx-26, Cx-29, Cx-32, Cx-36, Cx-43, Cx-45 ve Cx-46 konneksin proteinlerinin ekspresyon düzeylerini belirlemek amacıyla immünohistokimyasal yöntemle dağılımları incelenmiştir. Deney gruplarından elde edilen beyin dokuları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş; konneksin proteinlerinin yoğunluğu, lokalizasyonu ve histolojik dağılım örüntüleri analiz edilmiştir. İlgili proteinlerin beyin dokusundaki ifadeleri, mikroskop altında elde edilen görüntüler aracılığıyla nitel ve nicel olarak değerlendirilmiştir. Bu analizler, konneksinlerin diyabetli sıçanların beyin hipokampuslerine verdiği tepkileri ve diyabetin sinir sistemi üzerindeki etkilerini aydınlatmak amacıyla yapılmıştır. Görüntüler, ImageJ programı kullanılarak yarı kantitatif olarak değerlendirilmiş ve pozitif boyanma alanları üzerinden karşılaştırmalı analizler gerçekleştirilmiştir. Doku kesitlerinde yapılan görüntüleme neticesinde Cx-29, Cx-32, Cx-36, Cx-43 konneksin proteinlerinin beyin hipokampus bölgesinde belirgin pozitif reaksiyonlar gösterdiği gözlemlenmiş olup diğer inceleme yapılan Cx-26, Cx-45 ve Cx-46 konneksin proteinlerinde yapılan incelemelerde hem gruplar arasında hem de hipokampus bölgesinde belirgin bir reaksiyon gözlemlenememiştir. Bu bağlamda, açlık glukoz düzeyleriyle doğrulanan diyabet modelinde, hipokampal bölgedeki histolojik değişiklikler ve konneksin düzeylerindeki farklılıklar, hastalığın nörodejeneratif etkilerini yansıtacak şekilde ortaya konulmuştur.



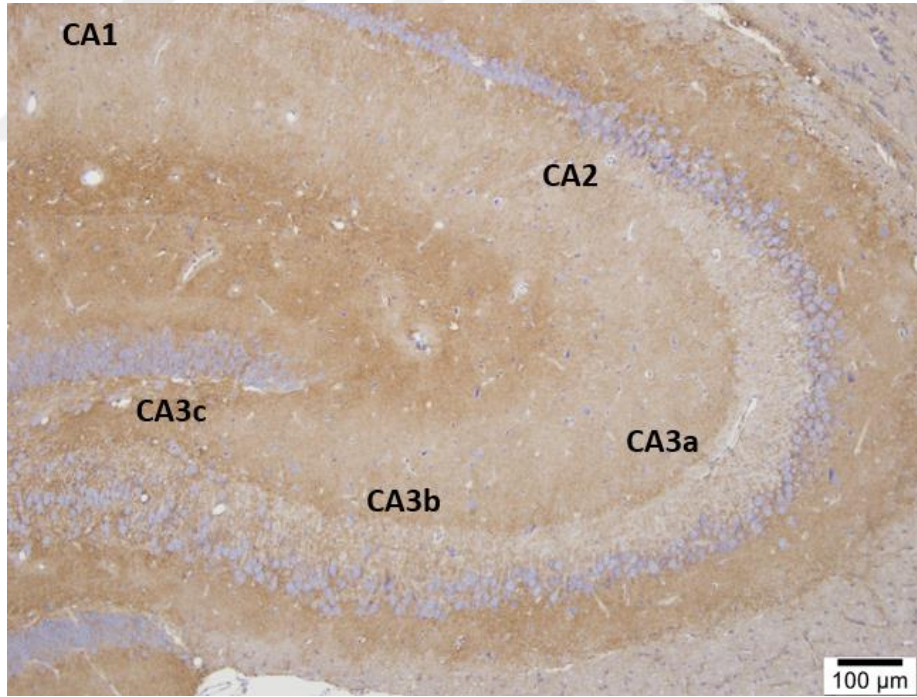
Şekil 4.8. Hipokampusün histolojik genel görünümü. Hipokampusün bölümleri: Sub; Subiculum, DG; Dentat girus, CA; Kornu Ammonis (1-2-3-4), İmmunohistokimya boyama, Bar; 200 µm.



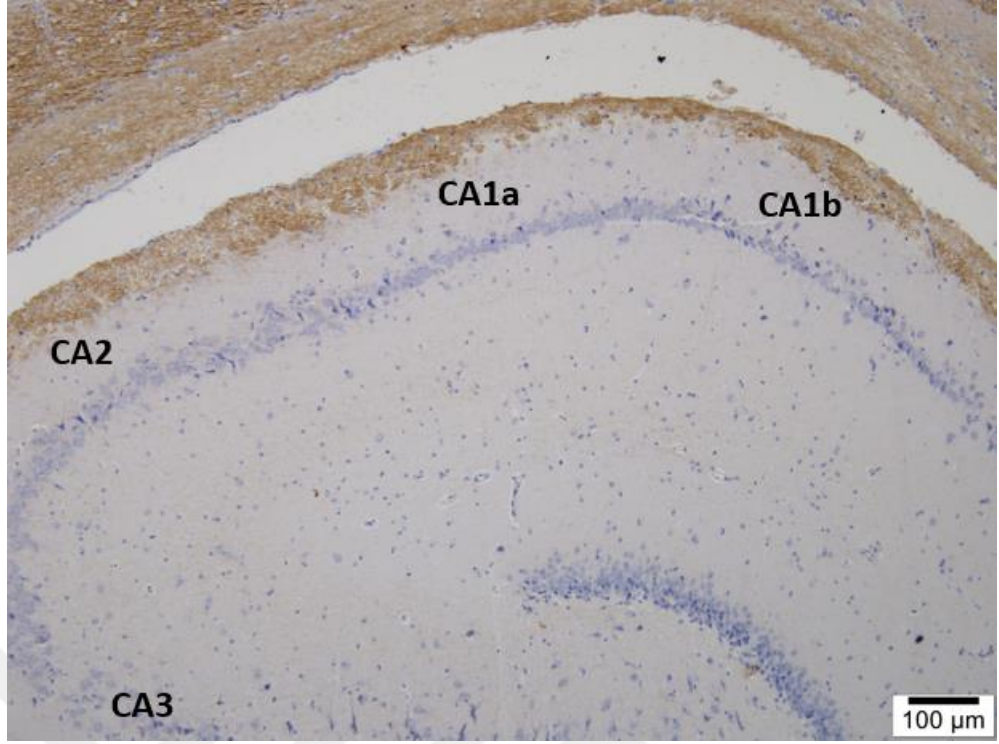
Şekil 4.9. Hipokampusün histolojik genel katmanlarıyla birlikte görünümü. Hipokampusün bölümleri: Sub; Subiculum, DG; Dentat girus, CA; Kornu Ammonis (1-2-3-4), CA' in katmanları: alv; alveus, so; stratum oriens, sp; stratum pyramidale, sr; stratum radiatum, sl-m; stratum locunasum- stratum molekulare, İmmunohistokimya boyama, Bar; 200 µm.



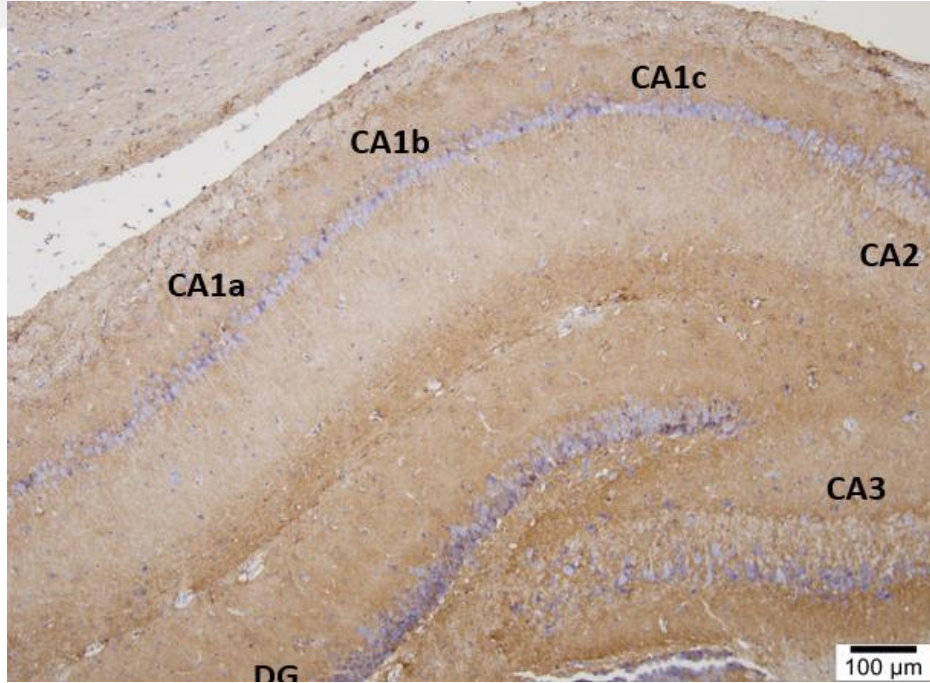
Şekil 4.10. Dentat girusun histolojik genel görünümü. Dentat girus, CA3c; Kornu ammonis 3 bölgesi c bölümü, M; Moleküler katman, G; Granüler hücre katmanı, P; Polimorfik katman, İmmünohistokimya boyama, Bar; 200 μm.



Şekil 4.11. Kornu ammonis 3 bölgesi hipokampus histolojik yakın görünümü. Dentat girus, CA3c; Kornu ammonis 3 bölgesi c bölümü, CA2; Kornu ammonis 2, CA1; Kornu ammonis 1, İmmünohistokimya boyama, Bar; 200 μm.

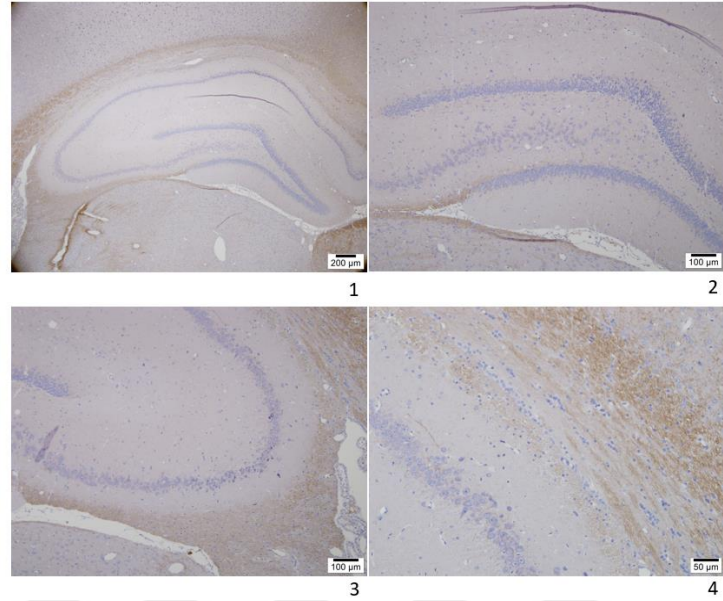


Şekil 4.12. Kornu ammonis 2 bölgesi hipokampus histolojik yakın görünümü. CA2; Kornu ammonis 2, CA1; Kornu ammonis 1 bölgesi a ve b bölümü, CA3; Kornu ammonis 3, İmmünohistokimya boyama, Bar; 200 µm.

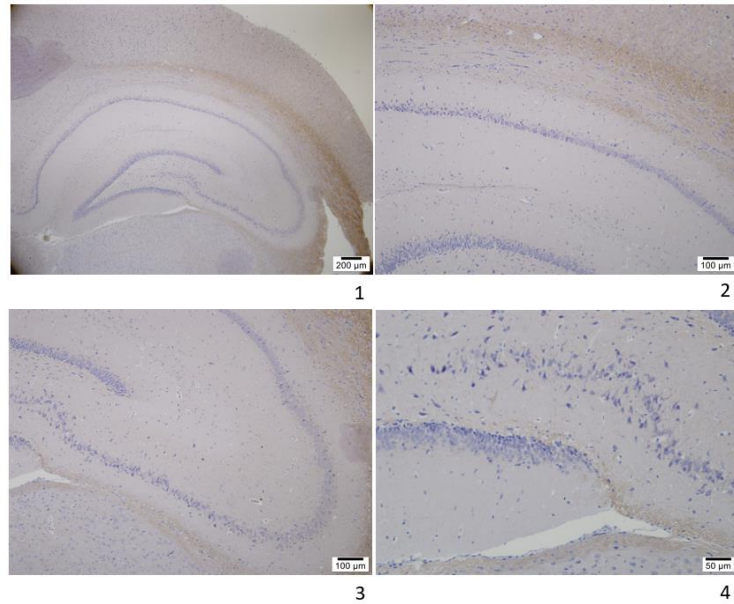


Şekil 4.13. Kornu ammonis 1 bölgesi hipokampus histolojik yakın görünümü. CA1; Kornu ammonis 1 bölgesi a, b ve c bölümü, CA2; Kornu ammonis 2, CA3; Kornu ammonis 3, DG: Dentat Girus, İmmünohistokimya boyama, Bar; 200 µm.

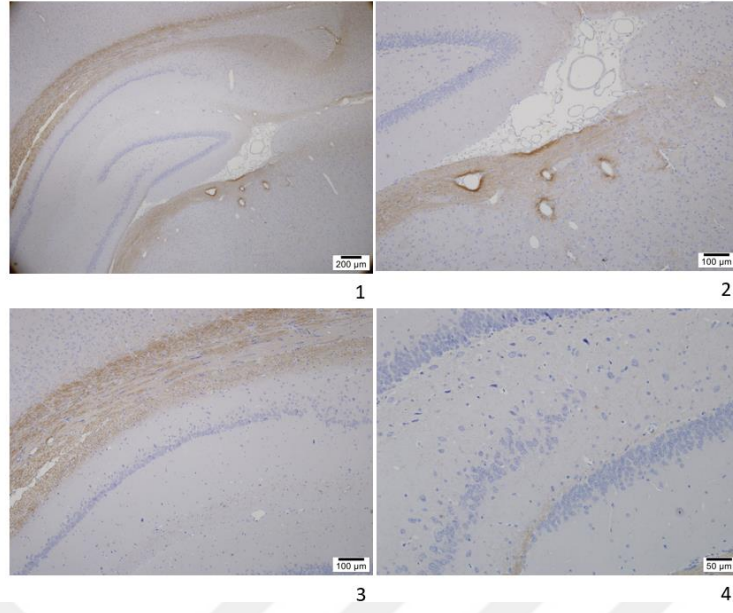
4.3.1 Konneksin-29 Görüntüleri (CX-29)



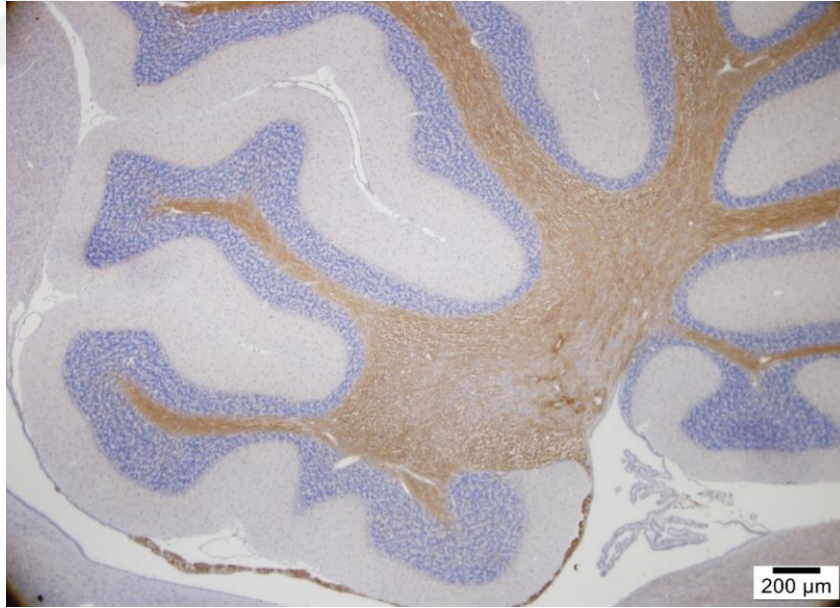
Şekil 4.14. Kontrol grubuna ait Konneksin 29 (CX-29) boyaması hipokampus histolojik görünümü. 1; Histolojik genel görünümü ak madde ve alveus katmanında pozitif reaksiyon, Bar; 200 µm., 2; Dentat Girus, Bar; 100 µm., 3; Kornu ammonis 3 bölümü Bar; 100 µm., 4; Kornu ammonis 2 bölümü kan damarları endotelinde ve oligodentrositlerde pozitif reaksiyon, Bar; 50 µm.



Şekil 4.15. Sitrat grubuna ait Konneksin 29 (CX-29) boyaması hipokampus histolojik görünümü. 1; Histolojik genel görünüm, Bar; 200 µm., 2; Kornu ammonis 2 bölümü bölümü kan damarları endotelinde ve oligodentrositlerde pozitif reaksiyon, Bar; 100 µm., 3; Kornu ammonis 3 bölümü, Bar; 100 µm., 4; Dentat Girus, Bar; 50 µm.

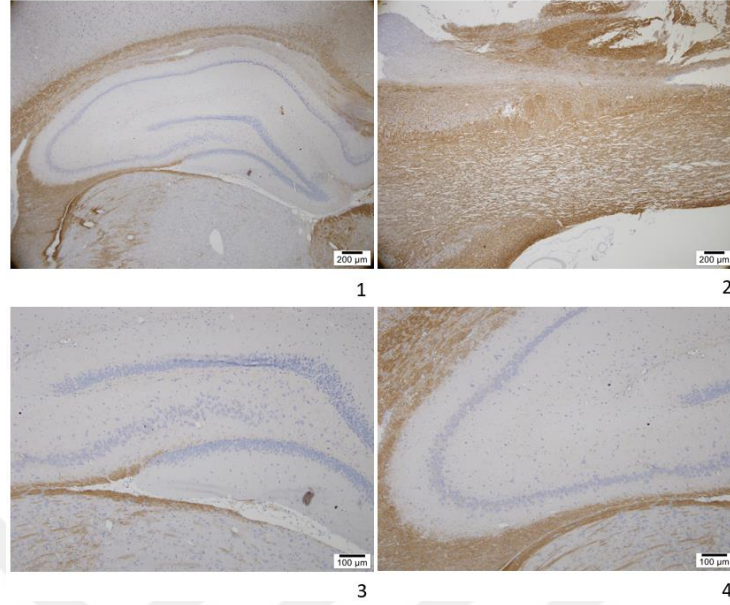


Şekil 4.16. Diyabet grubuna ait Konneksin 29 (CX-29) boyaması hipokampus histolojik görünümü. 1; Histolojik genel görünüm, Bar; 200 µm., 2; Kornu ammonis 3 bölümü kan damarları etrafında pozitif reaksiyon, Bar; 100 µm., 3; Kornu ammonis 1 bölümü alveus katmanında pozitif reaksiyon, Bar; 100 µm., 4; Kornu ammonis 1 bölümü sinir tellerinde pozitif reaksiyon, Bar; 50 µm.

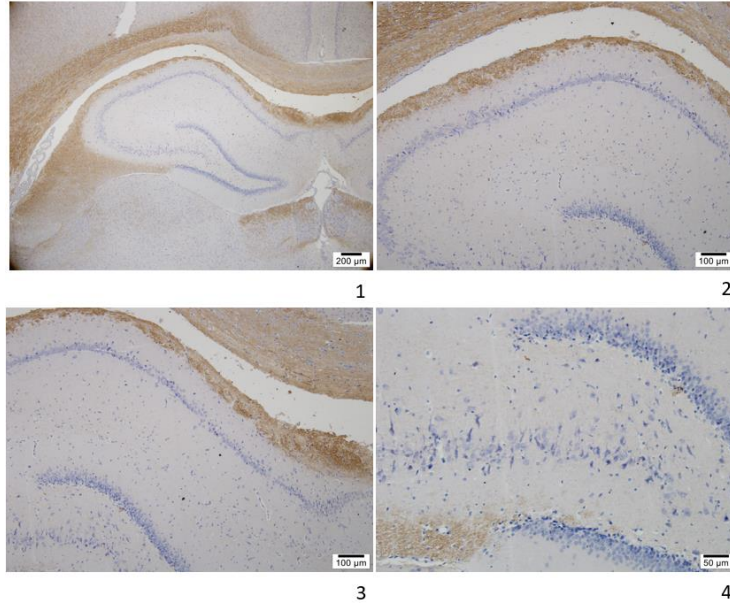


Şekil 4.17. Diyabet grubuna ait Konneksin 29 (CX-29) boyaması beyincik histolojik görünümü, Bar; 200 µm.

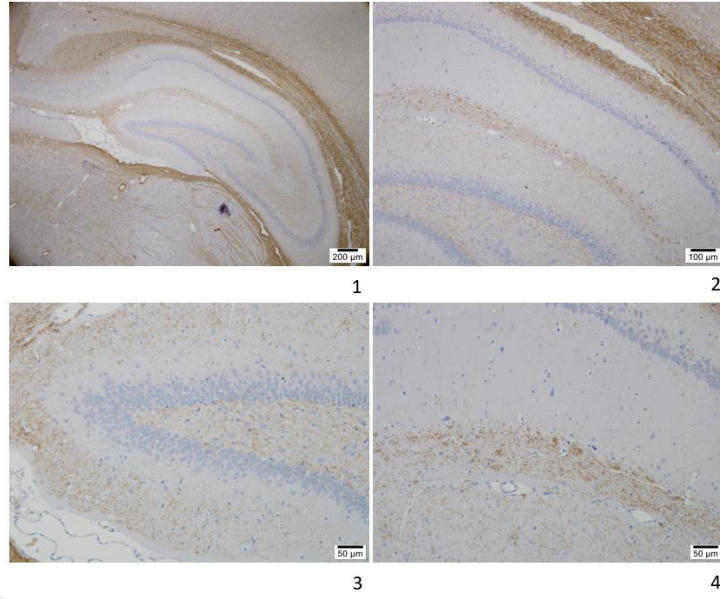
4.3.2. Konneksin-32 Görüntüleri (CX-32)



Şekil 4.18. Kontrol grubuna ait Konneksin 32 (CX-32) boyaması hipokampus histolojik görünümü. 1; Histolojik genel görünüm, Bar; 200 µm., 2; Kornu ammonis 3 bölümü kan damarları çevresinde ve oligodentrositlerde pozitif reaksiyon, Bar; 100 µm., 3; Dentat Girus, Bar; 100 µm., 4; Kornu ammonis 3 bölümü, Bar; 100 µm.

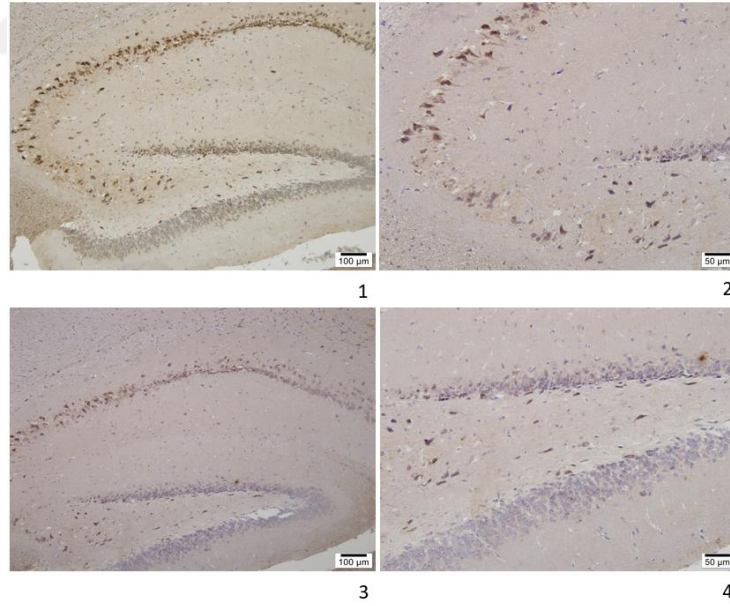


Şekil 4.19. Sitrat grubuna ait Konneksin 32 (CX-32) boyaması hipokampus histolojik görünümü. 1; Histolojik genel görünüm, Bar; 200 µm., 2; Kornu ammonis 1 ve 2 bölümü sinir liflerinde zayıf reaksiyon, Bar; 100 µm., 3; Kornu ammonis 1 bölümü, Bar; 100 µm., 4; Dentat girus, Bar; 50 µm.

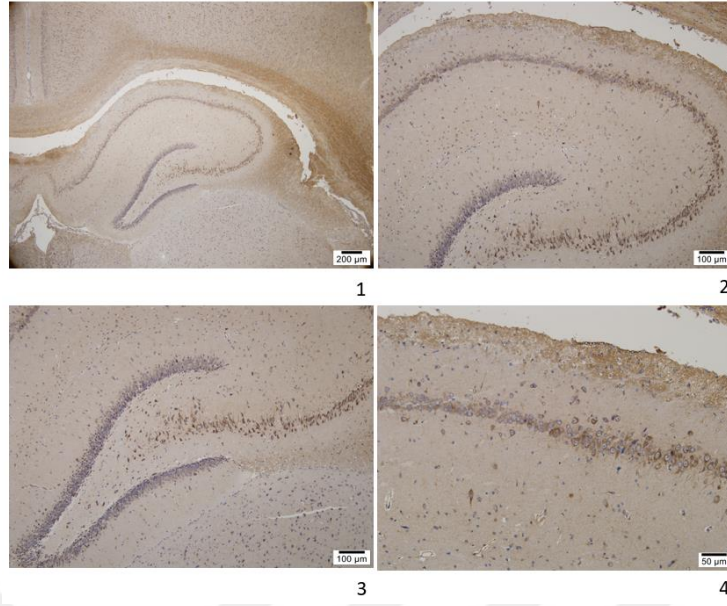


Şekil 4.20. Diyabet grubuna ait Konneksin 32 (CX-32) boyaması hipokampus histolojik görünümü. 1; Histolojik genel görünüm, Bar; 200 µm., 2; Kornu ammonis 1 bölümü ve katmanlar, Bar; 100 µm., 3; Dentat girus, Bar; 50 µm., 4; Dentat girus, Bar; 50 µm.

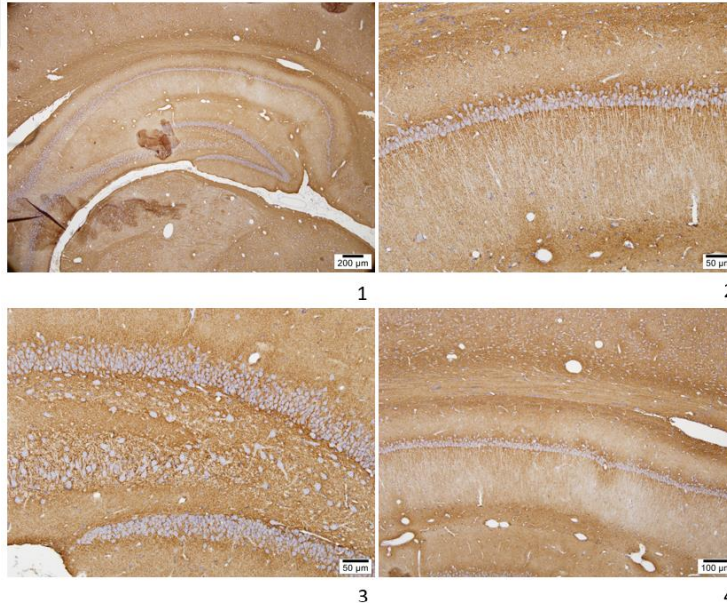
4.3.3. Konneksin-36 Görüntüleri (CX-36)



Şekil 4.21. Kontrol grubuna ait Konneksin 36 (CX-36) boyaması hipokampus histolojik görünümü. 1; Histolojik genel görünüm, Bar; 100 µm., 2; Kornu ammonis 2 bölümü, Bar; 50 µm., 3; Kornu ammonis 1 bölümü, Bar; 100 µm., 4; Dentat girus, Bar; 50 µm.

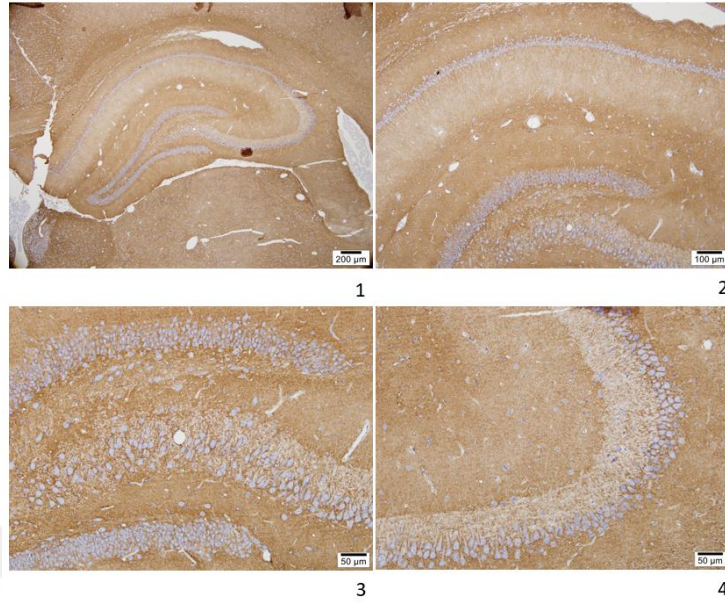


Şekil 4.22. Sitrat grubuna ait Konneksin 36 (CX-36) boyaması hipokampus histolojik görünümü. 1; Histolojik genel görünüm, Bar; 200 µm., 2; Histolojik yakın görünüm, Bar; 100 µm., 3; Dentat girus genel görünüm, Bar; 100 µm., 4; Kornu ammonis 2 bölümü, Bar; 50 µm.

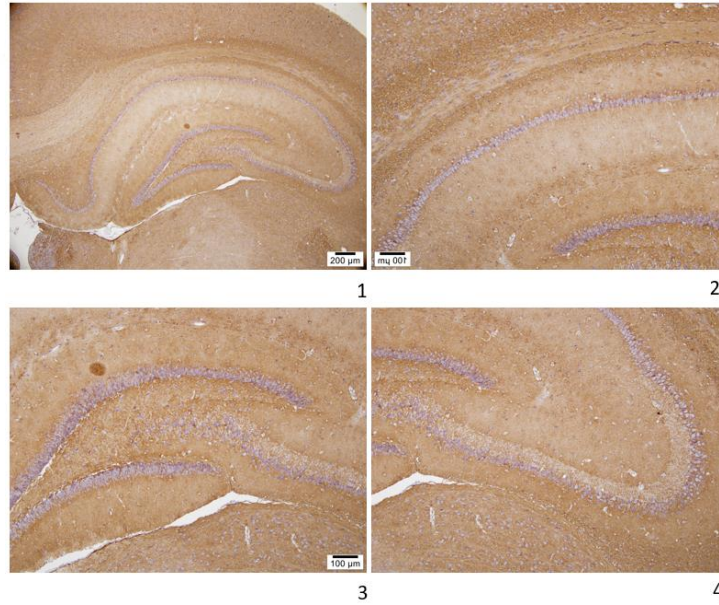


Şekil 4.23. Diyabet grubuna ait Konneksin 36 (CX-36) boyaması hipokampus histolojik görünümü. 1; Histolojik genel görünüm, Bar; 200 µm., 2; Kornu ammonis 1 bölüm, Bar; 50 µm., 3; Dentat girus yakın görünüm, Bar; 50 µm., 4; Kornu ammonis 2 bölümü ve hipokampus katmanları, Bar; 50 µm.

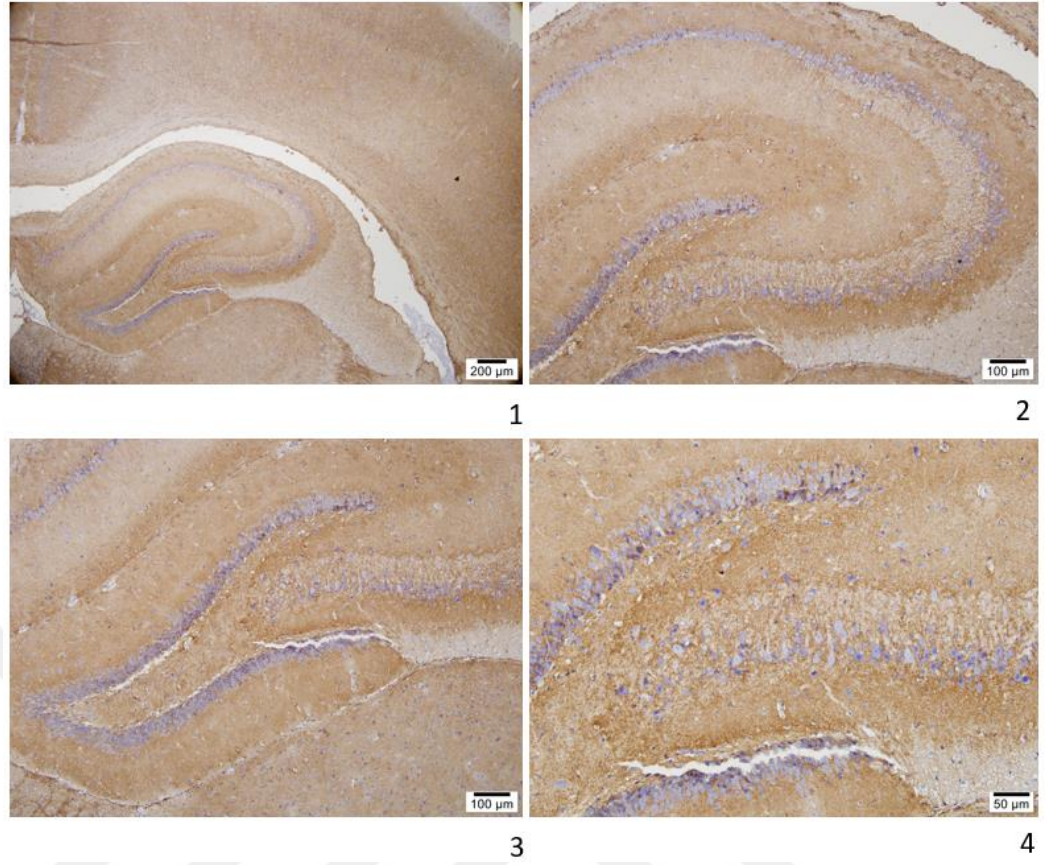
4.3.4. Konneksin-43 Görüntüleri (CX-43)



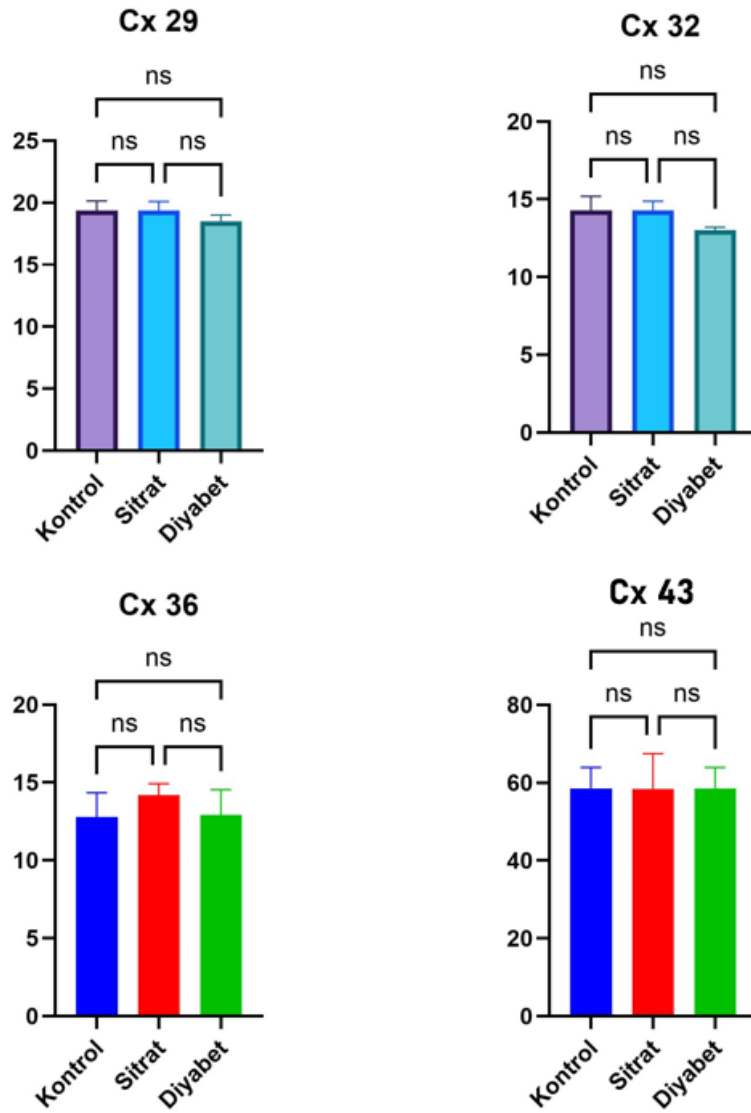
Şekil 4.24. Kontrol grubuna ait Konneksin 43 (CX-43) boyaması hipokampus histolojik görünümü. 1; Histolojik genel görünüm, Bar; 200 µm., 2; Kornu ammonis 1 bölümü hipokampus katmanları, Bar; 100 µm., 3; Dentat girus yakın görünüm, Bar; 50 µm., 4; Kornu ammonis 3 bölümü, Bar; 50 µm.



Şekil 4.25. Sitrat grubuna ait Konneksin 43 (CX-43) boyaması hipokampus histolojik görünümü. 1; Histolojik genel görünüm, Bar; 200 µm., 2; Kornu ammonis 2 bölümü hipokampus katmanları, Bar; 100 µm., 3; Dentat girus genel görünüm, Bar; 100 µm., 4; Kornu ammonis 3 bölümü, Bar; 100 µm.



Şekil 4.26. Diyabet grubuna ait Konneksin 43 (CX-43) boyaması hipokampus histolojik görünümü. 1; Histolojik genel görünüm, Bar; 200 µm., 2; Kornu ammonis 1-2-3 bölümü ve hipokampus katmanları, Bar; 100 µm., 3; Dentat girus genel görünüm, Bar; 100 µm., 4; Dentat girus yakın görünüm, Bar; 50 µm.



Şekil 4.27. Kontrol ve diyabetli sıçanların Hipokampuslerinde Cx-29, Cx-32, Cx-36 ve Cx-43' ün immunohistokimyasal ekspresyonları. Image J görüntüleri ile elde edilen boyanma alan yoğunlukları ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, STZ ile Tip1 diyabet modeli oluşturulmuş sıçanların hipokampus bölgesinde çeşitli konneksin proteinlerinin (Cx26, Cx29, Cx32, Cx36, Cx43, Cx45 ve Cx46) immünohistokimyasal düzeydeki ekspresyonları değerlendirilerek, açık alan ve Y-maze davranış testleri uygulanmış, gruplar arası karşılaştırmalara yer verilmiştir.

Diyabet, özellikle Tip 1 formu, pankreatik β -hücrelerin bağışıklık sistemi tarafından hedef alınarak yok edilmesiyle karakterize edilen kronik bir metabolik hastalıktır. Uzun süreli hiperglisemi, merkezi sinir sistemi (MSS) dahil olmak üzere birçok organ sisteminde yapısal ve işlevsel hasarlara neden olur (American Diabetes Association, 2022). Bu kapsamda, deneysel diyabet çalışmalarında yaygın olarak kullanılan streptozotosin (STZ), β -hücelere özgü toksik etkisi sayesinde pankreasın insülin üretimini azaltır ve böylece diyabetik nöropati ile bilişsel bozuklukların araştırılmasına imkan tanır (Szkudelski, 2001). 2021 yılı verilerine göre dünyada 529 milyon diyabet hastası bulunmakta olup, bu sayının 2050 yılına kadar iki kattan fazla artarak 1,3 milyarı aşacağı öngörülmektedir. Hiperglisemi, beyinde oksidatif stres, nöral inflamasyon, mitokondriyal işlev bozukluğu ve hücre ölümü (apoptoz) gibi süreçleri tetikler. Bu durum, özellikle hipokampus, korteks ve retina gibi metabolik açıdan aktif bölgelerde sinaptik plastisiteyi olumsuz etkiler.

Latince'de "denizati" anlamına gelen hipokampus, hafızanın şifrelenmesi, saklanması ve yeniden hatırlanmasında kilit rol oynayan en önemli beyin bölgesidir. Bugüne kadar farklı yöntemler ve yaklaşımlar kullanılarak yapılan çeşitli araştırmalar hipokampusu davranışsal, biyokimyasal, elektrofizyolojik ve morfolojik düzeylerde incelemiş olsa da, hipokampusun işlevleriyle ilgili tüm sorular henüz net bir şekilde yanıtlanamamıştır. Öğrenme, hafıza ve mekânsal yönlendirme gibi bilişsel süreçlerde

anahtar rol oynayan hipokampus, limbik sistemin önemli bir unsuru olup, diyabete bağlı nöron kaybı ve plastisite bozulmalarına karşı oldukça savunmasızdır. (Small ve ark., 2011).

Hipokampusun işlevine yönelik teoriler, mekânsal algı ve hafıza süreçleriyle ilişkilidir. 1971’de farelerde belirli çevresel bölgelerden geçerken hipokampal nöronların aksiyon potansiyeli oluşturduğu saptanmış ve bu bulgu hipokampusun çevresel haritalamada rol oynadığı görüşünü desteklemiştir. İnsanlarda yapılan görsel yön bulma çalışmaları da bu ilişkiyi güçlendirmiştir. Hafıza hipotezi ise, 1957’de hipokampusun çıkarılmasıyla yeni bildirimsel hafıza oluşumunun (özellikle yer ve olaylara ilişkin) bozulduğunun gösterilmesiyle ortaya atılmıştır.

Hipokampusun hafıza işlevindeki önemi bilim insanları tarafından genel kabul görmekle birlikte, bu işlevi hangi mekanizmalarla desteklediği konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, hipokampusun nesne ve mekânları belirli deneyimlerle ilişkilendirerek depoladığını savunurken; diğerleri, hipokampusun bilinçli hatırlama ve zihinsel zaman yolculuğu sırasında etkin olduğunu ileri sürmektedir. Ayrıca, hipokampusun benzer anıların karışmasını önleyerek hızlı öğrenmeyi kolaylaştırdığına dair bulgular da mevcuttur (örneğin arabanın dün değil, bugün park edilen yerinin hatırlanması). Bir diğer görüş ise, hipokampusun deneyimle bağlantılı öğeleri bir arada tutarken, deneyimin kendisinin beynin farklı bölgelerinde saklandığını ve hipokampusun bu dağınık bilgileri organize eden bir kod içerdiğini öne sürmektedir.

Uzun süreli anıların zamanla hipokampustan bağımsızlaştığı ve korteksin hatırlama süreçlerini tek başına destekleyebileceği yönündeki tartışmalar devam etmektedir. Bu yaklaşım, sistem konsolidasyonunun standart modeli olarak tanımlanır. Buna karşıt olarak, çoklu iz teorisi, hipokampusun uzun süreli epizodik anıların hatırlanmasında gerekli olduğunu, ancak semantik anılar için gerekli olmadığını savunur. Hipokampusun yapısal ve işlevsel özellikleri uzun ekseni boyunca farklılık gösterir: ön hipokampus daha çok amigdala ve orbitofrontal korteksle bağlantılı olup duygusal ve stres düzenleyici işlevlerle, arka hipokampus ise retrosplenial ve posterior parietal korteks bağlantıları aracılığıyla bilişsel ve mekânsal süreçlerle ilişkilidir.

Hipokampal disfonksiyonla ilgili ilk önemli çalışmalar, 1953 yılında epilepsi nöbetlerinin tedavisi amacıyla hipokampus ve çevresindeki medial temporal lobların cerrahi olarak çıkarıldığı H.M. adlı hastada yapılmıştır. Ameliyat sonrası bilişsel fonksiyonlar büyük ölçüde korunmuş olsa da hasta yeni olayları ve bilgileri hatırlayamamış (anterograd amnezi) ve bu durum hipokampal disfonksiyonla ilişkili hastalıklar için tipik bir bulgu olmuştur. Örneğin, Alzheimer hastalığında hipokampusta ciddi hücre kaybı görülür, bu da hastalığın erken dönemlerindeki hafıza bozukluklarıyla bağlantılıdır. Stres ve depresyon, dentat girusta yeni nöron üretme yeteneğinin kaybı, dendritik uzantıların kaybı ve hipokampus boyunca dendritik dallanmanın azalması ile ilişkilidir. Hipokampal disfonksiyon, şizofreni ve benzeri bozukluklarda da gözlemlenebilir. Beyni oksijensiz kalan kişilerde sıklıkla hipokampus hasarı ve anterograd amnezi gelişir. Ayrıca, hipokampus, epileptik nöbetlerin yoğunlaştığı bir bölge olup, hipokampal skleroz (hücre kaybı) gelişmesine yol açabilir.

Çalışmamızda gözlemlenen değişiklikler, diyabetin nöronal hücreler arası iletişimi sağlayan gap junction proteinleri olan konneksinler üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. Konneksinler, hücreler arasında doğrudan iletişim sağlayarak iyonlar, metabolitler ve sinyal moleküllerinin geçişine olanak tanıyan transmembran proteinlerdir ve hemikanal yapıları oluştururlar (Nielsen ve ark., 2012). Diyabetik beyin, nöronlar arasındaki iletişimi sürdüren konneksin proteinlerinin ekspresyonunda bozulmalara yol açabilir. Literatürde, özellikle Cx43 ve Cx36 ekspresyon düzeylerinde gözlemlenen belirgin değişiklikler, diyabetin yol açtığı hipokampal nöronal ağlardaki nöroinflamasyon ve metabolik stresin, konneksinlerin regülasyonunu etkilediğini göstermektedir.

Cx43'ün gliyal hücrelerde yaygın şekilde ekspresyon gösterdiği göz önüne alındığında, bu proteinin yüksek ekspresyonu, diyabetin yol açtığı astrosit aktivasyonu ve glial skar oluşumu ile ilişkili olabilir (Meigh ve ark., 2021). Bu durum, glia kaynaklı nöroinflamatuvar yanıtların hipokampus fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğine işaret etmektedir.

Cx36, özellikle inhibitör interneuronlar arasında gap junction bağlantılarında kritik bir rol üstlenmektedir. Diyabet grubunda Cx36 ekspresyonundaki azalma, öğrenme

ve bellekle ilişkili nöronal osilasyonların senkronizasyonunda bozulmalara yol açabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, bu tür bozulmaların epileptiform aktiviteye yatkınlığı artırabileceği ifade edilmektedir (Nagy ve ark, 2019; Bissiere ve ark., 2023).

Hayvan modellerinde hiperglisemiye maruz kalan beyinlerde, özellikle hipokampus bölgesinde konneksin ekspresyonlarında değişiklikler, nöronal bağlantılarda zayıflamalar ve nöroinflamasyon seviyelerinde artış tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2012). Bu durum, hem diyabetik beyin patolojisini hem de Alzheimer ve demans gibi hastalıklarda görülen bilişsel bozuklukların ortak nörobiyolojik temellerini pekiştirmektedir.

Diyabette konneksinlerdeki değişiklikler incelendiğinde; Cx43 ve Cx30'un astrositlerde bozulmasının K^+ ve Ca^{2+} homeostazını aksatarak epileptiform aktiviteye zemin hazırlayabileceği ve iyonik dengenin bozulmasına yol açabileceği öne sürülmektedir. Özellikle Cx36 seviyelerindeki düşüşün, GABAerjik nöronlar arasındaki senkronizasyonu sekteye uğratarak öğrenme ve hafıza süreçlerindeki sinaptik ağın işleyişini bozabileceği düşünülmektedir. Konneksinlerin hem gap junction dışı hemikanal aktiviteleri hem de ATP salınımı aracılığıyla inflamatuvar yanıtları modüle ettiği gösterilmiştir. Diyabete bağlı bu konneksin dengesizliklerinin, nöron-glia etkileşimini zayıflatarak apoptoza katkı sağlayabileceği belirtilmektedir.

Yapılan çalışmalarda, STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda konneksin ekspresyonlarında belirgin değişiklikler gözlemlenmiştir. Örneğin, Meigh ve arkadaşları (2021), STZ modeliyle diyabet oluşturulan sıçanların hipokampusünde Cx43 düzeyinin önemli ölçüde yükseldiği ve bunun gliyal hücrelerde aktivasyon artışına işaret ettiği saptanmıştır. Bu durum, glia kaynaklı nöroinflamasyonun şiddetlendiğinin ve astrositler arası iletişimde bozulma yaşandığının göstergesi olabilir.

Cx36'nın diyabetik modellerde azalması sıkça bildirilen bir gözlemdir. Cx36, inhibitör GABAerjik nöronlar arasında elektriksel köprüler oluşturup nöronal ağların senkronizasyonunu sağlar. Nagy ve ark. (2019) ve Bissiere ve ark. (2023) tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda, Cx36 ekspresyonunun diyabet modellerinde azalmasının hipokampal ritmik aktivitenin bozulmasına yol açtığı ve bunun

öğrenme-bellek işlevlerinde aksamalara neden olduğu gösterilmiştir.

Orthmann-Murphy ve arkadaşlarının (2020) çalışmalarına göre, daha az incelenen Cx29, Cx32 ve Cx45 gibi konneksinlerin de diyabette farklı biçimlerde etkilendiği ortaya çıkmaktadır. Özellikle Cx29'un oligodendrositlerde, Cx32'nin hem glial hem de nöronal yapılarda işlev gördüğü bilinmektedir. Bu çalışmada, diyabetik modellerde bu konneksinlerdeki işlev bozukluğunun miyelin bütünlüğünde bozulmalara ve aksonal iletim gecikmelerine yol açtığı bildirilmiştir.

Stratton ve arkadaşları (2001), erkek Wistar Albino sıçanlarda diyabet oluşturmak için 65 mg/kg STZ uygulamışlardır. Çalışma sonunda kontrol (sitrat) grubunda canlı ağırlık % 8,1 artarken, STZ grubunda % 11,40'lık bir artış saptanmıştır. Essa ve arkadaşları (2011) ise erkek Wistar Albino sıçanları altı haftalık yüksek yağlı diyetle besledikten sonra 50 mg/kg STZ vererek diyabet indüklemiş; deney sonunda kan glukoz düzeylerinin düşük, orta ve yüksek doz gruplarında sırasıyla % 25,7, % 36,0 ve % 38,6 oranında azaldığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise deney sonunda diyabet grubunun glukoz konsantrasyonu kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve böylece deneysel diyabet modelinin başarıyla oluşturulduğu gösterilmiştir.

Son dönemde hipokampal aktivitenin daha hassas ve invazif olmayan yöntemlerle ölçülmesine yönelik yeni teknikler geliştirilmiştir. Özellikle University College London'dan Tim M. Tierney ve arkadaşlarının NeuroImage dergisinde yayımladıkları çalışmada, ağız içine yerleştirilen özel bir manyetik sensör aracılığıyla hipokampal aktivitenin doğrudan ve yüksek duyarlılıkla kaydedilebildiği gösterilmiştir. (Tierney ve ark., 2021). Bu yaklaşım, geleneksel MEG sistemlerinin ulaşamadığı derin beyin bölgelerinden kaynaklanan manyetik sinyallerin kaydedilmesini mümkün kılmıştır. Çalışmada, ağız içine yerleştirilen sensörlerin, kafa üstü konumlandırılan klasik tertiplere kıyasla hipokampus gibi derin yapılardan gelen manyetik dalgaları daha güçlü şekilde algıladığı gösterilmiştir. Bu yenilik, STZ ile diyabet indüklenen sıçan modellerinde konneksin ekspresyonu ile hipokampal aktivite arasında kurulan bağlantıların, insanlarda non-invaziv yöntemlerle doğrulanabilmesine dair büyük bir potansiyel sunmaktadır.

Yapılan tez çalışmasında, kontrol, sitrat ve diyabet olarak gruplanan toplam 48 adet

sıçanların açlık kan glukoz seviyeleri ve vücut ağırlıkları deneyden önce benzer olarak gözlendi. Kan glukoz seviyeleri ortalama olarak da gösterilen şekildedir. Diyabetik hayvanlar, deney süresince hiperglisemik bir durumda kaldı. Sitrat grubu (Sham grubu) sıçanlarda glukoz sevisinde kısmi artış oluşmuş olup kontrol grubundaki deneklerin kan glukoz düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmadı. Sıçanların vücut ağırlıkları; STZ uygulaması ile diyabet oluşturulan grupta giderek azaldı, sitrat grubunda kısmi azalım görülürken kontrol grubunda artış gerçekleşti. Çalışmanın başlangıcında sıçanların vücut ağırlık ortalamaları yaklaşık olarak 170-215 g arasındaydı. STZ enjeksiyonundan sonraki ilk haftanın sonunda, diyabet olan sıçanların kan glukoz değeri, kontrol ve sitrat grubuna göre yükselmişti. Bu sonuçlar, bu çalışmada kullanılan Tip 1 diyabet sıçan modelinin geçerliliğini doğrulamıştır. Sitrat grubu ve kontrol grubu arasında dokuların incelenmesi açısından da bir fark görülmemiştir.

Sunulan çalışmada, sıçan hipokampusundeki konneksin aktivitesini ortaya koymak amacıyla, konneksin antikorları kullanılarak immunoperoksidaz boyama yapılmıştır. Elde edilen boyamalarda; kontrol ve sitrat gruplarının yanı sıra diyabetik hayvanların da girus dentatus, kornu ammonis bölgelerindeki oligodendrositlerinde, damar çevresinde ve sinir liflerinde pozitif reaksiyon tespit edilmiştir. İmmunohistokimyasal incelemede, gruplar arasında belirgin bir fark olmamasına rağmen, diyabetik gruptaki nöronların sitoplazmalarında kontrol gruplarına kıyasla daha yoğun bir boyanma gözlenmiştir. Mikroskop görüntülerinin ImageJ ile kantitatif analizi sonucunda ise, girus dentatus ve kornu ammonis'te boyanma alanının yoğunluğunda kontrol gruplarına göre anlamlı bir değişim ($p>0,05$) bulunmamıştır. Bu veriler, literatürdeki bulgularla uyum göstermektedir.

Hayvan modellerinde (sıçan, fare vb.) herhangi bir uygulama öncesi genel aktivite düzeyini belirlemek ve sonrasında motor performanstaki değişimleri saptamak için en sık kullanılan yöntemlerden biri lokomotor aktivite testidir. Ayrıca bu test, deney hayvanlarına verilen maddenin sedatif ya da hipnotik etkisinin olup olmadığını da ortaya koyabilir.

Diyabetin hipokampal nöronlar üzerindeki moleküler etkilerinin aydınlatılması, gelecekte geliştirilecek tedavi stratejileri açısından kritik öneme sahiptir. Nitekim

konneksinleri hedef alan farmakolojik bileşiklerin nöronal iletişimi modüle ederek bilişsel bozuklukları düzeltme potansiyeli üzerine çeşitli deneysel çalışmalar yürütölmektedir (Decrock ve ark., 2021).

Bu kapsamda çalışmamız, diyabetik hipokampusta farklı konneksin türlerinin sergilediğı değışiklikleri tanımlayarak hastalığın nöropatolojik süreçlerine ışık tutmayı hedeflemiştir. Ancak, bu bulguların sağlamlaştırılması için transkriptomik ve proteomik analizleri içeren çok yönlü çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ek olarak davranış testi olarak eklemek istediğimiz Morris Su Tankı Testi deney sürecinde Üniversitemiz bünyesinde bulunmadığı için yapılamadı. Ayrıca açık alan ve Y-Maze testleri uygulaması esnasında da çevresel faktörler (engellenemeyen inşaat sesleri) nedeniyle sıçanların strese girdiğı görölmüş ancak deneysel zamanlama nedeniyle teste devam edilmiştir. Wester blot analizleriyle de verilerin doğruluğı desteklenmek istenilmiş ancak çalışma bütçesinin yetersizliğı nedeniyle istenilen çalışma yapılamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları, konneksin proteinlerinin diyabetik hipokampusta gruplar arası belirgin bir farklılık gözlemlenmesi de özellikle Cx29 ve Cx36 gibi proteinlerin oligodentrositler ve kan damarları etrafında pozitif reaksiyon geliştirdiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, yalnızca sinaptik değil, aynı zamanda sinaps dışı hücreler arası iletişimin de diyabetten etkilendiğini ortaya koymaktadır. Mevcut literatür ışığında değerlendirildiğinde, konneksinlerin glia-nöron etkileşimi, nöroinflamasyon, oksidatif stres ve nöronal senkronizasyon süreçleriyle bağlantılı olduğu anlaşılmaktadır. Diyabete bağlı bilişsel bozuklukların moleküler mekanizmalarının aydınlatılması bakımından bu sonuçlar önem taşımakta olup, gap junction modülatörleri ve konneksin inhibitörleri gibi konneksin hedefli tedavi yaklaşımları gelecekteki terapötik stratejiler arasında yer alabilir.

Çalışma bulguları, diyabetin konneksin ekspresyonunu nasıl etkilediğini göstererek diyabete bağlı nörodejeneratif mekanizmaların anlaşılmasına katkıda bulunabilir. Bu sonuçlar, hipokampal konneksinler aracılığıyla diyabetin nörodejeneratif süreçleri nasıl yönlendirebileceğine dair literatöre yeni bir bakış açısı kazandırmakta ve gelecekteki nöroprotektif araştırmalar için bir temel oluşturmaktadır.

7. KAYNAKÇA

- Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal–anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci.* 1999;22(3):425-444.
- Amaral DG, Insausti R. Hippocampal formation. In: Paxinos G, ed. *The Human Nervous System*. 2nd ed. California: Academic Press Inc.; 1990.
- Amaral DG, Lavenex P. Hippocampal neuroanatomy. In: Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J, eds. *The Hippocampus Book*. Oxford University Press; 2007:37-114.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S15–S33.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes abridged for primary care providers—2020. *Clin Diabetes.* 2020;38(1):10-38.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2023;45(Suppl 1):S1–S264.
- Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J. *The Hippocampus Book*. Oxford University Press; 2007.
- Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(3):168-181.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2014;383(9911):69-82.
- Augustinack JC, Kouwe AJ, Salat DH. H.M.'s contributions to neuroscience: a review and autopsy studies. *Hippocampus.* 2014;24(11):1267-1286.

- Barone E, Di Domenico F, Head E, Butterfield DA, Perluigi M. Brain insulin resistance: implication for mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease pathogenesis. *Ageing Res Rev.* 2021;65:101231.
- Barr ML, Klerman JA. *The Human Nervous System.* 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Comp; 1988:266-269.
- Barros LF, Deitmer JW. Glucose and lactate supply to the synapse. *Brain Res Rev.* 2010;63(1-2):149-159.
- Bedner P, Steinhauser C, Seifert G. The role of astrocytic gap junctions in epilepsy. *Brain Res Bull.* 2015;114:42-50.
- Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol.* 2008;7(2):184-190.
- Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(10):591-604.
- Biessels GJ, Gispen WH. The impact of diabetes on cognition: what can be learned from rodent diabetes models? *Neurobiol Aging.* 2005;26:36-41.
- Biessels GJ, Koeffman A, Scheltens P. Diabetes and cognitive impairment. *J Neurol.* 2006;253:477-482.
- Bissiere S, Courtiol J, Lecas S. Connexin 36 and neuronal synchronization: implications for memory and epilepsy. *Prog Neurobiol.* 2023;225:102403.
- Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 1993;361(6407):31-39.
- Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 1973;232(2):331-356.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414(6865):813-820.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615-1625.
- Buettner R, Scholmerich J, Bollheimer LC. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity.* 2007;15(4):798-808.

- Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J.* 2012;42(5):484-491.
- Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):49-64.
- Condorelli DF, Trovato-Salinaro A, Mudo G, Mirone MB, Belluardo N. Cellular expression of connexins in the rat brain: neuronal localization, effects of kainate-induced seizures and expression in apoptotic neuronal cells. *Brain Res Rev.* 2003;18(7):1807-1827.
- Crane PK, Walker R, Hubbard RA. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med.* 2013;369(6):540-548.
- Decrock E, De Bock M, Wang N, Leybaert L. Connexin channels in neuroinflammation: from reactive gliosis to therapy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(3):166051.
- Demirci GN. Sıçanlarda streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabetin uzaysal öğrenme ve hippocampus nöron sayısına etkisi [yüksek lisans tezi]. 2009:11-29.
- Dolu N, Özesmi Ç. Anksiyetenin değerlendirilmesinde güncel olarak kullanılan deneysel hayvan modelleri. *Klinik Psikofarmakol Bülteni.* 2004;14:216-225.
- Dudek SM, Bear MF. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(10):4363-4367.
- Dünya Sağlık Örgütü. Diyabet (2014). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Erişim Tarihi: 5 Mart 2025.
- Dyck PJ, Albers JW. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Muscle Nerve.* 2017;56(6):921-933.
- Eichenbaum H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci.* 2000;1(1):41-50.
- Engel J. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist.* 2001;7(4):340-352.

- Ennaceur A. One-trial object recognition in rats and mice: methodological and conceptual issues. *Behav Brain Res.* 2010;215(2):244-254.
- Erdem A, Yaşargil G, Roth P. Microsurgical anatomy of the hippocampal arteries. *J Neurosurg.* 1993;79(2):256-265.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* 1998;4(11):1313-1317.
- Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DL. New insights into the pathogenesis and treatment of diabetic neuropathy: a narrative review. *Lancet Neurol.* 2019;18(2):113-125.
- Filimonoff I. *The Structure of the Brain and Its Functional Implications.* Moscow: Academy of Medical Sciences Press; 1947.
- Freund TF, Buzsáki G. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus.* 1996;6(4):347-470.
- Gavin JR 3rd. New classification and diagnostic criteria for diabetes mellitus. *Clin Cornerstone.* 1998;1(3):1-12.
- Giaume C, Koulakoff A, Roux L, Holcman D, Rouach N. Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(2):87-99.
- Giaume C, Theis M. Pharmacological and genetic approaches to study connexin-mediated channels in glial cells of the central nervous system. *Brain Res Rev.* 2010;63(1-2):160-176.
- Gispen WH, Biessels GJ. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci.* 2000;23:542-549.
- Goodenough DA, Paul DL. Gap junctions. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009;1(1):a002576.
- Grek CL, Trosko JE. The role of gap junctional intercellular communication in aging and neurodegenerative diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1086:161-178.
- Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser MB, Moser EI. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature.* 2005;436(7052):801-806.
- Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain.* 2009;132(10):2822-2830.

- Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):388-405.
- Hipokampusün Anatomisi. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575732/>. Erişim Tarihi: 15 Mart 2025.
- Hormuzdi SG, Filippov MA, Mitropoulou G, Monyer H, Bruzzone R. Electrical synapses: a dynamic signaling system that shapes the activity of neuronal networks. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2004;1662(1-2):113-137.
- Hsiao YT, Yi PL, Li CL, Chang FC. Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats. *Neuropharmacology.* 2012;62(1):373-384.
- Hughes RN. The value of spontaneous alternation behavior (SAB) as a test of retention in pharmacological studies of memory. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004;28(5):497-505.
- Insausti R, Amaral DG. Hippocampal formation. In: Paxinos G, ed. *The Human Nervous System*. 3rd ed. Academic Press; 2021:896-942.
- Isaacson RL. Unsolved mysteries: The hippocampus. *Behav Cogn Neurosci Rev.* 2002;1(2):87-107.
- İrer SV, Alper G. Deneysel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi.* 2004;2(3):127-136.
- İzci Y, Erbaş C. Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları. *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 2015;25(3):287-295.
- Kaiboriboon K, Hogan RE. Hippocampal shape analysis in status epilepticus associated with acute encephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23(6):1003-1006.
- Kandel ER, Kupfermann I, Iversen S. Learning and memory. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of Neural Science*. International ed. McGraw-Hill; 2000:1227-1246.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*. 5th ed. McGraw-Hill; 2012.
- Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):758-766.

- Kempermann G, Song H, Gage FH. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(7):a018812.
- Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(6):453-462.
- King AJ. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol.* 2012;166(3):877-894.
- Klüver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch Neurol Psychiatry.* 1939;42:979-1000.
- Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Behav.* 2016;162:14-21.
- Lautermann J, Cate WJ, Altenhoff P. Expression of the gap-junction connexins 26 and 30 in the rat cochlea. *Cell Tissue Res.* 1998;294(3):415-420.
- Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia.* 2008;51(2):216-226.
- Like AA, Rossini AA. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus. *Science.* 1976;193(4251):415-417.
- Maestriperi D, Hoffman CL. Chronic stress, allostatic load, and aging in nonhuman primates. *Dev Psychopathol.* 2011;23(4):1187-1195.
- Marin MF, Lord C, Andrews J, Juster RP, Sindi S, Arsénault-Lapierre G. Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiol Learn Mem.* 2011;96(4):583-595.
- Markowitsch HJ. Bellek ve Amnezi. In: Mesulam MM, ed. *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*. Çeviri editörü: Gürvit İH. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 2004:256-293.
- McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007;87(3):873-904.
- McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci.* 1999;22:105-122.
- McGaugh JL. Memory—a century of consolidation. *Science.* 2000;287(5451):248-251.

- Meigh L, Greenhalgh M, Evans WH. Connexin43 phosphorylation and its role in astrocyte reactivity and neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9103.
- Mikulska J, Juszczak G, Gawronska-Grzywacz M, Herbet M. HPA axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: new therapeutic strategies based on its participation. *Brain Sci.* 2021;11(10):1298.
- Morris RG. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learn Motiv.* 1981;12(2):239-260.
- Moser E, Moser MB. Mapping your every move. *Cerebrum.* 2014;2014:4.
- Moser EI, Kropff E, Moser MB. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:69-89.
- Moser MB, Rowland DC, Moser EI. Place cells, grid cells, and memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(2):a021808.
- Nagy JJ, Pereda AE, Rash JE. Electrical synapses in mammalian CNS: past views and current perspectives. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2019;1861(1):142-162.
- Nagy JJ, Rash JE. Connexins and gap junctions of astrocytes and oligodendrocytes in the CNS. *Brain Res Rev.* 2000;32(1):29-44.
- Nathan DM. Diabetes. Advances in diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4441-4449.
- Neveu MJ, Hully JR, Babcock KL. Multiple mechanisms are responsible for altered expression of gap junction genes during oncogenesis in rat liver. *J Cell Sci.* 1994;107:83-95.
- Nielsen MS, Axelsen LN, Sorgen PL. Gap junctions. *Compr Physiol.* 2012;2(3):1981-2035.
- O'Keefe J, Conway DH. Hippocampal place units in the freely moving rat: Why they fire when they fire. *Exp Brain Res.* 1978;31(4):573-590.
- O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 1971;34(1):171-175.
- Orellana JA, Retamal MA, Moraga-Amaro R, Stehberg J. Role of astroglial hemichannels and pannexons in memory and neurodegenerative diseases. *Brain Res.* 2011;1367:186-200.

- Ott A, Stolk RP, van Harskamp F. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999;53(9):1937-1942.
- Padurariu M, Ciobica A, Mavroudis I, Fotiou D, Baloyannis S. Hippocampal neuronal loss in the CA1 and CA3 areas of Alzheimer's disease patients. *Psychiatr Danub*. 2012;24(2):152-158.
- Palanza P. Animal models of anxiety and depression: How are females different? *Neurosci Biobehav Rev*. 2001;25:219-233.
- Pannasch U, Vargova L, Reingruber J. Astroglial networks scale synaptic activity and plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(20):8467-8472.
- Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry*. 1937;38(4):725-743.
- Papez JW. Visceral brain, its component parts and their connections. *J Nerv Ment Dis*. 1958;126(1):40-56.
- Player MJ, Taylor JL, Weickert CS. Neuroplasticity in depressed individuals compared with healthy controls. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(11):2101-2108.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-154.
- Rivier C, Brownstein M, Spiess J. In vivo corticotropin-releasing factor-induced secretion of adrenocorticotropin, beta-endorphin, and corticosterone. *Endocrinology*. 1982;110(1):272-278.
- Rouach N, Avignone E, Meme W. Gap junctions and connexin expression in the normal and pathological central nervous system. *Biol Cell*. 2008;100(7):397-405.
- Rouach N, Avignone E, Meme W. Gap junctions and connexin expression in the normal and pathological central nervous system. *Biol Cell Res Tech*. 2002;57(4):275-286.
- Rowland DC, Moser MB. Time finds its place in the hippocampus. *Neuron*. 2013;78(6):953-954.
- Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev*. 1986;7(3):284-301.

- Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev.* 2000;21(1):55-89.
- Saransaari P, Oja SS. Taurine release from the developing and ageing hippocampus: Stimulation by agonists of ionotropic glutamate receptors. *Mech Ageing Dev.* 1997;99(3):219-232.
- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957;20(1):11-21.
- Sendrowski K, Sobaniec W. Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacol Rep.* 2013;65(3):555-565.
- Seress L, Abraham H, Horvath Z. Survival of mossy cells of the hippocampal dentate gyrus in humans with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg.* 2009;111(6):1237-1247.
- Severs NJ. The cardiac gap junction. *Cardiovasc Res.* 1999;42(2):257-275.
- Sierksma AS, van den Hove DL, Pfau F. Improvement of spatial memory function in APPswe/PS1dE9 mice after chronic inhibition of phosphodiesterase type 4D. *Neuropharmacology.* 2014;77:120-130.
- Sierra C, de la Sierra A, Chamorro A. Cerebral hemodynamics and silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2014;27(3):407-413.
- Silvers JM, Tokunaga S, Berry RB. Impairments in spatial learning and memory: Ethanol, allopregnanolone and the hippocampus. *Brain Res Rev.* 2003;43:275-284.
- Small SA, Schobel SA, Buxton RB. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(10):585-601.
- Songur A, Özen OA, Sarsilmaz M. Hipokampus. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2001;21(5):427-431.
- Squire LR. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev.* 1992;99(2):195-231.

- Srikanth V, Sinclair AJ, Hill-Briggs F. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction: Towards effective management of both comorbidities. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2011;9(4):302-314.
- Stehberg J, Moraga-Amaro R, Salazar C. Gliotransmission: A novel target for the development of antiepileptic drugs. *Neuroscientist.* 2012;18(3):219-227.
- Strominger N, Cavaliere R, Jaffe D. Neuroanatomy of the brain: Structures and functions. *J Neurosci.* 2012;37(2):243-256.
- Suzuki M, Hagino H, Nohara S. Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cereb Cortex.* 2005;15(2):187-193.
- Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 2001;50(6):537-546.
- Takada J, Machado MA, Peres SB. Neonatal streptozotocin-induced diabetes mellitus: A model of resistance associated with loss of adipose mass. *Metabolism.* 2007;56:977-984.
- Talbot K, Wang HY, Kazi H. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest.* 2012;122(4):1316-1338.
- Tatu L, Vuillier F. Structure and vascularization of the human hippocampus. *Front Neurol Neurosci.* 2014;34:18-25.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285-2293.
- Tierney TM, Holmes N, Mellor S. Mouth magnetoencephalography: A novel approach to measuring deep brain activity. *Neuroimage.* 2021;232:117876.
- Tolman EC. Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev.* 1948;55(4):189-208.
- Troen AM, Shea-Budgell M, Shukitt-Hale B. B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:12474-12479.
- Tulving E. Episodic memory: From mind to brain. *Annu Rev Psychol.* 2002;53(1):1-25.
- Tuzcu M, Gençoğlu H, Şahin K. Konneksinlerin hücreler arası iletişimdeki rolü. *Medical Sciences.* 2010;5(2):18-33.

- Uluslararası Diyabet Federasyonu. Diyabet Gerçekleri (2024). <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>. Erişim Tarihi: 5 Mart 2025.
- Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun*. 2011;25(6):1272-1277.
- Wang N, Belousov AB. Role of astroglial connexins in ischemia-induced neurotoxicity and neuroprotection. *Neurosci Lett*. 2012;524(1):16-21.
- Wen HT, Rhoton AL Jr, Oliveira E. Microsurgical anatomy of the temporal lobe: Part 1: Mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy. *Neurosurgery*. 1999;45(3):549-591.
- Witter MP, Wouterlood FG, Naber PA, Van Haeften T. Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;911(1):1-24.
- Wixted JT, Squire LR, Jang Y. Sparse and distributed coding of episodic memory in neurons of the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(26):9621-9626.
- Wu J, Yan LJ. Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic cell glucotoxicity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:181-188.
- Wu WW, Oh MM, Disterhoft JF. Age-related biophysical alterations of hippocampal pyramidal neurons: Implications for learning and memory. *Ageing Res Rev*. 2002;1:181-207.
- Yıldız A, Ragbetli MÇ, Çölçimen N. Deneysel diyabet modeli oluşturulan ratlarda gebelik süresince hipokampusta piramidal nöron sayısındaki değişimin stereolojik olarak incelenmesi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2022;15(2):136-141.
- Zhao WQ, Townsend M. Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2016;1862(5):930-941.
- Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, Bennett PH. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: Facts and fallacies. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(10):616-622.

Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: An update. Curr Opin Neurol. 2008;21(5):527-533.





Tarih: 03.05.2023

Toplantı Sayısı: 05

Karar No:23/097

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 03.05.2023 tarihinde Prof. Dr. Gültekin ATALAN 'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Nurcan DURSUN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
İbrahim KARAMAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Sezer DEMİRBUĞA	Prof. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi
Selma BÜYÜKKILIÇ BEYZİ	Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi
Zeynep CAFEROĞLU AKIN	Doç. Dr.	Sağlık Bilimleri Fakültesi
Ali İleriş AYKUN	Arş. Gör.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜTA
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
Mustafa ERMiŞ	Dr.Veteriner Hekim	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye
Filiz ASAN	Avukat	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji/Embriyoloji Bölümü'nden Prof.Dr.Feyzullah BEYAZ tarafından sunulan "Streptozotosin (STZ) İle Diyabet Oluşturulmuş Sıçanların Hipokampuslerinde Sinaptik Değişikliklerin Araştırılması" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih

: 03.05.2023

Etik Kurul Başkanı

: Prof. Dr. Gültekin ATALAN

İmza

:

tez

ORJİNALLIK RAPORU

%9

BENZERLİK ENDEKSİ

%8

İNTERNET KAYNAKLARI

%4

YAYINLAR

%3

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

%4

2

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%2

3

Submitted to Erciyes Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%1

4

norosirurji.dergisi.org

İnternet Kaynağı

<%1

5

abis-files.erciyes.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

6

tektiklabilgielinde.saglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

<%1

7

iksadyayinevi.com

İnternet Kaynağı

<%1

8

abis-files.deu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

9

Submitted to European University of Lefke

Öğrenci Ödevi

<%1

10

gevhernesibe.erciyes.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

11

Aleyna ÖZKAN, Gülcan BAĞÇIVAN. "Self-Management of Patients with Diabetes: Examination of Theses and Dissertations in the Field of Nursing in Türkiye: Systematic

ÖZGEÇMİŞ FORMU

1. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı:	Merve UMAÇ
Doğum yeri ve yılı:	
Görev yeri:	
Görev unvanı:	
Yazışma adresi:	
Dahili telefon:	
GSM no:	
E-posta adresi:	

2. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte:	İstanbul Üniversitesi/ İletişim Fakültesi/ Radyo, Televizyon ve Sinema (Örgün)
Mezuniyet tarihi (yıl):	2021-Halen
Mezun olduğu üniversite/fakülte:	Erciyes Üniversitesi/Nörobilim Anabilim Dalı/Nörobilim Yüksek Lisans
Mezuniyet tarihi (yıl):	2021/Halen
Mezun olduğu üniversite/fakülte:	Nuh Naci Yazgan Üniversitesi/ Fen Edebiyat Fakültesi/ Psikoloji
Mezuniyet tarihi (yıl):	24.06.2019
Mezun olduğu üniversite/fakülte:	Erciyes Üniversitesi/ Eğitim Fakültesi/ Pedagojik Formasyon
Mezuniyet tarihi (yıl):	15.12.2018

Varsa, Akademik Unvanlar		
Unvan	Tarih (yıl)	Alındığı Üniversite-Fakülte-Bölüm/Anabilim Dalı
Tıpta uzmanlık:		
Yan dal Uzmanlık:		
Doktora:		
Doçent:		
Profesör:		

3. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Tarih (Yıl):	Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşlar
22.05.2023 -Halen	Kocaeli Darıca Sosyal Hizmet Merkezi Müdürlüğü/Psikolog
25.07.2022 22.05.2023	Kocaeli Gebze Huzurevi Müdürlüğü/Psikolog
15.08.2021 22.07.2022	Kayseri Erciyes Koleji/Psikolojik Danışman
2019-2021	Psikolog

4. GÖREV ALDIĞI ARAŞTIRMA PROJELERİ

Tarih (Yıl)	Görev*	Proje Türü**	Proje Adı
2025	Araştırmacı	Yüksek Lisans	Streptozotosin (Stz) ile Diyabet Oluşturulmuş Sıçanların Hipokampuslerinde Konneksinlerin Araştırılması

*: Yürütücü, araştırmacı/uzman, danışman, diğer

** : Kurumsal, ulusal, uluslararası

5. ARAŞTIRMA KONUSU İLE İLGİLİ BİLİMSEL YAYIN VE BİLDİRİLERİ

1.	6. Uluslararası Boğaziçi Bilimsel Araştırmalar Kongresi/18.01.2025
----	--

6. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

Özgeçmiş Sahibinin (El yazısıyla)	
Adı ve Soyadı:	
Tarih:	
İmza:	