



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

STREPTOZOTOSİN (STZ) İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARIN BEYİN KORTEKSLERİNDE
KONNEKSİNLERİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Maide İlay TEKİN

Danışman
Prof. Dr. Feyzullah BEYAZ

Yüksek Lisans Tezi

Nisan, 2025
KAYSERİ

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

STREPTOZOTOSİN (STZ) İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARIN BEYİN KORTEKSLERİNDE
KONNEKSİNLERİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Maide İlay TEKİN

Danışman
Prof. Dr. Feyzullah BEYAZ

Yüksek Lisans Tezi

Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP)
Tarafından TYL-2024-14012 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: Maide İlay TEKİN

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

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

Tezi Hazırlayan
Maide İlay TEKİN

Danışman
Prof. Dr.Feyzullah BEYAZ

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr.Füsun Ferda ERDOĞAN

KABUL ve ONAY

Prof. Dr. Feyzullah BEYAZ danışmanlığında **Maide İlay TEKİN** tarafından hazırlanan “**Streptozotosin (STZ) ile Diyabet Oluşturulmuş Sıçanların Beyin Kortekslerinde 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.

...../...../...2025

JÜRİ

İmza

Danışman: Prof. Dr. Feyzullah BEYAZ

Üye: Prof. Dr. Ayhan DÜZLER

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Esra KISACIK

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

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

Prof. Dr. Zühal HAMURCU
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim ve tez sürecimde, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, okumaya ve araştırmaya teşvik edip yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Feyzullah BEYAZ'a,

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi ve Gevher Nesibe Genom Kök Hücre Enstitüsü Nörobilim Anabilim dalı başkanı sayın hocam Prof.Dr. Füsün Ferda ERDOĞAN'a,

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Prof.Dr. Ayhan DÜZLER'e,

DEKAM'da deneysel model oluşturma sürecinde emek ve özveriyle ilgilenen, tüm aşamalarında yardımcı olan DEKAM sorumlusu sayın hocam Dr. Mustafa ERMIŞ'e, tez çalışmam süreci boyunca yardım ve destek verdikleri için Dr. Fatma KÖSE'ye, Uzm. Biyolog Emel ÇOLAK'a, Şazimet TAŞ'a, Arş. Gör. Ahmet CABİR'e, Alev ÇAY'a, Meryem Ezgi BOZDAĞ'a, Alperen ÖZKARDEŞLER'e, BeyazLab ekibine ve DEKAM personeline,

Tez projemi destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Lisans döneminden itibaren yanımda olan, yüksek lisans serüvenime başlamamda büyük payı olan canım arkadaşım Psikolog Beyza TOKTAY'a,

Hayatım boyunca her konuda beni destekleyen ve yanımda olan aileme,

Akademik yolcuğumda fikirlerine önem verdiğim, çalışkan ve disiplinli olmasını takdir ettiğim, her daim yanımda olan sevgili eşim, yol arkadaşım Ali MEMİL'e teşekkür ederim.

Maide İlay TEKİN

Kayseri, Nisan 2025

STREPTOZOTOSİN (STZ) İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARIN BEYİN KORTEKSLERİNDE KONNEKSİNLERİN ARAŞTIRILMASI

Maide İlay TEKİN

Erciyes Üniversitesi, Gevher Nesibe Genom ve Kök Hücre Enstitüsü

Nörobilim Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Nisan 2025

Danışman:Prof.Dr. Feyzullah BEYAZ

ÖZET

Diyabet, insülin salgılanmasındaki bozukluklarla ilişkilendirilen en yaygın metabolik hastalıklardan biridir. Birçok diyabetik komplikasyonun, çeşitli dokularda konneksin proteinlerinin farklı düzeylerde ekspresyon gösterdiği belirlenmiştir. Hayvan deneylerinde yapılan araştırmalar, konneksinlerin yalnızca hücre bölünmesinde değil, aynı zamanda öğrenme ve hafıza süreçlerinde de işlev gördüğünü; bu süreçlerdeki bozulmaların inflamasyon, epilepsi ve davranışsal bozukluklara yol açabileceğini göstermiştir. Bu tez çalışmasında hipergliseminin konneksin proteinlerin lokalizasyon ve ekspresyonlarındaki olası değişiklikleri belirlemek ve bu değişikliklerin diyabet mellitusun beyin korteksi üzerindeki etkilerini ortaya koymak amacıyla tasarlanmıştır. Streptozotosin (STZ) verilerek sıçanlarda Tip 1 diyabet oluşturulmuştur. Bu çalışmada 48 adet Wistar-albino suşu erkek sıçan (180-200 gr, 2 aylık) kullanıldı. Sıçanlar, diyabet grubu (50 mg/kg streptozotosin i.p n: 16), sham grubu (sitrat tamponu pH; 6 i.p. n: 16) ve kontrol grubu (n: 16) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hayvanların hafıza ve mekansal öğrenme davranışlarındaki değişiklikleri gözlemlemek için açık alan ve Y-labirent davranış testleri yapıldı. Her gruptan sekiz sıçan seçildi (n:8) ve toplam 24 hayvana açık alan ve Y-labirent testleri uygulandı. Y-labirent testi sonucunda ortalama alternasyon yüzdeleri incelendiğinde, sitrat grubunun diğer gruplara göre biraz daha yüksek bir ortalamaya sahip olduğu görülmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Açık alan testinde kaydedilen orta kare sayısı değerleri gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir. Ortalama değerlere bakıldığında, diyabet grubunun ve sitrat grubunun , kontrol grubuna 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. Deney 40 günde tamamlandı ve hayvanlar daha sonra sakrifiye edildi. Bouin tespit solüsyonu ile perfüzyon yapılarak beyinleri çıkarıldı. Ardından diğer kesitlere Cx26, Cx29, Cx32, Cx36, Cx43, Cx45, Cx46 primer antikorları uygulanarak peroksidaz immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı. Yapılan boyamalar sonucunda Cx26, Cx46 diyabet gruplarında, Cx32 sitrat grubunda, Cx45 kontrol grubunda konneksin ekspresyonları ($p>0.05$) görülmedi. Cx32’de kontrol

grubunda kortekste az miktarda, diyabet grubunda beyin korteksinde hücrelerarası bağlantılarda sinir lifleri üzerinde ve kan damarları etrafında ($p<0.05$) gözlemlendi. Cx29'da kontrol grubunda, kan damarlarında endotel hücrelerinde ekspresyon ve kortekste oligodentrositlerde pozitif reaksiyon ($p<0.05$) oluşmuştur. Diyabet, kontrol ve sitrat grubuna göre Cx29'da ekspresyon azaldığı ($p<0.05$) gözlemlendi. Cx36 kontrol ve sitrat gruplarında kortekste nöronların sitoplazmasında sinir lifleri demetlerinde ekspresyon görüldü. Cx45'te gruplar arasında belirli bir fark görülmedi. Cx43'te kontrol ve sitrat arasında bir fark ($p>0.05$) görülmemiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda diyabetin beyin korteksinde oligodentrositlerde, endotel hücrelerinde, sinir liflerinde ekspresyon gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Diyabet; Beyin Korteks; Konneksin; Sıçan; Streptozotosin



INVESTIGATION OF CONNEXINS IN THE CEREBRAL CORTEX OF RATS WITH DIABETES INDUCED BY STREPTOZOTOCIN (STZ)

Maide İlay TEKİN

Erciyes University, Gevher Nesibe Genome and Stem Cell Institute

Department of Neuroscience,

Master's Thesis, April 2025

Supervisor: Prof. Dr. Feyzullah BEYAZ

ABSTRACT

Diabetes is one of the most common metabolic disorders associated with abnormalities in insulin secretion. Many diabetic complications have been shown to involve differential expression levels of connexin proteins in various tissues. Animal model studies have demonstrated that connexins play roles not only in cell division but also in learning and memory processes; disruptions in these processes may lead to inflammation, epilepsy, and behavioral disorders.

This thesis aimed to determine the possible changes in the localization and expression of connexin proteins caused by hyperglycemia and to reveal the effects of diabetes mellitus on the cerebral cortex. Type 1 diabetes was induced in rats by administration of streptozotocin (STZ). A total of 48 male Wistar-albino rats (180-200 g, 2 months old) were used. The rats were divided into three groups: diabetes group (50 mg/kg STZ i.p., n=16), sham group (citrate buffer, pH 6, i.p., n=16), and control group (n=16). To observe behavioral changes in memory and spatial learning, open field and Y-maze behavioral tests were conducted. Eight rats were selected from each group (n=8), and a total of 24 animals were subjected to behavioral testing.

In the Y-maze test, although the sham group showed a slightly higher mean alternation percentage compared to the other groups, this difference was not statistically significant. In the open field test, the number of entries into the central squares showed statistically significant differences among groups. The mean values indicated that the diabetes and sham groups exhibited notably more movement in the central area compared to the control group. The similarity in mean values between the sham and diabetes groups suggests an increased tendency toward the central zone in both groups.

The experiment was completed in 40 days, after which the animals were sacrificed. Their brains were removed following perfusion with Bouin fixative solution. Peroxidase immunohistochemical staining was then performed using primary antibodies for Cx26, Cx29, Cx32, Cx36, Cx43, Cx45, and Cx46.

As a result of the staining, no connexin expression was observed in Cx26 and Cx46 in the diabetes group, in Cx32 in the sham group, and in Cx45 in the control group

($p > 0.05$). For Cx32, limited expression was observed in the cortex of the control group, while in the diabetes group, expression was detected in intercellular connections, neural fibers, and around blood vessels ($p < 0.05$). In Cx29, positive expression was observed in endothelial cells of blood vessels and in oligodendrocytes in the cortex in the control group ($p < 0.05$), while expression was significantly decreased in the diabetes group compared to the control and sham groups ($p < 0.05$). Cx36 expression was seen in the neuronal cytoplasm and in bundles of neural fibers in the cortex of the control and sham groups. No significant differences were observed among groups for Cx45. No significant difference was found between control and sham groups in terms of Cx43 expression ($p > 0.05$). Based on the data obtained in this study, it was observed that diabetes affects connexin expression in oligodendrocytes, endothelial cells, and neural fibers in the cerebral cortex.

Keywords: Cerebral Cortex; Connexin; Diabetes; Rat; Streptozotocin.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL ve ONAY.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Diabetes Mellitus (DM) Tanımı	3
2.2.Epidemiyolojisi.....	4
2.3.Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM).....	4
2.4.Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM).....	5
2.5.Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	5
2.5.1.Diyabetik Periferik Nöropati.....	5
2.5.2.Diyabetik Nefropati	6
2.5.3.Diyabetik Retinopati	6
2.5.4.Reaktif Oksidatif Stres	7
2.6.Beyin Korteksleri.....	8
2.7. Beynin Embriyolojik Gelişimi.....	9
2.8.Beyin Korteksinin Anatomik Yapısı	11
2.8.1.Frontal Korteks	11
2.9.Beyin Korteksinin Histolojik Yapısı	14
2.10. Konneksin ve Gap Junction	15
2.11.Konneksin (Cx26, Cx29, Cx32, Cx36, Cx43, Cx45, Cx46) Ekspresyonu ve İfade Edildiği Organlar	18
2.12.Beyinde Konneksin Ekspresyonu	21
2.12.1.Astrositlerin Konneksinlerdeki Ekspresyonu	22

2.12.2.Oligodentrositlerin Konneksinlerdeki Ekspresyonu	23
2.12.3. Migroglial Hücrelerin Konneksinlerdeki Ekspresyonu	24
2.13. İnneksin ve Panneksin	25
2.14. Diyabet mellitus, beyin korteksi ve konneksin arasındaki ilişki	25
2.15.Beyin Korteksinde Nörolojik Bozukluklar	26
2.15.1.Alzheimer.....	26
2.15.2. Parkinson.....	27
2.15.3. Şizofreni.....	27
2.15.4.Epilepsi	27
2.15.5. X'e bağlı Charcot-Marie-Tooth hastalığı (CMTX)	28
2.16. Davranış Deneyleri	29
2.16.1. Açık Alan Testi	29
2.16.2.Y-Labirent Testi.....	30
2.17. Deneysel Diyabet Modelleri	30
2.17.1. Kimyasal ile İndüklenen Diyabet Modelleri.....	31
2.17.2. Streptozotosin (Stz) Etki Mekanizması	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1.Deney Hayvanlarının Elde Edilmesi	33
3.2.Kullanılan Cihazlar ve Ekipmanlar	33
3.2.1.Sarf Malzemeler ve Kimyasal Maddeler	34
3.3. Deney Hayvanlarının Elde Edilmesi.....	34
3.3.1.Deney Gruplarının Oluşturulması.....	35
3.3.2.Deney Hayvanlarının Vücut Ağırlığı ve Kan Glükoz Seviyeleri	37
3.3.3.Deney Süreci	38
3.3.4. Açık Alan Testi	39
3.3.5. Y-Labirent Testi.....	40
3.4. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyona Hazırlanması ve Perfüzyon Yöntemi	41
3.4.1. Histolojik ve immünohistokimyasal incelemeler için doku örneklerinin alınması.....	44
3.4.2. Beyin doku örneklerinin histolojik ve immünohistokimyasal boyama teknikleri için hazırlanması.....	45
3.4.3. İmmünohistokimyasal analiz (Strep-avidin Biotin Kompleks (Strept-ABC) immünoperoksidaz tekniği).....	45
3.5. İstatistiksel Analiz	46

4.BULGULAR	48
4.1. Betimsel İstatistikler	48
4.2. Fark Analizleri.....	49
4.2.1.Ölçümlere İlişkin Gruplar Arası Fark Analizleri	49
4.3. Y-Maze Testi'ne İlişkin Fark Analizleri	53
4.4. Açık Alan Testi'ne İlişkin Fark Analizleri	54
4.5.Histolojik Bulgular	59
5.TARTIŞMA	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR	70
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACC	: Ön singulat korteks
ACd	: Dorsal anterior singulat
AD	: Alzheimer hastalığı
Cx	: Konneksin
DM	: Diyabetes mellitus
DP	: Dorsal pedüncüler korteks
IDF	: Uluslararası diyabet federasyonu
IL	: İnfralimbik korteks
KBB	: Kan beyin bariyeri
LO	: Lateral orbital korteks
LTP	: Uzun süreli potansiyasyon
HFD	: Yüksek yağlı diyet
MCI	: Hafif bilişsel bozukluk
MSS	: Merkezi sinir sistemi
mPFC	: Medial prefrontal korteks
NPC	: Nöral progenitör hücreler
OFC	: Orbitofrontal korteks
OPC	: Oligodentrosit öncül hücreler
PN	: Piramidal nöronlar
PrCm	: Medial precentral alan
PV	: Parvalbumin
PL	: Prelimbik korteks
ROS	: Reaktif oksidatif stres
T1DM	: Tip 1 diyabetes mellitus
T2DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
VD	: Vasküler demans
VO	: Ventral orbital korteks

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Konneksin multigen ailesi.....	20
Tablo 2.2.	Beyinde konneksin ekspresyonu.....	21
Tablo 3.1.	Kullanılan Cihazlar ve Ekipmanlar	32
Tablo 3.2.	Sarf malzemeler ve kimyasal maddeler.....	33
Tablo 3.3.	Deney grupları.....	34
Tablo 4.1.	Y-Maze ve Açık Alan Testi Değişkenlerine Ait Betimsel İstatistikler.....	47
Tablo 4.2.	Şeker Değişkeni İçin Tekrarlayan Ölçüm ANOVA ve Tukey Post Hoc Test Sonuçları.....	48
Tablo 4.3.	Ağırlık Değişkeni İçin Tekrarlayan Ölçüm ANOVA ve Tukey Post Hoc Test Sonuçları.....	50
Tablo 4.4.	Y-Maze Testinde Alternasyon Yüzdesine İlişkin Grup Karşılaştırmasına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi.....	52
Tablo 4.5.	Orta Kare Sayısına Dair Grup Farklılıklarına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi.....	53
Tablo 4.6.	Çevre Kare Sayısına Dair Grup Farklılıklarına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi.....	54
Tablo 4.7.	Şahlanma Sayısına (İkinci Ölçüm) Dair Grup Farklılıklarına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi.....	56
Tablo 4.8.	Test Süresine Dair Grup Farklılıklarına İlişkin Tek Yönlü Varyans Analizi.....	57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	İnsan ve sıçan embriyosunun beynin gelişim aşamasında gösterdiği benzerliklerin karşılaştırılması.....10
Şekil 2.2.	Beyin lobları 11
Şekil 2.3.	Kortekste motor, duyuşal, asosiyasyon alanları..... 12
Şekil 2.4.	Prefrontal korteksin farklı bölgelerine geldiği varsayılan girdilerin ve çıktılarının şematik gösterimi. Medial prefrontal korteks (mPFC), belirli bir mekânsal ve duyuşal bağlam içinde meydana gelen olayları, en uygun tepkiyle eşleştiren bir ağ olarak görülmektedir. Bu tepki, bulunduğu bölgeye bağlı olarak bir eylem ya da duyuşal yanıt olabilir. Ayrıca, eylemlerin sonuçlarına ilişkin bilgileri taşıyan ayrı bir girdi seti, sinaptik plastisiteyi düzenlemeye yardımcı olur. Prefrontal korteksin tüm bölgeleri birbirleriyle güçlü bir şekilde bağlantılıdır, bu da eylemler, duygular ve uyaranlarla ilgili bilgilerin tüm prefrontal alanlara iletilmesini sağlar. Kısaltmalar: Acd: Dorsal anterior singulat korteks, PL : Prelimbik korteks , IL :İnfralimbik korteks, DP : Dorsal pedinküler korteks ,VO : Ventral orbital korteks LO : Lateral orbital korteks.....13
Şekil 2.5.	Sıçan ve insan beyninin karşılaştırılması.....14
Şekil 2.6.	Medial prefrontal korteksin (mPFC) farklı bölgelerinin ve katmanlarının şematik yapısı. mPFC, dorsalden ventral eksene kadar dört ayrı nöroanatomik alt alandan oluşur: medial precentral alan (PrCm), ön singulat korteks (ACC), prelimbik korteks (PL) ve infralimbik korteks (IL). Laminar organizasyonu, yüzeyselden altı ayrı katmana (I-VI) ayrılmıştır ve bu katmanlardaki piramidal nöronlar (PN) ve parvalbumin (PV) internöronları, mPFC'nin normal işlevlerini elde etmek için bir uyarılma/inhibisyon dengesi sağlar.....15
Şekil 2.7.	Gap bağlantıların şematik yapısı (A), yarım kanalın açık ve kapalı görünümü (B).....16
Şekil 2.8.	Bağlantı Kanallarının Boşluk Bağlantı Kanalları Oluşturması İçin Olası Düzenlemelerinin Şematik Çizimi.....17
Şekil 2.9.	Konneksin yaşam döngüsü.....18
Şekil 2.10.	Cx'in merkezi sinir sistemindeki dağılımının şematik gösterimi. Cx30 ve Cx43 esas olarak astrositlerde bulunurken; Cx36 esas olarak nöronlarda ifade edilir.....23
Şekil 2.11.	Streptozotosin kimyasal yapısı.....32
Şekil 3.1.	Deney hayvanlarının elde edilmesi.....35

Şekil 3.2.	Streptozotosinin hazırlanması.....	35
Şekil 3.3.	Şekerli su hazırlanması.....	36
Şekil 3.4.	STZ işlemi öncesi sıçanların ağırlık ölçümleri.....	37
Şekil 3.5.	Streptozotosinin enjeksiyonu.....	37
Şekil 3.6.	Deney süreci. STZ: Streptozotosin, YLT: Y-Labirent Testi, AAT: Açık Alan Testi.....	38
Şekil 3.7.	Sıçanların kuyruk veninden alınan kan ile glükoz seviyesinin ölçülmesi.....	39
Şekil 3.8.	Açık Alan (Open Field Test) Test Düzeneği	39
Şekil 3.9.	Y-Labirent (Y-maze) düzeneği.....	41
Şekil 3.10.	Bouin tespit solüsyonunun enjeksiyonu.....	42
Şekil 3.11.	Beyin dokusunun çıkartılması.....	42
Şekil 3.12.	Sıçanlardan çıkartılan sagittal beyin dokusu örneği	44
Şekil 3.13.	Bouin tespit solüsyonunda bekleyen beyin dokusu.....	44
Şekil 3.14.	Parafinde bloklanan dokular.....	44
Şekil 3.15.	Kesit alınan dokulara antikorların uygulanması.....	45
Şekil 4.1.	Kan glükoz seviyesinin değişimi.....	50
Şekil 4.2.	Hayvanların haftalık ağırlık değişimi.....	51
Şekil 4.3.	Y-maze testinde alternasyon yüzdesine göre grup karşılaştırması...52	
Şekil 4.4.	Orta kare sayısına göre grup karşılaştırması.....	54
Şekil 4.5.	Çevre kare sayısına göre grup karşılaştırması.....	55
Şekil 4.6.	Şahlanma sayısına göre grup karşılaştırması.....	57
Şekil 4.7.	Test süresine göre grup karşılaştırması.....	58
Şekil 4.8.	Cx29 kontrol, sitrat ve diyabet korteks histolojik genel görünümü Kırmızı oklar immüreaktivite Bar ; 20 µm.....	60
Şekil 4.9.	Cx32 kontrol ve diyabet korteks histolojik genel görünümü Kırmızı oklar immünreaktivite. Bar; 50µm.....	61
Şekil 4.10.	Cx36 kontrol, sitrat ve diyabet sagittal motor korteks histolojik genel görünümü. Bar; 100µm.....	62
Şekil 4.11.	Cx43 kontrol, sitrat ve diyabet post singulat korteks histolojik genel görünümü. Bar; 20 µm.....	63
Şekil 4.12.	Konneksin 29 (Cx29) antikorunun median değerinin J image ile ölçümünün grafiksel gösterimi.....	63
Şekil 4.13.	Konneksin 32 (Cx32) antikorunun median değerinin J image ile ölçümünün grafiksel gösterimi.....	63

- Şekil 4.14.** Konneksin 36 (Cx36) antikorunun median değerinin J image ile ölçümünün grafiksel gösterimi.....64
- Şekil 4.15.** Konneksin 43 (Cx43) antikorunun median değerinin J image ile ölçümünün grafiksel gösterimi.....65



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus, nefropati, anjiyopati, retinopati ve periferik nöropati gibi kronik komplikasyonlarla birlikte görülen en yaygın metabolik hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Diyabet tanısı genellikle hiperglisemi ve glukoz intoleransına dayanarak konulmaktadır. Ayrıca, diyabet hastalarında kan şekeri seviyelerinin yükselmesi, insülin direnci ve artan inflamatuvar belirteçler gözlemlenmiştir (Davoodi ve ark.,2019). Tip 1 diyabet, tüm teşhis edilen diyabet vakalarının yalnızca %5-10'unu oluşturur. Her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, en çok çocukları ve ergenleri etkiler. Hastalığın kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bağışıklık sistemi bozuklukları (otoimmünite), genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin hastalığın başlangıcında rol oynadığı düşünülmektedir. Şu an için tip 1 diyabetin önlenmesini sağlayan bir yöntem bulunmamaktadır. Hastalığın kesin olarak tedavi edilebilmesi için β hücrelerinin yeniden işlev kazanması gerekmektedir. Bu nedenle, mevcut araştırmalar genellikle β hücrelerinin yenilenmesini teşvik etmeye veya nakline odaklanmaktadır. Tip 1 diyabetin önlenmesini veya tedavisini sağlayacak yaklaşımlar bulunana kadar, hastalığa bağlı komplikasyonların yönetimi en önemli klinik hedeflerden biri olup, yoğun araştırmaların sürdüğü bir alandır. (Robinson ve ark., 2015). Konneksin proteinleri, hem Tip I hem de Tip II diyabetin oluşum süreçlerinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle Cx36, pankreas beta hücreleri arasında iletişimi sağlayan yapılar kurarak, hem istirahat hâlindeki insülin salgısını hem de glikoz uyarısı sonrası insülin salınımını düzenler. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, Cx36'nın eksikliği, insülinin nabız şeklinde salınmasının bozulmasına, bazal düzeyde artmış insülin salımına ve glikoza yanıtın azalmasına yol açtığı görülmüştür; bu tablo, Tip II diyabet hastalarında görülen insülin bozukluklarıyla benzerlik taşımaktadır. İnsanlarda Tip II diyabetle ilişkisi tam olarak açıklığa

kavuşmamış olsada, Cx36'yı kodlayan GJD2 geni, Tip II diyabete yakınlıkla ilişkilendirilmiştir ve bu gen 15. kromozomun 14q bölgesinde yer alır. Cx36, insan pankreas adacıklarında doğal olarak bulunan bir proteindir; beta hücreleri arasındaki bağlantıyı sağlayarak iyonların geçişini mümkün kılar ve aynı zamanda genlerin işleyişini düzenleyerek beta hücrelerinin fonksiyonlarını etkiler. Tip II diyabette, açlık kan şekerinin yüksekliğinde en büyük pay karaciğerin ürettiği glikozdandır. Cx36'nın fazla üretimi, bu karaciğer kaynaklı glikoz üretimini artırabilir. Ayrıca, karaciğer hücreleri (hepatositler) arasında Cx32 ve Cx26 aracılığıyla kurulan hemikanallar, glikoz dengesi ve glikojenin yıkımı süreçlerinde görev alır. Deney hayvanlarında, Cx32'si olmayan farelerin, karaciğer depolarından glikozu yeterince mobilize edemedikleri gösterilmiştir. Bu bozuklukların altında yatan mekanizmalardan biri, konneksinlerin hücre içi sinyal iletim molekülleriyle olan etkileşimidir. Örneğin, Cx32 ile genetik olarak değiştirilmiş hücreler, kalsiyum dalgalarını komşu hücrelere daha etkili bir şekilde iletir, bu da hücreler arası koordinasyonu etkileyebilir (Wright ve ark., 2012). Streptozotosin (STZ) verilerek diyabet oluşturulan erişkin sıçan modelinde hipergliseminin; beyin korteksinde Cx26, Cx29, Cx32, Cx36, Cx43, Cx45, Cx46 gibi konneksin proteinlerinin lokalizasyon ve ekspresyonlarındaki olası değişiklikleri belirlemek ve bu değişikliklerin diyabetin beyin korteksinin üzerinde oluşturduğu etkileri ortaya koymak amacıyla oluşturulmuştur.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetes Mellitus (DM) Tanımı

2013 yılında dünya genelinde diyabetli insan sayısı 382 milyon olarak kaydedilmiş olup, 2035 yılına kadar bu sayının yaklaşık 592 milyona ulaşması beklenmektedir. Diyabet, insülin salgılanmasındaki bozukluklarla ilişkilendirilen en yaygın metabolik hastalıklardan biridir. Tip 1 diyabet, pankreasın β hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tahrip edilmesi sonucu ortaya çıkan insülin eksikliğiyle gelişirken, tip 2 diyabet ise insülin direnci ve insülin sinyal iletiminde meydana gelen nispi bir yetersizlik ile karakterize edilir. Diyabetle ilişkili komplikasyonların gelişiminde en önemli faktörlerden biri hiperglisemidir (Safi ve ark., 2014). Diyabet, her yıl hızla artan görülme sıklığıyla yaygın bir hastalıktır. Bu hastalık, kalp, gözler, alt ekstremiteler damarları, akciğerler ve beyin gibi birçok organı etkileyen komplikasyonlara yol açabilir. Diyabetik hayvan modelleri üzerine yapılan çalışmalar, diyabetin bilişsel bozulma ve hafıza kaybına neden olduğunu göstermektedir. Diyabetin bilişsel işlev bozukluğu için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen, bu durumun kesin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Öğrenme ve hafıza için kritik bir beyin bölgesi olan hipokampusun, uzun süreli hiperglisemi nedeniyle ultrastrüktürel hasara uğrayabileceği bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2019).

2.2.Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus ve beraberindeki komplikasyonlar, dünya genelinde ciddi bir sağlık riski oluşturmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre, 2015 yılında 20 ila 79 yaş arasındaki yetişkinlerin yaklaşık %9'u (toplamda 415 milyon kişi) diyabet hastasıydı. Bu sayının 2040 yılına kadar 642 milyona yükselmesi beklenmektedir. Özellikle düşük gelirli ülkelerden orta gelir seviyesine geçen bölgelerde en büyük artışların yaşanacağı tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, özellikle hızlı toplumsal ve ekonomik değişim yaşayan bölgelerde, mevcut tahminlerin diyabetin gerçek küresel yükünü tam olarak yansıtamayabileceği düşünülmektedir. Diyabetin giderek yaygınlaşmasının ardında birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında nüfusun yaşlanması, ekonomik büyüme, şehirleşme, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivitenin azalması yer almaktadır. Dahası, tüm diyabet vakalarının %90'ından fazlasını tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) oluşturmaktadır (Zheng ve ark.,2018). Finlandiya, Almanya ve ABD'de yürütülen bir çalışmada, otoantikor pozitifliğine dönüşüm (serokonversiyon) gösteren bireylerin tip 1 diyabete ilerleme riski incelenmiştir. İki veya daha fazla otoantikor geliştiren 585 çocuğun %70'i 10 yıl içinde, %84' ise 15 yıl içinde tip 1 diyabet hastası olmuştur. Bu sonuçlar oldukça önemlidir çünkü Almanya'daki çalışma grubu, tip 1 diyabetli ebeveynlerin çocuklarından oluşurken, Finlandiya ve ABD grupları rastgele seçilmiş bireylerden oluşmuştur. Ancak tüm gruplarda benzer sonuçların elde edilmesi, hem genetik yatkınlığı olan hem de sporadik vakalarda hastalığın gelişim sürecinin aynı olduğunu göstermektedir. Ayrıca, tespit edilen otoantikor sayısı arttika, tip 1 diyabet gelişme riski de yükselmektedir (Association, 2019).

2.3.Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM)

Tip 1 diyabetin görülme sıklığı ve yaygınlığı giderek artmaktadır. Hastalar çoğunlukla ani diyabet belirtileri ve ciddi derecede yüksek kan şekeri seviyeleriyle doktora başvurur. Vakaların yaklaşık üçte biri, hayatı tehdit eden diyabetik ketoasidoz (DKA) tanısı alarak teşhis edilir. Araştırmalar, tip 1 diyabetli bireylerin akrabalarında adacık otoantikorlarının ölçülmesinin, hastalığa yakalanma riski taşıyan kişileri belirleyebileceğini göstermektedir. Bu testlerin, diyabet belirtilerine dair eğitim verilmesi ve düzenli takip ile desteklenmesi, hastalığın erken teşhis

edilmesine yardımcı olabilir (Association, 2019). Tip 1 diyabetli bireyler hayatta kalabilmek için her gün insülin almak zorundadır; ancak dışarıdan insülin takviyesi, sağlıklı bir pankreasın hassas bir şekilde düzenlediği insülin salınımını tam olarak yerine koyamaz. Bu nedenle, hastaların kan şekeri seviyeleri gün içinde hipoglisemi (düşük kan şekeri) ve hiperglisemi (yüksek kan şekeri) arasında dalgalanabilir (Oliviera ve ark., 2009).

2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), yüksek kan şekeri seviyeleri, insülin direnci ve kısmi insülin eksikliği ile karakterize edilen bir hastalıktır. Günümüzde dünya çapında 366 milyon insan diyabet hastasıdır ve bunların 23 milyondan fazlası ABD’de yaşamaktadır. Bu sayının 2030 yılına kadar 552 milyona ulaşması beklenmektedir. Tip 2 diyabet, kronik komplikasyonlara yol açarak birçok organı etkileyebilir; bunlar arasında beyin ve sinir sistemi de yer almaktadır. Merkezi sinir sistemi ile ilişkili diyabet komplikasyonları, 100 yılı aşkın süredir bilim insanları ve doktorlar tarafından bilinmektedir. Diyabet hastaları genellikle hafıza ve dikkat sorunları yaşadıklarını bildirmektedir. Araştırmalar, tip 2 diyabetin (T2DM), bilişsel işlevlerde düşüş ve beyin yapısında meydana gelen değişikliklerle yakından bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır. Bilişsel gerileme, diyabeti olmayan bireylerle kıyaslandığında nöropsikolojik testlerle belirlenebilen hafif bilişsel bozukluk (MCI), Alzheimer hastalığı (AD), vasküler demans (VD) ve diğer demans türleri şeklinde ortaya çıkabilir. Tip 2 diyabetin, demans gelişme riskini %50 oranında artırdığı tespit edilmiştir (Damanik ve Yunir, 2021).

2.5. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

2.5.1. Diyabetik Periferik Nöropati

Diyabetik periferik nöropati (DPN), diyabetes mellitusun (DM) en yaygın komplikasyonlarından biridir. Araştırmalar, DM hastalarının yarısından fazlasının hastalık sürecinde DPN geliştirdiğini göstermektedir. Sinir hasarının uç bölgelerden merkeze doğru ilerlemesi sonucu ortaya çıkan bu durum, nöropatik ağrıya ve duyuşsal kayıplara yol açmaktadır. Ayrıca, DPN ciddi sağlık sorunları ve yüksek ölüm riski ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, diyabetik nöropati gelişimini takip eden 5 ila 10 yıl içinde ölüm oranının %25 ile %50 arasında değiştiğini ortaya koymuştur.

Günümüzde DPN'nin kontrol altına alınmasında en etkili yöntem, kan şekeri seviyelerinin sıkı bir şekilde izlenmesi ve düzenlenmesidir (Gu ve ark., 2018). Nöropati, merkezi sinir sistemi ve beyin duyarlı bölgelerinde hasara yol açarak, bilişsel bozulma ve işlev kaybına neden olabilir. Özellikle reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışıyla birlikte etkinliği yükselen gliko-oksidatif yollar, nöronlar ve Schwann hücrelerinde; NF- κ B ve MAPK (mitojen-aktif protein kinaz) sinyal yollarını aktive ederek hücre hasara ve programlı hücre ölümüne (apoptozis) sebep olabilir. Bu süreçler, nöropatinin gelişiminde önemli bir rol oynar (Çetiner ve Rakıcıoğlu, 2020).

2.5.2. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %30'unda, tip 2 diyabetli hastaların ise %25'inde görülen yaygın bilinen bir komplikasyondur. Epidemiyolojik araştırmalar, tip 2 diyabetli hastalarda kötü glisemik kontrol ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan randomize kontrollü denemeler, yoğun glisemik kontrolün albuminüriyi azalttığını göstermiştir. Ancak, yoğun glisemik kontrolün tip 2 diyabetlilerde albuminüri dışında klinik böbrek sonuçlarını (örneğin, glomerüler filtrasyon hızında ilerleyici azalma) engelleyip engellemediği hala net değildir. Gliko-oksidatif stres, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) birikimini artırmakta, glikozun polyol ve heksozamin metabolik yollarına yönelimini hızlandırmakta, NF- κ B sinyal yolunun aktivasyonunu tetiklemekte ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesini yükseltmektedir. Bu etkenlerin bir arada bulunması, hücre hasar, podosit apoptozu ve böbrek dokusunda ekstrasellüler matriks proteinlerinin birikimi gibi süreçleri başlatarak normal böbrek fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır (Coca ve ark., 2012; Çetiner ve Rakıcıoğlu, 2020).

2.5.3. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, tüm diyabet türlerinden etkilenen kişiler için büyük bir sağlık tehdidi oluşturmaktadır olup, özellikle 40 yaş ve üzeri bireyleri etkilemektedir. Tedavi edilmediğinde, bu hastalık körlüğe yol açabilir. Diyabet tanısı konmuş hastaların yaklaşık üçte biri, diyabetik retinopatinin bir aşamasını yaşamaktadır. Hastalık, mikrovasküler yapılar üzerinde morfolojik değişikliklere neden olur; bunlar arasında anormal sıkı bağlantılar, bazal membran kalınlaşması, perisit kaybı ve damar

geçirgenliğinin artması, retinal iskemik durumlar ve mikroanevrizmaların meydana gelmesine yol açan hücresiz kapillerler bulunur. Diyabetik retinopatinin erken evrelerinden biri, perisit kaybıdır; bu kayıp, damar sisteminin dengesizleşmesine ve hastalığın ilerlemesine yol açar. Bu önemli sürecin tetikleyicilerini anlamak ve perisit kaybını engelleyecek yollar geliştirmek, hastalığın ilerlemesinin kontrol edilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Ancak, diyabet, hiperglisemi ve perisit kaybı arasındaki mekanizmalar hala net bir şekilde belirlenmemiştir. Retinal perisitler, endotel hücreleriyle kaplı damarları saran ve sağlıklı kan akışını desteklemek için damar yapısına stabilite ve ton sağlayan hücrelerdir. Ayrıca, kan-retina bariyerinin korunmasında önemli bir rol oynar ve damar geçirgenliğinin düzenlenmesi, toksik metabolitlerin temizlenmesi ve nöroinflamasyonun kontrol edilmesi yoluyla nörovasküler birimin temel bir parçası olarak işlev görürler (Liu ve ark., 2018).

2.5.4. Reaktif Oksidatif Stres

Reaktif oksijen stres (ROS), canlı organizmalarda oksijen içeren ve kimyasal olarak oldukça aktif olan moleküllerdir. Tüm oksijenle solunum yapan organizmalarda, oksijen metabolizmasının doğal bir yan ürünü olarak ortaya çıkarlar. Süperoksit, hidroperoksil radikali, singlet oksijen, hidroksil radikali, nitrik oksit ve peroksinitrit gibi farklı ROS türleri bulunmaktadır. ROS üretimi esasen mitokondrilerde gerçekleşir. Bununla birlikte, NADPH oksidaz sistemi, bağışıklık tepkileri, ksantin oksidaz ve arşidonik asit metabolizması gibi farklı mekanizmalar da bu sürece katkı sağlar. Bu moleküller hücre içi sinyalleşme süreçlerinde ve hücresel işlevlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar. ROS; hücre ölümünün (apoptoz) tetiklenmesi, çevresel stres faktörlerine uyum sağlanması ve bağışıklık sisteminin devreye girmesi gibi olaylarda aktiftir. Aynı zamanda protein kinazlar ve transkripsiyon faktörleri aracılığıyla inflamasyonun başlamasını destekleyebilir. ROS'un hücre içinde fazla birikmesi, oksidatif stresin ortaya çıkmasına neden olur. Bu durum lipid, protein ve DNA gibi önemli hücresel yapılar üzerinde zararlı etki yaratır. Özellikle hiperglisemi altında β -hücrelerinde oluşan bu oksidatif hasar, salgılanan insülinin hem miktarını hem de işlevini olumsuz etkiler. Araştırmalar, OS kaynaklı β -hücreleri bozukluklarının (örneğin, insülin sekresyonundaki azalma ve insülin direncindeki artış) Tip 1 ve Tip 2 diyabetin gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir. Aşırı ROS üretimi mitokondrilerin yapısal ve işlevsel olarak bozulmasına yol açarak, ATP'ye bağımlı

potasyum kanallarının çalışmasını aksatır ve sonuç olarak insülin salınımını sekteye uğratır. Bu durumun altında yatan nedenlerden biri, β -hücrelerinde bulunan antioksidan enzim seviyelerinin, diğer organ hücrelerine kıyasla oldukça düşük (yaklaşık 10-20 kat) olması olabilir (Darenskaya ve ark., 2021).

2.6.Beyin Korteksleri

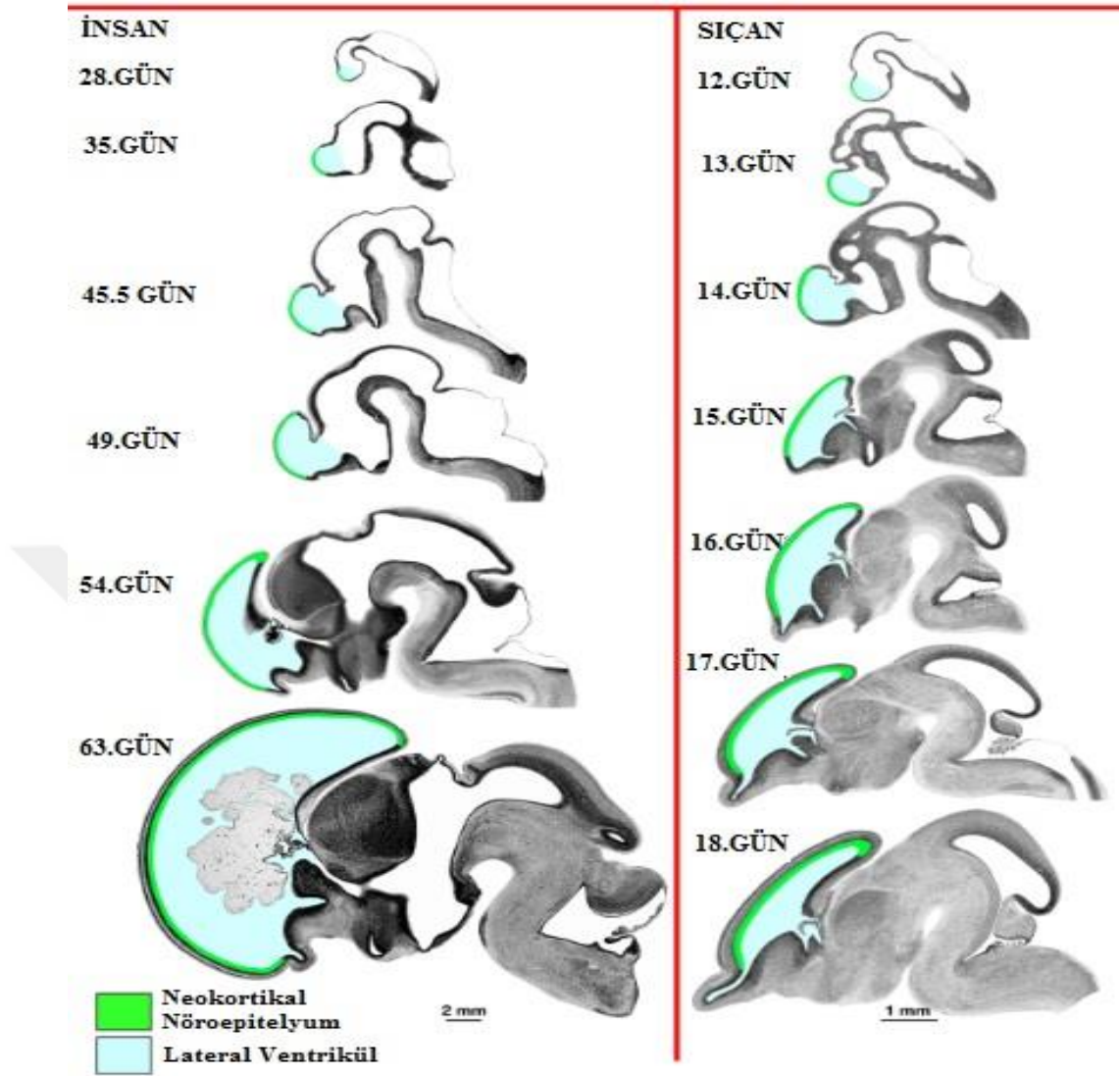
Serebral korteks dört ana loba ayrılmıştır. Bunlar frontal lob, parietal lob, temporal lob ve oksipital lob. Korteks, düşünme, akıl yürütme, planlama ve karar verme gibi yüksek bilişsel işlevlerin gerçekleştirilmesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle, prefrontal korteks, insan zekasının ve yaratıcılığının temellerini anlamak için kritik bir beyin bölgesi olarak kabul edilmektedir. Prefrontal korteksin temel duyuşsal veya motor bilgi işlemeye katılmadığı, bunun yerine daha karmaşık ve entegre işlevleri yerine getirdiği düşünülmektedir. Bu görüş, prefrontal korteksin duyuşsal ilişki kortekslerinden bilgi aldığı, ancak birincil duyu kortekslerinden almadığı ve motor bilgiyi motor alanlara gönderdiği gerçeğiyle desteklenmektedir. Prefrontal korteksin bilişsel işlevleri kontrol etmedeki rolü, bu bölgeye verilen hasarın insanlarda zayıf muhakeme, planlama ve karar verme ile sonuçlanmasıyla doğrulanmaktadır. Ayrıca, insan olmayan primatlarla yapılan araştırmalar, prefrontal korteksin işlevlerini ve bu işlevlerin sinirsel mekanizmalarını anlamamıza büyük katkı sağlamıştır (Funahashi, 2017).

Frontal loblar (frontal korteks), kraniyal hemisferlerin yaklaşık üçte birini oluşturur. Frontal korteksin ön ve orbital yüzeyinde yer alan bölgeye prefrontal korteks (PFC, prefrontal lob) adı verilir. Bu bölge, göz hareketleri, konuşma ve davranış gibi belirli motor hareketlerin kontrolünden sorumlu olan frontal alanları içerir. Prefrontal korteks, evrimsel süreçte büyüyerek insan beyin korteksinin %29'unu oluşturacak kadar önemli bir bölge haline gelmiştir. Buna rağmen, prefrontal korteksin davranışla ilişkisi konusunda bilim dünyasında hâlâ kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bunun temel sebebi, insan beyninin entegrasyon kapasitesinin büyük ölçüde bu bölgede yer aldığı öne sürülmesine rağmen, PFC hasarına bağlı bilişsel bozuklukların beklenenden daha nadir görülmesidir. Bu konuya ilişkin ilk bilimsel rapor, 1868 yılında Harlow tarafından yayımlanmıştır. Harlow, Phineas Gage adlı çalışkan bir ustabaşının, bir krank mili kazası sonucu frontal loblarına zarar görmesiyle yaşadığı kişilik değişikliklerini belgeledi. Literatürde “Phineas Gage Vakası” veya “Boston

Crowbar Vakası” olarak bilinen bu olayda, Phineas’ın konuşma, hafıza, duyu ve motor fonksiyonları büyük ölçüde korunmuşken; stratejik düşünme, kişilik yapısı, duygusal bütünlük ve davranış kontrolü ciddi şekilde bozulmuştur (Özen ve Rezaki, 2007). Prefrontal korteks, neredeyse tüm duyuşal sistemler, kortikal ve subkortikal motor sistemler ile duyu ve bellekle ilgili yapılarla geniş bağlantılara sahiptir. Ayrıca, prefrontal korteksin farklı bölgeleri arasında da yoğun bağlantılar bulunur. Bu yaygın bağlantılar, beynin çeşitli süreçlerini koordine etmesini sağlar. Medial prefrontal korteks (mPFC), çeşitli kortikal ve subkortikal bölgelerden gelen verileri entegre eden ve güncellenmiş bilgileri çıkış yapılarına aktaran önemli bir kortikal bölgedir. Bilişsel işlevler, duyu düzenleme, motivasyon ve sosyalleşme gibi süreçlerde hayati roller üstlenir. mPFC’nin işlevsel bozuklukları, depresyon, anksiyete bozuklukları, şizofreni, otizm spektrum bozuklukları, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve bağımlılık gibi birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Xu ve ark., 2019). Lateral prefrontal korteks, orbitofrontal kortekse kıyasla duyuşal girdilerle daha yakından ilişkilidir. Görsel, dokunsal (somatosensoriyel) ve işitsel bilgileri alır ve aynı zamanda duyuşal arası entegrasyon sağlayan multimodal bölgelerden girdiler alır. Buna karşılık, medial ve orbital prefrontal korteks, uzun süreli bellek ve duyuşal işlemede kritik rol oynayan medial temporal lob yapılarıyla daha güçlü bağlantılara sahiptir (Ward, 2015).

2.7. Beynin Embriyolojik Gelişimi

Tüm omurgalılarda merkezi sinir sisteminin (MSS) gelişiminde ilk büyük adım, ileride beyin ve omuriliğe dönüşecek olan nöral tüp adı verilen özel bir ektodermal yapının oluşumudur. Bu süreç, kemirgenlerde gebelik sürecinin ortalarına doğru gerçekleşmektedir. Örneğin sıçanlarda gebeliğin yaklaşık 10,5-11. Günlerinde, farelerde ise 9-9,5. Günlerinde nöral tüp oluşumu gözlemlenir; bu türlerde doğum genellikle gebeliğin 20-21. Günlerinde meydana gelir. İnsanlarda ise nöral tüp oluşumu daha erken bir evrede, yaklaşık 266-280 gün süren (yaklaşık 40 hafta) bir gebeliğin 24. İla 28. Günleri arasında, yani 3-4. Haftalarda tamamlanır (Şekil 2.1). Kortikal gelişimin ana aşamaları, farklı memeli türleri arasında yüksek oranda benzerlik göstermekte olup, bu süreç literatürde ayrıntılı biçimde ele alınmıştır (Semple ve ark., 2013).



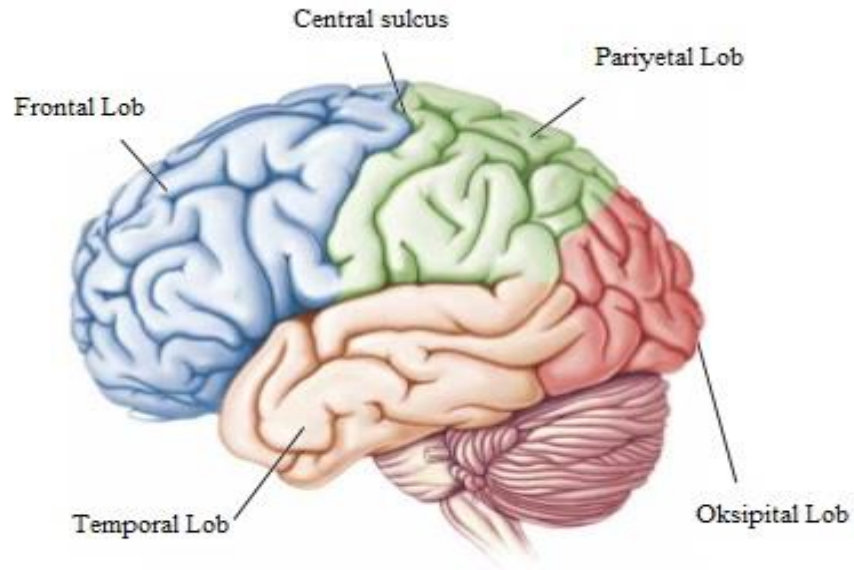
Şekil 2.1. İnsan ve sıçan embriyosunun beynin gelişim aşamasında gösterdiği benzerliklerin karşılaştırılması

(<https://neurondevelopment.org/human-rat-comparisons/> , Erişim Tarihi :01.01.2025)

2.8.Beyin Korteksinin Anatomik Yapısı

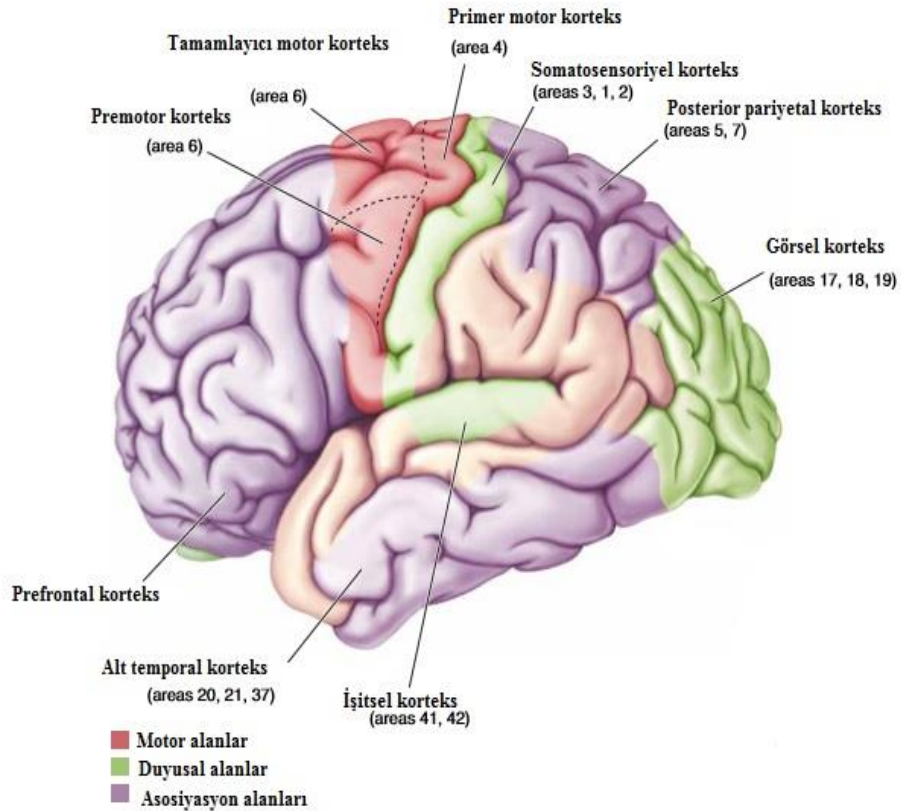
2.8.1.Frontal Korteks

Frontal lob, beynin merkezi sulkusunun önünde ve lateral fissürün üzerinde yer alır. Lobun içinde; superior, orta ve inferior frontal giruslar, birincil motor korteks ve orbital alan bulunur. Bu bölgeler, yürütücü ve motor işlevlerin koordinasyonunu sağlar (Şekil 2.2). Frontal lob, yargılama, problem çözme, planlama, davranış kontrolü, kişilik, konuşma, yazma, konsantrasyon, öz farkındalık ve zeka gibi birçok kritik beyin işlevinden sorumludur. Birincil motor korteks, presantral girusta, merkezi sulkusun hemen önüne konumlanmıştır (El-Baba ve Schury, 2023). Oksipital lob, serebral yarımkürelerin en küçük lobudur ve parietal ile temporal lobların arkasında, beynin kaudal kısmında yer alır. Bu lob, oksipital kemiğin hemen altında bulunur ve beyinciği serebral hemisferlerden ayıran tentorium cerebelli üzerinde konumlanmıştır. Her iki oksipital lob, serebral çatlak (fissura longitudinalis cerebri) ile birbirinden ayrılır. Lobun en arka kısmı ise oksipital kutup olarak adlandırılır. Oksipital lobun temel işlevi görsel bilgileri işlemektir. Hem birincil görsel korteks hem de ilişkili görsel korteks bu lob içinde yer alır ve görsel algı ile ilgili tüm süreçlerin gerçekleştirilmesinde rol oynar (Rehman ve Yasir, 2023).



Şekil 2.2. Beyin lobları (Bear ve ark., 2016)

İnsanlarda ve diğer primatlarda, prefrontal korteks (PFC), motor korteksin önünde konumlanan ve yapısal ile işlevsel açıdan farklı alt alanlardan oluşan bir bölge olarak tanımlanabilir. Bu alt alanlar arasında medial prefrontal korteks (mPFC), lateral prefrontal korteks (lPFC) ve orbitofrontal korteks (oFC) yer almaktadır (Şekil 2.3). lPFC, ağırlıklı olarak dil ve yürütücü işlevlerle ilişkilendirilirken, oFC ve mPFC'nin bilişsel yetiler ile duygusal düzenlemeye katkıda bulunduğu bilinmektedir. Ayrıca, mPFC kendi içinde infralimbik (IL), prelimbik (PL) ve anterior singulat korteks (ACC) olmak üzere alt bölümlere ayrılır (Şekil 2.4). Bu alt bölgelerden en ventral konumda bulunan IL, kronik stresle başa çıkmada önemli bir rol oynar ve zamanla yapısal değişikliklere ve prefrontal işlev bozukluklarına yol açabilir. Prefrontal korteks (PFC) iki ana yüzeye sahiptir: medial ve lateral. Medial PFC, Broadman Alanı (BA) 25 ve 32 ile ilişkilidir. Lateral PFC ise üç farklı bölgeye ayrılır:



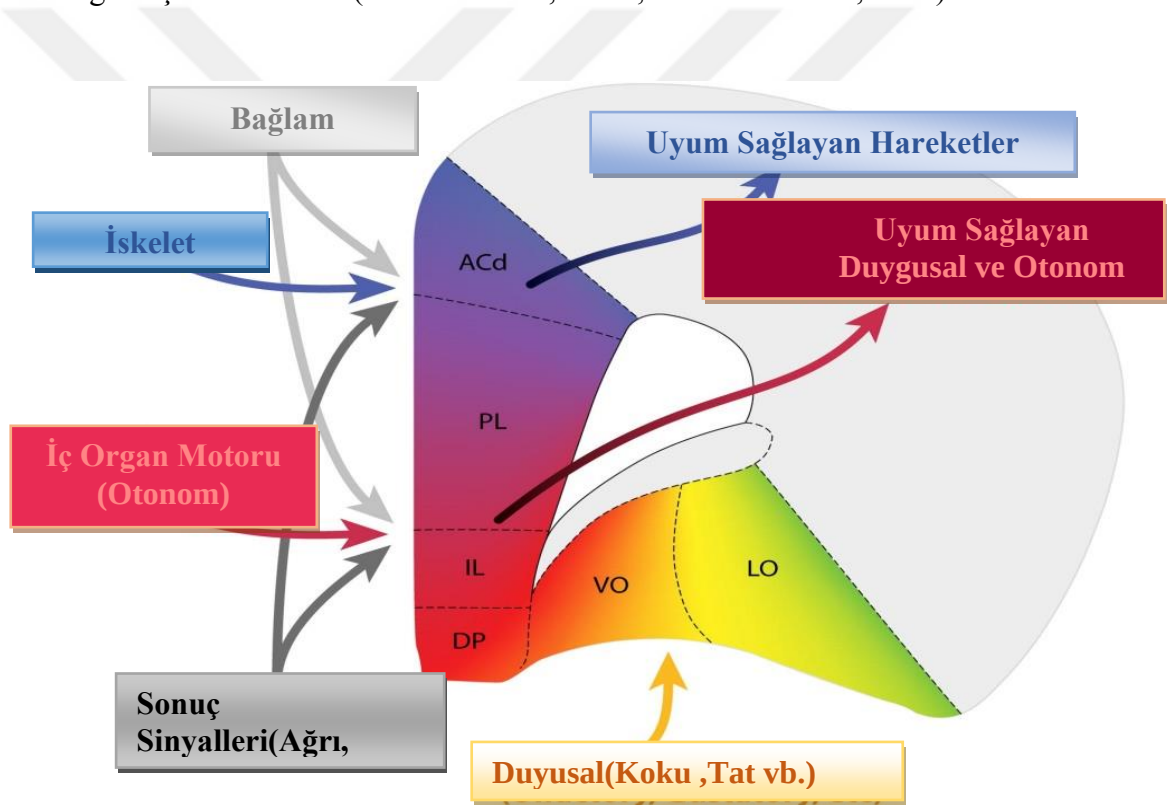
Şekil 2.3. Kortekste motor, duyuşal, asosiyasyon alanları (Bear ve ark., 2016)

1. Anterior PFC: Bu bölge BA 10'a denk gelir. BA 11, 12 ve 14'e karşılık gelen bölgeler ise frontal PFC'nin yan kısmında bulunur ve orbitofrontal korteks (OFC) olarak adlandırılır.

2. Dorsolateral PFC: Bu alan, BA 9 ve 46 ile ilişkilidir.

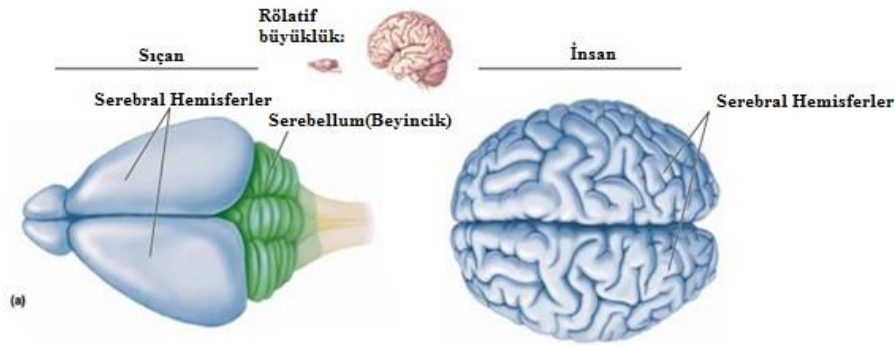
3. Ventrolateral PFC: Bu bölge, BA 44, 45 ve 47 bölgelerini içerir

Dikkat çekici bir şekilde, fareler gibi kemirgenlerde PFC, medial, orbitofrontal ve singulat alanları içerecek şekilde sınırlı bir yapıya sahiptir ve primatların dorsolateral PFC'sine tam olarak karşılık gelen bir bölge bulunmamaktadır. İnsanlarda ise PFC'nin orantısız bir şekilde büyük evrimleştiği ve beynin en geç olgunlaşan bölgesi olduğu düşünülmektedir (Kolk ve Rakıcı, 2022 ; Özen ve Rezaki, 2007).



Şekil 2.4. Prefrontal korteksin farklı bölgelerine geldiği varsayılan girdilerin ve çıktılarının şematik gösterimi. Medial prefrontal korteks (mPFC), belirli bir mekânsal ve duygusal bağlam içinde meydana gelen olayları, en uygun tepkiyle eşleştiren bir ağ olarak görülmektedir. Bu tepki, bulunduğu bölgeye bağlı olarak bir eylem ya da duygusal yanıt olabilir. Ayrıca, eylemlerin sonuçlarına ilişkin bilgileri taşıyan ayrı bir girdi seti, sinaptik plastisiteyi düzenlemeye yardımcı olur. Prefrontal korteksin tüm bölgeleri birbirleriyle güçlü bir şekilde bağlantılıdır, bu da eylemler, duygular ve uyaranlarla ilgili bilgilerin tüm prefrontal alanlara iletilmesini sağlar. Kısaltmalar: Acd: Dorsal anterior singulat korteks, PL : Prelimbik korteks , IL :İnfralimbik korteks, DP : Dorsal pedinküler korteks ,VO : Ventral orbital korteks LO : Lateral orbital korteks (Euston ve ark., 2012)

Kemirgenlerin frontal korteksi; birincil motor (M1), ikincil motor (M2), medial prefrontal ve orbitofrontal (OFC) korteks olmak üzere dört ana bölgeden oluşmaktadır. M2, her iki yarımküredeki striatuma yoğun projeksiyonlar gönderdiğinden, kortikostriatal devrelerin araştırılması açısından ideal bir hedef bölgedir. Ayrıca M2, anatomik olarak M1 ile medial prefrontal ve orbitofrontal korteks gibi prefrontal alanlar arasında yer aldığı için, bu bölgelerden aldığı bilgileri işleyerek M1'e bağlamsal motor komutların iletilmesinde aracı rol oynayabilir. Dolayısıyla, M2 yalnızca motor kontrol açısından değil, aynı zamanda frontal korteks bölgeleri arasındaki kortikokortikal bağlantıların anlaşılması bakımından da önemli bir araştırma alanı sunmaktadır (Kawaguchi, 2017). Sıçan ve insan beyninin hemisferleri gösterilmiştir (Şekil 2.5).



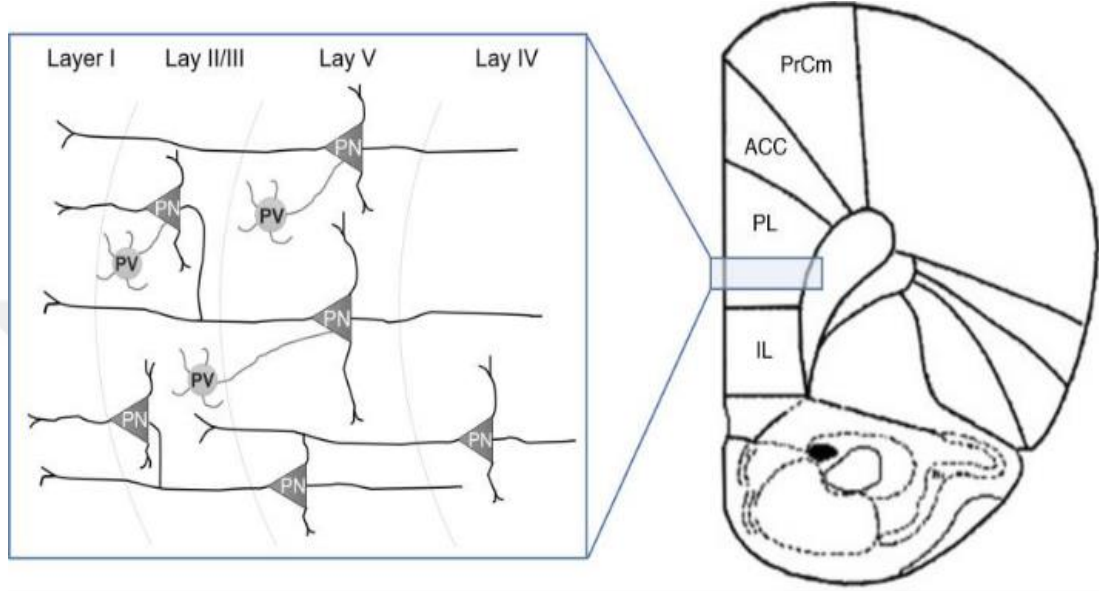
Şekil 2.5. Sıçan ve insan beyninin karşılaştırılması (Bear ve ark., 2016)

2.9.Beyin Korteksinin Histolojik Yapısı

Beyin korteksi 6 ana katmana bölünmüştür (Şekil 2.6). Bunlar; Moleküler tabaka (L1), lateral giden aksonlar ve glialar hücreler bulunmaktadır. Eksternal granüler tabaka (L2), küçük piramidal hücreler bulunmaktadır. Eksternal piramidal tabaka (L3), diğer kortikal alanlara giden büyük piramidal hücreler bulunur. Piramidal olmayan hücrelerden fazladır ve talamustan afferentlerini alır. İnternal granüler tabaka (L4), büyük piramidal hücreler olup beyinsapı ve omuriliğe giden büyük aksonları vardır.

İnternal piramidal tabaka (L5), en büyük piramidal hücreler bu katmandadır ve bunların aksonları korteksten beyinsapına ve omuriliğe gider.

Multiform tabaka (L6), piramidal hücreler talamusa geri dönen lifler verir. (Abrahams, 2018)



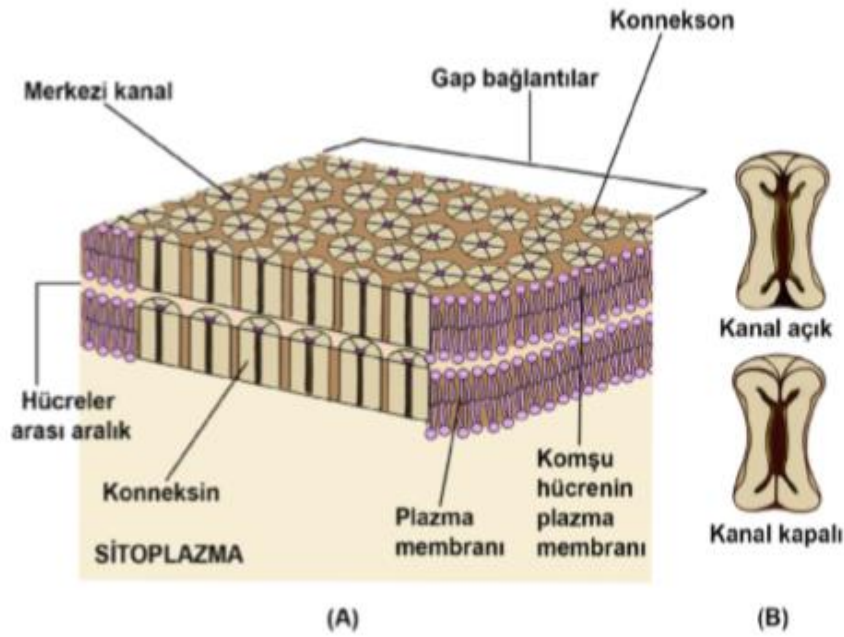
Şekil 2.6. Medial prefrontal korteksin (mPFC) farklı bölgelerinin ve katmanlarının şematik yapısı. mPFC, dorsalden ventral eksene kadar dört ayrı nöroanatomik alt alandan oluşur: medial precentral alan (PrCm), ön singulat korteks (ACC), prelimbik korteks (PL) ve infralimbik korteks (IL). Laminar organizasyonu, yüzeyselden altı ayrı katmana (I-VI) ayrılmıştır ve bu katmanlardaki piramidal nöronlar (PN) ve parvalbumin (PV) internöronları, mPFC'nin normal işlevlerini elde etmek için bir uyarılma/inhibisyon dengesi sağlar (Xu ve ark., 2019)

2.10. Konneksin ve Gap Junction

Hücreler arasındaki bağlantı kompleksleri, yapışık, sıkı ve boşluklu bağlantılardan oluşur. Adherens bağlantıları, kaderinler ve nektinler gibi proteinlerden meydana gelir ve hücrelerin birbirine tutunmasını, hücreler arası tanımayı ve sinyal iletimini destekler. Sıkı bağlantılar ise okludin ve klaudin proteinleri sayesinde hücreler arasında geçirimsiz bir bariyer oluşturarak iyon hareketini sınırlar. Boşluk bağlantıları ise komşu hücreler arasında doğrudan iletişim sağlayarak hücre büyümesi ve farklılaşma gibi süreçlerde önemli bir rol oynar (Cyr, 2011).

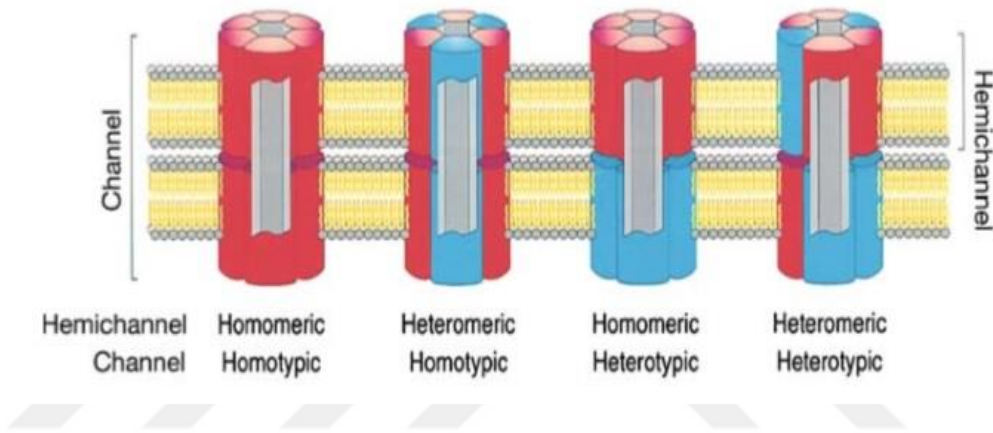
Hücrelerarası iletişim sağlayan kanal yapıları olan gap (aralıklı) bağlantılar, komşu hücrelerin plazma membranlarında çok sayıda konneksunun birleşmesiyle meydana gelir. Konneksin, eksenin etrafında esneyebilen silindirik bir yapı olup, konneksin adı

verilen altı benzer alt birimden oluşur (Şekil 2.7). Merkezi 2 nm çapında bir kanal içeren bu yapı, her biri altı konneksin molekülünün bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. İnsan genomunda farklı genler tarafından kodlanan toplam 21 konneksin türü tanımlanmıştır. Komşu hücreler arasındaki 2 nm'lik boşluk ve kanal benzeri yapısı nedeniyle bu bağlantılar “gap junction” olarak adlandırılmıştır. Konneksinlerin oluşturduğu kanalların gözenekleri, yaklaşık 1 kDa'dan küçük moleküllerin geçişine izin vererek doğrudan hücreler arası iletişim sağlayan bir kanal işlevi görür. Çoğu hayvan hücresinde, çizgili kas hücreleri ve kan hücreleri hariç olmak üzere, hücresel iletişim büyük ölçüde gap bağlantıları aracılığıyla gerçekleşmektedir. Her bir konneksin molekülü, dört transmembran bölgesi, iki hücre dışı halka ve bir sitoplazmik halka olmak üzere belirli yapısal bileşenlere sahiptir. Konneksin proteinlerinin yarılanma ömrü oldukça kısadır ve sadece birkaç saat sürer. Elektron mikroskop incelemelerinde, gap bağlantılarının hücreler arası boşlukta hafif granüler yapılar olarak görüldüğü tespit edilmiştir (Bolkent, 2024; Laird, 2006).



Şekil 2.7. Gap bağlantıların şematik yapısı (A), kanalın açık ve kapalı görünümü (B) (Bolkent, 2024)

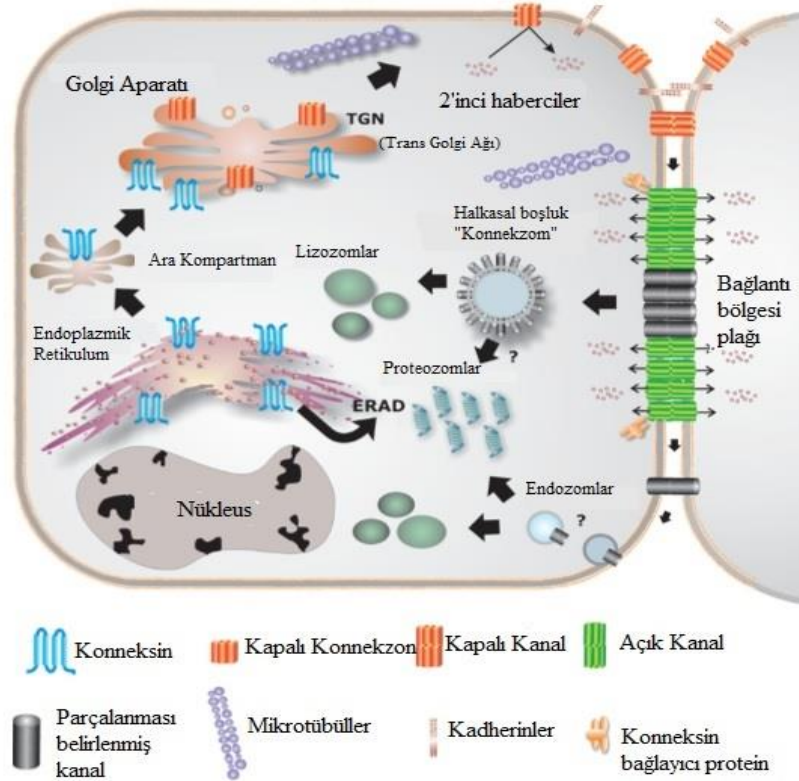
Altı konneksin alt biriminden (kırmızı ve mavi) oluşan bağlantı kanalları çeşitli konfigürasyonlarda gösterilmiştir (Şekil 2.8). Bağlantı kanalları homomerik (altı özdeş konneksin alt biriminden oluşan) veya heteromerik (birden fazla konneksin türünden oluşan) olabilir. Bağlantı kanalları uçtan uca birleşerek çift membranlı bir boşluk bağlantı kanalı oluşturur. Kanal homotipik (bağlantı kanalları özdeşse) veya heterotipik (iki bağlantı kanalı farklıysa) olabilir (Kumar ve Gilula, 1996).



Şekil 2.8. Bağlantı kanallarının boşluk bağlantı kanalları oluşturması için olası düzenlemelerinin şematik çizimi (Kumar ve Gilula, 1996)

Endoplazmik retikulumun işlev dışı kalması durumunda, düzgün bir şekilde paketlenmiş konneksinlerin cis-golgi ağına ulaşmadan önce ERGIC (Endoplazmik Retikulum-Golgi Ara Kompartmanı) aracılığıyla taşınması beklenmektedir (Şekil 2.9). Pek çok çalışma, konneksinlerin Golgi aygıtı üzerinden taşındığını göstermiştir. Ancak başka bir çalışmada, Cx26'nın hücre yüzeyine Golgi'ye bağlı olmayan alternatif bir yol ile iletilebildiği rapor edilmiştir (Tuzcu ve ark., 2010)

KONNEKSİN YAŞAM DÖNGÜSÜ



Şekil 2.9. Konneksin yaşam döngüsü (Laird, 2006)

2.11. Konneksin (Cx26, Cx29, Cx32, Cx36, Cx43, Cx45, Cx46) Ekspresyonu ve İfade Edildiği Organlar

Merkezi sinir sisteminde, hücrelerin birbirine tutunması ve yer değiştirmesi, embriyonik dönemdeki nörolojik gelişimin temel taşlarını oluşturur. Olgun sinir sisteminde ise, astrositlerin konumlarını koruyabilmeleri için bu hücrelerel bağlanmalar gereklidir. Hayvan deneylerinde yapılan araştırmalar, konneksinlerin yalnızca hücre bölünmesinde değil, aynı zamanda öğrenme ve hafıza süreçlerinde de işlev gördüğünü; bu süreçlerdeki bozulmaların inflamasyon, epilepsi ve davranışsal bozukluklara yol açabileceğini göstermiştir. Özellikle Cx43, hem kan-beyin bariyerinin düzenlenmesinde hem de beyin işlevlerinin kontrolünde kritik bir rol üstlenir ve MSS'de en çok bulunan konneksin olarak dikkat çeker. Nörodejeneratif hastalıklarda bu konneksinin aşırı üretimi, astrositlerle kurduğu bağlarla hücre sağlığını olumsuz etkileyebilir. Cx32, miyelinli sinir liflerinin sağlıklı kalmasında

önemli görev alırken, Cx36 ise retina ve beyin gibi bölgelerde sinaptik ağların kurulması ve nöronlar arasında uyumlu iletişim için gereklidir. Kalp dokusunda Cx43, Cx40, Cx45 ve Cx30.2 yer alır. Bu konneksinlerdeki bozulmalar, kalbin elektriksel sinyallerinde ve yapısında problemlere yol açabilir. Bu durum, özellikle genetik olarak konneksinleri eksiltilmiş deney hayvanlarında gözlemlenmiştir. Kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan hücrelerde ise Cx37, Cx40, Cx43 ve Cx45 gibi konneksinler bulunur. Damar hastalıklarında bu konneksinlerin miktarı değişir; örneğin, ateroskleroz durumunda Cx43 artarken, normalde baskın olan Cx37 ve Cx40 azalır. İlk kez trombositlerde saptanan Cx37, kanama süresi üzerinde etkili olabilir. Vasküler yaralanma sonrasında gelişen restenozda, Cx43 seviyesi artar; bu artış ACE inhibitörleri veya statin tedavisiyle azaltılarak, damar düz kas hücrelerinin çoğalması ve inflamasyon engellenebilir. Ciltte en yaygın görülen konneksin yine Cx43 olup, hücre çoğalması, farklılaşması ve göçü gibi işlevlerde aktiftir. Yaralanma sonrası bu proteinler artış gösterir, keratinositlerin olgunlaşması sağlanır ve inflamatuvar sinyaller hücreler arasında yayılır. Diyabet hastalığında da konneksinlerde rol oynar. Cx36, pankreastaki beta hücreleri arasında bağlantılar kurarak insülin salınımını düzenler. Cx36 kaybı, insülinin düzenli şekilde salgılanmasını engelleyebilir. Hiperglisemi (yüksek kan şekeri) sonucunda oluşan oksidatif stres, retina hücrelerindeki Cx43'ü parçalayan mekanizmaları tetikler. Uzun süreli kontrolsüz diyabet, kronik yaraların oluşmasına neden olur ve bu yaraların kenarlarında Cx43 birikimi görülür. Diyabetli hayvanlarla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, Cx43 seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu yüzden tedavinin hedefi, konneksinlerin etkisini azaltarak yara iyileşmesini hızlandırmak olmalıdır (Venkatraman ve Ramasamy, 2024). Cx32, nöronlarda en çok ifade edilen konneksinlerden biridir. Bunun yanı sıra, Cx26, Cx36 ve Cx43'ün farklı nöron alt popülasyonlarında bulunduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, yetişkin bireylerde nöronal eşleşmenin birçok beyin bölgesinde sürdüğü gözlemlenmektedir. Cx36'yı aşırı eksprese eden transgenik farelerin, tip 1 diyabetin başlangıcında hücre ölümünü tetiklediği bilinen sitotoksik ilaçlara ve sitokinlere karşı belirgin bir direnç gösterdiği tespit edilmiştir. Öte yandan, Cx36 eksikliği olan fareler bu moleküllere karşı daha duyarlı hale gelmiş ve tip 1 diyabete benzer belirtiler sergilemiştir. Ancak, Cx36'nın sağladığı bu korumanın altında yatan moleküler mekanizma hala tam olarak

anlaşılamamıştır. Çeşitli araştırmalar, bu korumanın hem aralık bağlantısına bağımlı hem de bağımsız yollarla gerçekleştiğini öne sürmektedir (Hussain, 2014). Bir araştırma, boşluk bağlantılarının tübüloglomerüler geri bildirimde rol oynadığını ortaya koymuştur (Ren ve ark., 2002). Böbrekte dokuz farklı konneksin (Cx26, Cx30.3, Cx31, Cx32, Cx37, Cx40, Cx43, Cx45 ve Cx46) türü bulunmuştur. Klinik açıdan bakıldığında, diyabetin birçok organ ve sistemi etkileyen ciddi komplikasyonları vardır. Konneksinlerin vücuttaki yaygın dağılımı göz önüne alındığında, hem büyük damarlarda (makrovasküler) hem de küçük damarlarda (mikrovasküler) konneksin düzeylerindeki değişiklikler, diyabete bağlı hasarın önemli bir göstergesi olabilir (Wright ve ark, 2012). Konneksinlerin ifade edildiği organlar Tablo 2.1’ de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Konneksin multigen ailesi (Kumar ve Gilula, 1996)

Yunan Harfi Adlandırması	Moleküler Kütle Adı	Tahmini Kütle (kDa)	İfade Edildiği Organ
a1	Cx43	43.0	Kalp
a2	Cx38	37.8	Embriyo
a3	Cx46	46.0	Mercek
a4	Cx37	37.6	Akciğer
a5	Cx40	40.4	Akciğer
a6	Cx45	45.7	Kalp
a7	Cx33	32.9	Testis
a8	Cx50	49.6	Mercek
b1	Cx32	32.0	Karaciğer
b2	Cx26	26.5	Karaciğer
b3	Cx31	31.0	Deri
b4	Cx31.1	31.1	Deri
b5	Cx30.3	30.3	Deri

2.12.Beyinde Konneksin Ekspresyonu

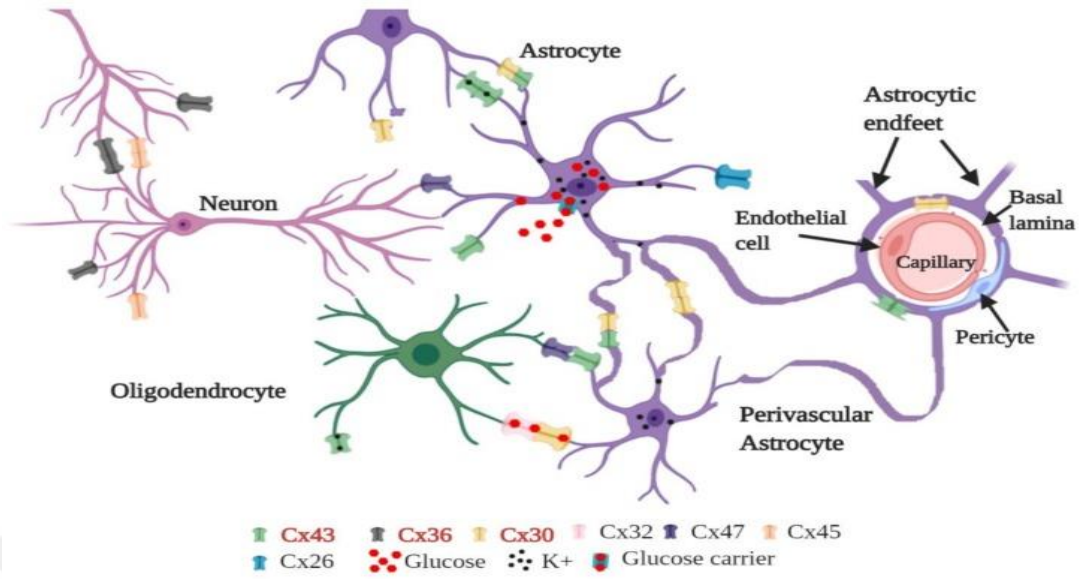
Konneksinlerin beynin çeşitli bölgelerinde yaygın olarak yer aldığı gösterilmiştir. Bu bölgeler arasında hipotalamus, striatum, alt zeytin çekirdeği, hipokampus, koku alma ampulü, retina, serebral korteks ve beyincik yer almaktadır. Genel olarak, olgun bir beyinde, gelişim aşamasındaki beyne kıyasla daha az konneksin ifade edildiği ve beynin olgunlaşmasıyla birlikte konneksin ekspresyonunun ve boşluk bağlantıları aracılığıyla gerçekleşen hücrelerarası iletişimin (GJIC) giderek azaldığı kabul edilmektedir (Hussain, 2014). Astrosit hücrelerinde genel olarak Cx30 ve Cx43, mikrogial hücrelerde Cx26 ve Cx32, oligodendrositlerde Cx29, Cx32, Cx47, nöronlarda Cx36, Cx45 konneksinlerinin ekspresyonu görülmektedir. Tablo 2.2’de konneksin ekspresyonu görülen hücre tipleri gösterilmiştir.

Tablo 2.2.Beyinde konneksin ekspresyonu (Willebrords ve ark., 2016)

Organ	Hücre tipi	Cx türleri	Referans
Beyin	Astrositler	Cx30, Cx43	(Dermietzel ve ark., 1991, Nagy ve Rash, 2000)
	Mikrogial hücreler	Cx26, Cx32	(Eugenin ve ark., 2001, Parenti ve ark., 2002, Garg ve ark., 2005, Takeuchi ve ark., 2006, Kielian, 2008)
	Oligodendrositler	Cx32, Cx47, Cx29	(Dermietzel ve ark., 1989, Altevogt ve ark., 2002, Odermatt ve ark., 2003)
	Nöronlar	Cx36, Cx45	(Takeuchi ve Suzumura, 2014)
	Kan-beyin bariyeri endotel hücreleri	Cx37, Cx40, Cx43	(Little ve ark., 1995, Traub ve ark., 1998, Nagasawa ve ark., 2006, De Bock ve ark., 2014)
	Kan-beyin bariyeri perisitler	Cx37, Cx40, Cx43	(Little ve ark., 1995, Traub ve ark., 1998, Nagasawa ve ark., 2006, De Bock ve ark., 2014)

2.12.1.Astrositlerin Konneksinlerdeki Ekspresyonu

Astrositler, merkezi sinir sisteminde (CNS) bulunan, elektriksel olarak uyarılmayan ve en bol bulunan nörogial hücre tipidir. Astrositler, nöronlar ve oligodendrositler gibi, merkezi sinir sisteminin gelişimi sırasında ventriküler bölgede bulunan nöral progenitör hücrelerden (NPC'ler) oluşur. Astrositlerin gelişimi nöronlardan sonra başlar ve bu hücrelerin sayısı özellikle doğum öncesinin son döneminden doğum sonrasının ilk günlerine kadar olan süreçte (embriyonik gün 18-postnatal gün 7) hızla artar. Gelişim ve olgunlaşma süreçlerinde, konneksinler (Cxs) kritik işlevler görür. Bu proteinler, hücrelerin göçü, farklılaşması ve şekilsel olgunlaşmasının yanı sıra; kan-beyin bariyerinin sağlanması, iyon dengesinin korunması, oligodendrositlerce yapılan miyelinizasyonun desteklenmesi, sinaptik aktivitenin düzenlenmesi ve astrositler arası ağların oluşturulması gibi görevlerde de yer alır. Astrositler, büyük ölçüde Cx43 eksprese etmekle birlikte, aynı zamanda Cx26, Cx30, Cx40 ve Cx45 de ifade etmektedir ve birçok astrositik fonksiyon, konneksin protein ekspresyonuna dayanmaktadır (Şekil 2.10). Astrositler, nöronlar ve diğer astrositlerle geniş bağlantılar kurarak gap junctionlar aracılığıyla Ca^{2+} dalgalarının yayılımını sağlamaktadır. Astrositler, sinirsel ortamın homeostazının korunmasında kritik bir rol üstlenmektedir. Bu roller arasında ekstraselüler K^+ seviyelerinin tamponlanması ve glutamat seviyelerinin düzenlenmesi bulunmaktadır. Ayrıca, astrositler glikojenden laktat üretebilir ve bu laktat, nöronlar tarafından ATP üretiminde kullanılabilir (Baracaldo- Santamaría ve ark., 2022; McDouall ve ark., 2022).



Şekil 2.10. Cx'in merkezi sinir sistemindeki dağılımının şematik gösterimi. Cx30 ve Cx43 esas olarak astrositlerde bulunurken; Cx36 esas olarak nöronlarda ifade edilir (Sánchez ve ark., 2020)

2.12.2. Oligodendrositlerin Konneksinlerdeki Ekspresyonu

Merkezi sinir sisteminde miyelin üretimiyle bilinen oligodendrositler, bunun yanı sıra metabolik destek sağlama ve iyon dengesini koruma gibi görevlerde de önemli roller üstlenir. Bu görevlerin bir kısmı, hemikanallar ve hücreler arası bağlantılar (gap junction'lar) üzerinden gerçekleşir. Bu hücreler, ventriküler bölgede bulunan nöral progenitör hücrelerden (NPC'ler) ve özellikle de gelişen MSS'nin farklı bölgelerinde bulunan oligodendrosit öncül hücrelerinden (OPC'ler) köken alır. OPC'ler de hemikanallar taşır ve bu kanallar, oligodendrosit soyunun gelişim sürecinde hayati önem taşır. Araştırmacı Niu ve ekibi, OPC'lerin Cx29 (insanlarda Cx31.1 olarak adlandırılır) ve Cx47 konneksinlerini ifade ettiğini ve bu konneksinlerin oluşturduğu hemikanallar yoluyla glikoz alımının, OPC'lerin bölünmesi ve çoğalmasında kritik rol oynadığını belirtmiştir. Bu mekanizmanın hücre içindeki kalsiyum düzeyine bağlı olduğu da çalışmada vurgulanmıştır. Ayrıca, farelerde yapılan çalışmalarda Cx43 geninin silinmesi, çevre dokulardaki glikoz düzeyinde azalmaya neden olmuş ve bu durum OPC'lerin çoğalmasını engellemiştir. Cx43'ün baskılandığı embriyolarda, oligodendrositlere dönüşüm için gerekli olan Sox10 adlı genin taşıyıcısı olan hücrelerde de ciddi

azalmalar gözlemlenmiştir. Bu durum, Cx43'ün oligodendrosit gelişimi açısından anahtar bir protein olduğunu göstermektedir (Baracaldo- Santamaría ve ark., 2022). Cx29, Cx32 ve Cx47'nin oligodendrositlerde düzenli olarak eksprese edildiği tespit edilmiştir. Başlangıçta Cx47'nin nöronlarda bulunduğu öne sürülmüşse de, daha sonraki çalışmalar bu proteinin esas olarak oligodendrositlerde eksprese edildiğini göstermiştir. Öte yandan, Cx45'in oligodendrositlerdeki varlığı konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. Hipokampus ve omurilikteki oligodendrositlerde Cx45 boyanması rapor edilmiş olsa da, Kruger ve arkadaşları Cx45-LacZ ekspresyonunu çeşitli beyin bölgelerinde incelediklerinde, talamus ve korteksin piramidal hücre katmanında yalnızca nöronal boyanma tespit etmişlerdir. Ayrıca, hipokampusun CA3/CA4 bölgesinde de ekspresyon belirlenmiş, ancak spesifik hücreler tanımlanamamıştır. Kleopa ve arkadaşlarının çalışmaları, omurilik oligodendrositlerinde Cx45'i immünositokimya ile tespit edememiş, ancak serebral vasküler yapılarla ilişkili sinyaller bulunmuştur. Rash ve arkadaşları ise FRIL yöntemiyle Cx45'in olfaktör bulbustaki nöronal gap junctionlarda ve olfaktör epiteldeki sustentaküler hücrelerde bulunduğunu, ancak oligodendrosit gap junctionlarında tespit edilmediğini bildirmiştir. Tüm bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda, Cx45'in oligodendrositlerde eksprese edilmediği görüşü daha güçlü bir şekilde desteklenmektedir (Harris ve Locke, 2009).

2.12.3. Mikroglial Hücrelerin Konneksinlerdeki Ekspresyonu

Mikroglialar, merkezi sinir sisteminde bulunan ve bağışıklık sistemiyle benzerlik gösteren hücrelerdir. Bu hücreler, sadece savunma görevleriyle değil; aynı zamanda nöronal gelişimi desteklemek, ölü hücre kalıntılarını temizlemek ve bağışıklık yanıtlarını yönlendirmek gibi pek çok işlevde rol alır. Normalde MSS'de düzeni koruyan bu hücrelerin aşırı aktivasyonu, çevre dokulara zarar verebilir. Özellikle mikrogliozis adı verilen mikroglia birikimi; travma, epilepsi, iltihaplanma ve dejeneratif hastalıklar gibi durumlarda sıkça görülür. Mikroglialar normalde sınırlı sayıda konneksin (Cx32, Cx36, Cx43) taşır ve işlevsel hücre bağlantıları oluşturmazlar. Ancak aktive olduklarında bu proteinlerin seviyesi artar. Bu artışın, mikrogliaların diğer sinir sistemi hücreleriyle kurduğu hücresel bağlantıların etkinliğini artırıp artırmadığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Yeni çalışmalar,

mikrogliaların oluşturduğu bağımsız hemikanalların, hücre içi ile dışı arasında küçük moleküllerin alışverişinde aktif rol oynadığını ortaya koymaktadır. Konneksin çeşitliliği, hücre tipine göre değişkenlik gösterir. Mikroglialarda baskın olarak Cx46, Cx37, Cx40, Cx33, Cx57, Cx32, Cx31, Cx30.3, Cx47, Cx36, Cx30.2, Cx39, Cx23 bulunur. Bu farklılıklar, konneksinlerin sinir sisteminde oldukça karmaşık ve değişken bir yapıda ifade edildiğini ve bu ifadelerin hastalıklarda da değiştiğini göstermektedir (Takeuchi ve Suzumura, 2014).

2.13. İnneksin ve Panneksin

Omurgalı canlılardaki hücreler, birbirleriyle iletişim kurmak için konneksin proteinlerini kullanarak hem hücreler arası bağlantılar (gap junction) hem de hemikanallar oluşturur. Buna karşılık, omurgasızlarda bu görev, konneksinlerle yapısal benzerliği olmayan innexin adı verilen farklı proteinlerle sağlanır. İnsan genomu üzerinde yapılan çalışmalar, insanlarda üç innexin benzeri genin bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu genlerin hem omurgalı hem de omurgasız türlerde benzerlerinin bulunması nedeniyle, bunlara ortak bir isim verilmiştir: pannexinler. Bu ailede yer alan üç ana protein şunlardır: Panx1, Panx2 ve Panx3. Yapısal olarak pannexinler, konneksinlere benzer bir membran organizasyonuna sahiptir; yani, dört transmembran bölge içerirler ve hem amino hem de karboksil uçları hücre içinde yer alır. Yeni araştırmalar, pannexinlerin memeli hücrelerinde bağımsız hemikanallar oluşturabildiğini göstermiştir. Ancak bu proteinlerin gerçekten fonksiyonel bir gap junction (hücreler arası bağlantı) kurup kurmadığı henüz tam olarak anlaşılmamıştır (Takeuchi ve Suzumura, 2014).

2.14. Diyabet mellitus, beyin korteksi ve konneksin arasındaki ilişki

Birçok diyabetik komplikasyonun, çeşitli dokularda konneksin proteinlerinin farklı düzeylerde ekspresyon gösterdiği belirlenmiştir. İnsanlarda keşfedilen 21 konneksin türü arasında Cx43 en yaygın olandır. Hiperglisemik şartlar ve diyabette Cx43 ekspresyonu ile GJIC aktivitesine dair yapılan araştırmalar, diyabetik patolojinin moleküler düzeyde daha derin bir anlayışını ortaya koymuştur. Bazı epidemiyolojik araştırmalar, tip 2 diyabetin bilişsel bozulma için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Kesin olmamakla birlikte, KBB'nin bozulması, mikrovasküler

hastalık ve glukoz toksisitesinin olası etkileyen faktörler olduğu öne sürülmektedir. Beyindeki nörovasküler ünite kavramı, homeostazı sağlamak amacıyla nöronlar, astrositler, endotel hücreleri ve perisitler arasındaki etkileşimi ifade eder. Nöronlar, astrositler, endotel hücreleri ve perisitlerdeki Cx43 ekspresyonu, metabolik bağlanma, vasküler kontrol ve KBB'nin korunmasında nörovasküler birimlerin işlevsel rolünü vurgulamaktadır (Roy ve ark., 2017).

2.15.Beyin Korteksinde Nörolojik Bozukluklar

2.15.1.Alzheimer

Alzheimer hastalığı (AD), insanlarda en yaygın demans türlerinden biridir. Başlıca klinik belirtileri, hafıza ve öğrenme güçlükleri gibi bilişsel bozukluklardır. AD, histolojik olarak senil plakların varlığı ve ekstraselüler β -amiloid ($A\beta$) birikimiyle ilişkili önemli nöronal ve sinaptik kayıplarla tanımlanır. Çeşitli araştırmalar, $A\beta$ 'nin insan AD beyinde gözlemlenen astrositozisi tetikleyebileceğini göstermektedir (Xie ve ark., 2015). Gap kavşağına bağlı astrositler, yerel düzeyde nörotransmisyon, enerji ve kan akışının entegrasyonunda önemli bir rol oynar. Ayrıca, sitoplazmik sinyalleme, redoks ve enerji ile ilgili moleküller aracılığıyla bozulmuş sınırsız iletişimin, beyin fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Alzheimer hastalığında (AH), reaktif astrogliosis, distrofik nöritler, nöronal kayıplar ve sinaps yitimi gibi patolojik değişiklikler özellikle entorhinal korteks, hipokampus, serebral korteks ve amigdala gibi beyin bölgelerinde görülmektedir. Bununla birlikte, bu yapılar arasında hipokampus ve serebral korteks, hastalıktan en fazla etkilenen bölgeler olarak öne çıkmaktadır (Benzigül ve ark., 2021).

2.15.2. Parkinson

Parkinson hastalığı (PD), dopaminerjik nöronların substantia nigra-striatum bölgesindeki kaybı ile tanımlanan, erişkin dönemde başlayan bir nörodejeneratif hastalıktır. PD'nin başlıca klinik semptomları arasında titreme, kas sertliği ve yürüyüş bozuklukları bulunur (Rufer ve ark., 1996). PD'nin 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) modelinde striatumda immünoreaktif Cx43 proteininin seviyelerinin yükseldiğini belirtmiş, ancak bu artışın işlevsel bağlantılarda bir değişikliğe yol açtığına dair herhangi bir kanıt bulamamıştır (Xie HY ve ark, 2015).

2.15.3. Şizofreni

Şizofreni hastalarında gözlemlenen bir diğer patolojik özellik, prefrontal korteksin işlevselliğiyle ilişkilidir. Bu hastaların, ihtiyaç duyduklarında prefrontal korteksin bazı bölgelerini etkinleştirmekte yetersiz kaldıkları genel olarak kabul edilmektedir. Bu görüş, bazı vakalarda PET ve işlevsel MRI gibi görüntüleme teknikleriyle desteklenmiştir. Ayrıca, şizofreniye özgü negatif semptomların, dorsolateral prefrontal korteks hasarı durumlarında görülen klinik belirtilerle benzerlik göstermesi; bunun yanı sıra, bu bölgenin sorumlu olduğu çalışma belleğiyle ilgili testlerde şizofreni hastalarının düşük performans sergilemesi, söz konusu görüşü güçlendirmektedir. Prefrontal loblar üzerinde yapılan mikroskopik analizlerde, nöronların yerleşimi ve yoğunluğu açısından bazı düzensizlikler tespit edilmişse de, bu bulgular tutarlı değildir. Ayrıca, frontal bölgelerde glutamat, dopamin, serotonin ve GABA gibi nörotransmitterlerin reseptörleri ya da bu maddeleri içeren sinir uçlarına dair çeşitli anormallikler bildirilmiştir. Bir hayvan çalışmasında ise, beynin erken gelişim döneminde temporal ve frontal bölgeler arasındaki nöral devrelerin hasar görmesinin; ergenlik döneminde dopamin hassasiyetinde artış, strese karşı düşük tolerans ve prefrontal işlev bozukluğu ile benzer bir klinik tablo oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, şizofreninin hayvan modeliyle araştırılması konusunda önemli bir gelişme olarak değerlendirilmektedir (Rezaki, 1998).

2.15.4.Epilepsi

Epilepsi, tekrarlayan ve kendiliğinden ortaya çıkan nöbetlerle karakterize edilen yaygın kronik beyin hastalıklarından biridir. Bu nöbetler, epileptojenik bölgelerden kaynaklanan ve beyne geniş çapta yayılabilen senkronize nöronal deşarjlarla

ilişkilidir. Dünya genelinde yaklaşık 50 milyon insan epilepsi ile yaşamaktadır ve hastaların yaklaşık üçte biri mevcut antiepileptik ilaçlara direnç göstermektedir. Bu ilaçlar genellikle sinapsları veya nöronları hedef almaktadır. Giderek artan kanıtlar, epilepsi patolojisinin nöronlar ve glia hücreleri arasındaki etkileşimleri içerdiğini göstermektedir. Astrositler, hem morfolojik hem de fizyolojik olarak nöronlarla sıkı bağlantılar kurar ve bu bağlantılar, presinaptik ve postsinaptik bileşenler ile astrositik uzantıları içeren üçlü sinaps yapısı içerisinde yer alır. Astrositler, nörotransmitterlerin alımı veya salınımı yoluyla sinirsel aktiviteyi düzenleme işlevi görmektedir. Beyinde meydana gelen hasarlara yanıt olarak, astrositler morfolojik, biyokimyasal ve fizyolojik değişimlere uğramaktadır. Reaktif astroglisis, epileptik odaklarda yaygın fizyolojik ve moleküler değişimlerle kendini gösterir. Bu değişimler arasında iyon ve nörotransmitter dengesinin bozulması, taşıyıcı ve enzim sistemlerindeki değişiklikler yer almakta olup, bu durum nöronal hiperaktiviteyi ve epileptik nöbetleri daha da şiddetlendirmektedir (Guo ve ark., 2022). İlginç bir şekilde, temporal lob epilepsisi olan hastalardan elde edilen beyin cerrahisi örneklerinde belirgin reaktif gliyoz sıkça gözlemlenmektedir. Astrositlere ait konneksin mRNA'larının (Cx30 ve Cx43) ekspresyon düzeyleri, nöronlara özgü konneksin mRNA'larına (Cx36 ve Cx45) kıyasla birkaç kat daha yüksektir; ayrıca, memeli hipokampal ve kortikal dokularında glial hücreler, nöronal hücrelerden sayıca fazladır. Astrositlerdeki gap junctionlar iki yönlü işlev görmektedir: bir yandan yükselmiş ekstraselüler K^+ düzeylerini temizleyerek nöronal hiperaktivitenin gelişmesini engellemeye katkı sağlarlar, öte yandan artmış nöronal aktiviteyi desteklemek üzere enerji substratlarının taşınmasına aracılık. Cx'lere bağlı gap junctionlar ve hemikanalların epilepsi ile ilişkili olduğu açık olmakla birlikte, bu ilişkiyi belirleyen spesifik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Xie ve ark., 2015).

2.15.5. X'e bağlı Charcot-Marie-Tooth hastalığı (CMTX)

CMTX, kalıtsal bir motor ve duyu sinir hastalığı olup, ilerleyici distal kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, duyu kaybı ve tendon reflekslerinde azalma veya kaybolma ile karakterizedir. Ayrıca, bazı vakalarda bilişsel bozukluk da görülebilir. GJB1 geni, oligodendrositler ve Schwann hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri

tarafından üretilen bir hücre bağlantı (GJ) proteini olan Cx32'yi kodlar. Cx32, Schwann hücrelerinde miyelin kılıfı boyunca iyonların ve sinyal moleküllerinin iletimini sağlayan bağlantı kanallarının oluşumunda rol oynar (Xie ve ark., 2015).

2.16. Davranış Deneyleri

2.16.1. Açık Alan Testi

Açık alan testi ilk kez 1934 yılında Hall tarafından geliştirilmiş ve sıçanlar üzerinde uygulanmıştır. İlk deneyde, hayvanların açık bir ortama bırakıldıklarında dışkılama sıklığı ile korku düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hayvanların alışık oldukları çevreden alınarak yeni ve bilinmeyen bir ortama yerleştirilmesi, sosyal gruplarından ayrılmaları veya açık bir alana konmaları anksiyete tepkilerini tetiklemektedir. Açık alan testleri çeşitli şekil ve boyutlarda olabilir; literatürde dairesel, dikdörtgen ve kare formda uygulamaları yaygındır. Bu testlerin tüm varyasyonlarında iki ana bölge tanımlanır: merkez alan ve çevresel (periferik) alan. Test genellikle hayvanın merkez bölgeye yerleştirilmesiyle başlar. Deneysel hayvanın anksiyete düzeyine bağlı olarak merkeze giriş sayısı ve merkezde geçirilen süre artabilir ya da azalabilir. Anksiyete seviyesi yüksek olduğunda, hayvanlar genellikle çevresel alanda daha fazla zaman geçirir. Bu kaçınma ve sınırda kalma davranışı “thigmotaksis” olarak tanımlanır (Pruet ve Belzung, 2003). Açık alan testi sırasında anksiyete değerlendirmesine yönelik birçok davranış gözlemlenir. Bu davranışlardan en belirgin olanı, hayvanın iki arka ayağı üzerine kalkmasıdır. Yeni çevre hem bir tehdit hem de merak unsuru olarak algılanır. Eğer merak duygusu baskın gelirse, hayvan çevreyi keşfetmek amacıyla iki ayağı üzerine kalkar. Bu davranış hem çevre duvarına yaslanarak hem de duvarsız şekilde gerçekleşebilir. Bunun dışında, hayvanın toplam hareket süresi, alanlar arası geçiş süresi, merkez bölgeyi terk etme süresi, hareketsiz kalma süresi, merkezdeki toplam hareket süresi, merkez ve perifer giriş-çıkış sayıları, havayı koklama, kazıma, kaşınma, dış gıcırdatma, dışkılama miktarı ve idrar yapma gibi birçok davranışsal parametre değerlendirilir. Test çoğunlukla beş dakika boyunca bir kez uygulanmakla birlikte, bazı çalışmalarda bu süre on dakikaya kadar uzatılabilmektedir (Akat ve ark., 2017).

2.16.2.Y-Labirent Testi

Y-labirent testi, kemirgenlerin uzamsal çalışma belleğini değerlendirmek amacıyla kullanılan, stres oluşturmeyen ve pekiştireç içermeyen bir davranışsal testtir. Bu test, hayvanların doğuştan gelen keşfetme eğilimlerine dayalı olarak, etolojik bir yaklaşımla tasarlanmıştır. Labirent, her biri 120° açıyla birleşen üç koldan oluşur ve sıçanlar için 40 cm uzunluğunda, 15 cm genişliğinde ve 30 cm yüksekliğindedir (fareler için bu ölçüler 20x10x20 cm'dir). Labirentin içi herhangi bir işaret içermemelidir, ancak dış çevresinde yön bulmaya yardımcı olacak çeşitli görsel ipuçları (örneğin afişler, pencereler veya kapılar) bulunmalıdır. Testin başlangıcında, labirentin bir kolu (yeni kol; C) geçici olarak kapatılır. Belirlenen başlangıç kolundan (A) labirente bırakılan hayvan, tanıdık iki kolu (A ve B) keşfetmesi için yaklaşık 15 dakika boyunca serbest bırakılır. Bu süre, farklı protokollere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Ardından hayvan kafesine geri alınır, kapalı olan C kolu açılır ve hayvan 1 dakika sonra yeniden labirente bırakılır. Bu işlem kısa süreli uzamsal bellek değerlendirmesi için yapılır; aynı prosedür 4 saat sonra tekrarlandığında uzun süreli uzamsal bellek test edilmiş olur. Bir kol girişinin geçerli sayılması için hayvanın arka ayakları ve kuyruğu o kola tam olarak girmiş olmalıdır. Hayvanın yeni kola (C) yaptığı girişlerin artışı, uzamsal bellek performansının göstergesi olarak değerlendirilir. Ayrıca, ardışık olarak her üç kola da tekrar etmeden yapılan girişler alternasyon (değişim) olarak tanımlanır. Alternasyon yüzdesi şu formülle hesaplanır:

$$\text{Alternasyon yüzdesi} = [\text{alternasyon sayısı} / (\text{toplam kol giriş sayısı} - 2)] \times 100$$

Bu ölçüt, hayvanın daha önce hangi kolları ziyaret ettiğini hatırlama kapasitesini yansıttığı için, çalışma belleği ile doğrudan ilişkilidir (Bitiktaş, 2022).

2.17. Deneysel Diyabet Modelleri

Deneysel diyabet, başta kan ve beyin olmak üzere çeşitli vücut dokularında belirgin bir glukoz artışıyla ilişkilidir. Diyabete bağlı patofizyolojik değişiklikler arasında, glukozun rastgele glikasyon reaksiyonlarına girmesi, sorbitol sentezinin artması, oksidatif ve nitroztatif stresin yükselmesi, endojen antioksidan seviyelerinin azalması, lipid peroksidasyonundaki artış, metabolik dengenin bozulması ve hormonal yanıt mekanizmalarındaki değişiklikler yer almaktadır. Ayrıca, diyabet kardiyovasküler hastalıklara, böbrek fonksiyon bozukluklarına, yara iyileşmesinin gecikmesine ve

katarakt oluşumuna da neden olabilmektedir. Diyabetin periferik komplikasyonları genellikle merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinden daha şiddetli ve yıkıcıdır. Bununla birlikte, diyabet merkezi sinir sisteminde duysal işleme ve bilişsel işlevleri olumsuz yönde etkileyebilir. Yapılan araştırmalar, hem diyabetli bireylerde hem de deneysel diyabet modellerinde bilişsel yetilerde, öğrenmede ve genel beyin fonksiyonlarında belirgin azalmalar olduğunu göstermektedir (Ball ve ark., 2011).

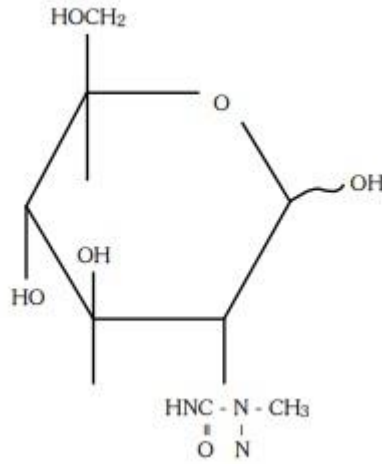
2.17.1. Kimyasal ile İndüklenen Diyabet Modelleri

Deney hayvanlarında diyabet oluşturmak için Alloksan ve Streptozotosin (STZ) kimyasal ajanlar kullanılmaktadır. Tip 1 diyabetin en yaygın kullanılan deneysel modeli, streptozotosin (STZ) enjeksiyonu ile diyabetin indüklenmesidir. STZ, pankreastaki β hücrelerini yok eden sitotoksik bir ajandır. STZ enjekte edilen fareler veya sıçanlar, hiperglisemi, yüksek açlık kan şekeri, glikozile hemoglobin artışı ve kilo kaybı gibi tip 1 diyabetin temel özelliklerini gösterir (Robinson ve ark., 2015).

2.17.2. Streptozotosin (Stz) Etki Mekanizması

Streptozotosin (STZ), ilk olarak 1960 yılında *Streptomyces achromogenes* bakterisinden izole edilmiş olup, diyabetojenik özellikleri 1963'te tanımlanmıştır (Şekil 2.11). STZ'nin etkisi, pankreatik adacık hücrelerinde bulunan β -hücrelerine seçici toksisitesi ile açıklanmaktadır. STZ uygulaması sonrasında deney hayvanlarında insülin eksikliği, hiperglisemi, polidipsi ve poliüri gibi Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) ile ilişkili semptomlar gözlemlenmektedir. STZ'nin pankreatik β -hücreler üzerindeki sitotoksik etkisine birçok hayvan türü duyarlıdır. Fareler, sıçanlar ve maymunlar bu etkiye yüksek derecede duyarlılık gösterirken, tavşanların duyarlılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Günümüzde STZ, sıçan ve farelerde diyabet modeli oluşturmak amacıyla en yaygın kullanılan ajanlardan biridir (Furman, 2021). STZ ile oluşturulan diyabet modelleri, diyabetin merkezi sinir sistemine olan etkilerini anlamak için önemli bir araç olarak kullanılmaktadır. CNS üzerindeki konneksin ekspresyon değişimlerini inceleyen çalışmalar, diyabetin nöroinflamasyon, hücresel iletişim ve metabolik süreçler üzerindeki etkilerini ortaya koymak açısından büyük önem taşımaktadır. Bu bulgular, diyabetin CNS üzerindeki etkilerini anlamada önemli veriler sunmaktadır. Konneksinlerin farklı hücre tipleri ve beyin bölgelerinde gösterdiği ekspresyon değişiklikleri, hastalığın ilerleyişine bağlı

olarak ortaya çıkan hücresel tepkileri anlamaya yardımcı olabilir. Özellikle konneksin ekspresyon değişimlerinin glukoz metabolizması, inflamasyon ve nörodejeneratif süreçlerle nasıl ilişkili olduğu daha ayrıntılı şekilde incelenmelidir. Bu doğrultuda, konneksinlerin hedeflendiği yeni terapötik stratejiler, diyabete bağlı nörodejeneratif hastalıkların tedavisi açısından potansiyel oluşturabilir.



Şekil 2.11. Streptozotocin kimyasal yapısı (Erbaş, 2015)

Sıçanlarda diyabet modeli oluşturmak için en yaygın kullanılan streptozotocin (STZ) dozu, intraperitoneal (i.p.) olarak 60-80 mg/kg aralığındadır. Ancak, daha yüksek doz uygulamaları da mümkündür. Farelerde ise STZ'nin standart dozu 150 mg/kg olarak belirlenmiştir. Dişi farelerin STZ'ye karşı daha düşük duyarlılık gösterdiği bilinmektedir. Sıçanlarda 40 mg/kg'ın altındaki dozlar diyabet gelişimi için yetersiz kalmaktadır. STZ, pH 4.5'e ayarlanmış 0.1 M sitrat tamponunda çözülerek uygulanır. STZ enjeksiyonundan iki gün sonra kuyruk veninden ölçülen kan glukoz seviyesinin 200-300 mg/dL üzerinde olması, hayvanın diyabetik kabul edilmesi için kriter olarak belirlenmiştir. Tip 2 diyabet modeli oluşturmak amacıyla ise STZ, neonatal dönemde (doğumdan sonraki ilk gün) intraperitoneal (i.p.) veya intravenöz (i.v.) olarak uygulanmaktadır. Bu sıçanlar 8-10 haftalık olduklarında, orta derecede hiperglisemi ve oral glukoz tolerans testinde bozulma gibi metabolik düzensizlikler sergilemektedir (Erbaş, 2015).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Deney Hayvanlarının Elde Edilmesi

3.2.Kullanılan Cihazlar ve Ekipmanlar

Deneyde kullanılan cihazlar ve sarf malzemeler Tablo 3.1 ve 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Kullanılan Cihazlar ve Ekipmanlar

Kullanılan Cihaz	Marka
IHC boyama seti	Bio-Optica
Triple boyama seti	Bio-Optica
Preparat saklama kutusu	Bio-Optica
Distile su cihazı	Elga
Ph metre	InoLab
Parafın Dispenser	Kunz Instruments
Mikrotom	Leica
Su banyosu	Leica
Etüv	Memmert
Derin dondurucu -80	New Brunswick Scientific
Araştırma mikroskobu	Olympus BX51
Kamera ve görüntüleme Sistemi	Olympus DP72
Glukometre cihazı	On Call Plus
Terazi	Sartorius
Manyetik karıştırıcı	Schott
Buzdolabı	Siemens
Mikrodalga fırın	Siemens
Stero mikroskop kamerası	Canon 550D
Kurutma tablası	Thermo
Otomatik mikropipetler	Thermo Scientific
Cerrahi set	Tip-Kim Sanayi
Vorteks cihazı	Velp
Buzdolabı	Vestel
Stereo mikroskop	Zeiss 2000-C
Deney hayvanları kafes sistemi	

3.2.1.Sarf Malzemeler ve Kimyasal Maddeler

Tablo 3.2. Sarf malzemeler ve kimyasal maddeler

Kullanılan malzemeler ve kimyasallar	Marka
96 alkol	Merck
Absol	Supelco
Anilin blue	Sigma-Aldric
Asetik asit	Merck
Asit fuksin	Sigma-Aldric
Avidin biotin peroksidaz	Thermo Scientific
Benzol 32	Merck
Biotinli sekonder antikor	Thermo Scientific
DAB kromojen	Thermo Scientific
Disodyum dihidrojen fosfat dihidrat	Merck
Eldiven	Tenty
Enjektör (10-5-1 ml)	Beybi
Entellan	Merck
Ethanol 96	Gsolap Chemicals
Formaldehit	Merck
Hemotoksilen	Merck
Hidrojen peroksit	Thermo Scientific
Ketamin	Alfamin
Ksilazin	Rompun
Ksilol	Gsolab
Lam	Menzel-Glaser
Lamel	Menzel-Glaser
Metil benzoat	Merck
Mikrotom bıçağı	Thermo Shandon
Parafin	Tudamelt
Pikrik asit	Aldrich
Pipet uçları	Gsolap
Potasyum chloride	Merck
Potasyum dihidrojen fosfat	Merck
Protein blocking solüsyonu	Thermo Scientific
Sikrik asit asetat	Merck
Sodyum clorid	Merck
Sodyum sitrat dihidrat	Merck
Konneksin 26 (Cx26) antikor	Bioss
Konneksin 29 (Cx29) antikor	Bioss
Konneksin 32 (Cx32) antikor	Bioss
Konneksin 36 (Cx36) antikor	Bioss
Konneksin 43 (Cx43) antikor	Elabscience
Konneksin 45 (Cx45) antikor	Bioss
Konneksin 46 (Cx46) antikor	Santa Cruze

3.3. Deney Hayvanlarının Elde Edilmesi

Deney hayvanları Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinden (DEKAM) temin edildi. Toplamda 48 adet Wistar albino erkek suşu sıçan (180-200 gr, 2 aylık) türü deneyde kullanıldı. Merkezde gün döngüsü otomatik olarak 12 saat aydınlık- 12 saat aydınlık ayarlanmış olup, ortam

sıcaklığı 25 ° C, nem oranı %45-55 arasında olacak şekilde rat izleme ünitesinde tutuldu. Çalışmamız Erciyes Üniversitesi (HADYEK) etik kurulundan (23/095 karar no) ile onay alınarak yapıldı.



Şekil 3.1. Deney hayvanlarının elde edilmesi

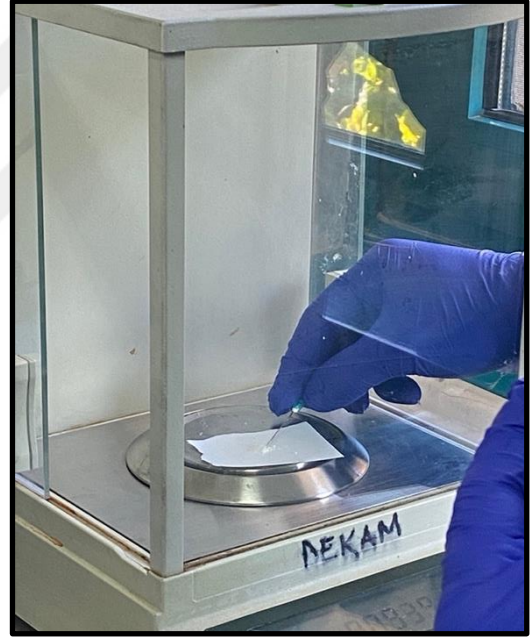
3.3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Sıçanlar deney öncesi rastgele şekilde dağıtılarak 3 gruba ayrılmıştır. Her grupta 16 tane sıçan olmak üzere kafeslerde 4'er hayvan olacak şekilde yerleştirildi (Şekil 3.1). STZ enjeksiyonundan sonra deney grubundaki hayvanlar 2'şer gruplara ayrıldı. Hayvanların kan glükoz ve ağırlık ölçümlerinin karışmaması için kuyruklarına işaret konuldu. Standart sıçan yemi ve su verildi. Streptozotosin sıçanların ağırlığına uygun olacak şekilde tartıldı ve vortekste karışım karıştırılarak hazırlandı (Şekil 3.2). Deney grupları Tablo 3.3 gösterilmiştir.

Tablo 3.3. Deney grupları

Gruplar	Hayvan sayısı	Sitrat	Streptozotosin	Doz
Kontrol	16	-	-	-
Sitrat (Sham)	16	Ph 6	-	1
Diyabetes Mellitus	16	-	50 mg/kg	1

Diyabetes Mellitus oluşturulacak grup deneyden 12 saat önce aç bırakıldı ve sadece su verildi. Streptozotosin enjeksiyonundan sonra hayvanların şoka girmemesi ve ani ölümün engellenmesi için (70 gr şeker / 700 ml su) hazırlanarak %10' luk şekerli su verildi (Şekil 3.3) ve 12 saat sonra standart sular ile değiştirildi.



Şekil 3.2. Streptozotosinin hazırlanması



Şekil 3.3. Şekerli su hazırlanması

3.3.2.Deney Hayvanlarının Vücut Ağırlığı ve Kan Glüköz Seviyeleri

Sıçanların vücut ağırlığı çalışmaya başlamadan önce tartılarak kaydedildi (Şekil 3.4). Diyabetes mellitus ve sitrat (sham) grubuna ağırlıklarına göre enjeksiyonlar yapıldı (Şekil 3.5). Kan şekerleri ölçülmeden önce hayvanlar 8-12 saat arası aç bırakıldı. Haftada bir kez vücut ağırlıkları ve kan şekerleri seviyeleri (call on plus) glukometre cihazı ile ölçüldü.



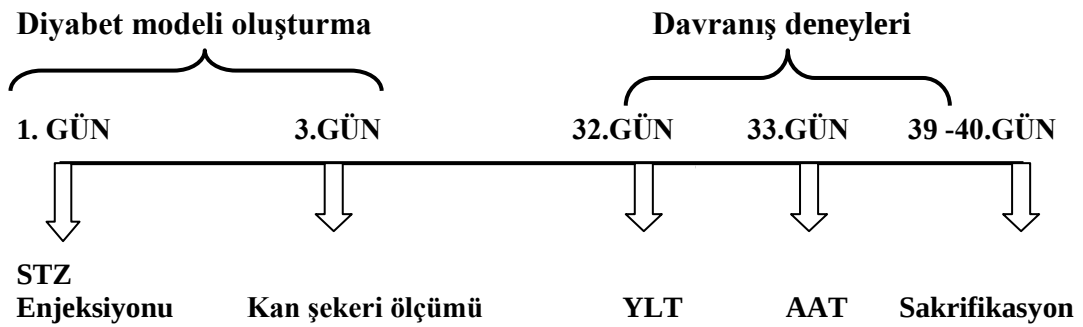
Şekil 3.4. STZ işlemi öncesi sıçanların ağırlık ölçümleri



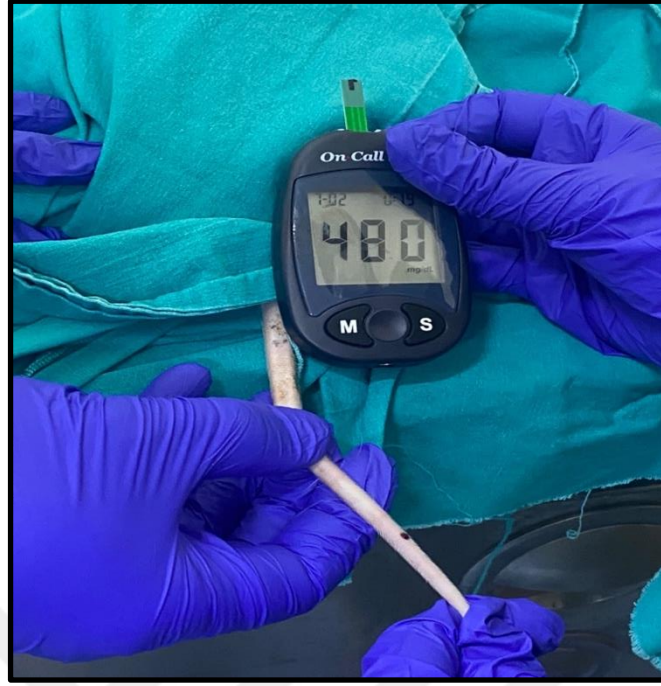
Şekil 3.5. Streptozotosinin enjeksiyonu

3.3.3.Deney Süreci

Diyabet modeli oluşturma ve davranış deneyleri toplamda 40 gün sürdü (Şekil 3.6). Enjeksiyondan toplam 72 saat sonra açlık kan şekerleri ölçüldü. Sıçanların diyabet olarak değerlendirilebilmesi için kan şekerlerinin 250 mg/ dL'den yüksek olması gereklidir. Yapılan ölçümler sonucu kan şekerleri bu düzeyde olan sıçanlar diyabet kabul edildi (Şekil 3.7).



Şekil 3.6. Deney süreci. STZ:Streptozotosin, YLT: Y-Labirent Testi, AAT: Açık Alan Testi



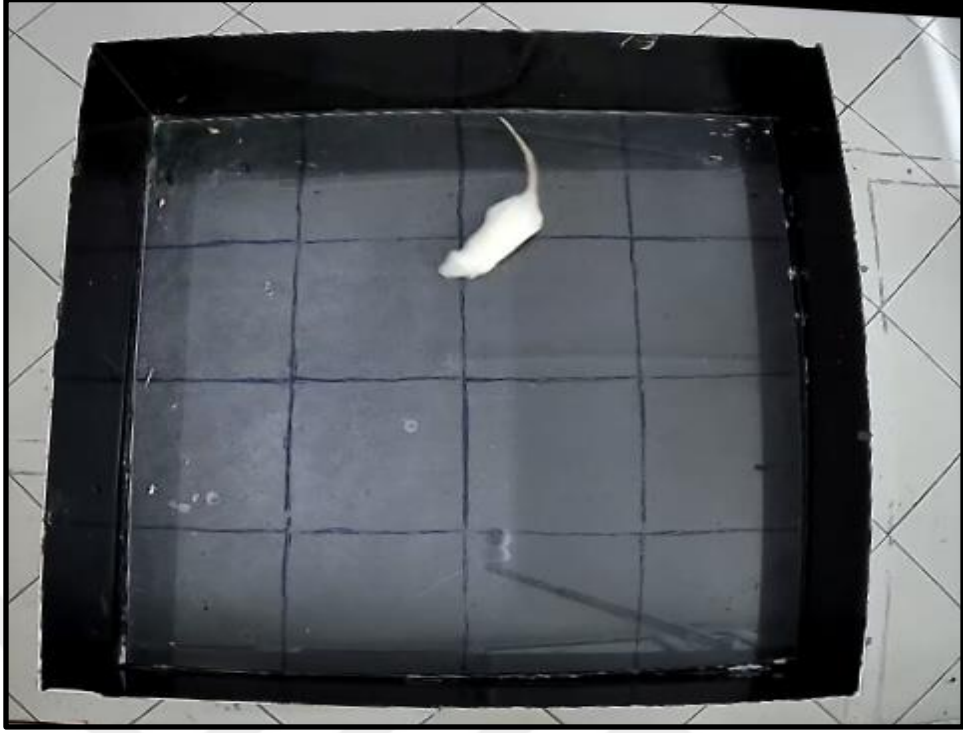
Şekil 3.7. Sıçanların kuyruk veninden alınan kan ile glüköz seviyesinin ölçülmesi

3.3. Davranış Deneyleri

Deney gruplarından (n=8) olarak rastgele seçilerek toplam 24 hayvana, 5. Hafta sonunda hayvanların anksiyetesini ve bilişsel süreçlerini değerlendirmek için açık alan ve y-labirent testi yapıldı.

3.3.4. Açık Alan Testi

Çalışmada, pleksiglas maddesinden yapılmış ebatları 100x100x30 cm olan, tabanı çizgilerle 16 kareye ayrılmış kare kutu şeklinde ve kamera (Xiaomi) ile kayıt altına alınan açık alan düzeneği kullanıldı. Ortadaki 4 kare merkez, kenardaki 12 kare periferik bölge olarak değerlendirilir. Sıçan, düzeneğin tam ortasına konuldu ve 5 dk süre ile merkezde geçirdiği kare sayısı, periferde geçirdiği kare sayısı, şahlanma (rearing) hareketi saniye cinsinden kaydedildi. Her deneyden sonra düzeneğe %70 etanol solüsyon ile temizlenerek diğer hayvanları etkilememesi sağlandı (Şekil 3.8).

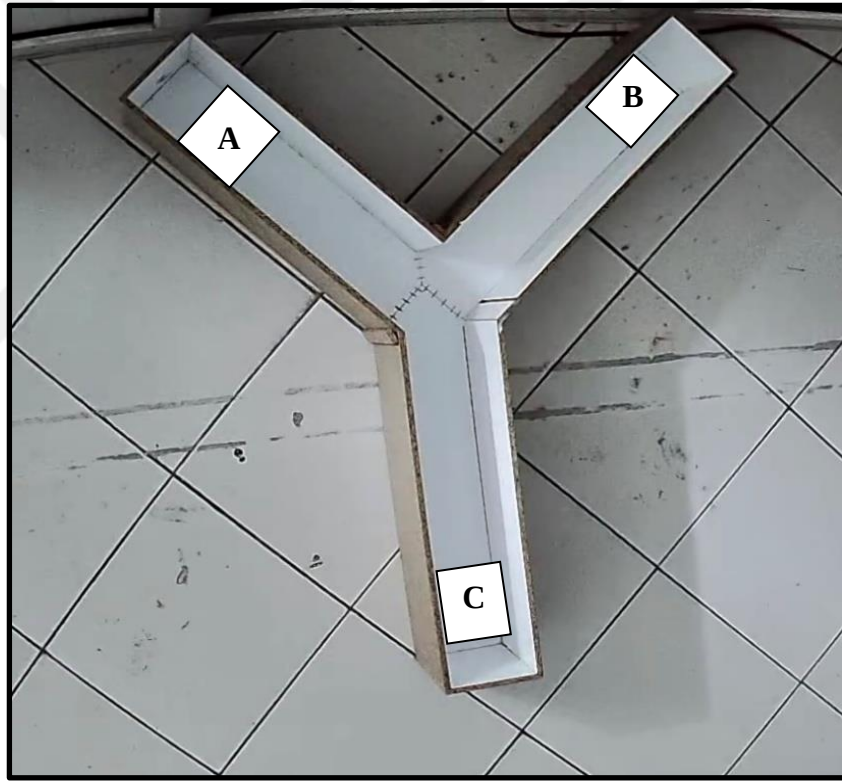


Şekil 3.8. Açık Alan (Open Field Test) Test Düzeneği

3.3.5. Y-Labirent Testi

Y-Labirent testi düzeneği 120°'lik açı ile oluşturulmuştur. İki kol 30 cm ve diğer kol 40 cm uzunluğunda, 10 cm'lik genişlikte ve yükseklikleri 20 cm olacak şekilde ahşap malzemeden tasarlanmıştır (Şekil 3.9). Hayvanlar düzeneğin ortasına bırakılarak 8 dakika süre ile izlendi. Sıçanlar, Y labirentinin merkezine yerleştirilmiş ve 8 dakika boyunca labirenti serbestçe keşfetmelerine izin verilmiştir. Kol girişlerinin sırası ve sayısı manuel olarak kaydedilmiştir. Gerçek bir dönüşüm, ardışık olarak üç farklı kola giriş yapılmasıyla tanımlanmıştır (örneğin, ABC, CAB veya BAC gibi, ancak ABA gibi tekrar eden girişler hariç tutulmuştur). Deneyler arasında kalan kokuların etkisini azaltmak için labirent kolları dikkatlice temizlenmiştir. Toplam kol girişleri ve dönüşüm sayıları kaydedilmiş olup, dönüşüm yüzdesi şu formül kullanılarak hesaplanmıştır: Alternasyon yüzdesi= $[(\text{Alternasyon sayısı}) / (\text{toplam kol girişi} - 2)] \times 100$ (Quan ve ark., 2022). Uzamsal çalışma belleğini değerlendirmek için

kullanılan spontan alternasyon testi, sıçanların üç kollu bir labirentte serbestçe dolaşmasına dayanır. Bu süreçte, sıçanların daha önce keşfetmedikleri kolları tercih etmeleri beklenir. Çalışma belleği güçlü olan bir sıçan, önceden ziyaret ettiği kolları hatırlayarak daha az keşfedilmiş kolları seçme eğiliminde olacaktır. Test sırasında, sıçan belirli bir başlangıç noktasına yerleştirildikten sonra 8 dakika boyunca labirentte serbestçe hareket edebilecektir. Bir kolun içine girdiği, dört ekstremitesinin de tamamen o kolun içinde olmasıyla belirlenecektir (Bozkurt, 2022). Her test sonrası diğer hayvanları etkilememesi için %70'lik etanol ile düzenek temizlendi. Y-Labirent (Y-maze) testi ile hayvanların uzamsal belleğin değerlendirilmesi için kullanılır.



Şekil 3.9. Y-Labirent (Y-maze) düzeneği

3.4. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyona Hazırlanması ve Perfüzyon Yöntemi

Ratlar çalışmanın 39. ve 40.gününde iki gruba ayrılarak sakrifiye edilmiştir. Deney hayvanları anesteziye girmeden önce tartıldı. Ağırlıklarına uygun olacak şekilde (80 mg/kg vücut ağırlığına kadar ketamin ve 10 mg/kg vücut ağırlığı ksilazin) intraperitoneal (1 cc insülin enjektörü) olarak enjekte edildi (Gage ve ark., 2012).

Hayvanların anesteziye girip girmediği ellerinden ve ayaklarından çekilerek tepki verip vermediklerine göre tespit edildi. Tepki veren hayvanlar ve anesteziye direnç gösteren hayvanlara belli bir miktar daha anestezi uygulandı. Perfüzyon yöntemi ise şu şekildedir. Deneyden önce Bouin tespit sıvısı hazırlandı. Tampon olarak ise serum fizyolojik kullanıldı. Serum fizyolojik içinde sıcak su bulunan bir kabın içinde ısıtıldı. Her hayvan için 50 ml’lik şırıngalara Bouin tespit sıvısı ve serum fizyolojik ayrı ayrı hazırlandı. Hayvanlara enjekte edilirken enjektörlerde hava kabarcığı kalmamasına özen gösterildi (Şekil 3.10).

Perfüzyon sonrası tüm sıçanların beyinleri çıkartılıp (Şekil 3.11), dokular Bouin tespit sıvısı bulunan kaplara postfiksasyon yapılmak üzere içine atıldı (Şekil 3.12).



Şekil 3.10. Bouin tespit solüsyonunun enjeksiyonu



Şekil 3.11. Beyin dokusunun çıkartılması



Şekil 3.12. Sıçanlardan çıkartılan sagittal beyin dokusu örneği

3.4.1. Histolojik ve immünohistokimyasal incelemeler için doku örneklerinin alınması

Perfüzyon sonrası tüm sıçanların beyinleri çıkartılıp dokular Bouin tespit sıvısı bulunan kaplara postfiksasyon yapılmak üzere içine atıldı (Şekil 3.13). Tespitten sonra tüm dokular sırasıyla %50, %70, %80, %96 ve absol alkoller ile metil benzoat ve benzol serilerinden geçirilerek parafinde bloklandı (Şekil 3.14).



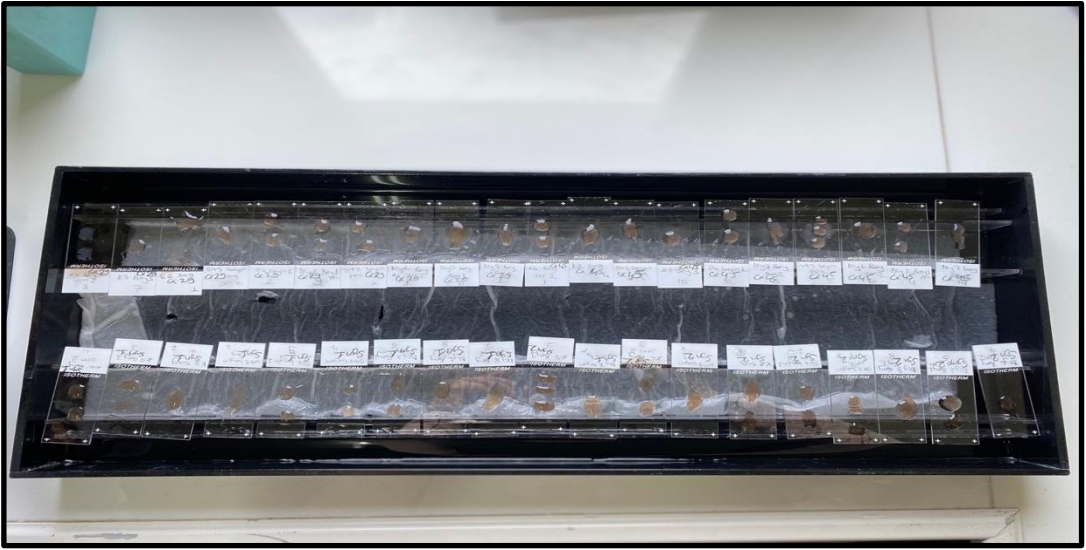
Şekil 3.13. Bouin tespit solüsyonunda bekleyen beyin dokusu



Şekil 3.14. Parafinde bloklanan dokular

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

Kontrol, sitrat ve deney gruplarındaki her bir hayvanın beynine ait doku bloklarından 4 mikron kalınlığında seri kesitler alındı ve 112 seri preparat hazırlandı. Her bir lama belirli aralıklarla en az 3 ila 4 kesit alındı. Konneksin ile ilişkili proteinlerin korteksteki lokalizasyonlarını saptamak için preparatların diğer 39 serisi immünohistokimya boyama tekniği ile boyandı (Şekil 3.15).



Şekil 3.15. Kesit alınan dokulara antikorların uygulanması

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

İmmünohistokimyasal incelemeler için hazırlanan preparatlar deparafinizasyon işlemi ve rehidrasyon için hazırlanan preparatlar 2"şer kez 5"er dakika ksilen içerisinde bekletildi. Ardından dehidratasyon işlemi için sırasıyla absol alkol I, absol alkol II, %96 alkol, %80 alkol ve %70 alkol olmak üzere dereceli alkol serilerinden 3"er dakika süreyle geçirildi ve distile suda 5 dakika bekletildi. Takibinde fosfat buffer salin (PBS)"de yıkandı. Takiben dokular sitrat bufferda (pH 6,0) 600W"da 4x5 dakika süreyle mikrodalga fırın içerisinde kaynatıldı ve aynı solüsyon içinde 20 dakika oda ısında soğutuldu ve doku antijeninin yeniden kazanımı sağlandı. Tekrar PBS ile dört kez yıkamayı takiben nonspesifik bağlanmaları önlemek için kesitler 5

dakika protein bloklama solüsyonu, endojen peroksidaz aktivitesini gidermek için metanolde hazırlanmış %3' lük hidrojen peroksit (H₂O₂) ile 15 dakika bekletilerek, PBS ile 4 kez 5'er dakika süreyle yıkandı.

Uygun dilüsyonlarda hazırlanmış primer antikörler (anti-Cx 26, 29, 32, 36, 43, 45, 46) kesitler üzerine eklendi ve bir gece inkübasyon için 4°C'de bekletildi. Negatif kontroller olarak alınan prefrontal korteks örnekleri ise primer antikör kullanılmadan PBS'ye maruz bırakıldı. İnkübasyonu takiben PBS'te 4x5 dakika yıkanan kesitler, biotinlenmiş sekonder antikör ile 20 dakika oda ısısında inkube edilip, tekrar 4x5 dakika PBS ile yıkandıktan sonra da enzim konjugatlı strepavidinde 15 dakika maruz bırakıldı. Tekrar 4 kez PBS ile yıkanarak 5-10 dakika kromojen solüsyonunda (DAB) bekletildi. Gill'in Hematoksilen'inde 5 dakika boyandıktan sonra çeşme suyunda mavileşinceye kadar yıkandı ve takiben dereceli alkollerden ve ksilenlerden geçirilip üzerine yapıştırıcı damlatılıp lamelle kapatıldı. Kahverengi presipitasyonun görülmesi sonucunda reaksiyon pozitif olarak değerlendirildi ve ışık mikroskopunda (Olympus, BX51) incelenerek fotoğraflandı.

3.4.5. İmmünohistokimyasal boyamanın kantitatif değerlendirmesi

Boyama yoğunluklarının kantitatif analizleri, beyin kortekslerinden elde edilen görüntülerde yapıldı. Bu tüm görüntü için immün boyama yoğunluğu ölçüldü (400X büyütme). Bunun için, her grup için on iki görüntü kullanıldı. İçerik aktardıktan sonra ilgili görüntüler yazılım ImageJ 1.51 sürümüne eklendi (Java 1.8.0_112, <https://imagej.nih.gov/ij/>), ardından görüntüler color deconvolution eklentisine 41 gönderildi, burada hematoksilen ve DAB boyaması seçildi. Bundan sonra, alan ve alan kesri parametreleri (boyama alanı yüzdesi, yani "boyama yoğunluğu") ayarlandı. Daha sonra boyanan alanın alanı ve yüzdesi her görüntü için ölçüldü.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada, açık alan testi ve y-labirent testlerinin istatistiksel analizleri ANOVA ve Tukey Post-Hoc programı ile analiz edilmiştir. Histolojik bulgulardaki boya yoğunluğu analizi ise J-image programı ile yapılmıştır. GraphPad programı ile grafikler yapılmıştır. Kontrol, sitrat ve diyabet grubu görüntü analizi miktarlarında herhangi bir anlamlı fark olup olmadığını belirlemek için unpaired student t test

uygulandı. Tüm değerler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilir. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

4.1. Betimsel İstatistikler

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. Tablo 4.1'de Y-maze ve açık alan testi değişkenlerine ait betimsel istatistikler gösterilmiştir.

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

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.

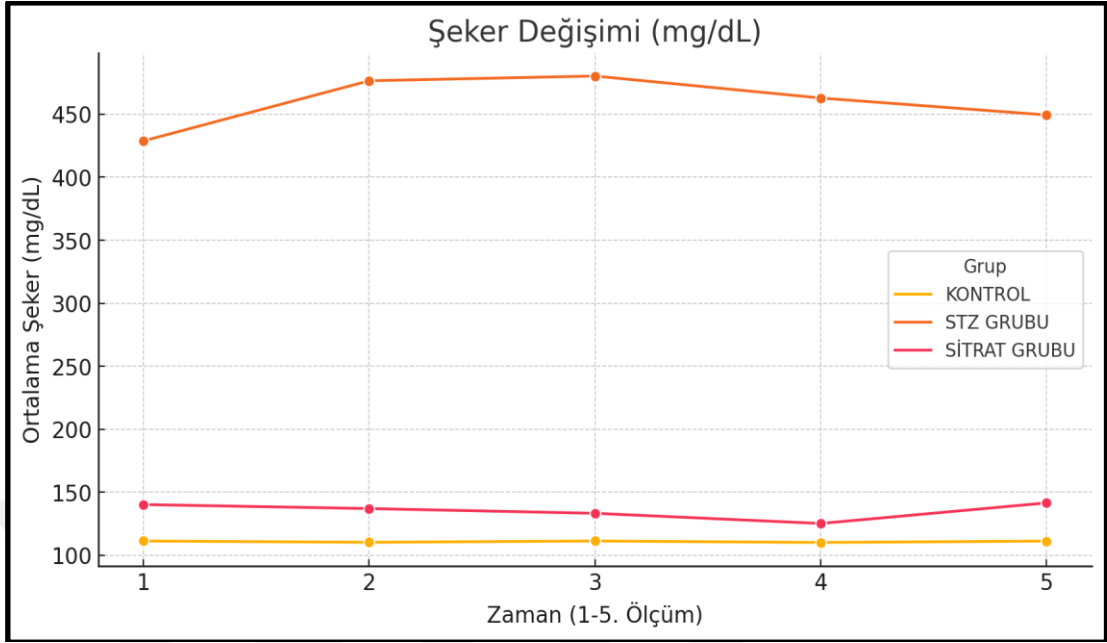
4.2. Fark Analizleri

4.2.1. Ölçümlere İlişkin Gruplar Arası Fark Analizleri

Sıçanların deney öncesi şeker ölçümleri 90-120 arasında değişkenlik göstermekteydi (Şekil 4.1). 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: $F(8, 184) = 0.83, p = .578, \eta^2 = .018$). Tablo 4.2’de şeker değişkenine ait test sonuçları gösterilmiştir.

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 $\times$ 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



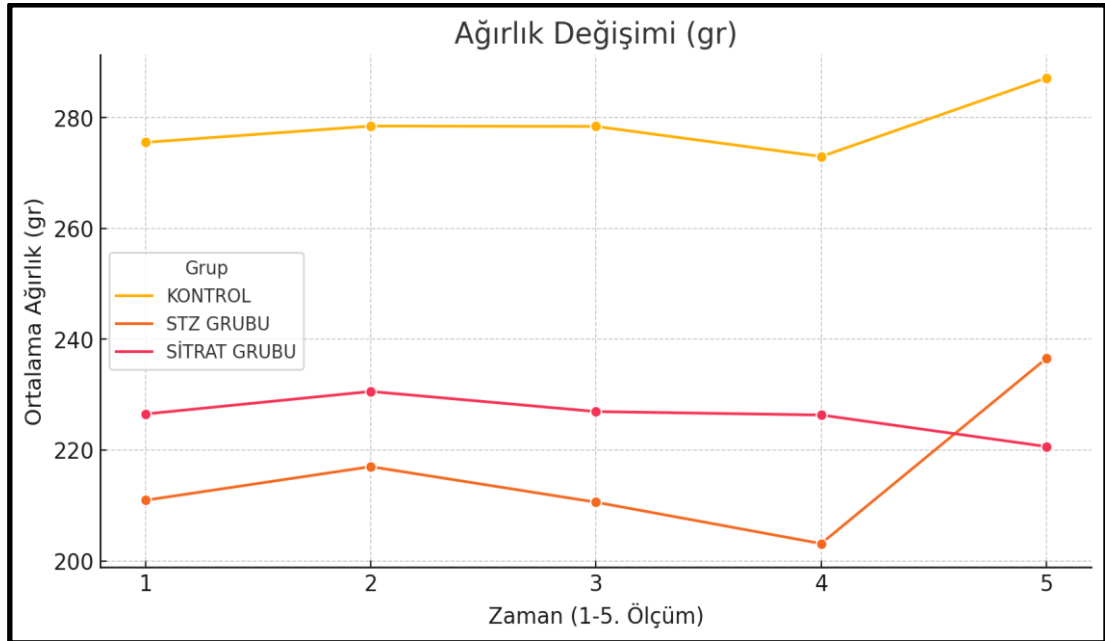
Şekil 4.1. Kan glükoz seviyesinin değişimi

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 (Şekil 4.2). Tablo 4.3'te ağırlık değişkeni için tekrarlayan ölçüm test sonuçları gösterilmiştir.

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. Hayvanların haftalık ağırlık değişimi

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 (Şekil 4.2). 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 ($t(150) = -2.26, p = .0642$).

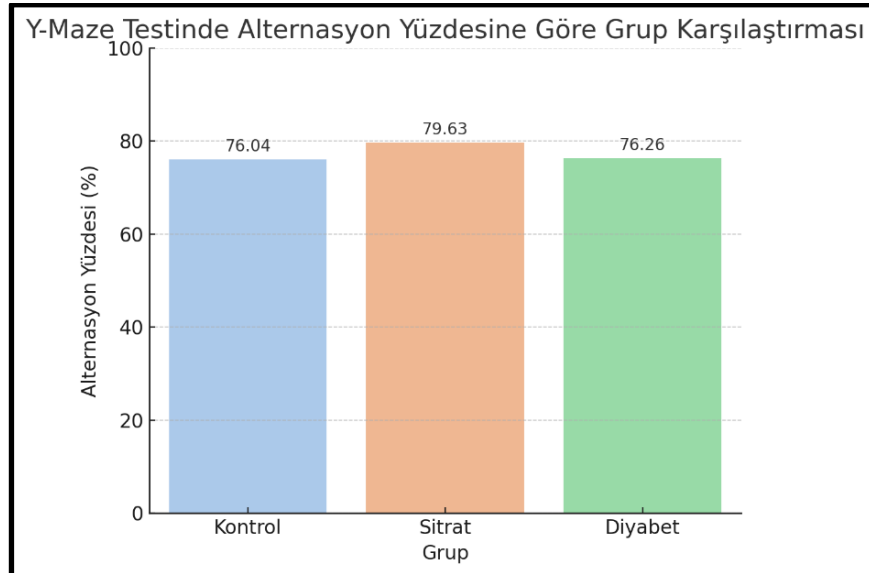
Kontrol ve Sitrat grupları arasında ise tüm zaman noktalarında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. İlk ölçümde Sitrat grubunun Kontrol grubuna göre ortalama 49.0 gram daha düşük ağırlığa sahip olduğu belirlenmiştir ($t(150) = 7.30, p < .0001$). Bu fark ikinci ölçümde 47.9 grama ($t(150) = 7.14, p < .0001$),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

4.3. Y-Maze Testi'ne İlişkin Fark Analizleri

Tablo 4.4'te y-maze testindeki tek yönlü varyans analizi gösterilmiştir. 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 (Şekil 4.3).

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			



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

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.

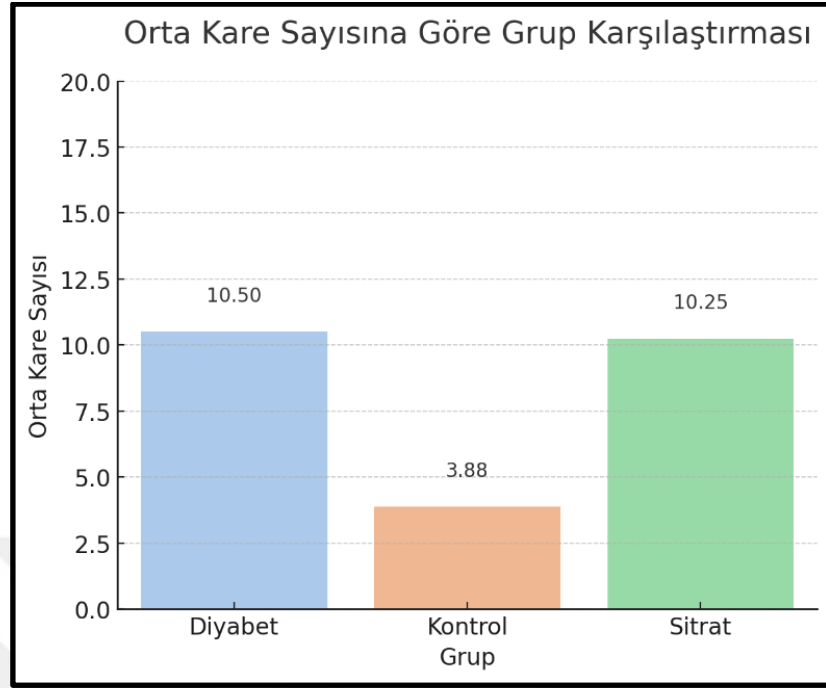
4.4. Açık Alan Testi'ne İlişkin Fark Analizleri

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. Tablo 4.5'te açık alan testindeki orta kare sayısına ait farklılıklara ilişkin tek yönlü varyans analizi gösterilmiştir.

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 (Şekil 4.4).

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

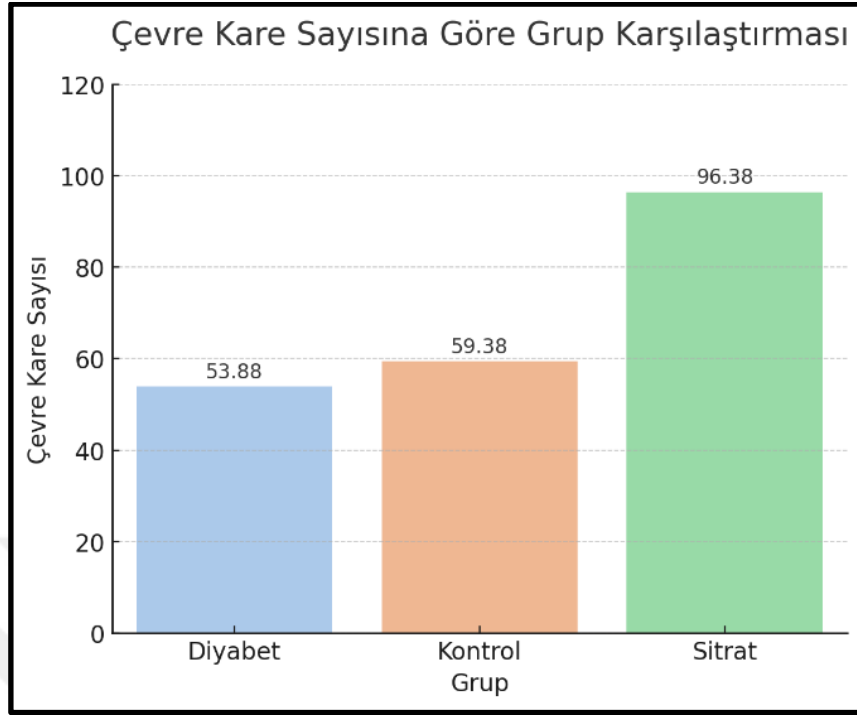
Gruplar	n	$\bar{x}$	ss	F	df	p
Diyabet	8	10.50	3.55	7.99	2, 21	0.0026
Kontrol	8	3.88	1.55			
Sitrat	8	10.25	5.23			



Şekil 4.4. Orta kare sayısına göre grup karşılaştırması

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			



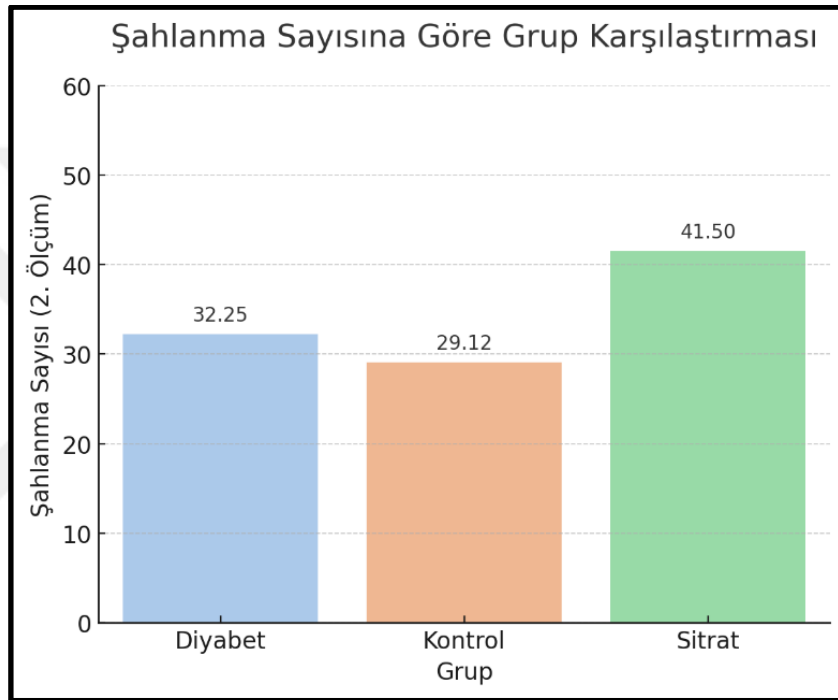
Şekil 4.5. Çevre kare sayısına göre grup karşılaştırması

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 (Şekil 4.5).

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

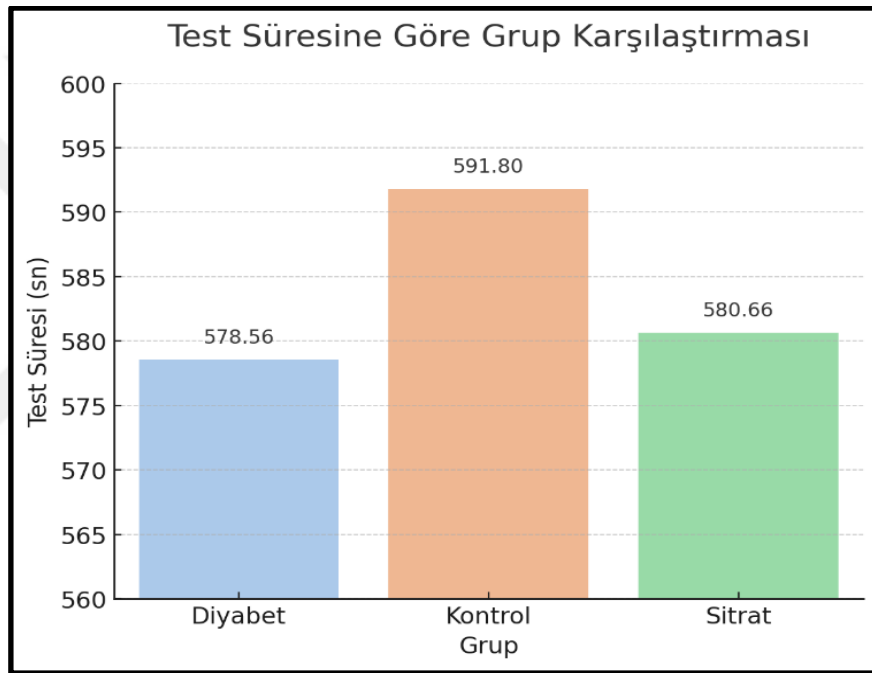
Şahlanma davranışına dair elde edilen ikinci ölçüm sonuçları, gruplar arasında anlamlı bir farklılık ortaya koymamaktadır ($F(2, 21) = 1.09$, $p = .3539$). Ortalama değerlere bakıldığında, Sitrat grubunda şahlanma sayısı görece yüksek görünse de ($\bar{x} = 41.50$), bu fark istatistiksel düzeyde anlamlılık göstermemiştir. Diyabet grubunun ortalaması 32.25 iken, Kontrol grubunun ortalaması 29.12 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.6).

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 4.7’de şahlanma sayısının varyans analizi gösterilmiştir.

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

Tablo 4.8’de test süresine dair grup farklarının tek yönlü varyans analizi gösterilmiştir. 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.

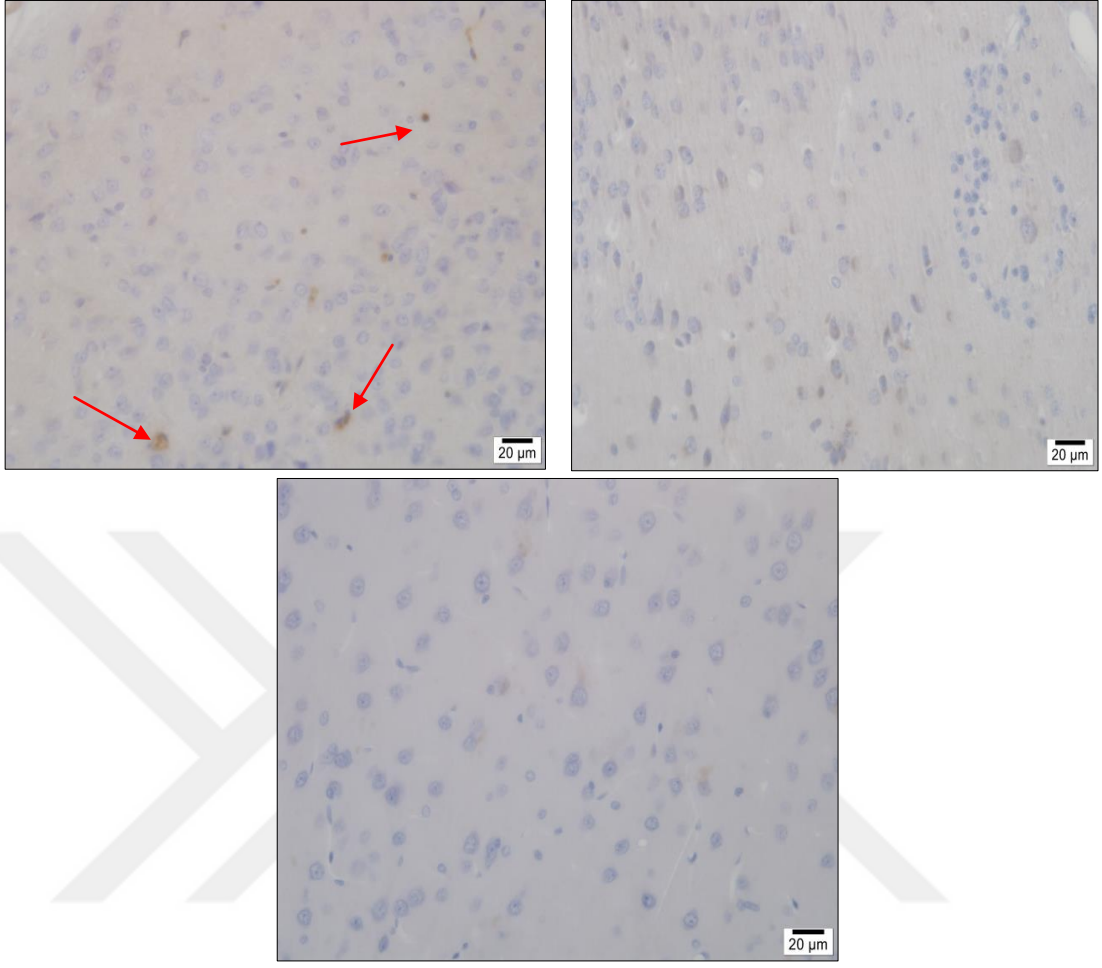
Süre farklarının düşük düzeyde kalması, test ortamında geçen toplam aktif zamanın gruplar arasında sabit seyrettiğini göstermektedir. Diyabet grubunun ortalamasının görece düşük olması, maruz kalınan fizyolojik yük nedeniyle aktivite süresinde

kısalma eğilimi yaratmış olabilir. Ancak anlamlılık düzeyine ulaşılmaması, bu etkinin tutarlı ve belirgin olmadığını göstermektedir (Şekil 4.7).

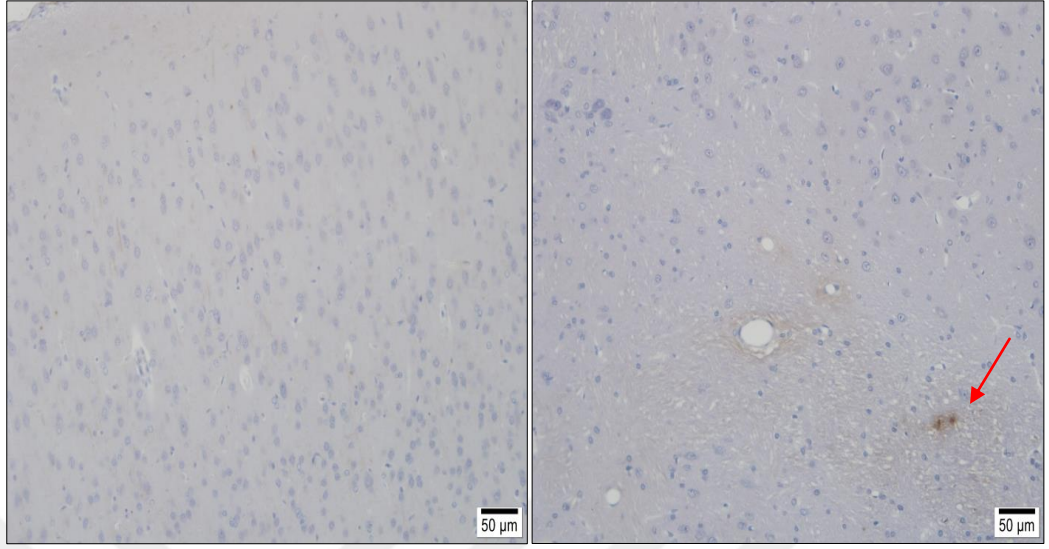
4.5. Histolojik Bulgular

Beyin dokularının histolojik yapısını incelemek için peroksidaz immunohistokimyasal boyama yöntemi kullanıldı. Boyama sonucu gruplar arasında belirgin bir fark gözlemlenmedi (Şekil: 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11).

Yapılan boyamalar sonucu, Cx29 kontrol grubu kan damarları etrafında endotel hücrelerinde ekspresyon ve kortekste oligodentrositlerde pozitif reaksiyon oluşmuştur. Cx29'da kontrol grubunda, kan damarlarında Diyabet, kontrol ve sitrat grubuna göre Cx29'da ekspresyon azaldığı gözlemlendi. Gruplar arasında belirgin farklar bulunmadı. Kontrol, kan damarları endotelinde pozitif reaksiyon, hücrede boyama görülmedi. Sitrat grubunda az miktarda sinir liflerinde ve diyabette ise kan damarı etrafında ve beyin korteksinde hücrelerarası bağlantılarda sinir lifleri üzerinde boyanma görülmüştür. Gruplar arasında belirgin bir fark gözlemlenmedi. Yapılan boyamalar sonucunda Cx26, Cx46 diyabet gruplarında, Cx32 sitrat grubunda, Cx45 kontrol grubunda konneksin ekspresyonları görülmedi. Cx45'te gruplar arasında belirli bir fark görülmedi. J-image grafiksel olarak gösterilmiştir (Şekil 4.12, Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.15).



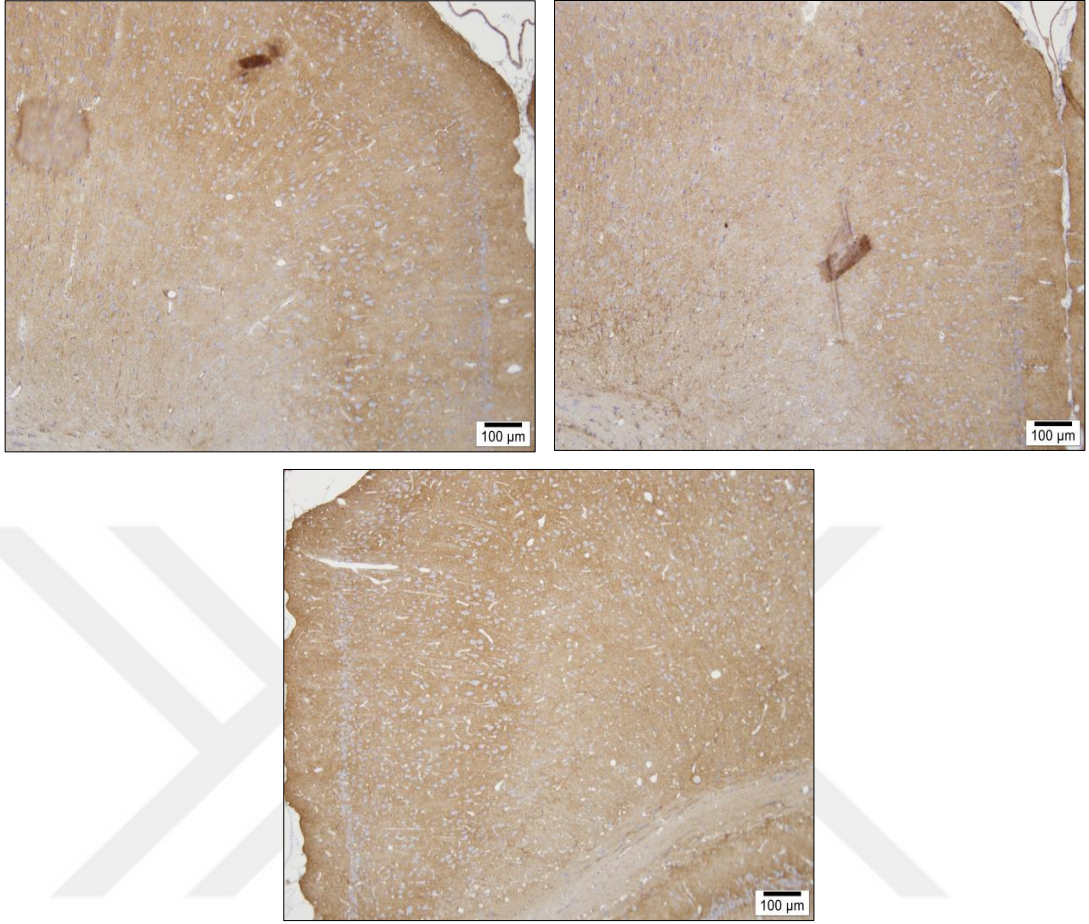
Şekil 4.8. Cx29 kontrol,sitrat ve diyabet korteks histolojik genel görünümü. Kırmızı oklar immüreaktivite Bar; 20 µm



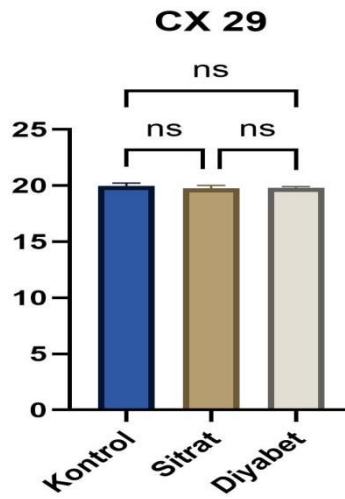
Şekil 4.9. Cx32 kontrol ve diyabet korteks histolojik genel görünümü. Kırmızı oklar immünreaktivite Bar; 50 µm



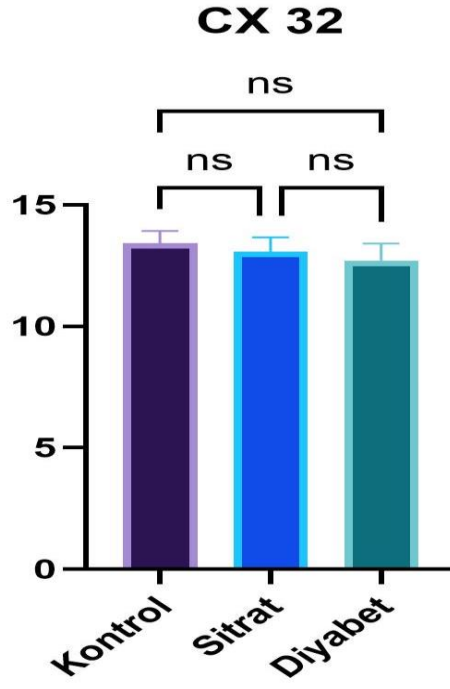
Şekil 4.10. Cx36 kontrol, sitrat ve diyabet sagittal motor korteks histolojik genel görünümü. Bar; 100 µm



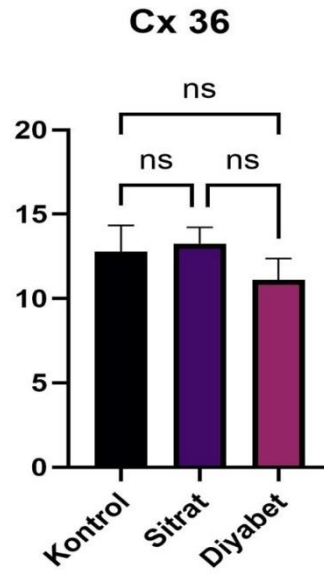
Şekil 4.11. Cx43 kontrol, sitrat ve diyabet post singulat korteks histolojik genel görünümü. Bar; 20 µm



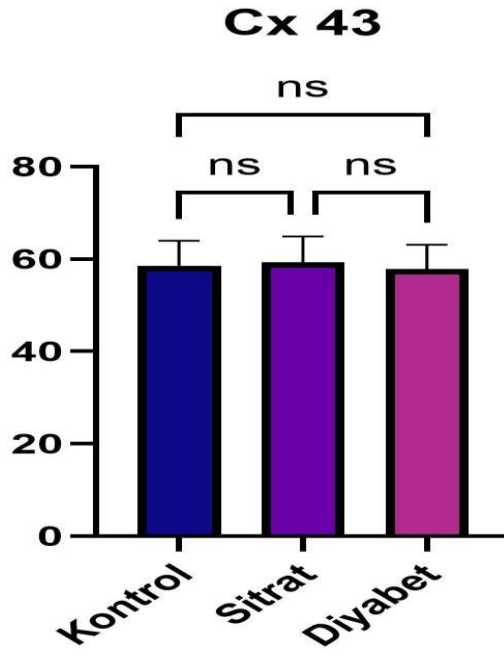
Şekil 4.12. Konneksin 29 (Cx29) antikorunun median değerinin J image ile ölçümünün grafiksel gösterimi ($p>0.05$)



Şekil 4.13. Konneksin 32 (Cx32) antikorunun median değerinin J image ile ölçümünün grafiksel gösterimi ($p>0.05$)



Şekil 4.14. Konneksin 36 (Cx36) antikorunun median değerinin J image ile ölçümünün grafiksel gösterimi ($p>0.05$)



Şekil 4.15. Konneksin 43 (Cx43) antikorunun median değerinin J image ile ölçümünün grafiksel gösterimi ($p > 0.05$)

5.TARTIŞMA

Diabetes mellitus, kandaki yüksek glukoz düzeyleriyle tanımlanan bir metabolik hastalıktır ve dünya genelinde 400 milyondan fazla kişiyi etkileyerek, yaygınlığı her geçen gün artmaktadır. Diyabet, temel olarak iki tipe ayrılır: İnsülin üretiminin yetersizliğiyle ilişkili olan tip 1 diyabet (T1DM), vakaların yaklaşık %5'ini oluştururken; insülin direnci ile karakterize edilen tip 2 diyabet (T2DM) ise diyabet vakalarının %95'ini temsil eder. Uzun süreli hiperglisemi, zamanla göz, böbrek, kalp ve sinir sistemi gibi birçok organ ve dokuda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olur. Makrovasküler komplikasyonlar arasında kalp krizi ve serebrovasküler hastalıklar yer alırken, mikrovasküler bozukluklar ise nefropati, retinopati ve periferik nöropati şeklinde kendini gösterir. Diyabetin bu sistemlere etkisi klinik ve deneysel çalışmalarda ayrıntılı şekilde ortaya konmuş olsada, hastalığın merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki etkileri doğrulanmış olmasına rağmen, bu konuda yapılan araştırmalar sınırlı kalmıştır (Palazzo ve ark., 2024). Gap junctionlar, iki komşu hücrenin zarları arasında 2-4 nanometrelik bir boşluk bırakarak uzanan özel kanal yapılarıdır ve bu karakteristik boşluk, onlara “gap” (boşluk) adını kazandırmıştır. Omurgalılarda bu kanallar, “konneksin” adı verilen transmembran proteinlerin bir araya gelmesiyle oluşur. Konneksinler genellikle moleküler ağırlıklarına göre sınıflandırılır; örneğin Cx43, 43 kilodaltonluk bir konneksin proteinini ifade eder. Her bir konneksin, endoplazmik retikulumda altı konneksin alt biriminin birleşmesiyle meydana gelir ve bu hemikanal, karşı hücre zarındaki başka bir konneksinle eşleştiğinde fonksiyonel bir gap junction kanalı oluşur. Konneksinler aynı tip konneksinlerden oluşuyorsa homomerik, farklı tiplerden oluşuyorsa heteromerik olarak adlandırılır. Bu yapıların birleşimiyle meydana gelen kanallar da bu kombinasyonlara göre farklılık gösterir (Wright ve ark., 2012).

Bu çalışmada amacımız streptozotosin ile indüklenerek diyabet modeli oluşturulan sıçanların beyin korteksindeki Cx26, Cx29, Cx32, Cx36, Cx43, Cx45, Cx46 ekspresyonlarını ve lokalizasyonlarını araştırıp literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıp katkı sağlamaktır.

Yapılan bir çalışmada, beyin, glukoza bağımlı bir organdır ve hem hipoglisemi hem de hiperglisemi durumlarında hasar görebilir. Özellikle hipokampüste, diyabetin dentritik dallanmadaki azalma nedeniyle hipokampal hacimde küçülmeye yol açtığı gösterilmiştir. Diyabet koşullarında zar potansiyeli, zarın giriş direnci ve zar zaman sabiti gibi elektrofizyolojik özelliklerde belirgin bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, hipokampüste bazal nörotransmisyonun durumu belirsizliğini korumaktadır. Özellikle öğrenme ve hafıza süreçlerinde rol oynayan hücresel bir mekanizma olan uzun süreli potansiyasyon (LTP), STZ ve yüksek yağlı diyet (HFD) ile tedavi edilen kemirgenlerin hipokampüsündeki CA1 nöronlarında bozulmaya uğramaktadır. LTP'nin, diyabetin süresi ve şiddeti ile ilişkili olarak daha da etkilendiği bildirilmiştir. Farklı diyabetik hayvan modellerinde gözlemlenen LTP bozulmaları, Y-labirenti, Morris su labirenti ve yeni nesne tanıma testi gibi çeşitli nörolojik testlerle değerlendirilen bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmaları, Alzheimer hastalarında glukoz metabolizmasında işlev bozuklukları olduğunu; benzer şekilde Parkinson hastalığı olan bireylerde küçük subkortikal yapılar düzeyinde de benzer metabolik bozuklukların görüldüğünü ortaya koymuştur (Dorsemans ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda, Y-labirent testi sonucunda elde ettiğimiz bulgularda, diyabetin başlangıç düzeyinde bilişsel performans üzerinde belirgin bir etki oluşturmadığını veya seçilen test paradigmasının bu etkileri tespit etmekte yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Aynı şekilde, sitrat uygulamasının da alternasyon performansına anlamlı düzeyde katkı sağlamadığı görülmektedir.

Yapılan bir çalışmada, sıçanlara intraperitoneal yolla uygulanan Streptozotosin (STZ), tip 1 diyabetin hayvan modeli olarak kullanılmakta olup, bu yöntemin hipokampal plastisiteyi olumsuz etkilediği ve bu etkinin insülin tedavisiyle tersine çevrilebildiği gösterilmiştir. Jovialt ve çalışma arkadaşları ise farelerde tip 1 diyabetin yol açtığı periferik insülin eksikliğinin, beynin insülin sinyal iletim yolları üzerindeki etkilerini incelemiş; bu etkilerin Alzheimer hastalığı (AD) ile gösterdiği

benzerlikleri ve insülin tedavisinin potansiyel iyileştirici etkilerini değerlendirmiştir (Oliveira ve ark., 2009)

Yapılan başka bir çalışmada, konneksin 43 (Cx43), beyin astrositlerinde yüksek düzeyde ifade edilen temel bir gap junction (boşluk bağlantısı) proteinidir. Yapılan çeşitli çalışmalar, Cx43'ün farelerde bilişsel işlevler ve davranışlar üzerinde etkili olduğunu ve bu proteinin ekspresyon düzeyinin çeşitli psikiyatrik bozukluklar sırasında değişebileceğini ortaya koymuştur. Dikkat çekici bir şekilde, Cx43 aynı zamanda önemli bir bağışıklık düzenleyici (immünmodülatör) beyin faktörü olarak da tanımlanmıştır. Nitekim, daha önceki araştırmalar, farelerde astrosit kaynaklı Cx43 eksikliğinin, beyin kılcal damarlarındaki endotel hücrelerinde geçici aktivasyona, süregelen bir bağışıklık hücresi alımına, komplement sistemi aktivasyonuna ve belirgin davranışsal belirtiler ortaya çıkmadan özgül bir humoral otoimmün yanıtın gelişimine neden olabileceğini göstermiştir (Vignal ve ark., 2020). Çalışmamızda Cx43 prefrontal kortekste yukarı kısımlarda yoğun, nöronlarda az miktarda boyama yapmıştır.

Ayrıca yapılan bazı postmortem çalışmalar, majör depresyon tanısı almış bireylerde; lokus seruleus, frontal korteks, mediodorsal talamik nükleus ve kaudat nükleus bölgelerinde Cx43 ekspresyonunun sağlıklı bireylere kıyasla azaldığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, astrositlerde Cx43 düzeyindeki değişikliklerin; epilepsi, iskemik hasar, Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi çeşitli nöropatolojik durumların gelişimiyle yakından ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Dahası yakın tarihli bir çalışmada, sıçanların prefrontal korteksinde Cx43 gap junctionlarının baskılanmasıyla hücresel iletişimin engellenmesinin, depresyon benzeri davranışlara neden olduğu saptanmıştır (Zhang ve ark., 2023).

Çalışmamızda Cx29' da oligodendrositlerde ve kan damarları etrafında boyama, Cx45 diyabet grubunda beyincik ve beyaz ak maddesinde az miktarda ekspresyon görüldü.

Cx32 proteini, merkezi sinir sistemindeki beyaz cevherde bulunan oligodendrositler tarafından yoğun şekilde ifade edilir ve büyük çaplı aksonların miyelin kılıfında lokalize olur. Bu bölgelerde, özellikle miyelin kılıfı içerisinde, çoğunlukla refleksif yani hücre içi gap junction'lar oluşturur. Buna karşın, corpus callosum ve optik sinir

gibi daha çok ince miyelinli ve küçük çaplı liflerden oluşan beyaz cevher bölgelerinde Cx32 ekspresyonu görülmemektedir. Gri cevherde ise Cx32, oligodendrositlerin hücre gövdeleri ve onlara yakın uzantılarda bulunur ve bu yapılar üzerinden hem diğer oligodendrositlerle (O/O) homotipik hem de astrositlerin Cx30 proteini aracılığıyla heterotipik gap junctionlar (O/A) kurar. Ayrıca, periferik sinir sisteminde miyelin üreten Schwann hücrelerinde de Cx32 başlıca gap junction proteinidir ve kompakt olmayan miyelin alanlarında, özellikle paranodal bölgeler ile Schmidt-Lantermann yarıkları gibi yapılarda hücre içi bağlantılar kurar (Papaneophytou ve ark., 2019).

Çalışmamızda, Cx32 kontrol grubu kortekste az miktarda ve sinir liflerinin üzerinde ekspresyon görüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda bilişsel düzeyde konneksinlerde bir değişim olmadığı gözlenmiştir. Davranış testlerinin istatistik sonucu yorumuna göre, STZ ile deneysel diyabet modeli oluşturulan sıçanların beyin kortekslerinde diyabet grubunun diğer gruplara göre ve gruplar arasında da anlamlı bir fark görülmemiştir. Diyabetin beyin kortekslerinde konneksinlerin ekspresyonu üzerindeki bir anlamlı etkisi olmadığı sonucuna varabiliriz. Çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda diyabetin beyin korteksinde oligodentorositlerde, endotel hücrelerinde, sinir liflerinde ekspresyon gözlemlendi.

Yaptığımız çalışma literatürdeki çalışmalara sağlayacağı düşünülmektedir. Western blot analiziyle de çalışmanın bulgularının doğruluğu desteklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

- Abrahams P. How The Brain Works Understanding Brain Function Thought, and Personality (Nasıl Çalışır Beynin İşlevini, Zihni ve Kişiliği Anlamak). (1st ed). Çeviri: Kumral S, Kumral E, Buğdaycı İ, ODTÜ Yayıncılık, Ankara 2018; s.:24
- Akat F, Çalışkan H, Zaloğlu N. Şartsız hayvan anksiyete testleri, Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2017;16(1):35-40
- Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. Diabetes Care, 2019;42(1):13-28.
- Ball KK, Harik L, Gandhi GK, Cruz NF, Dienel GA. Reduced gap junctional communication among astrocytes in experimental diabetes: contributions of altered connexin protein levels and oxidative-nitrosative modifications. J Neurosci Res, 2011; 89(12):2052-2067.
- Baracaldo-Santamaría D, Corrales-Hernández MG, Ortiz-Vergara MC, Cormane-Alfaro V, Luque-Bernal RM, Calderon-Ospina CA, Cediell-Becerra JF. Connexins and pannexins: important players in neurodevelopment, neurological diseases, and potential therapeutics. Biomedicines, 2022;10: 2237.
- Benzigül S, Arslan SO, Çam SA, Doğan Tatlı H, Uysal F. Arı sütünün amiloid beta ile deneysel alzheimer modeli oluşturulmuş sıçanlarda etkileri. Dicle Tıp Dergisi, 2021;48(3):595-604.
- Bitiktaş S. Öğrenme ve bellek ile ilişkili hayvan davranış modelleri. Güncel fizyoloji- histoloji-embriyoloji çalışmaları IV, 2022 ;s.:24-26
- Bolkent S. Hücre, hücre bağlantıları ve ekstraselüler matriks, 2024; s.:54-55
- Bozkurt NM. Sıçanlarda MK-801 ile oluşturulmuş şizofreni modelinde vortiksetin'in şizofreninin pozitif, negatif ve kognitif semptomları üzerine etkilerinin davranışsal ve moleküler yöntemlerle incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2022; 73-74
- Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. Arch Intern Med, 2012; 172(10): 761-769.
- Cyr DG. Connexins and pannexins coordinating cellular communication in the testis and epididymis. Spermatogenesis, 2011;1(4):325-338.

- Çetiner Ö, Rakıcıoğlu N. Hiperglisemi, oksidatif stres ve tip 2 diyabette oksidatif stres belirteçlerinin tanımlanması. *Türk Diyab Obez*, 2020;1:60-68
- Damanik J, Yunir E. Type 2 diabetes mellitus and cognitive impairment. *Acta Med Indones*, 2021;53(2):213-220.
- Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI., Oxidative Stress: Pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approach correction. *Bull Exp Biol Med*, 2021;171(2):136-149
- Davoodi M, Karimooy FN, Budde T, Ortega-Martinez S, Moradi-Kor N. Beneficial effects of Japanese sake yeast supplement on biochemical, antioxidant, and anti-inflammatory factors in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019;12:1667-1673.
- Dorseman AC, Couret D, Hoarau A, Meilhac O, Lefebvre d'Hellencourt C, Diotel N. Diabetes, adult neurogenesis and brain remodeling: new insights from rodent and zebrafish models. *Neurogenesis*, 2017;4(1):e1281862.
- El-Baba RM, Schury MP. Neuroanatomy, Frontal Cortex. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554483/16.12.2024>
- Erbaş O. Deneysel diyabet modelleri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*, 2015;1(1):40-42
- Erberk Özen N, Rezaki M. Prefrontal cortex: implications for memory functions and dementia. *Turkish J Clin Psy*, 2007;18(3):262-269.
- Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL. The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron*, 2012;76(6):1057-1070
- Funahashi S. Working Memory in the Prefrontal Cortex. *Brain Sci*, 2017;7(5):49-58.
- Furman BL. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Curr Protoc Pharmacol*, 2021;1(4):e78
- Gage GJ, Kipke DR, Shain W. Whole animal perfusion fixation for rodents. *J Vis Exp*, 2012;(65):3564-3575.
- Gandhi GK, Ball KK, Cruz NF, Dienel GA. Hyperglycaemia and diabetes impair gap junctional communication among astrocytes. *ASN Neuro*, 2010;2(2):e00030.
- Guo A, Zhang H, Li H. Inhibition of connexin hemichannels alleviates neuroinflammation and hyperexcitability in temporal lobe epilepsy. *Proc Natl Acad Sci*, 2022; 119(45): e2213162119.
- <https://neurondevelopment.org/human-rat-comparisons/>, Erişim Tarihi :01.01.2025
- Kawaguchi Y. Pyramidal cell subtypes and their synaptic connections in layer 5 of rat frontal cortex. *Cereb Cortex*, 2017;27(12):5755-5771
- Kumar NM, Gilula NB. The Gap Junction Communication. *Cell*, 1996;84:381-388

- Liu H, Zhang W, Lilly B. Evaluation of notch3 deficiency in diabetes-induced pericyte loss in the retina. *J Vas Res*, 2018; 55(5): 308-318.
- Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso *Neuroscience: Exploring the brain* (4 th ed). 2016; p.:206-224
- McDouall A, Zhou KQ, Bennet L, Green CR, Gunn AJ, Davidson JO. Connexins, pannexins and gap junctions in perinatal brain injury. *Biomedicines*, 2022; 10(6):1445.
- M.U. Hussain, *Connexins: The Gap Junction Proteins*. SpringerBriefs in Biochemistry and Molecular Biology (1st ed). Springer, India 2014; p.:43-44
- Oliveira C, Cardoso S, Carvalho C, Correia S, Moreira P, Perry G, Santos RX, Santos M, Smith M, Zhu X. Insulin is a two-edged knife on the brain. *J Alzheimers Dis*, 2009;18(3):483-507.
- Palazzo E, Marabese I, Boccella S, Belardo C, Pierretti G, Maione S. Affective and cognitive impairments in rodent models of diabetes. *Curr neuropharm*, 2024; 22(8):1327-1343.
- Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety- like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol*, 2003;463(1-3):3-33
- Papaneophytou C, Georgiou E, Kleopa KA. The role of oligodendrocyte gap junctions in neuroinflammation. *Channels*, 2019; 13(1): 247-263.
- Quan W, Li M, Jiao Y, Zeng M, He Z, Shen Q, Chen J. Effect of dietary exposure to acrylamide on diabetes-associated cognitive dysfunction from the perspective of oxidative damage, neuroinflammation, and metabolic disorders. *J Agric Food Chem*, 2022;70(14):4445-4456
- Rehman A, Al Khalili Y. Neuroanatomy, Occipital Lobe. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544320/12.01.2025>
- Rezaki M. Şizofreni nörobiyolojisi: kısa bir bakış. *Türk Psikiyatri Derg*, 1998;1(1):31-34.
- Roger E, Boutin L, Chadjichristos CE. The Role of connexin 43 in renal disease: insights from in vivo models of experimental nephropathy. *Int J Mol Sci*, 2022; 23(21):13090
- Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail IS. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. *Biomed Res Int*, 2014;2014:801269.
- Sánchez OF, Rodríguez AV, Velasco-España JM, Murillo LC, Sutachan JJ, Albarracin SL. Role of connexins 30, 36, and 43 in brain tumors, neurodegenerative diseases, and neuroprotection. *Cells*, 2020; 9(4):846.
- Sáez JC, Berthoud VM, Branes MC, Martinez AD, Beyer EC. Plasma membrane channels formed by connexins: their regulation and functions. *Physiol Rev*, 2003; 83(4):1359-1400.

- Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero DM, Noble-Haeusslein LJ. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog Neurobiol*, 2013;106-107:1-16.
- Simons JS, Spiers HJ. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Rev Neurosci*, 2003;4:637-648.
- Takeuchi H, Suzumura A. Gap junctions and hemichannels composed of connexins: potential therapeutic targets for neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci*, 2014;8:189
- Tuzcu M, Gençoğlu H, Şahin K. Konneksinlerin hücreler arası iletişimdeki rolü. *J Res Med Sci*, 2010;5(2):18-33
- Venkatraman S, Ramasamy K. Pharmacology of connexins-still a gap. *J Young Pharm*, 2024; 16(2):139-144.
- Vignal N, Boulay AC, San C. Astroglial Connexin 43 deficiency protects against lps-induced neuroinflammation: A TSPO brain μ PET study with [^{18}F] FEPPA. *Cells*, 2020;9(2):389-395.
- Willebrords J, Crespo Yanguas S, Maes M. Connexins and their channels in inflammation. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2016;51(6):413-439.
- Wright JA, Richards T, Becker DL. Connexins and diabetes. *Cardiol Res Pract*, 2012; 2012:496904.
- Xie HY, Cui Y, Deng F, Feng JC. Connexin: a potential novel target for protecting the central nervous system? *Neural Regen Res*, 2015;10(4):659-666.
- Xu P, Chen A, Li Y, Xing X, Lu H. Medial prefrontal cortex in neurological diseases. *Physiol Genomics*, 2019;51(9):432-442.
- Zhang G, Fang H, Li Y. Neuroprotective effect of astragalus polysacharin on streptozotocin (stz)-induced diabetic rats. *Med Sci Monit*, 2019;25:135-141.
- Zhang M, Wang ZZ, Chen NH. Connexin 43 phosphorylation: implications in multiple diseases. *Molecules*, 2023;28:4914
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*, 2018;14(2):88-98.

EKLER



Tarih: 03.05.2023

Toplantı Sayısı: 05



Karar No:23/095

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

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Fusun 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 ERÜTAM	
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)	
Mustafa ERMİŞ	Dr.Veteriner Hekim	Deneyisel 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) ile Diyabet Oluşturulmuş Sıçanların Beyin Kortekslerinde Konneksinlerin 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 :



ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

Sayın MAİDE İLAY TEKİN

27/01/2023 - 08/02/2023 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi HADYEK
tarafından Kayseri İlinde düzenlenen "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası"
eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak
kazanmıştır.

Prof. Dr. GÜLTEKİN ATALAN
HADYEK BAŞKANI

Prof. Dr. FĀTİH ALTUN
Rektör



tez

ORIJİNALLIK RAPORU

%4

BENZERLİK ENDEKSİ

%2

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%0

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

- 1 Joost Willebrords, Sara Crespo Yanguas, Michaël Maes, Elke Decrock et al. "Connexins and their channels in inflammation", Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 2016
Yayın %1
- 2 www.isarconference.org
İnternet Kaynağı <%1
- 3 jawoo.com
İnternet Kaynağı <%1
- 4 acikbilim.yok.gov.tr
İnternet Kaynağı <%1
- 5 Bircan, Halil Ibrahim. "Dislipidemik Tip 1 Ve Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Statin Kullanımının Retrospektif Değerlendirilmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2024
Yayın <%1
- 6 Submitted to Gaziantep Aniversitesi
Öğrenci Ödevi <%1
- 7 Gürkan, Kübra Pinar. "Tip 1 Diyabetli Adolesanların Sağlığı Geliştirme Modeline Göre Uygulanan Hemşirelik Girişimlerinin Hasta Bakım Sonuçlarına Etkisi", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024 <%1

ÖZGEÇMİŞ

ÖZGEÇMİŞ FORMU*

**Sadece sorumlu araştırmacı tarafından doldurulacaktır.*

1. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı:	Maide İlay TEKİN
Doğum yeri ve yılı:	
Görev yeri:	
Görev unvanı:	
Yazışma adresi:	
Dahili telefon:	
GSM no:	
E-posta adresi:	

2. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte:	Nuh Naci Yazgan Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi/ İktisat Bölümü	
Mezuniyet tarihi (yıl):	2017	
Mezun olduğu üniversite/fakülte:	Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü (Çift Anadal Programı)	
Mezuniyet tarihi (yıl):	2018	
Mezun olduğu üniversite/fakülte:	Erciyes Üniversitesi Pedagojik Formasyon Eğitimi-2019	
Mezuniyet tarihi (yıl):	2017	
Mezun olduğu üniversite/fakülte:	Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Genom Ve Kök Hücre Enstitüsü Nörobilim Anabilim Dalı	
Mezuniyet tarihi (yıl):	2025	
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

4. GÖREV ALDIĞI ARAŞTIRMA PROJELERİ

Tarih (Yıl)	Görev*	Proje Türü**	Proje Adı
2025	Araştırmacı	Kurumsal	Stz ile Diyabet Oluşturulmuş Sıçanların Beyin Kortekslerinde Konneksinlerin Araştırılması

*: Yürütücü, araştırmacı/uzman, danışman, diğer

** : Kurumsal, ulusal, uluslararası

5. ARAŞTIRMA KONUSU İLE İLGİLİ BİLİMSEL YAYIN VE BİLDİRİLERİ

1.	6. International Boğaziçi Scientific Research Congress, Investigation Of Connexins In The Cerebral Cortex Of Rats With Diabetes With Streptozotocin, 2025
2.	
3.	

6. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

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