



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**POSTMENAPOZAL DİYABETİK SIÇANLARDA *MYRTUS*
COMMUNIS SUBSP. *COMMUNIS*'İN KOGNİTİF VE NÖRONAL
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Ecz. SÜHA BERİL KADIOĞLU
DOKTORA TEZİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. GÖKSEL ŞENER

İSTANBUL - 2017

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Doktora
Anabilim Dalı : Farmakoloji (ECZ)
Tez Sahibi : Süha Beril Kadioğlu
Tez Başlığı : Postmenapozal diyabetik sıçanlarda *Myrtus communis* subsp. *communis*'in
kognitif ve nöronal fonksiyonlar üzerine etkisi
Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 04.07.2017

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. Göksel Şener

Kurumu

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

İmza



Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. Levent Kabasakal

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Prof.Dr. Turgay Çelik

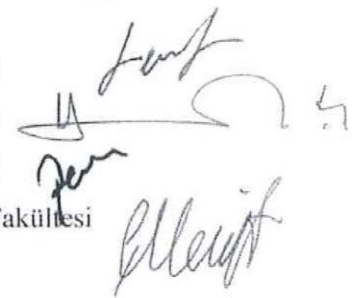
Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Yrd.Doç.Dr. Betül Okuyan

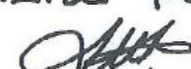
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Yrd.Doç.Dr. Çağlar Macit

İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 06.07.2017 tarih ve 13. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Göksel ŞENER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Prof. Dr. Azize Şener
Vekalaten 
06.07.2017

BEYAN

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

Süha Beril Kadioğlu



Bu çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından
11.03.2016 tarih ve **SAG-C-DRP-110316-0088** proje nosu ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve akademik çalışmalarımındaki değerli katkılarından dolayı, her zaman büyük desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen, tez danışmanım ve çok değerli hocam **Prof. Dr. Göksel Şener'e;**

Her alanda eğitimime katkıları bulunan ve her zorlu süreçte manevi desteklerini hissettiğim değerli hocalarım **Doç. Dr. Hande Sipahi'ye** ve **Prof. Dr. Turgay Çelik'e;**

Biyokimyasal analizlerin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı değerli hocam **Doç. Dr. Özge Dağdeviren Çevik'e;**

Alanında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam **Yrd. Doç. Dr. Ali Şen'e;**

Bugüne kadar yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma;

Tez dönemim boyunca, BİDEB 2211-Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı kapsamında sunulan burs için TÜBİTAK'a;

Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi sorumlusu **Vet. Dilek Özbeyli'ye;**

Çalışmalarım sırasında her konuda bana destek olan çok sevgili çalışma arkadaşım **Ecz. Kübra Yalman'a;**

Bugünlere gelebilmemde büyük payı olan ve bugüne kadar desteklerini, yardımlarını ve sevgilerini hiçbir zaman benden esirgemeyen başta annem **Billur Kadioğlu** ve babam **Mustafa Fevzi Kadioğlu** olmak üzere tüm aileme;

Tez çalışmam sırasında beni sabırla destekleyen, hep yanımda olan ve bana güç veren sevgili hayat arkadaşım **Adnan Erdal Yaman'a;**

...minnet duygularımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ecz. Süha Beril Kadioğlu

İstanbul - 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Teşekkür.....	i
Kısaltmalar	ii
Şekil Listesi	iv
Tablo Listesi	vi
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Diabetes Mellitus Hastalığı	5
4.1.1. Diyabet ve Hafıza	7
4.1.2. Glisemik Hafıza Fenomeninin Patofizyolojisi	10
4.1.3. İnsülin ve Amiloid β Metabolizmasındaki Değişiklikler	11
4.2. Diyabet ve Alzheimer Hastalığı İlişkisi	13
4.2.1. İnsülin ve IGF-1 Direnci	15
4.2.2. Diyabet ve Tau Patolojisi	18
4.2.3. Diyabetik Beyinde Nörogenez	21
4.3. Menopoz	23
4.4. Alzheimer Hastalığı	30
4.4.1. Alzheimer Hastalığının Evreleri	33
4.4.1.1. Erken Evre	33
4.4.1.2. Orta Evre	34
4.4.1.3. İleri Evre	35
4.4.2. Nörotrofik Faktörler	36
4.5. <i>Myrtus Communis</i> supsp. <i>Communis</i>	43
4.5.1. Antidiyabetik Etki	44
4.5.2. Nöroprotektif Etki	45
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	46
5.1. Çalışmanın Yöntemi	46
5.2. Çalışmanın Protokolü	49
5.2.1. Doku Örneklerinde Yapılan Ölçümler	50

5.2.1.1. Neprilisin Düzeylerinin Ölçümü	50
5.2.1.2. Amiloid β Düzeylerinin Ölçümü	50
5.2.1.3. Kolin Asetil Transferaz Düzeylerinin Ölçümü	51
5.2.1.4. Asetilkolinesteraz Düzeylerinin Ölçümü	51
5.2.1.5. Östrojen Düzeylerinin Ölçümü	52
5.2.1.6. Gen Ekspresyon Düzeylerinin qRT-PCR ile ölçülmesi	52
5.2.1.7. İstatistiksel Analiz	54
6. BULGULAR	55
6.1. Doku Amiloid β Düzeyleri	55
6.2. Doku Neprilisin Düzeyleri	57
6.3. Doku Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Gen Ekspresyon Düzeyleri	59
6.4. Doku Doublecortin Gen Ekspresyon Düzeyleri	61
6.5. Doku Nöronal Nikotinik Asetilkolin Reseptörlerinin $\alpha 7$ Alt Ünitesinin Gen Ekspresyon Düzeyleri	62
6.6. Doku İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1'nün Gen Ekspresyon Düzeyleri...	64
6.7. Doku Polisialillenmiş Nöral Hücre Adezyon Molekülü Gen Ekspresyon Düzeyleri.....	66
6.8. Doku TUC-4 Gen Ekspresyon Düzeyleri	68
6.9. Doku Kolin Asetil Transferaz Düzeyleri	70
6.10. Doku Asetilkolinesteraz Düzeyleri	72
6.11. Serum Östrojen Düzeyleri	74
6.12. Uterus Ağırlıkları	75
6.13. Kan Glikoz Düzeyleri	77
6.14. Yeni Obje Tanıma Testi Sonuçları	79
7. TARTIŞMA	80
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	94
9. KAYNAKLAR	98
10. ETİL KURUL ONAY RAPORU.....	126
11. ÖZGEÇMİŞ	127

KISALTMALAR

aAH	Ailesel Alzheimer Hastalığı
ACh	Asetilkolin
AChE	Asetilkolinesteraz
AH	Alzheimer Hastalığı
APP	Amiloid Prokürsör Protein
A β	Amiloid Beta
BAG	Bozulmuş Açlık Glikozu
BChE	Butirilkolinesteraz
BGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
BKNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BrdU	Bromo-2'-deoksiüridin
cDNA	Komplementer DNA
ChAT	Kolin Asetil Transferaz
DCM	Diklorometan
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EDE-1	Endotelin Dönüştürücü Enzim-1
ER α	Östrojen Reseptör α
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
GLUT-4	İnsüline Duyarlı Glikoz Taşıyıcı-4
GSK3	Glikojen Sentaz Kinaz 3
HbA1C	Hemoglobin A1c
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
IDE	İnsülin Degrade Edici Enzim
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IgHAM	İmmünglobulin Süper Ailesi Hücre Adezyon Molekülleri
İGÜ	İleri Glikasyon Son Ürünleri
IL-1 β	İnterlökin 1- β
IL-6	İnterlökin-6

IR	İnsülin Reseptörleri
isv-STZ	İntraserebroventriküler Streptozotosin
LH	Lüteinleyici Hormon
LPS	Lipopolisakkarit
MHT	Menopozal Hormon Tedavisi
NEP	Neprilisin
NFY	Nörofibriler Yumaklar
NKH	Nöral Kök Hücreler
NMDA	N-metil-D-aspartat
NPH	Nöroprojenitor Hücreler
PSA-NCAM	Polisialillenmiş Nöral Hücre Adezyon Molekülü
PSEN1	Presenilin-1
PSEN2	Presenilin-2
RNA	Ribonükleik Asit
sAH	Sporadik Alzheimer Hastalığı
SEM	Ortalama Standart Hata
SGZ	Subgranüler Bölge
SOD	Süperoksit Dismutaz
SP	Senil Plak
SSS	Santral Sinir Sistemi
STZ	Streptozotosin
SVZ	Subventriküler Bölge
TNF- α	Tümör nekroz faktör α
TYRO	Tirozinaz
USP	Uzun Süreli Potensiyalizasyon
VEBF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
$\alpha 7$ – nAChR	Nöronal Nikotinik Asetilkolin Reseptörlerinin $\alpha 7$ Alt Ünitesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Şeker hastalığının beyindeki değişikliklerle ve demansla ilişkilendirilen olası patofizyolojik mekanizmalar

Şekil 2: Alzheimer patolojisinde insülinin potansiyel rolü

Şekil 3: Diyabet hastalarında beynin nörodejenerasyon yolları

Şekil 4: Kadınlarda östrojen sekresyonu

Şekil 5: Kadınlarda ve erkeklerde gonadotropik hormonların sekresyonu

Şekil 6: Kadın reproduktif hormonlarının kimyasal formülleri

Şekil 7: 2000'den 2050'ye kadar öngörülen 65 yaş üzeri ABD nüfusunun yüzdesi ve AH yüzdesi

Şekil 8: A β metabolizması. A β , in vivo olarak sürekli anabolize ve katabolize olan (a) fizyolojik bir peptiddir. Ya anabolizmanın artışı (b) ya da katabolizmanın azalması (c), A β 'nın kararlı durum düzeylerini arttırarak agregasyonunu / birikimini hızlandırır.

Şekil 9: A β metabolizması ve beyindeki A β fibrillerinin oluşumu

Şekil 10: *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki Amiloid β düzeylerine etkisi.

Şekil 11: *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki neprilisin düzeylerine etkisi.

Şekil 12. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki BKNF düzeylerine etkisi.

Şekil 13. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki DCX düzeylerine etkisi.

Şekil 14. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki $\alpha 7$ nAChR düzeylerine etkisi.

Şekil 15. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki IGF-1 düzeylerine etkisi.

Şekil 16. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki PSA-NCAM düzeylerine etkisi.

Şekil 17. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki TUC-4 düzeylerine etkisi.

Şekil 18. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki TUC-4 düzeylerine etkisi.

Şekil 19. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki AChE düzeylerine etkisi.

Şekil 20. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların serum östrojen düzeylerine etkisi.

Şekil 21. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların uterus ağırlıkları üzerine etkisi.

Şekil 22. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulanan sıçanların deney sonundaki açlık kan glikozu düzeyleri.

Şekil 23. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların yeni obje tanıma testi performanslarına etkisi.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Deney Grupları ve Çalışma Planı

Tablo 2. qRT-PCR reaksiyon içeriği

Tablo 3. Seçilen primerler

Tablo 4. SYBR Green ile qRT-PCR şartları



**Postmenapozal diyabetik sıçanlarda *Myrtus communis* subsp. *communis*'in
kognitif ve nöronal fonksiyonlar üzerine etkisi.**

Öğrencinin Adı: Süha Beril Kadioğlu

Danışmanı: Prof. Dr. Göksel ŞENER

Anabilim Dalı: Farmakoloji Anabilim Dalı

1. ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı, deneysel olarak oluşturulan postmenapozal diyabet modelinde meydana gelen kognitif fonksiyonlardaki bozulmalarda, antikolinesteraz, fitoöstrojenik ve hipoglisemik aktiviteleri olduğu ileri sürülen *Myrtus communis* subsp. *communis*'in etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Dişi Sprague-Dawley sıçanlar 7 gruba ayrıldı; Kontrol (K), Overektomi (OVT), Diyabet (D), Overektomi ve diyabet (OVT+D), Overektomi, diyabet ve östrojen tedavili (OVT+D+E2), overektomi, diyabet ve donepezil tedavili (OVT+D+Don) ve overektomi, diyabet ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* tedavili (OVT+D+MC). Deneylerin başında ve sonunda kan şekeri ölçümleri yapıldı. Deney sonunda yeni obje tanıma testindeki performansları değerlendirilen hayvanlar dekapite edilerek kan ve doku örnekleri alındı. Serumda östradiol düzeyleri ve hipokampus dokusunda neprilisin, amiloid beta (A β), asetilkolinesteraz (AChE), kolin asetil transferaz (ChAT), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), Doublecortin (DCX), TUC-4, polisialillenmiş nöral hücre adezyon molekülü (PSA-NHAM) ve nöronal nikotinik asetilkolin reseptörünün $\alpha 7$ alt ünitesi ($\alpha 7$ – nAChR) incelendi.

Bulgular: Overektomi + diyabet grubunda kan glikoz düzeylerinde, AChE ve A β düzeylerinde artış, BKNF düzeylerinde azalma ve yeni obje tanıma testi performanslarında düşüş meydana geldiği görüldü. MC ekstresi uygulanan grupta kan glikoz düzeylerinde ve AChE düzeylerinde anlamlı değişiklik bulundu. Yeni obje tanıma testi performanslarında ve hipokampus dokusunda kolinerjik nöron dejenerasyonu ile ilgili ChAT enziminde, $\alpha 7$ – nAChR düzeylerinde, A β 'nın degradasyonundan sorumlu neprilisin düzeylerinde, BKNF ve IGF-1 düzeylerinde, ve nörogenezde rolü olan PSA-NHAM düzeylerinde iyileşme olduğu bulundu.

Sonuçlar: *Myrtus communis* subsp. *communis* ekstresi postmenapozal diyabette hem kan şekerini düşürmüş hem de kognitif ve nöronal fonksiyonlarda iyileşme sağlamıştır.

Anahtar Sözcükler: Postmenapozal diyabet, Myrtle, Bellek bozukluğu

The effect of *Myrtus communis* subsp. *communis* on cognitive and neuronal functions of postmenopausal diabetic rats.

Student's Name: Süha Beril Kadioğlu

Supervisor: Prof. Dr. Göksel ŞENER

Department: Pharmacology

2. SUMMARY

Aim: The aim of the study is to investigate the positive effects of *Myrtus communis* subsp. *communis* on memory with suggested anticholinesterase, phytoestrogenic and hypoglycaemic activities in cognitive functioning impairment on the experimental model of postmenopausal diabetes.

Material and Method: Female Sprague-Dawley rats were divided into 7 groups; Control (C), Ovariectomy (OVT), Diabetes (D), Ovariectomy and diabetes (OVT + D), ovariectomy, diabetes and estrogen (OVT + D + E2), ovariectomy, diabetes and donepezil (OVT + D + Don), ovariectomy, diabetes and *Myrtus communis* subsp. *communis* (OVT + D + MC). Blood glucose measurements were made at the beginning and end of the experiments. After decapitation, blood and tissue samples were taken. Serum estradiol levels were measured, in hippocampus; neprilysin, amyloid beta (A β), acetylcholinesterase (AChE), choline acetyl transferase (ChAT), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), polysialylated neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) and α 7 subunit of neuronal nicotinic acetylcholine receptor (α 7-nAChR) were examined, and performance of animals in the novel object recognition test (NORT) was evaluated.

Results: Animals with ovariectomy and diabetes showed increased levels of blood glucose, AChE and A β , decreased levels of BDNF, and decreased performance of novel object recognition test. Significant decrease observed in blood glucose levels and AChE levels in the group receiving MC extract and we found improvement in NORT performances and in hippocampus tissue; ChAT and α 7-nAChR levels related with cholinergic neuron degeneration, neprilysin levels which is responsible for A β degradation, PSA-NCAM levels related with neurogenesis and BDNF and IGF-1.

Conclusion: *Myrtus communis* subsp. *communis* extract has improved cognitive and neuronal functions in postmenopausal diabetes.

Key Words: Postmenopausal diabetes, Myrtle, Memory impairment

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, hipergliseminin ve lipid ve protein metabolizmasındaki değişikliklerin eşlik ettiği görelî veya mutlak insülin eksikliği sendromudur (Kayaalp, 2012). İnsanda ve Tip 2 diyabet modellerinde kognitif fonksiyon kaybı ve buna karşın insülin veya insulin duyarlılığını artıran ilaçlarla tedavi sonrasında kognitif performansta meydana gelen iyileşme, Tip 2 diyabet ile Alzheimer hastalığı arasında moleküler ve biyokimyasal mekanizmalar açısından bir ilişki olduğunu düşündürmüştür (Monte ve ark., 2008).

Alzheimer hastalığı korteks ve limbik sistem gibi beyin bölgelerini etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır ve hafızada ilerleyici bir bozukluğun yanında dikkat gibi en az başka bir kognitif fonksiyonun daha kaybı ile karakterizedir. Genellikle kısa süreli hafızada bozukluk ile başlar ve daha yaygın kognitif ve emosyonel bozukluklar ile devam eder (Whitehouse ve ark., 1981). 1970'lerin sonunda White ve arkadaşları, Alzheimer hastalarının beyin dokularını incelediklerinde, santral sinir sisteminde öğrenmeyi kolaylaştırıcı rolü olan asetilkolinin miktarında azalma olduğunu keşfetmişlerdir (White ve ark., 1977). Bu bulgunun ardından çoğu tedavi programlarında kolinerjik iletinin artırılması amaçlanmıştır.

Postmenapozal dönemdeki kadınlarda, nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığı genç kadınlardan daha fazladır (Wise ve ark., 2001). Ayrıca diyabetik kadınların menapoz sonrası artan hafıza problemleri de kadında reproduktif steroid kaybının diyabetik- nörolojik komplikasyonları potansiyalize edebileceğini düşündürmüştür. (Bansal ve ark., 2015). Hormon replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlarda ise Alzheimer sıklığının düşük olması bu tedavinin postmenapozal diyabetik kadınlarda hafıza kayıplarında bir terapötik seçenek olabileceğini gündeme getirmiştir (Carroll ve ark., 2015). Klinik ve deneysel kanıtlar östrojenin hipokampus, korteks ve striatum gibi beyin bölgelerinde nörotrofik ve nöroprotektif etkileri olduğunu göstermektedir (Wise ve ark., 2001).

Östrojen, hipokampus ve serebral kortekste asetilkolin sentezinden sorumlu kolinasetil transferaz aktivitesini artırmaktadır (Norbury ve ark., 2003). Östrojenin kognitif etkileri, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF) gibi nöronal sağkalım ve sinaptik plastisiteyi etkileyen nörotrofik faktörler üzerinden gerçekleşir (Moreno-

Piovano ve ark., 2014). Amiloid prokürsör protein (APP) ve Tau proteini, kısmen seks hormonları ile module edilir ve Alzheimer hastalığının patolojisinde kritik önem taşır.

Azheimer hastalığında çeşitli patogenetik faktörler açıklanmış olmasına rağmen, güncel tedavi stratejilerinin çoğunlukla tek hedefe yönelik ilaçlar (asetilkolinesteraz inhibitörleri gibi) olduğunu görmekteyiz. Bu ilaçların etkileri ise kısıtlı olduğundan, Alzheimer hastalığında çoklu hedeflere etkili ajanların geliştirilmesine yönelik çalışmaların yapılması gerekmektedir (Zhang, 2005). Alzheimer hastalığı tedavisindeki yeni yaklaşımlar, farklı moleküllerin tek bir ilaçta kombine edilmesi (kokteyl terapötikler) olarak karşımıza çıksa da tedavide çoklu hedeflere etkili olmayı amaçlayan tek bir molekül geliştirilmesi avantaj sağlayacaktır. Bu avantajlar arasında ilacın farmakokinetik davranışının kontrolü, ilaç-ilaç etkileşme riskinin azaltılması ve hasta uyuncunun artırılması sayılabilir (Youdim ve ark., 2005).

Myrtus communis subsp. *communis*, antikolinesteraz, fitoöstrojenik ve hipoglisemik aktiviteleri düşünüldüğünde, çoklu hedeflere etkili olmayı amaçlayan bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Çeşitli biyolojik aktivite çalışmalarında *Myrtus communis* subsp. *communis*'in antimikrobial (Al-Saimary ve ark., 2002), hipoglisemik (Sepici ve ark., 2004), antikanser (Tretiakova ve ark., 2007), antiülser (Sumbul ve ark., 2010) ve antioksidan (Rosa ve ark., 2003) etkileri gösterilmiştir.

Tumen ve arkadaşları (2012) *M. communis*'in Alzheimer hastalığının patolojisinde önemli rolü olan asetilkolinesteraz ve butirilkinesteraz inhibisyonu üzerinden in vitro nöroprotektif etkilerini araştırmışlardır. *M. communis*'in yaprak ve meyvelerinin diklorometan (DCM), aseton, etil asetat ve metanol ekstraktlarını incelemiş ve yapraklarından elde edilen metanol ekstresinin asetilkolinesteraz üzerine inhibitör etkisi en yüksek (36.80 ± 2.01) bulunmuştur (Tumen ve ark., 2012).

Bu çalışmada deneysel olarak oluşturulan postmenapozal diyabet modelinde oluşan kognitif fonksiyonlardaki bozulmalara antikolinesteraz, fitoöstrojenik ve hipoglisemik aktiviteleri olduğu ileri sürülen *Myrtus communis* subsp. *communis*'in hafıza üzerine olumlu etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4. 1. Diabetes Mellitus (DM) Hastalığı

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize birden fazla etiolojisi olan metabolik bir hastalıktır. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklara sebep olur ve sonuç olarak insulin salgılanmasında, etkisinde ya da hem salgısında hem de etkisinde defektler oluşturur. Diyabet; susama, poliüri, bulanık görme ve kilo kaybı gibi karakteristik semptomlara sebep olur. Şiddetli vakalarda ketoasidoz ya da non-ketotik hiperosmolar durumlar gelişebilir, bilinç kaybı, koma ve tedavi edilmezse ölümlere sebep olabilir. Semptomlar genellikle şiddetli seyretmeyebilir ya da hiç semptom görülmeyebilir. Ancak teşhis koyulduktan sonra, hipergliseminin bir sonucu olarak bazı patolojik ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelebilir. Diyabetin uzun dönem komplikasyonları arasında retinopati, nefropati ve nöropati sayılabilir. Bunun sonucunda körlük, böbrek yetmezliği, ayak yaraları ve amputasyonlar, cinsel işlev bozuklukları görülebilir. Diyabet hastaları, kardiyovasküler, periferik vasküler ve serebrovasküler hastalıklar açısından risk altındadırlar (Alberti ve ark., 1998).

Tip 1 diyabet, vücuttaki yetersiz insulin yapımı ile karakterizedir. Tip 1 diyabet hastalarının, kan glikozunun regülasyonu için günlük insulin uygulaması gerekmektedir. Tip 2 diyabetin sebebi bilinmemekte ve maalesef günümüzde önlenabilir hastalıklar arasında yer almamaktadır.

Tip 2 diyabet, vücuttaki insülinin efektif kullanılamaması sonucu meydana gelir ve diyabetik hastaların büyük çoğunluğunda tip 2 diyabet vardır. Semptomları tip 1 diyabete benzemekle beraber daha hafif seyredebilir ya da görülmeyebilir. Bu sebeple yıllar boyu tanı koyulmadan ilerleyebilir ve ciddi komplikasyonlara sebep olabilir.

Tip 2 diyabet önceleri erişkinlerde görülse de, günümüzde çocuklarda da görülmeye başlamıştır. Bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glikozu (BAG), normal kan glikozu ile tip 2 diyabet arasındaki geçiş dönemi olarak ifade edilebilir. BGT ve BAG olan kişilerde kalp krizi ve inme riski artmıştır. Gestasyonel diyabet, hamilelikte oluşan geçici bir durumdur ancak uzun dönemde tip 2 diyabet açısından

risk taşır. Kan glikozu normal değerin üstünde ancak diyagnostik değerlerin altındadır. Gestasyonel diyabet, bildirilen semptomlardan ziyade prenatal tarama yoluyla teşhis edilir (Global report on diabetes, 2016 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1 Erişim tarihi: 23.03.2017).

Diyabet iyi kontrol edilmediğinde yaşamı tehdit edici komplikasyonlar gelişebilir. Akut komplikasyonlar, mortalite ve yaşam kalitesi düşüklüğünün yanısıra maliyet açısından da hastaya yük olacak durumlara zemin hazırlamaktadır. Kan şekerinin aşırı yüksekliği, tip 1 ve 2'de diyabetik ketoasidoz (DKA) ve tip 2'de hiperozmolar koma gibi durumları tetiklediğinde hayati tehlike oluşturabilir. Kan şekerinin aşırı düşmesi, her diyabet tipinde ortaya çıkabilir ve nöbetler veya bilinç kaybına neden olabilir. Hipoglisemi, bir öğün atlandığında veya normalden çok egzersiz yaptıktan sonra veya anti-diyabetik ilaç dozu çok fazla olduğunda meydana gelebilir. DM, zamanla kalp, kan damarları, gözler, böbrekler ve sinirlere zarar verebilir ve kalp hastalığı ve inme riskini artırabilir. Bu tür zararlar, azalmış kan akışıyla sonuçlanabilir ki bu da ayaklarda sinir hasarı (nöropati) ile birlikte ayak ülserlerine, enfeksiyonlara ve hatta olası ekstremitte amputasyonuna ihtiyacı artırabilir. Diyabetik retinopati körlüğün önemli bir nedenidir ve retinadaki küçük damarlarda uzun süreli birikmiş hasarın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Diyabet böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerindendir. Hamilelikte kontrolsüz diyabet hem anne hem de çocuk üzerinde zararlı bir etkiye neden olabilir ve bu da fetüs kaybı, konjenital malformasyon, ölü doğum, perinatal ölüm, obstetrik komplikasyonlar ve maternal morbidite ve mortalite riskini önemli ölçüde artırır. Gestasyonel diyabet, gebelik, doğum ve doğumdan hemen sonra anne ve çocuk için bazı olumsuz sonuçlar (annede pre-eklampsisi gibi) doğurma riskini artırır. Bununla birlikte, engellenen doğumların veya maternal ve perinatal ölümlerin hangi oranda hiperglisemi ile ilişkili olduğu bilinmemektedir.

Diyabet prevalansının artması ve diyabetli popülasyonda yaşam süresinin uzaması ile birlikte şeker hastalığına eşlik eden çeşitli morbidite türleri ortaya çıkabilmektedir. Yukarıda tanımlanan geleneksel komplikasyonlara ek olarak, diyabet bazı spesifik kanser oranlarının artması ve fiziksel ve kognitif bozukluk oranlarının artması ile

ilişkilendirilmiştir. Komplikasyonların çeşitlendirilmesi ve diyabetli yaşam yıllarının artması, diyabetli kişilerin yaşam kalitesini daha iyi izlemenin ve değerlendirmenin gerektiğini gösterir (Global report on diabetes, 2016 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1 Erişim tarihi: 23.03.2017).

4.1.1. Diyabet ve hafıza

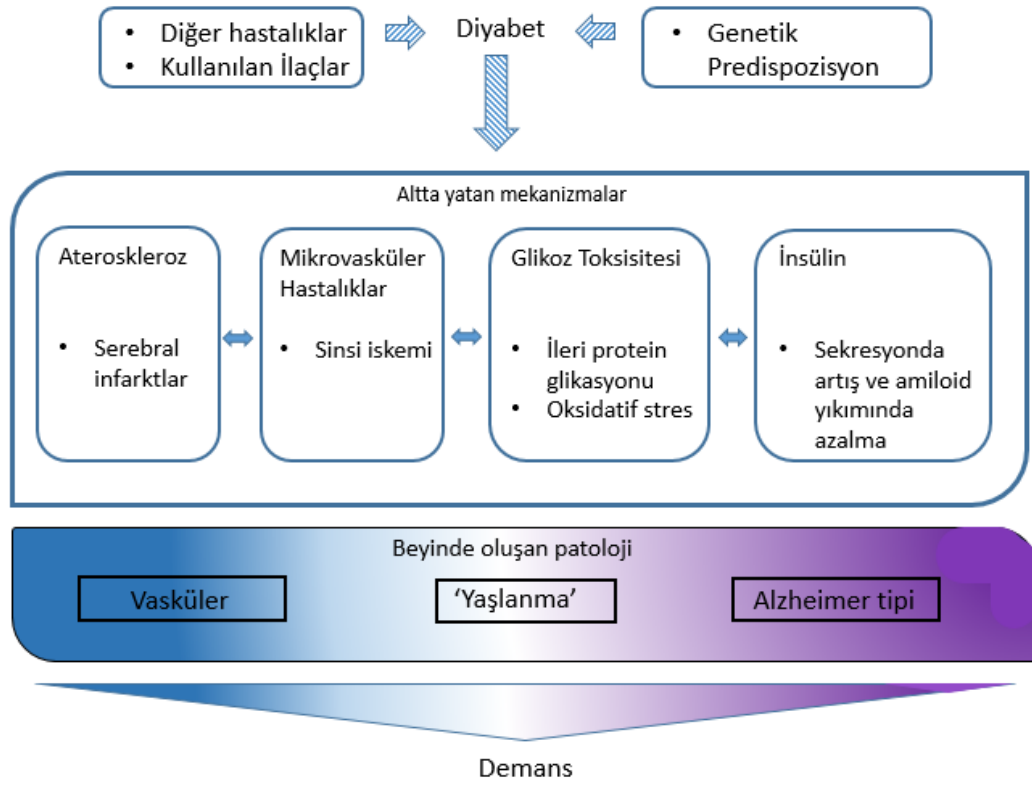
Son yıllarda diyabet hastalığının insidansındaki artış endişe verici seviyelere ulaşmıştır. Yapılan çalışmalar diyabet hastalarının nörofizyolojik ve nörolojik davranışlarda bir dizi değişiklik olduğunu ve demans riskindeki artışla beraber kognitif bozuklukların ciddi bir sosyal problem haline geldiğini ortaya koymuştur. Diyabet hastalığının, Alzheimer hastalığı (AH) ve vasküler demans ile yakından ilgili diğer hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüglisemik hafıza olduğunu gösteren çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Vasküler demansın mekanizması, insulin sinyal yollarında meydana gelen bozukluk, bozulmuş glikoz metabolizması, amiloid β 42 ($A\beta$ 42) dengesizliği gibi metabolik değişiklikler, tau proteini fosforilasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin salınımı ile açıklanabilir. Bu değişiklikler nöronal apoptoz, özellikle hipokampusta nöronal hasar, yapısal ve fonksiyonel sinaptik hasar ve nörotransmitterlerin ekspresyonunun azalması ile kognitif bozukluklara sebep olmaktadır (Zhou ve ark., 2015).

Diabetes mellitus, karaciğer, kalp, böbrek, retina, dalak ve beyinde meydana gelen kronik komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Diyabet hastalığında meydana gelen hipergliseminin verdiği zarar en çok beyin dokusunda gözlenmektedir. Hiperglisemi, işlem hızında, mekansal öğrenme ve bellekte bozukluklar gibi bazı beyin disfonksiyonlarına sebep olabilir. Bellek bozulması diyabetin sık görülen semptomlarından biridir ve kronik hiperglisemi ilerledikçe sürekli olarak kötüleşebilir (Xia ve ark., 2014).

2014'te yapılan bir meta-analiz çalışmasında diyabet hastalarında kognitif bozukluklara diyabet olmayanlara göre daha sık rastlandığı bildirilmiştir. Diyabeti olan yaşlı hastalarda demans riski %47, Alzheimer hastalığı riski %39 ve vasküler demans riski %138 oranında artış göstermiştir (Danna ve ark., 2016).

Nüfusa dayalı çalışmaların sistematik olarak gözden geçirilmesi, demans riskinin genelde diyabetli hastalarda arttığına dair kanıtları ortaya koymaktadır. Diyabet, amiloid anjiyopati ve kapiler bazal membran kalınlaşması da dahil olmak üzere serebral mikrovasküler yapıdaki patolojik değişikliklerle ilişkilidir. Birçok çalışma, diyabetli kişilerin beyinlerinde Alzheimer tipi patoloji insidansını incelemektedir. Diyabetin bunama ile ilişkili patolojilerin başlangıcını ve ilerlemesini etkileyebileceği birçok patofizyolojik mekanizma vardır. Bu mekanizmalar, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans için ortaktır ve yaşlanmayı da içerir (Gispén ve Biessels, 2000).

Şekil 1’de, diyabet ile ilişkili olan ve Alzheimer gibi patolojilere neden olabilecek endokrinolojik, metabolik ve vasküler anormalliklerin bazılarının yer aldığı basitleştirilmiş bir şema gösterilmektedir. Diyabet ve komorbid hastalıkları, beyinde vasküler patolojiye yol açar ve bu da ateroskleroz ve inme riskini artırır. Glikoz aracılı toksisite, mikrovasküler anormalliklere ve daha yaygın olarak bilişte ve beyin yapısında değişikliklere (beyin yaşlanmasının hızlanması gibi) yol açabilir (Biessels ve ark., 2006). Dolayısıyla diyabetin tedavisinde, Alzheimer tipi patolojiye neden olan amiloid metabolizmasına da etkili olan yollara yönelmiş bir ajan seçimi çok önemlidir.



Şekil 1. Şeker hastalığının beyindeki değişikliklerle ve demansla ilişkilendirilen olası patofizyolojik mekanizmalar (Biessels ve ark., 2006)

Çeşitli kanıtlar, hipergliseminin "toksik" etkilerinin beyinde yavaş ilerleyen fonksiyonel ve yapısal anormalliklere neden olabileceğini göstermektedir. Kronik hiperglisemi, diyabetlilerde bilişsel değişikliklerin belirleyicilerinden biri olabilir.

Biliş ve beyin yapısı üzerindeki bu glikoz aracılı etkiler "hızlanan beyin yaşlanması" olarak adlandırılabilir. Oksidatif stres, ileri glikasyon son ürünlerinin (İGÜ) birikimi ve mikrovasküler patoloji gibi hipergliseminin toksik etkilerine aracılık eden yukarıdaki mekanizmaların birçoğu da beynin yaşlanma sürecinde rol oynar. Aslında, demansı olmayan diyabetli hastalarda bilişsel değişim kalıpları ve beyinde atrofi mekanizması, beyin yaşlanmasının belirli yönlerine benzerdir (Biessels ve ark., 2006). Şeker hastalığında bu glikoz aracılığı ile ortaya çıkan "hızlanan beyin yaşlanmasının" kendi başına demansa neden olması muhtemel olmamakla birlikte, diğer patolojik değişikliklerle birlikte bunama eşiğini azaltabileceği düşünülmektedir.

Hipergliseminin kronik bilişsel bozukluğa yol açabileceği çeşitli hipotezlerle desteklenmiştir. Alzheimer hastalarının beyinlerinde oluşan senil plaklara (SP) ilişkin yapılan post mortem çalışmalarda, hiperglisemi ile ilişkili metabolik oksidasyon ürünleri bulunmuştur (Horie ve ark., 1997). Hayvan modellerinde ve diyabeti olmayan kişilerde yapılan deneysel çalışmalarda, glikoz tolerans testinden sonra glikoz regülasyonunda bozukluk gözlenen deneklerde aynı zamanda çeşitli bilişsel testlerde de düşük performans gözlenmiştir. Bu ilişkinin daha ileri yaş grubunda daha da belirgin olduğu bulunmuştur. (Cukierman ve ark., 2005). Fontbanne ve ark., (2001) ve Kanaya ve ark., (2004) yaptıkları çalışmalarda , BAG veya BGT olan kişilerin, olmayanlara göre daha fazla bilişsel gerileme yaşadıklarını ve bilişsel düşüş ile hiperglisemi arasındaki bağlantıyı daha da desteklediğini bildirmişlerdir.

Yüksek hemoglobin A1c (HbA1C) düzeyleri, bilişsel testlerde düşük puanlarla ilişkilendirilirken bu kişilerde zamanla bilişsel fonksiyonlarda daha fazla düşüş gözlenmiştir (Bordier ve ark., 2014).

Tip 1 diyabette hiperglisemiye bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonlar meydana gelmektedir. Glisemik kontrolün sağlanması bu hastalarda diyabete bağlı hedef organ hasarlarını azaltsa da, hastalığın ilerleme riskini tam olarak minimize edememektedir.

Glisemik hafıza fenomeni, farmakolojik olarak hedefine ulaşmış bir glisemik kontrol sonrasında dahi DM komplikasyonlarının devam etmesi olarak tanımlanır. Glisemik hafıza, genel bir terim olan metabolik hafızanın bir parçası olarak kabul edilir ve yaygın olarak diyabette sistemik metabolik bozulmaları tanımlamak için kullanılır.

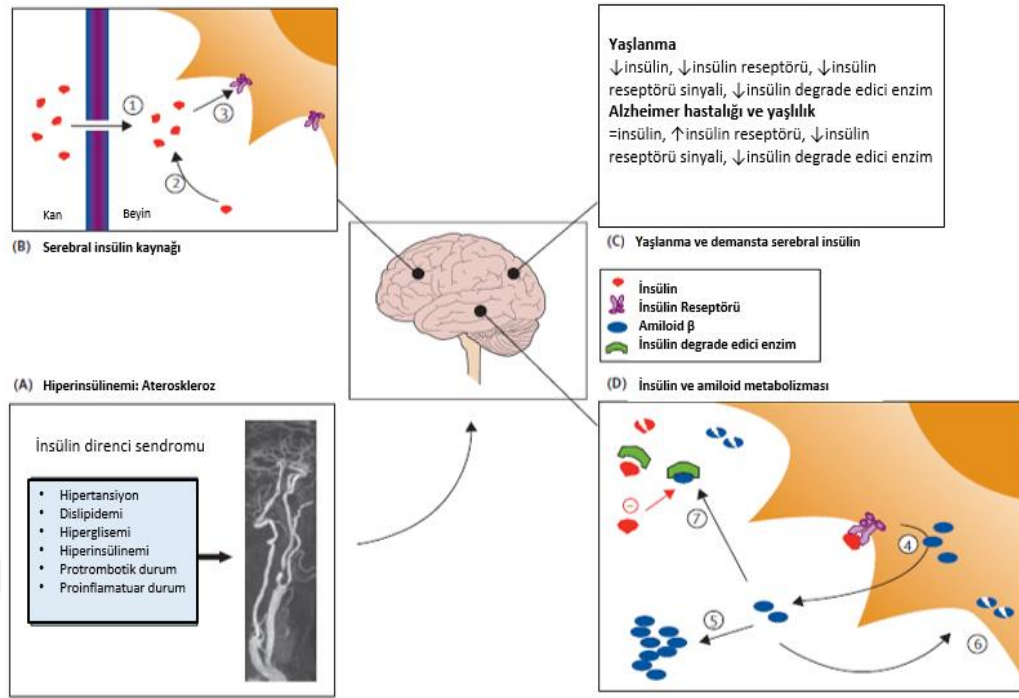
4.1.2. Glisemik hafıza fenomeninin patofizyolojisi

Moleküler mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Hiperglisemi, serbest radikallerin aşırı üretimine ve İGÜ - birikmesi ile mitokondrial proteinlerin, lipidlerin ve nükleik asitlerin glikasyonuna sebep olmaktadır. İGÜ'ler yalnızca hedef hücrelerdeki DNA sentezini inhibe etmekle kalmayıp aynı zamanda reseptörler aracılı etkileri ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1'i indükleyerek vasküler hiperpermeabiliteye, patolojik anjiyogeneze ve trombojenik reaksiyonlara neden olmaktadır (Berezin, 2016).

4.1.3 İnsülin ve amiloid β (A β) metabolizmasındaki değişiklikler

İnsülinin beyinde direkt etkileri de vardır (Şekil 2). İnsülin aktif olarak kan-beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine (SSS) girebildiğı gibi beyinde lokal olarak da üretilmektedir. İnsülin reseptörlerinin, özellikle hipokampusta ve kortekste bol miktarda olmak üzere beyinde yaygın olarak bulunduğı gösterilmiştir (Bordy ve Cheng, 2004). İnsülin, beyinde gıda alımı ve enerji homeostazının düzenleyicisidir. Ayrıca öğrenme ve hafıza ile de ilişkisi olabileceğı düşünülmüştür. Yaşlanma, insülin ve beyindeki insülin reseptöründe meydana gelen değişikliklerle ilişkilidir ve bu değişiklikler, Alzheimer hastalığı olan kişilerde daha da belirginleşmektedir (Satten ve ark., 2005, Frölich ve ark., 1998).

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar diyabet ve hiperinsülineminin yaşlı insanlarda Alzheimer hastalığının gelişme riskini artırdığını göstermiştir. Hiperinsülinemi ve Alzheimer hastalığı arasındaki bağlantının insülin degrade edici enzim (IDE) ile ilgili olabileceğı düşünülmektedir. IDE, hem insülin ve amilini, diyabet patolojisi ile ilişkili peptitleri ve Alzheimer hastalığında beyinde aşırı miktarda bulunan kısa bir peptid olan A β peptidini de parçalamaktadır (Qiu ve ark., 2006).



Şekil 2. Alzheimer patolojisinde insülinin potansiyel rolü (Biessels ve ark., 2006)

Alzheimer hastalarının beyin otopsilerinde insülin reseptör aktivasyonunun bozulduğu gözlenmiş ve Alzheimer hastalığının "insüline dirençli beyin durumu" olarak nitelendirilebileceği fikri ortaya çıkmıştır. İnsülin ve glikoz homeostazındaki değişiklikler, insülin ve reseptörünün beyindeki değişiklikleri ile (Şekil 2) amiloid metabolizmasını ve İGÜ oluşumunu da etkiler. İnsülin ile özellikle Aβ peptidin metabolizması ve tau arasındaki ilişki son birkaç yıldır artan yoğun bir ilgi görmektedir.

Amiloid-β peptid ekstraselüler alana salgılandıktan sonra Aβ, diğer proteinlerle birleşerek SP'leri oluşturur. Alternatif olarak, Aβ'nın fazlası, LDL-reseptör aracılı endositoz yoluyla veya doğrudan hücre dışı proteolitik bozunma yoluyla temizlenebilir. Aβ'nın hücre dışı proteolitik bozunma işleminde, IDE de rol oynar. İnsülin, Aβ salınımını uyardığı gibi IDE için yarışma sonucu Aβ'nın hücre dışı bozunmasını da önlemektedir (Gasparini ve Xu, 2003).

Tip 2 diyabetli hastalardaki hiperinsülineminin Aβ salgısını uyarıp, yıkımını ise inhibe ederek Aβ metabolizmasına müdahale edebileceği bilinmekte, ancak tip 2 diyabetin ve tedavisinin beyin insülin sinyalini nasıl etkilediği bilinmemektedir.

Bu ilişkilerin klinik gözlemler ile doğrulanması gerekmektedir. Nitekim deneysel çalışmalarla ortaya çıkan histopatolojik veriler bu süreçlerin potansiyel klinik önemi hakkında destek verici nitelik taşımaktadır (Biessels ve ark., 2006). Yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalığı olan hastalarda, hipokampustaki IDE ekspresyonunun, özellikle APOE ϵ 4 alleli olan hastalarda, kontrollere göre önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Patofizyolojik mekanizmalar üzerine yapılan bu çalışmalar ile demans riski açısından diyabet ve APOE ϵ 4 genotipi arasındaki potansiyel etkileşim, diyabetle ilgili faktörlerin ve komorbid durumların beyni nasıl etkilediğini açıklamaktadır. (Cook ve ark., 2003).

Diyabet ile AH arasındaki muhtemel ilişkiler hakkında yapılan çalışmalarda, APOE-4 geni bulunan diyabetik hastaların Alzheimer hastalığına yakalanma riskinin arttığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Wiwanitkit V, 2008).

Sridhar ve arkadaşları (2005) butirilkolinesteraz ve asetilkolinesteraz ile ilişkili proteinlerin hem Alzheimer hastalığı hem de diyabet hastalığında insülin direncini ve lipid metabolizmasını etkileyerek etyolojik bir rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

Kapsamlı bir derleme çalışmasının verilerine göre, Mini Mental Durum Değerlendirme skorundaki (Folstein, 1975) değişikliklerle ölçülen global kognitif düşüşün yıllık oranı diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre 1.5 kat daha fazla bulunmuştur (Bordier ve ark., 2014).

4.2. Diyabet ve Alzheimer İlişkisi

Son on yıl içinde, beraberindeki tıbbi durumların AH patogenezi ve kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerini anlamak için hayvan modellerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır (Abbondante ve ark., 2014; Baglietto-Vargas ve ark., 2015). Komorbidite çeşitliliği arasında insan popülasyonunu etkileyen en yaygın koşullardan biri diyabettir. Yeni epidemiyolojik çalışmalar, diyabetik hastaların sağlıklı bireylere kıyasla AH gelişiminde önemli bir risk taşıdığını göstermektedir (Arvanitakis ve ark., 2004). Dahası Alzheimer hastalarının postmortem beyin analizi hem insülin hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) 'de anlamlı azalmalar göstermiş (Rivera ve ark., 2005) ve Alzheimer hastalarının % 80'inde diyabet veya glikoz intoleransı geliştiği anlaşılmıştır (Kroner, 2009).

Vücut metabolizması ve kilo farklılığı ile AH patolojisindeki değişim arasındaki korelasyonları gözlemleyen bir dizi hayvan çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalara ek olarak, diyabet ve bilişsel işlev bozukluğu arasındaki ve AH ile değiştirilmiş insülin / glikoz sinyali arasındaki korelasyonları araştıran birçok klinik çalışma da yapılmıştır. Genel olarak, epidemiyolojik çalışmalar, klinik çalışmalar ve hayvan çalışmaları, olası iki mekanik ilişkinin bu iki önemli klinik bozukluğun altında yatan sebeplerden olabileceğini ortaya koymaktadır. Amiloid plaklar A β proteinlerden oluşur ve AH'nin önemli patolojik bir özelliğidir. Amiloid- β , amiloid prekürsör proteininin (APP) proteolizinden oluşan 36-43 amino asitli, beta-bölgesi amiloid prekürsör protein salıcı enzim-1 (BACE-1), β -sekretaz enzimi ve γ -sekretaz enzim komplekslerinin ardışık enzimatik etkileri ile meydana gelen (Şekil 9) doğal bir bölünme ürünüdür (LaFerla ve ark., 2007; Querfurth and LaFerla, 2010). Amiloid- β 'nin sinaptik plastisite, protein ekspresyonu ve nöronal sağkalım gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde rol aldığı gösterilmiştir (Multhaup ve ark., 2015; Pearson ve Peers, 2006). Bununla birlikte, bu peptidin üretilmesi ve temizlenmesi arasında meydana gelen dengesizlik, beyinde aşırı miktarda birikim ile sonuçlanır ve bu da AH'nin başlamasında etkili bir faktör olabilir. Amiloid- β nin aşırı birikimi AH'nin başlangıcı açısından altta yatan sebep olarak yorumlanır ve bu hipotez, amiloid hipotezi olarak bilinmektedir. Amiloid hipotezi, hem prelinik hayvan çalışmalarının hem de Alzheimer hastalığı ve Down sendromunun genetik formlarını inceleyen çalışmaların sonuçları ile desteklenmektedir (Hardy ve Selkoe, 2002). Bununla birlikte, AH'nin sporadik formundaki A β patolojisinin başlangıcının etiyojisi ve ilerlemesi bilinmemektedir. Bu bağlamda, yeni klinik ve hayvan model çalışmaları, diyabetin sporadik Alzheimer hastalığı (sAH) olgularında belirgin A β patolojisinin başlangıcı için katkıda bulunan bir faktör olabileceğini göstermektedir (Bomfim ve ark., 2012; Monte ve Tong, 2014; Devi ve ark., 2012 Gasparini ve ark., 2002; Jolivald ve ark., 2010; Schuh ve ark., 2011; Takeda ve ark., 2010; Talbot ve ark., 2012; Watson ve ark., 2003). Bu nedenle, diyabetin A β patolojisini indüklediği moleküler mekanizmanın aydınlatılması, AH'yi geciktirmek veya önlemek için yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

4.2.1. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) direnci

İlk çalışmalar beynin insüline duyarlı bir organ olduğu fikrini desteklemesine rağmen (Hom ve ark., 1984; Seaquist ve ark., 2001), biyokimyasal bulgular insülinin, insülin reseptörlerinin (IR) ve insüline duyarlı glikoz taşıyıcı-4'ün (GLUT-4) nöronal ekspresyonunun varlığını ve beynin insülin için bir hedef organ olduğunu göstermiştir (El Messari ve ark., 2002; Havrankova ve ark., 1978; Hill ve ark., 1986; Sankar ve ark., 2002). Yapılan çalışmalar, insülinin bozulmuş glikoz toleranslı hastalarda beyin glikoz metabolizmasını uyardığını ve fizyolojik açlık seviyesinin altındaki insülin plazma konsantrasyonlarının beyin glikoz metabolizmasını azalttığını bulmuştur (Bingham ve ark., 2002; Hirvonen ve ark., 2011). Buna ek olarak, insülinin ve IGF-1 sinyalinin, nöromodülatör ve nörotrofik roller de dahil olmak üzere beynin organizasyonunda ve işlevinde bir çok rolü vardır (Cholerton ve ark., 2013; Correia ve ark., 2011; La Monte and Tong, 2014; Kim ve Feldman, 2012). Nitekim ortaya çıkan kanıtlar, insülin / IGF-1 sinyalleşmesinin, eksitator ve inhibitör reseptörlerin hücre zarı ekspresyonunu modüle ederek, nörotransmitter ekspresyonunu (asetilkolin ve norepinefrin gibi) düzenleyerek, sinyal iletim kaskadlarını (uzun vadeli konsolidasyon için gerekli olan gen ekspresyonunu içeren) tetikleyerek ve öğrenme-bellek için önemli olan beyin bölgelerinde kortikal serebral glikoz metabolizmasını artırarak sinaptik plastisitede önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Cholerton ve ark., 2013; Correia ve ark., 2011; de la Monte ve Tong, 2014; Kim ve Feldman, 2012). Ayrıca, intranasal insülin uygulamasının hem insan hem de hayvan çalışmalarında hafıza işlevini geliştirdiği gösterilmiştir (Benedict ve ark., 2004; McNay ve ark., 2010). Genel olarak bu çalışmalar insülin ve IGF-1 sinyalizasyonunun öğrenme ve bellek süreçlerinde önemli rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Sayısı gün geçtikçe artan kanıtlar ile, insülin / IGF direncinin AH patogeneğinde ve kognitif bozukluklarda önemli bir mediatör olduğu desteklenmektedir (Cholerton ve ark., 2013; Correia ve ark., 2011; de la Monte and Tong, 2014). Nitekim, Alzheimer hastalarında yapılan klinik çalışmalar, beyindeki insülin direncinin, insülin reseptör ekspresyonundaki azalmanın ve IGF-1 sinyalizasyonundaki bozuklukların, AH'nin erken ve yaygın rastlanan bir özelliği olduğunu göstermiştir (Hoyer, 2002; Rivera ve ark., 2005; Steen Et al., 2005; Talbot ve ark., 2012). Beyindeki insülin direncinin, aynı zamanda AH patojenezine oldukça

duyarlı bir alan olan hipokampus gibi bilişsel performansla ilişkili bölgelerde daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (Talbot ve ark., 2012).

Yüksek plazma glikoz seviyeleri, diyabetli hastaların ortak bir patolojik özelliğidir ve yeni epidemiyolojik çalışmalar, kan glikozu yüksek olan bireylerin demans gelişme riski yüksek olduğunu ve hafif kognitif bozukluğun (HKB) AH'ye hızla dönüştüğünü göstermektedir. Bu çalışmalar, bozulmuş glikoz homeostazının AH başlangıcında ve ilerlemesinde nedensel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Crane ve ark., 2013; Morris ve ark., 2014; Umegaki, 2014).

Macauley ve arkadaşları (2015) yaptıkları çalışma ile hipergliseminin K_{ATP} kanallarını üzerinden nöronal aktiviteyi değiştirerek $A\beta$ seviyelerini artırdığını göstermişlerdir. Bu çalışma glikoz metabolizması ile AH arasında önemli bir mekanik bağlantı olduğunu ve K_{ATP} kanallarının, metabolik bozukluğu olan Alzheimer hastaları için umut verici bir terapötik hedef olabileceğini göstermektedir.

Çeşitli araştırmalar, diyabetin İGÜ İGÜR / NF- κ B yolağını modüle ederek AH patojenezini artırabileceğini ortaya koymuştur (Arancio ve ark., 2004; Deane ve ark., 2013; Liu ve ark., 2009; Takeda ve ark., 2010). Genel olarak, birden fazla mekanizma ile, yüksek glikoz düzeylerinin AH patojenezini tetikleyerek süreci hızlandırabileceği ve kötüleştirebileceği bilinmektedir. Bu sebeple glisemik düzeyleri kontrol altına almaya veya azaltmaya odaklanan tedavi stratejilerinin AH başlangıcını ve ilerlemesini geciktirmek ve diyabetik hastalarda AH insidansını azaltmak için faydalı ve önleyici stratejiler olabileceğini düşünülmektedir (Baglietto ve ark., 2016).

Alzheimer hastası bireylerin beyinleri incelendiğinde, asetilkolinin salınması ve kolin geri alımında bir azalma ile bazal ön beyinde kolinerjik nöronların kaybedildiği gösterilmiştir (Francis ve ark., 1999). Bu nedenle, AH'deki kolinerjik hipotezde, AH'deki kognitif bozuklukların, patolojik $A\beta$ ile yakından ilişkili olduğu düşünülen kolinerjik nöron dejenerasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Günümüzde, AH tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu asetilkolinesteraz inhibitörlerinden; rivastigmin, galantamin ve donezepil olarak karşımıza çıkmaktadır ve asetilkolin yıkımını engellemek için yaygın şekilde reçete edilmektedirler (Kitiyanant ve ark., 2012).

DM ve A β patolojisi arasındaki bağlantıyı araştırmak için, bir glikozamin-nitrozüre bileşiği olan streptozotosin (STZ) ile indüklenen tip I DM modeli kullanılmaktadır. İntraperitoneal STZ enjeksiyonundan sonra, STZ metaboliti, pankreatik adacıklardaki β hücreleri için öncelikli sitotoksositeye sahiptir ve insülin eksikliğine neden olur. Çeşitli çalışmalar, STZ ile oluşturulan tip I DM modelinde, amiloid prekürsör protein (APP) transjenik farelerin beyinlerinde A β patolojisinin ağırlaştığını ve transjenik olmayan deney hayvanlarının (Jolival ve ark., 2010; Devi ve ark., 2012; Liu ve ark., 2008; Wang ve ark., 2014) beyinlerinde bile A β düzeylerini arttırdığını göstermektedir. Devi ve ark., mRNA'da herhangi bir değişiklik yapılmaksızın STZ enjekte edilen farelerin beyinlerinde β -sekretaz düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Bu bulgu, insülin eksikliğinin β -sekretazın post-translasyonel modifikasyonunu etkilediğini ve APP'nin β -bölgesinde bölünmesini arttırdığını ve A β 'nın daha fazla üretilmesine neden olduğunu düşündürmektedir (Devi ve ark., 2012). İlginç olarak, daha önceki çalışmalar intraserebroventriküler STZ (isv-STZ) enjeksiyonunun, beyin insülin eksikliğini doğrudan indüklediğini, erişkin sıçanlarda AH benzeri nörodejenerasyona neden olduğunu göstermiştir ve ayrıca isv-STZ enjeksiyonu transjenik farelerin beyinlerinde A β patolojisini de geliştirmektedir (Plaschke, K.; 2010, Lin ve ark., 2014).

Örneğin, isv-STZ, APP'nin γ -bölgesinden ayrılmasının yan ürünü olan karboksi terminal fragmanlarının artan üretimi ile birlikte A β oligomerlerinin hücre içi birikimine neden olur (Lin ve ark., 2014). Bu bulgular insülin eksikliğinin β - ve γ -sekretaz aktivitesini değiştirebileceğini ve bunun sonucunda A β üretimini artırabileceğini göstermektedir (Devi ve ark., 2012; Lin ve ark., 2014). A β 'nın oluşumunun yanı sıra, oluşan A β 'nın temizlenmesi de beyindeki A β düzeylerinin regülasyonu için önemlidir. A β 'yı yıkımlayan enzimler arasında Neprilisin (NEP), endotelin dönüştürücü enzim-1 (EDE-1) ve insülin degrade edici enzim (IDE) (Iwata ve ark., 2001; Eckman ve ark., 2001.) yer almaktadır. STZ enjekte edilen sıçanların beyinlerinde, hem hipokampal hem de kortikal bölgelerde EDE-1 seviyelerinin azaldığı ve bununla birlikte beyin kortekslerinde IDE seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Böylece, insülin eksikliği, hem A β üretiminin artması hem de A β 'nın temizlenmesindeki azalma ile A β patolojisine neden olabilmektedir.

Amiloid prokürsör protein (APP) geni mutant transgenik farelerde, yağdan ve şekerden zengin beslenme beyindeki γ -sekretaz aktivitesini artırır ve eşzamanlı olarak IDE aktivitesini azaltır ve beyindeki A β birikiminde artışa neden olur (Mehla ve ark., 2014). Bu bulgular, tip I DM modellerinde gözlenenlerle uyumlu bulunmuştur (Devi ve ark., 2012; Lin ve ark., 2014). Başka bir tip II DM modelinde, Otsuka Long-Evans Tokushima Yağlı (OLETF) sıçanlarda, (OLETF sıçanlar, metabolik sendrom yoluyla geliştirilen bir insan şeker hastalığı modelidir) A β seviyelerinin NEP'nin down regülasyonu yoluyla arttırıldığı görülmüştür (Nagai ve ark., 2015). Bu bulgular, insülin direncinin A β patolojisini ve insülin eksikliğini indükleyebildiğini ve anormal insülin sinyalinin muhtemel anahtar faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Birçok çalışma APP ve β -sekretazın endositoz yoluyla intrasellüler olarak nakledildiğini (Koh ve ark., 2005; Lefort ve ark., 2012) ve APP'den A β 'nin bölünmesinin esas olarak endozomlarda meydana geldiğini göstermektedir (Sankar ve ark., 2002; Devi ve ark., 2012). Dahası, son yıllarda yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları endositoz ile ilişkili genlerde AH'ye bağlı değişkenleri tespit etmiştir (Harold ve ark., 2009; Seshadri ve ark., 2010; Vardarajan ve ark., 2012; Talwar ve ark., 2014). Bu nedenle endositozun pertürbasyonunun A β patolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Endositik bozukluğun A β 'nin hücre içi birikimine neden olduğu düşündürmektedir (Okabayashi ve ark., 2015).

4.2.2. Diabetes Mellitus ve Tau patolojisi

Alzheimer Hastalığı ile ilişkili genler A β ile ilişkili olmasına rağmen, Alzheimer hastalarında demans derecesi ve nöronal kayıp, beyindeki tau patolojisi ile yakından ilişkilidir (Iqbal ve ark., 2005). Mikrotübül ilişkili bir protein olan Tau, nörofibriler yumakların (NFY) ana bileşenidir ve tau'nun hiperfosforilasyonunun NFY agregasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Cross ve ark., 1993, Kosik ve ark., 1986, Mandelkow, E.M.; 1995). Tau fosforilasyonunda rol oynayan protein kinazlardan biri glikojen sentaz kinaz 3'tür (GSK3) (Imahori ve ark., 1997, Michel ve ark., 1998, Godeman ve ark., 1999). İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler), insülin reseptörüne (IR) bağlanarak, otofosforilasyon ve aktivasyona yol açar ve bu sayede hücre içi sinyal yollarına aracılık eder. IR tirozin kinazlar, IR

substrat (IRS) moleküllerini fosforillemekte ve fosfoinositid-3 kinaz (PI3K) / Akt sinyalizasyonunun aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır (Ghasemi ve ark., 2013, Abbott ve ark., 1999, Werther ve ark., 1987). PI3K / Akt yolağının aktivasyonu, GSK3'ün Ser9'unun fosforilasyonuna ve Ser9'un kinaz aktivitesinin inhibisyonuna neden olur (Dozza ve ark., 2004). Böylece, insülin eksikliği / direnci GSK3'ün anormal aktivasyonuna neden olabilir. Çeşitli çalışmalar, GSK3'ün aktivitesinin hem tip I hem de tip II DM modellerinde arttığını ve bunun sonucunda hiperfosforile Tau'nun birikimine neden olduğunu göstermektedir (Salkovic-Petrisic ve ark., 2006; Plaschke ve ark., 2010, Jolivald ve ark., 2010; Ke ve ark., 2009). Protein fosfatazların aktivitesi, tau fosforilasyonuna aracılık etmekte de önemlidir ve protein fosfataz 2A (PP2A) gibi bazı protein fosfatazların aktivitesinin Alzheimer hastalarının beyinlerinde ciddi şekilde azalmış olduğu görülmektedir (Vogelsberg-Ragaglia ve ark., 2001). Çeşitli çalışmalar, DM'nin birkaç hayvan modelinde PP2A aktivitesini düzenlediğini göstermektedir (Planel ve ark., 2007; Clodfelder-Miller ve ark., 2006; Papon ve ark., 2013). Bu bulgular, anormal insülin sinyalizasyonunun GSK3 β ve PP2A aktivitelerini değiştirebileceğini ve bunun da Tau'nun hiperfosforilasyonuna yol açtığını düşündürmektedir (Kimura, 2016).

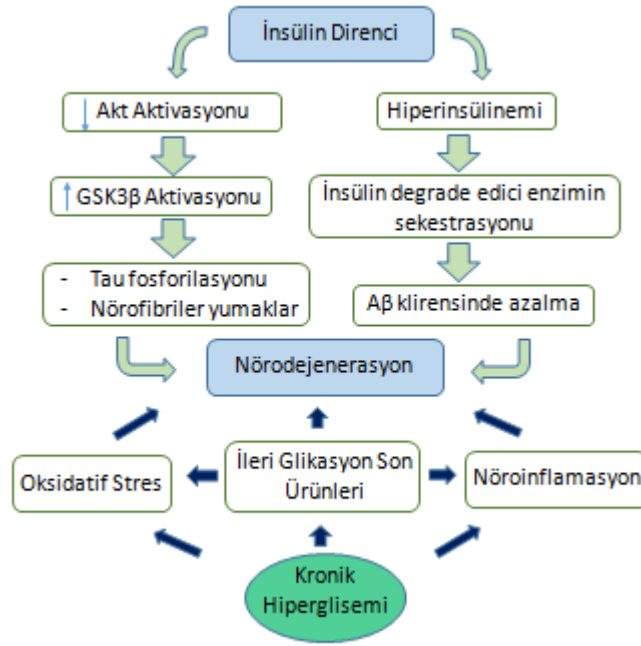
Diyabetli hastalarda genellikle diyabetik retinopati, periferik nöropati, nefropati ve kardiyovasküler hastalıklar gibi geleneksel komplikasyonlara odaklanmıştır. Bununla birlikte, son yıllarda, kronik şeker hastalığının beyindeki fonksiyonları etkilediğini gösteren raporlar bulunmaktadır. Glikozile hemoglobin düzeylerinin yüksek olması, çoklu testlerle ölçülmüş ve düşük bilişsel fonksiyon puanı ile ilişkilendirilmiştir (Cukierman ve ark., 2009).

Maastricht Yaşlanma Çalışması'na göre, diyabetik olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, diyabetik hastalarda, bilgi işlem hızındaki azalma ve sözcüklerin geri çağırılması gibi testlerde, 12 yıllık bir periyotta daha fazla bilişsel düşüş gözlemlenmiştir (Spauwen ve ark., 2013). Prospektif gözlemsel çalışmalara genel bir bakış, diyabetin bilişsel gerileme oranını 1,2 - 1,7 kat arttırdığını ortaya koymaktadır (Cukierman ve ark., 2005). Diyabetli postmenopozal osteoporotik kadınlarda hafif kognitif bozukluk ve bunama gelişme riski, glikozile hemoglobin seviyeleri ile korelasyon göstermektedir.

Glisemik kontrolün bilişsel gerilemeyi önlemek için girişimsel strateji olarak belirlenmesi ve erken evrede başlatılması gerekmektedir. Birden fazla faktörün diyabetik hastalarda bilişsel gerilemede rol oynadığı ileri sürülmüştür. Örneğin, insülin direncinin normal bilişsel işleve sahip prediyabetik bireylerde bile, beyin glikoz metabolizmasında AH-benzeri düşüşler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, ve manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları, kronik hiperglisemi aracılı hipokampal disfonksiyon varlığını ortaya koymuştur (Karmi ve ark., 2010). Hiperglisemiye ek olarak, hipotalamik-pitüiter-adrenal ekseninde defektlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin bilişsel işlev bozukluğunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Strachan ve ark., 2011).

Wang ve arkadaşlarının (2014) yaptıkları çalışmada diyabetik bireylerin beyinlerinde yüksek derecede histon deasetilaz sınıfı IIa'nın bulunduğunu gözlemlemişlerdir ve bu da yaşlı diyabetik hastalarda bilişsel düşüşün epigenetik mekanizması hipotezini ortaya çıkarmıştır. İnsülin direnci, Akt'in aktivasyonunun azalmasına yol açar. Akt, glikoz metabolizması ve tau'yu fosforile eden kinazlardan biri olan GSK3β'nın inhibisyonu gibi çoklu hücresel süreçlerde anahtar rol oynayan bir proteindir (Qui ve Folstein, 2006)

Diyabetik beyin AH'nin erken evresinde meydana gelen değişikliklere benzeyen yollardan bazıları Şekil 3'te belirtilmiştir; (I) İnsülin direnci, glikoz metabolizması ve Akt'nin aktivasyonunun azalmasına neden olur. Bu nedenle, insülin direnci sırasında artmış GSK3β aktivasyonu, AH'li kişilerin beyinlerinde bulunan NFY'lerin önemli bir bileşenini oluşturan tau'nun hiperfosforilasyonuna neden olabilir. (II) İnsülin indirgeyici enzim (IDE), insülini ve Aβ peptidini degrade eder. Bu nedenle, hiperinsülinemi IDE'yi Aβ'dan ayırır ve birikimini kolaylaştırır. (III) Protein zincirinin yanlış katlanması, oksidatif stres ve inflamasyon AH ve diyabetli hastalardaki beyin dokularında gözlenen yaygın yollardan biridir. (IV) Beyinde, diyabetik komplikasyonların önemli bir nedeni olan İGÜ'ler birikmiştir.



Şekil 3. Diyabet hastalarında beynin nörodejenerasyon yolları (Pugazhenthı ve ark., 2016)

Alzheimer hastalığında nörodejenerasyon, NFY'lerin oluşması ve hücre dışı β amiloid plaklarının agregasyonu ile oluşur. Hem NFY'lerin oluşumu ve hem de hücre dışı A β plaklarının agregasyonu tip 2 diyabetin başlıca nedeni olan insülin direnci ile kolaylaştırılmaktadır. Kronik hiperglisemiden doğan İGÜ'ler, oksidatif stres ve nöroinflamasyon da nörodejenerasyonun önemli nedenlerindendir ve diyabet ile AH arasında kritik bağlantıların oluşmasını sağlamaktadır.

4.2.3. Diyabetik beyinde nörojeniz

Yaşlı diyabetik hastalarda manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarından sonra hipokampus boyutlarında bir azalma bildirilmiştir. Yaşa bağlı kortikal ve hipokampal atrofiler diyabetik (db / db) fare modellerinde de görülmektedir (Ramos-Rodriguez ve ark., 2014). Bu değişiklikler, nörojenizin azalması ve nöronal ölümün artışından kaynaklanabilir. Hipokampusun dış terminali ve subventriküler bölge, erişkinlerde yaşam boyunca yeni nöronal hücrelerin olduğu iki önemli alandır (Gage, 2000).

Nörojeniz, nöroprojenitor hücrelerin (NPH) çoğalması ve bunların nöronlar, astrositler ve oligodendrositlere farklılaşmalarından oluşur. Diyabet ve obezitenin hayvan modellerinde nörojenizin bozulduğu rapor edilmiştir. Örneğin, tip 2 diyabet

için genetik bir model olan Goto-Kakizaki sıçanında nöroprojenitor hücrelerin sağkalımında azalma gözlenmiştir (Lang ve ark., 2009).

Tip 1 diyabet modeli olan spontan nonobez diyabetik farelerin dentat girusunda 5-Bromo-2'-deoksiüridin (BrdU) ile işaretli yeni üretilen nöroprojenitor hücrelerin azalmış olduğu görülmüştür (Beauquis ve ark., 2008). Spontan ve STZ ile oluşturulan diyabetik farelerde nöroprojenitor hücrelerin proliferasyonunun bozulması, BKNF ekspresyonundaki azalma ile açıklanmıştır (Guo ve ark., 2010). Diyabetik sıçanlara benzer şekilde, yüksek yağ içerikli diyet uygulanan farelerde nöroprojenitor hücrelerdeki bozulma hipotalamustaki NF-kB yolunun aktivasyonuna bağlanmıştır (Li ve ark., 2012).

Yeni bir çalışmada, nöroprojenitor hücrelerin interlökin 1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktör α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin varlığında farklılaştığında, nöronal belirteç seviyelerinin önemli derecede azaldığını ve nöroprojenitor hücrelerin bir glial fenotipe dönüştüğü belirtilmiştir (Qin ve ark., 2016) . Bu çalışmadan elde edilen bulgular, diyabette kan dolaşımındaki yüksek sitokinlerin beynin nörogenezine potansiyel olarak etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmalar, diyabet konusundaki anlayışımızı ve nörogenez ile bağlantılarını geliştirmiştir (Pugazhenthii ve ark., 2016).

Hem diyabet hastalarının hem de geriatri yüzdesinin hızla artması, diyabet ve AH arasındaki klinik bağlantıların belirlenmesi ve aralarındaki ilişkiye aracılık eden moleküler mekanizmanın aydınlatılması, bu iki bozukluğun önümüzdeki on yıl boyunca meydana gelebilecek olan ciddi medikal ve ekonomik etkilerine karşı korunma sağlayabilir. Diyabet ve AH arasındaki bağlantıların anlaşılması, her iki bozukluğun başlangıcını ve ilerlemesini modüle etmek için yeni yaklaşımlar önerebilmektedir (Baglietto–Vargas ve ark., 2016).

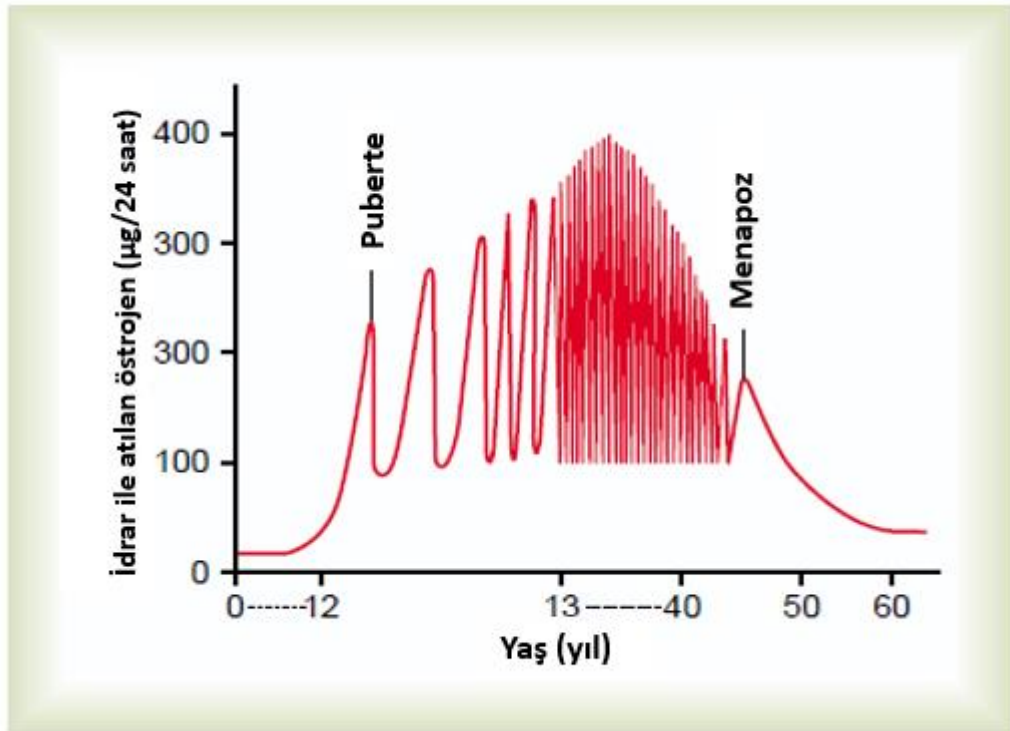
4.3. Menopoz

Menopoz yumurtalık folliküler aktivitesinin kaybedilmesinden kaynaklanan menstrüasyonun kalıcı olarak kesilmesi olarak tanımlanır. Doğal menopozun, başka bir patolojik veya fizyolojik neden olmaksızın, 12 ay boyunca devam eden amenoreden sonra olduğu bilinmektedir. Menopoz, son menstrüel döngüden sonra başlar, ancak bir yıl veya daha sonra geriye dönük olarak bakıldığında anlaşılabılır. Menopozun belirlenmesinde biyolojik bir belirteç bulunmamaktadır (http://www.imsociety.org/menopause_terminology.php. Erişim tarihi: 20.11.16).

Orta yaş, bir kadının hayatının menopoz geçişi ile başlayan kısmıdır ve 65 yaşına kadar devam eder. Menopoz, primordiyal yumurtalık folliküllerinin yaşla ilişkili tükenmesinin neden olduğu normal bir fizyolojik süreçtir. Sonuç olarak, yumurtalık östrojen veya progesteron üretmez. 17 β -östradiolün ortalama serum düzeyleri, son menstrüel döngüden yaklaşık 2 yıl önce düşmeye başlar ve son menstrüasyon döngüsünden yaklaşık 2 yıl sonra kalıcı bir en alt seviyeye ulaşır. Doğal menopoz için ortalama yaş 51'dir ve menopoza geçiş yaklaşık 4 yıllık bir dönem boyunca gerçekleşir (Guthrie ve ark. 2004). Doğal menopoz geçişi ve menopozun erken döneminde, unutkanlık çok yaygındır ve zihinsel düşüş ile ilgili kaygılar uyandırır. Orta yaşta görülen bu bilişsel belirtiler, depresyon, kaygı ve stres ile ilişkili bulunmuştur. Bilişsel gerileme, menopoz geçişi öncesinde başlar, orta yaş ve yaşlılık döneminde devam eder ve muhtemelen beyinde sinaps sayısındaki yaşla ilişkili azalmalar nedeniyle. Erken menopozla ilgili çalışmalar azdır ve nispeten genç yaşlardaki cerrahi menopoz, ileri yaşlarda ortaya çıkan bilişsel bozukluk veya demans nedeni olabilir (Henderson, 2014).

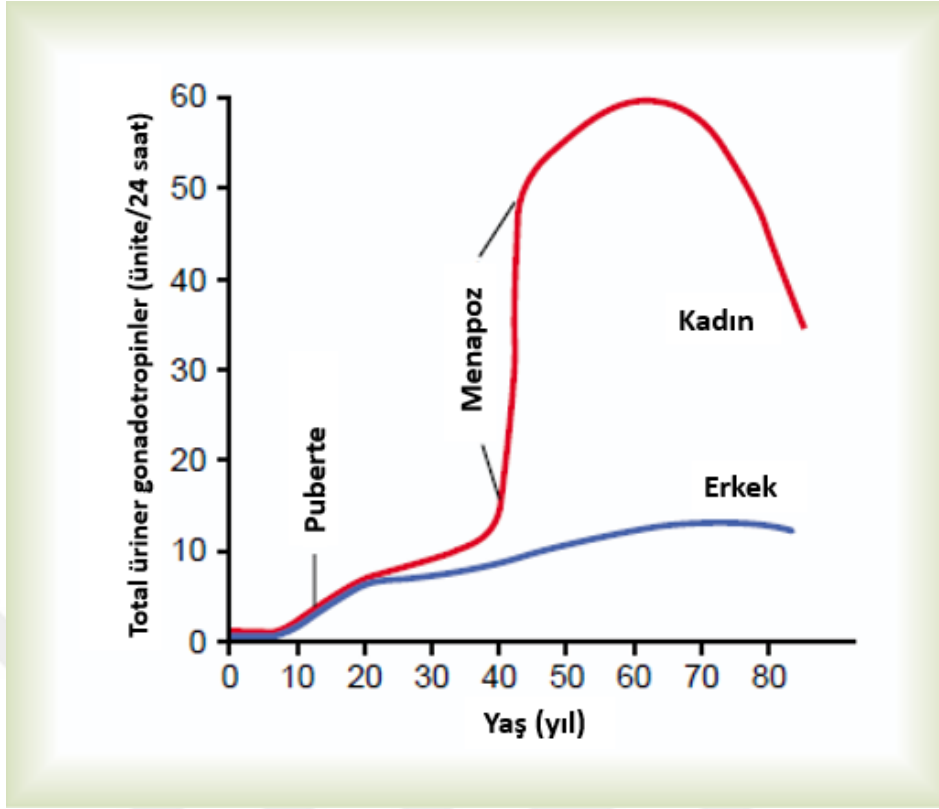
Kadınların normal reproduktif yıllarında, cinsiyet hormonlarının salgılanmaları yumurtalıklarda ve diğer cinsel organlarda fiziksel değişikliklere neden olur ki bu değişiklikler aylık ritmik değişimlerdir. Bu ritmik kalıba kadın aylık cinsel döngüsü denir (veya menstrüel döngü). Siklusun süresi ortalama 28 gündür. Bazı kadınlarda 20 gün kadar kısa veya 45 gün sürebilir, ancak anormal siklus uzunluğu sıklıkla doğurganlığın azalmasına bağlıdır. Kadın cinsel döngüsünün iki önemli sonucu vardır. Yumurtlama ve endometriyumun döllenmiş ovumun implantasyonu için hazırlanmasıdır.

Bir kadının üreme hayatında primordiyal foliküllerin yaklaşık 400'ü olgun foliküllere kadar büyür ve yumurtlar ve yüz binlerce yumurta bozular. 45 yaş civarında folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinleyici hormon (LH) tarafından uyarılacak yalnızca birkaç primordiyal folikül kalır ve Şekil 4'te gösterildiği gibi, primordiyal foliküllerin sayısı sıfıra yaklaştıkça yumurtalık tarafından östrojen üretimi azalmaktadır. Östrojen üretimi kritik bir değerin altına düştüğünde östrojenler artık FSH ve LH gonadotropinlerinin üretimini inhibe edemezler.



Şekil 4. Kadınlarda östrojen sekresyonu (Guyton ve Hall, 2006)

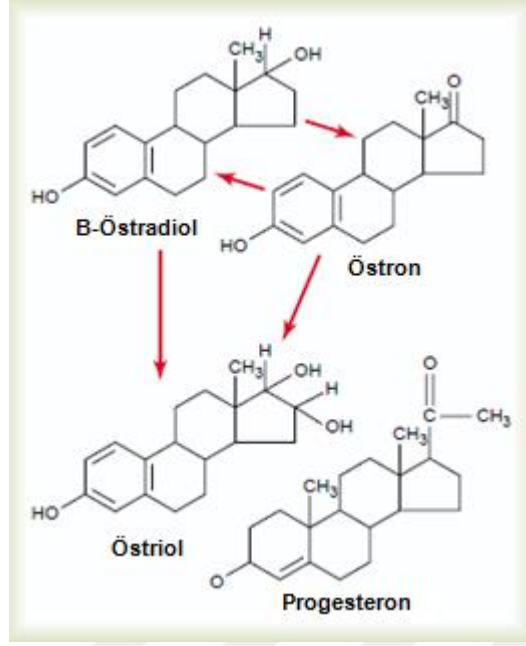
Dolayısıyla, Şekil 5'te gösterildiği gibi gonadotropinler; FSH ve LH (çoğunlukla FSH) menapozdan sonra büyük ve sürekli miktarlarda üretilir ancak kalan primordiyal foliküller atrezik olduğundan yumurtalıklar tarafından östrojen üretimi hemen hemen sıfıra düşer. Östrojen kaybı, sıklıkla sıcak basması, dispneyle ilgili şikayetler, sinirlilik, yorgunluk, anksiyete, zaman zaman çeşitli psikotik durumlar ve vücuttaki kemiklerin kuvvet ve kalsifikasyon azalmasına sebep olabilmektedir.



Şekil 5. Kadınlarda ve erkeklerde gonadotropik hormonların sekresyonu (Guyton ve Hall, 2006)

Bu semptomlar, tedavi gören kadınların yaklaşık yüzde 15'inde dahi görülmektedir. Östrojenin günlük olarak düşük miktarlarda verilmesi semptomları tersine çevirir ve dozunun kademeli olarak azaltılması ile postmenopozal döneme ait muhtemel ciddi semptomları önleyebilir (Guyton ve Hall, 2006).

Normal gebe olmayan kadında, östrojenler sadece yumurtalıklar tarafından önemli miktarlarda salgılanırlar, ancak düşük miktarlarda adrenal korteksten de salgılanma vardır. Hamilelik süresince, yüksek miktarlarda östrojen de plasenta tarafından salgılanmaktadır. Kadınlarda plazmada önemli düzeylerde üç östrojen vardır. Bunlar; β -östradiol, östron ve östrioldür. Bu moleküllerin formülleri Şekil 6'da gösterilmiştir. Yumurtalıklar tarafından salgılanan ana östrojen β -östradioldür. Östriol zayıf bir östrojendir; Hem östradiol hem de östrondan türetilen oksidatif bir üründür ve dönüşüm çoğunlukla karaciğerde gerçekleşir. β -östradiolün östrojenik gücü, östronun 12 kat ve östriolün 80 kat fazladır.



Şekil 6. Kadın reproduktif hormonlarının kimyasal formülleri (Guyton ve Hall, 2006)

Bu göreceli potansiyeller göz önüne alındığında, β -östradiolün toplam östrojenik etkisinin genellikle diğer ikisinin birlikte oluşturduğu etkiden çok daha fazla olduğu görülebilir. Bu nedenle, östronun östrojenik etkisi göz ardı edilecek kadar önemsiz olmamakla beraber, β -östradiol majör östrojen olarak kabul edilmektedir (Guyton ve Hall, 2006)

Menopozdan sonra azalan serum östradiol konsantrasyonları, bilişsel performansın bazı yönleri ile ilişkilendirilmiştir. Östradiol seviyeleri, adlandırma (semantik bellek; çoğunlukla resimdeki nesnelerin adlarını sorarak değerlendirilir) ile pozitif yönde ilişkilidir ancak bellek ya da yönetici işlevlerle ilişkili değildir. Östrojen içeren hormon tedavisi postmenopozal kadınlar tarafından kullanıldığında bellek veya yürütücü işlevleri önemli ölçüde etkilemediği görülmüştür. Hormon tedavisinin Alzheimer hastalığı riski üzerindeki etkileri ise tartışmalıdır (Henderson, 2014).

Menopozal geçiş sırasında başta cinsiyet steroidleri olmak üzere hormonal değişiklikler meydana gelir (Butler ve ark., 2011). Sonuç olarak, steroid hormonları tarafından düzenlenen sinir sistemi, bir dizi biyokimyasal, yapısal ve işlevsel değişikliğe uğrar (Sellers ve ark., 2015). Demans patogenezinde menopoz sonrasında kadınlarda hormon yoksunluğunun rolünü destekleyen kanıtlar vardır. Yaşla beraber

demans (özellikle Alzheimer hastalığı) insidansındaki artış, erkeklerle kıyaslandığında yaşlı kadınlarda daha sık görülür. Ayrıca, hayvan çalışmalarında östrojenlerin ve progesteronların çeşitli nöroprotektif özellikleri olduğu gösterilmektedir. Östrojen ve progesteronun farklı kombinasyonlarını kullanarak yapılan hormon tedavisinin (HT) bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi birçok çalışmada incelenmiştir ve bu çalışmaların bulguları, postmenopozal bilişsel bozukluğun önlenmesi veya tedavisi için HT önerisini desteklememektedir; ancak bu çalışmalar çoğunlukla geleneksel olarak kullanılan sentetik konjuge östrojenler ve medroksiprogesteron asetat (O'Brien ve ark., 2014) üzerinde yoğunlaşırken, insan hormonları olan 17-östradiol ve doğal progesteron hakkındaki sınırlı veriler daha iyimser bir tablo çizmektedir. Bununla birlikte, eksojen hormon uygulaması beynin endojen maruziyeti ile karşılaştırıldığında farklı bir etki gösterebilir. Fizyolojik olarak, beynin adet döngüsü boyunca sürekli östradiol dalgalanmalarına ve ovülasyondan sonra aralıklarla progesterona veya nörosteroid metabolitlerine maruz kaldığı görülmüştür (Guennoun ve ark., 2015). İlginç olarak, kadınlarda menopoza öncesi ve sonrası serum östradiol konsantrasyonları üzerine yapılan çalışmalar, bilişsel performans ile tutarlı bir ilişki göstermemektedir (Henderson ve Popat, 2011). Östrojen reseptör polimorfizmleri bilişsel fonksiyonlarla ilişkili olduğundan, yukarıdaki bu tutarsızlık bireysel hormon düzeyleri ve reseptör duyarlılığı ile açıklanabilir (Sundermann ve ark., 2010). Menopoz yaşı ve doğurganlık dönemi (menstrual kanamanın başlangıcı ile menopoz arasındaki süre), kadınların hayat boyu seks hormonlarına maruz kalma göstergelerini ifade etmektedir. Bu göstergeler, kardiyovasküler hastalıklar ve depresyon dahil olmak üzere postmenopozal hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (Atsma ve ark. 2006; Georgakis ve ark., 2016). Buna rağmen bugüne kadar demans ve bilişsel işlev ile menopoz yaşı arasındaki ilişkiye dair bulgular kesinlik kazanmamıştır (Geerlings ve ark., 2001; Ryan ve ark., 2014).

Menopoz döneminde, östradiol ve progesteronun döngüsel üretimi sona erer ve bu hormonların serum konsantrasyonları hızla azalır. Bu değişimin Alzheimer hastalığı gibi bilişsel ve yaşla ilişkili bozukluklarla ilgili beyin süreçlerini etkileme potansiyeline sahip olabileceği bildirilmiştir. Genellikle orta ila şiddetli vazomotor semptomların hafifletilmesi için öngörülen, progesteronlu ya da progesteronsuz

sistemik östrojen ile yapılan menopozal hormon tedavisi (MHT), “Kadın Sağlığı Girişimi” çalışmalarını takiben MHT reçetelerindeki düşüşe rağmen çok sayıda kadın tarafından kullanılmaktadır. MHT'nin hafızaya ve diğer bilişsel becerilere fayda sağlayıp sağlamadığı ya da zarar verip vermediği tartışmalıdır. Günümüze kadar yapılmış olan klinik araştırmalar, bilişsel fonksiyonlar üzerinde tutarlı, klinik olarak anlamlı etkiler tespit etmeyi başaramamıştır. Ancak, bir kaç istisna dışında tüm büyük ve uzun süreli çalışmalar, yaşça büyük postmenopozal kadınlarda yapılmış ve bu hasta popülasyonu ile sınırlandırılmıştır. Bilişsel fonksiyonlar üzerindeki bazı hormon etkilerinin, menopozla ilişkili olarak yaşa veya zamanlamaya göre değiştiği varsayılmıştır. MHT, genç postmenopozal kadınlar tarafından menopoz zamanına yakın kullanıldığında, bilişsel fonksiyonları artırması beklenirken, sağlıklı ve yaşça büyük postmenopozal kadınlar tarafından kullanıldığında herhangi bir kognitif fayda görülmesi beklenmemektedir. Bununla birlikte, zamanlama ile ilişkili kognitif fayda hipotezi doğrudan randomize klinik bir çalışma kapsamında incelenmemiştir (Henderson ve ark., 2016).

Gözlemsel ve klinik araştırmalar, hormon tedavisinin postmenopozal kadınlarda Alzheimer hastalığına (AH) bağlı bilişsel fonksiyonlarda meydana gelen düşüşü önleyebileceğini göstermektedir. Buna karşın, Kadın Sağlığı Girişimi ve Kadın Sağlığı Girişimi Bellek Çalışması, kardiyovasküler risk faktörlerinin oranlarını ve HT kullanıcıları arasında muhtemel demansların daha sık teşhis edildiğini ortaya koymuş ve bunun sonucunda; konjuge östrojenlerin uzun vadeli güvenliği konusunda ciddi endişeler olduğunu belirtmiştir.

Önceki araştırmalar, bir kadının yaşamı boyunca karşılaştığı kümülatif östrojen maruziyetinin, ilerleyen yaştaki bilişsel yeteneği etkilediğini göstermektedir. Bu maruziyet, adet yaşı ve menopoz yaşı, menopozdan bu yana geçen zaman, doğum yaptıysa emzirme süresi ve hormon kullananlarda HT süresinden kaynaklanmaktadır (Hesson, 2012). Ek olarak, genç yaşta menopoz yaşanması, yaşlılık döneminde bilişsel performansın azalmasıyla ve mortalite riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Nelson ve ark., 2012). Birçok çalışma, özellikle işleyen bellek ve dikkat gibi bilişsel alanlarda, menopozal geçiş sırasında kadınlarda bilişsel düşüşlerden bahsetmektedir. Bununla birlikte, bazı derlemeler bilişsel işlevlerde önemli bir değişiklik olmadığını

ve klinik açıdan bir öneme sahip olmadığını göstermiştir (Henderson ve Sherwin, 2007). Literatürde menopoza ile biliş arasındaki ilişki tam olarak aydınlanamamıştır. Diğer çalışmalar, menopoza ile yalnızca kısa süreli bilişsel gerileme gözlemlendiğini (Greendale ve ark., 2009) veya sözel akıcılık gibi sınırlı bilişsel alanların etkilendiğini belirtmiştir (Fuh ve ark., 2006). Henderson ve Popat (2011) orta ve ileri yaştaki kadınların endojen ve eksojen östrojen maruziyetlerinin epizodik bellek veya yönetici işlevlerle arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir (Henderson ve Popat, 2011). Bulgulardaki tutarsızlıklara ilişkin potansiyel açıklamalar, hastalarda menopozun zamanlamaları, kadınların yaşları ve emeklilik çağındaki (ör. 65 yaş üstü) kadınlarda bilişsel yaşlanmanın etkilerini ve ölçülmemiş diğer kovaryantlar (Shanmugan ve Epperson, 2012) arasındaki farkları içerebilir. Üstelik menopozal geçişin, fizyolojide bireyler arası ve bireysel değişkenliğin arttığı ve bu değişkenliğe karşı bilişsel ve duyuşsal tepki ile kendini gösteren bir dönem olduğu düşünülürse menopozun etkilerini yaştan bağımsız düşünmek giderek zorlaşmaktadır (McCarrey ve Resnick, 2015).

Epizodik ve çalışma belleği ile ilişkili beyin bölgelerinden hipokampus ve prefrontal korteks, östrojen reseptörleri yönünden zengindir. In vivo ve in vitro modellerde östrojenler nörotransmitter seviyelerini yükseltmekte, nöronal büyümeyi ve sinaps oluşumunu teşvik etmekte, antioksidan özelliği ile kalsiyum homeostazını ve ikincil mesajcı sistemleri düzenlemektedir. Bu nedenle postmenopozda olduğu gibi östrojen miktarında düşüş veya östrojen düzeylerinde meydana gelen önemli dalgalanmaların (perimenopozdaki gibi) beyin fonksiyonları için zararlı olabileceği düşünülmüştür (Greendale ve ark., 2009).

4.4 Alzheimer Hastalığı

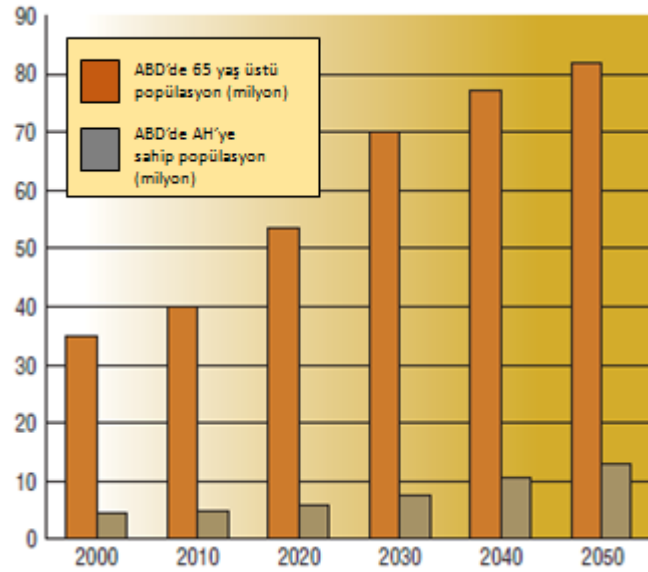
Alzheimer hastalığı genellikle erken erişkin yaşamda başlayan ve aşırı derecede zihinsel güç kaybına doğru hızla ilerleyen beynin erken yaşlanması olarak tanımlanır. Alzheimer hastalığının klinik özellikleri arasında, (1) amnezik bir bellek zayıflığı, (2) dilin bozulması ve (3) görsel uzamsal bozukluklar bulunur. Motor ve duyu bozuklukları, yürüme bozuklukları ve nöbetler hastalığın geç evrelerine kadar nadir görülür. Alzheimer hastalığında, hafıza sürecini yönlendiren limbik sistemin bir bölümündeki nöronların kaybedilmesi tutarlı bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hafıza fonksiyonunun kaybedilmesi yıkıcı sonuçlar doğurabilmektedir. Alzheimer hastalığı, ilerleyici ve ölümcül bir nörodejeneratif bozukluk olup, kişinin günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme kabiliyetinde bozulmaya neden olur ve hastalığın ilerleyen aşamalarında çeşitli nöropsikiyatrik semptomlar ve davranış bozuklukları meydana gelebilmektedir. Alzheimer hastalığı olan hastalar genellikle hastalık başladıktan sonra birkaç yıl içinde sürekli bakıma ihtiyaç duyan bir duruma gelmektedirler. Alzheimer hastalığı, yaşlılarda demansın en yaygın görülen şeklidir.

Patolojik olarak, Alzheimer hastalarının beyinlerinde artmış miktarda beta-amiloid peptidi bulunmaktadır. Peptid, çapı 10 mikrometreden birkaç yüz mikrometreye kadar değişebilen amiloid plaklarda birikir ve serebral korteks, hipokampus, bazal gangliyonlar, talamus ve hatta serebellum dahil olmak üzere bir çok beyin bölgelerinde yaygın yerleşim gösterir. Bu nedenle Alzheimer hastalığı metabolik bir dejeneratif hastalıktır (Guyton ve Hall, 2006).

Demansın en yaygın nedeni olan Alzheimer hastalığı (AH), belirli beyin bölgelerindeki bazı nöron türlerinin dejenere olduğu ciddi nöronal kayıp ile sonuçlanan ilerleyici ve ölümcül bir nörodejeneratif bozukluktur. AH, iki temel patolojik belirti ile karakterizedir: SP'ler ve NFY'ler (Armstrong, 2009; Mattson, 2004.). Bu ilerleyen patolojinin, ilk önce bellek yetersizliğinin klinik bulgularının temelini oluşturduğu, daha sonra ise sürekli yargılama, sözel akıcılık, akıl yürütme becerileri ve diğer bilişsel işlev gibi fonksiyonların kaybına neden olduğu düşünülmektedir. Senil plaklar β -amiloid proteininin ($A\beta$) hücre dışı birikimidir. AH olan bireylerin beyinlerinin kortekslerinde çok büyük SP birikimi oluşur ve bu astroglial ve mikrogial aktivasyon ile inflamatuvar yanıtları indükler. Nitekim, $A\beta$ 'nın

sinaptik dejenerasyonunun bilişsel işlev bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir (Hardy ve Selkoe, 2002). Öte yandan, NFT'ler, mikrotübül ilişkili bir protein olan tau'nun hücre içinde agregre olarak birikmiş halidir. Tau'nun hiperfosforilasyonunun, kendi agregasyonunu indüklediği ve Alzheimer hastalarında NFT birikiminin şiddetinin nöronal kayıp ve demans ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (Mandelkowitz ve ark., 1995).

Vasküler bozukluklar da Alzheimer hastalığının progresyonuna katkıda bulunabilir. Hipertansiyon ve aterosklerozun yol açtığı serebrovasküler hastalığın Alzheimer hastalığında rol oynayabileceğine dair kanıtlar da bulunmaktadır. Serebrovasküler hastalık, edinilmiş kognitif bozukluk ve demansın ikinci en yaygın nedeni olup Alzheimer hastalığında kognitif fonksiyonlarda meydana gelen azalmaya katkıda bulunması muhtemeldir. Aslında, hipertansiyon, şeker hastalığı ve hiperlipidemi gibi serebrovasküler hastalık için ortak olarak karşımıza çıkan birçok risk faktörünün Alzheimer hastalığının gelişme riskini büyük oranda artırdığı bilinmektedir (Guyton ve Hall, 2006).



Şekil 7. 2000'den 2050'ye kadar öngörülen 65 yaş üzeri ABD nüfusunun yüzdesi ve AH yüzdesi. (Guyton ve Hall, 2006)

Alzheimer hastalığı demansın en yaygın sebebidir. AH diğer herhangi bir patoloji ile ilişkili değilse, yaşamın ileri evrelerinde görülen bilişsel işlev bozukluğu vakalarının % 50 ila % 60'ını oluşturmaktadır. AH diğer patolojik lezyonlarla birlikte ele alınırsa, insidans % 80'e yükselmektedir. Bir bireyde demans, birden fazla etyolojiye bağlı ortaya çıkabilmektedir. Yaklaşık 4.5 milyon Amerikalının AH'ye sahip olduğu bilinmektedir (3). 2050 yılına gelindiğinde, her 5 kişiden 1'inin 65 yaşından büyük olacağı ve Alzheimer hastalarının sayısının ise 13.2 milyon olacağı öngörülmektedir (Şekil 7). Vakaların çoğu 65 yaşından büyük kişilerde görülür, ancak vakaların yaklaşık % 5'i, 65 yaşından küçük kişilerde de görülebilmektedir. Hastalığın başlangıcı en erken 40 yaşında bir hastada görülmüştür ve bu da AH için erken başlangıçlı (40-64 yaş arası) ve geç başlayan (65 yaş ve üstü) gibi yaş sınıflandırmalarına neden olmaktadır. Yaşlanma AH için en büyük risk faktörüdür. AH prevalansı yaşla birlikte katlanarak artar, 65-74 yaş arasındaki bireylerin yaklaşık % 7'sini, 75-84 yaş grubundakıların % 53'ünü ve 85 yaş ve üzerindeki yaştaki kişilerin % 40'ını etkilemektedir (Guyton ve Hall, 2006).

Kolinerjik sistem AH ile yapılan araştırmalarda en çok ilgi gören nörotransmitter olmasına rağmen, diğer nöronal yollarda da eksiklikler bulunmaktadır. Örneğin, rafe çekirdeğinin serotonerjik nöronları ve locus coeruleus'un noradrenerjik hücreleri kaybolurken, monoamin oksidaz B tipi aktivite artar. Monoamin oksidaz tip B, çoğunlukla beyinde ve trombositlerde bulunur ve dopaminin metabolize edilmesinden sorumludur. Buna ek olarak, korteks ve limbik yapıların glutamat yollarında anormallikler ortaya çıkar ve buradaki nöron kaybı, eksitotoksikite modellerine AH patolojisine katkıda bulunan faktörlere odaklanır. Glutamat, korteks ve hipokampustaki en önemli uyarıcı nörotransmitterdir. Öğrenme ve bellek için gerekli birçok nöronal yol, piramidal nöronlar (kortekste bilgi taşıyan uzun aksonlar içeren bir nöron tabakası), hipokampus ve entorhinal korteks de dahil olmak üzere bir nörotransmitter olarak glutamati kullanır. Glutamat ve diğer eksitator amino asit nörotransmitterleri AH'de potansiyel nörotoksinler olarak ortaya çıkmışlardır. Eğer glutamatın uzun süreler boyunca sinaptik aralıkta kalmasına izin verilirse sinir hücrelerine zarar verebilir. Toksik etkilerin artmış hücre içi kalsiyum ve hücre içi serbest radikallerin birikimi yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir. Disregüle glutamat aktivitesinin inme ya da akut beyin hasarından sonra nöronal hasarın başlıca

mediatörlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Hücre hasarı ile yakından ilişkili olmasına rağmen, AH'de eksitator amino asitlerin rolü henüz net değildir. Ancak N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör blokajı, sinaptik aralıktaki glutamat aktivitesini azaltır ve bu sayede AH'deki hücre hasarının derecesini azaltabilir (Guyton ve Hall, 2006).

4.4.1 Alzheimer hastalığının evreleri

Alzheimer hastalığının semptomları zamanla kötüleşir, ancak hastalığın ilerleme hızı değişkenlik göstermektedir. Alzheimer hastasına tanı konulduktan sonra ortalama olarak, dört ila sekiz yıl hayatta kalabilmektedir, ancak diğer faktörlere bağlı olarak bu süre 20 yıla kadar uzayabilir.

Alzheimer ile ilgili beyinde meydana gelen değişiklikler, hastalığın herhangi bir belirtisinin ortaya çıkışından yıllarca önce başlamaktadır. Yıllarca sürebilen bu dönem, klinik öncesi Alzheimer hastalığı olarak adlandırılmaktadır.

Aşağıdaki evreler, semptomlar ortaya çıktığında yeteneklerin nasıl değiştiğine dair genel bir fikir vermektedir ve sadece genel bir rehber olarak kullanılmalıdır. Bunlar üç farklı kategoriye ayrılır: erken evre Alzheimer hastalığı, orta evre Alzheimer hastalığı ve ileri evre Alzheimer hastalığı. Bu evreler birbiri ile çakışabildiğinden Alzheimer'lı bir kişinin belirli bir evrede olduğunu tespit etmenin zor olabileceğini unutulmamalıdır.

4.4.1.1 Erken evre

Alzheimer hastalığının erken döneminde, bir kişi bağımsız olarak işlev görebilir. Araba kullanabilir, çalışabilir ve sosyal faaliyetlerin bir parçası olabilir. Buna rağmen, kişi tanıdık kelimeleri unutmak veya gündelik nesnelerin yerini unutmak gibi sorunlar yaşayabilir. Bireyin ailesi ya da yakın arkadaşları, bu sorunları fark etmeye başlarlar. Ayrıntılı bir tıbbi görüşme sırasında, uzmanlar hafızasında veya konsantrasyonda oluşan problemleri tespit edebileceklerdir. Sıklıkla karşılaşılan zorluklar şunlardır:

- Doğru sözcük veya ismin çıkmasıyla ilgili sorunlar
- Yeni insanlara tanışıldığında adları hatırlamakta zorluk çekme
- Sosyal ya da iş ortamında görevleri yerine getirmekte zorluklar
- Kısa zaman önce okuduklarını unutmak
- Değerli bir nesneyi kaybetmek veya yanlış yerlere koymak
- Planlama veya organize etmek ile ilgili artan sorunlar

4.4.1.2. Orta evre

Orta evredeki Alzheimer hastalığı tipik olarak en uzun safhadır ve uzun yıllar sürebilir. Hastalık ilerledikçe, Alzheimer hastası olan kişi daha fazla bakım ihtiyacı hissedecektir.

Alzheimer hastalarının konuşurken sözleri karıştırabilirler, sinirli veya kızgın olabilirler, ya da banyo yapmayı reddetmek gibi beklenmedik davranışlarda bulunabilirler. Beyindeki sinir hücrelerinin hasar görmesi, düşüncelerini ifade etmenin ve rutin görevleri yerine getirmenin zorlaşmasına neden olabilir.

Bu noktada, semptomlar başkaları için de belirgin hale gelmiştir ve aşağıdakileri içerebilir:

- Olayların veya kişinin kendi geçmişini unutması
- Özellikle sosyal veya zihinsel açıdan zorlayıcı durumlarda huysuzluk hissetmek veya geri çekilmek
- Kendi adreslerini veya telefon numaralarını veya mezun oldukları okulları hatırlayamamak
- Nerede olduklarını veya hangi günde olduklarını karıştırmak
- Mevsim ya da herhangi bir davet için uygun kıyafet seçiminde yardıma ihtiyaç duymak
- Bazı bireylerde mesane ve bağırsak kontrolünü sağlamakta sorunlar
- Gündüz uyku ve gece huzursuz olma gibi uyku düzenindeki değişiklikler
- Gezinirken kaybolma riskinde artış

4.4.1.3. İleri evre

Bu hastalığın son aşamasında, bireyler çevrelerine tepki verme, konuşma yapma ve nihayetinde hareketi kontrol etme yeteneklerini kaybederler. Hafıza ve bilişsel beceriler kötüye gitmeye devam ederken, önemli kişilik değişiklikleri gerçekleşebilir ve bireylerin günlük aktivitelerde kapsamlı bir yardıma ihtiyacı vardır.

Bu aşamada, bireyler

- Günlük aktiviteler ve kişisel bakım ile 24 saat yardıma ihtiyaç duyarlar
- Yakın geçmişteki deneyimlerin yanı sıra çevresinde olan olayların da farkındalığını kaybederler
- Yürümek, oturmak ve yutmak gibi fiziksel yeteneklerdeki değişiklikler meydana gelir
- İletişimde güçlük çekerler
- Enfeksiyonlara, özellikle pnömoniye karşı savunmasız hale gelirler (http://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp. Erişim tarihi: 24.04.2017)

Mevcut AH tedavilerinin büyük oranda hastalığın semptomlarının hafifletilmesi üzerine etkili olması ve hasta sayısının ve maddi yükün katlanarak artmasıyla, etkili tedavilere duyulan ihtiyaç acil bir öncelik haline gelmektedir. Nöropatolojik olarak AH, amiloid- β (A β) 'dan oluşan SP'lerin birikimi, tau proteininin hiperfosforilasyonu ile oluşan NFY'ler, nöroinflamasyon ve aktif gliosis, önemli sinaptik ve nöronal kayıplar ile karakterizedir (Querfurth ve LaFerla, 2010). Alzheimer hastalığı, ailesel AH (aAH) ve sporadik AH (sAH) olmak üzere iki klinik alt kategoriye ayrılabilir. Hastalığın her iki türü de (aAH ve sAH) benzer patolojik fenotipler (örneğin; plaklar, yumaklar, sinaptik bozukluklar ve nöronal kayıp) gelişmesine rağmen nörodejeneratif süreci tetikleyen faktörler tamamen farklıdır. aAH'de, patolojik birikim, üç genin birinde otozomal dominant mutasyonların varlığından kaynaklanır: amiloid- β proteini prokürsörü (A β PP), presenilin-1 (PSEN1) veya presenilin-2 (PSEN2) (Querfurth ve LaFerla, 2010). Bununla birlikte, AH vakalarının çoğunluğunu temsil eden sAH'nin (% 98) altında yatan etyoloji, genetik, epigenetik ve yaşam tarzı ile ilişkili faktörlerin bir kombinasyonundan meydana gelmektedir,

karmaşık bir yapıya sahiptir ve bir çok faktöre dayanmaktadır. Ayrıca, sporadik Alzheimer hastalarının çoğunluğu, sAH patojenezinin altında yatan karmaşıklığa büyük oranda katkıda bulunan çeşitli komorbiditelere (örneğin, inme, stres, diyabet, nöbetler, osteoporoz ve böbrek hastalığı) sahip olan yaşlı hastalardır ve bu nedenle hastalığın klinik seyrinde önemli bir rol oynayabilir (Aubert ve ark., 2015).

4.4.2. Nörotrofik faktörler

Nörotrofik faktörler; nöronların gelişimi ve korunması için büyük öneme sahip olan moleküllerdir. Büyüme için gereken trofik desteği sağlayarak hücre hayatta kalımını artırmanın yanı sıra hücre ölüm döngüleri üzerine inhibitör etkiler de göstermektedirler. Nöron yaşamak, farklılaşmak ve nöroplastisite için kendi salgıladığı nörotrofik faktörlere gereksinim duymaktadır. BDNF sinirlerin büyümesinden sorumlu küçük dimerik bir proteindir. Beynin gelişim döneminde immatür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Nöronların yaşamlarını sürdürmesinde rol oynar. BDNF, özellikle hipokampus ve korteksteki nöronlar tarafından üretilmektedir. Sinaptik transmisyon ve hücrel uyarılabilirliği etkileyerek adaptif davranışlar ve öğrenme ile ilgili bir mekanizma olan uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) gibi sinaptik değişiklikleri modüle etmektedir. Hipokampusta BDNF düzeylerini hızlıca artıran iki uyaran egzersiz ve öğrenmedir. Nöronal aktivite, BDNF gen transkripsiyonunu, BDNF mRNA'nın dendritlere transportunu ve sinaptik aralığa BDNF proteininin salınmasını stimüle etmektedir. BDNF, hipokampal ve kortikal nöronların yanı sıra bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların hayatta kalımına da etkili olmaktadır (Kotan, 2009).

Son zamanlarda, AH ilerlemesinin yavaşlatılması için umut verici terapötik yaklaşımlar, beyindeki nöronal döngülerin korunması ve nörotrofik faktörler, nöroprotektif peptidler ve antioksidanların kullanılması yoluyla kolinerjik nörotransmisyonu aktive etmek ve hafızayı iyileştirmektir. Nörotrofik faktörler, nöronların işlevsel durumunu ve sağkalımını destekleyen küçük proteinlerdir. Alzheimer hastalarının beyinindeki birçok alanda nörotrofik faktör düzeylerinde bir azalma meydana gelmektedir. Nörotrofik faktörler, özellikle nöron büyüme faktörü (NGF), BDNF, glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör ve IGF-1, AH, Parkinson hastalığı ve amiyotropik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde

yüksek fayda sağlamaktadır. Birçok nörodejeneratif hastalıkta nörotrofik faktör sinyalizasyonunun kesintiye uğramasının nöronal hücre ölümüyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Yeterli miktarda nörotrofik faktör elde edemeyen nöronlar, apoptoza uğrar. Alzheimer hastalığında apoptoza uğrayan nöronların, bahsi geçen nörotrofik faktörlerin eksikliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Kitiyanant ve ark., 2012).

Olumsuz tıbbi koşullara yol açan yaşam tarzı tercihlerinin de AH gelişimine katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Doymuş yağ ve şeker içeren gıdaların kronik tüketimi ve sedanter yaşam, insülin direncine ve obeziteye neden olur ve metabolik sendrom ile tip II diyabet gibi çeşitli metabolik bozukluklara yol açar. Bu metabolik hastalıklar yaşam süresini önemli ölçüde düşürür ve hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, hiperkolesterolemi ve proinflamatuar durumlarla ilişkilidir (Meigs, 2000). Yakın geçmişte, çeşitli epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, tip II DM hastalarının bilişsel işlev bozukluğu geliştirmesi ve AH için artmış duyarlılık gösterme eğiliminde olduğunu göstermiştir (Leibson ve ark., 1997, Arvanitakis ve ark. 2004, Crane ve ark., 2013). Bu, özellikle anormal insülin sinyalizasyonunun olduğu durumlarda AH'nin "tip III DM" olarak düşünülebileceği düşüncesini desteklemektedir (Steen ve ark., 2005; Panza ve ark., 2010; Ohara ve ark., 2011; De Felice ve Ferreira, 2014). İnsülin beyinde, nöronal fonksiyonlar ile ilgili, enerji metabolizmasını düzenleyerek, büyümeyi, sağkalımı ve insülin sinyalizasyonunda değişiklikler yapması açısından önemli rol oynar (Lacroix ve ark., 2008; Duarte ve ark., 2006). Deneysel olarak oluşturulmuş DM'nin, hayvan modellerinde SP ve NFY gelişimine sebep olarak AH patolojisini artırdığı gösterilmiştir (Li ve ark., 2010; Plaschke ve ark., 2010; Takeda ve ar., 2010; Currais ve ar., 2012; Son ve ark., 2012; Yamamoto ve ark., 2012; Chen ve ark., 2013; Yang ve ark., 2013; Mehla ve ark., 2014).

Tanımlanmış olan 200'den fazla mutasyondan PSEN1'in mutasyonları aAH'ın baskın nedenidir. Birçok bilim insanı beyindeki aAH ile ilgili APP ve / veya PSEN1 mutantlarını ifade eden transgenik hayvan modellerinden yararlanır. Çoğu aAH ile ilişkili mutasyonlar, dominant A β 40 türlerinden daha kolay toplanmaya yatkın olan daha uzun A β 42 üretimini seçici olarak artırmaktadır (Borchelt, D.R.; 1996). Elde

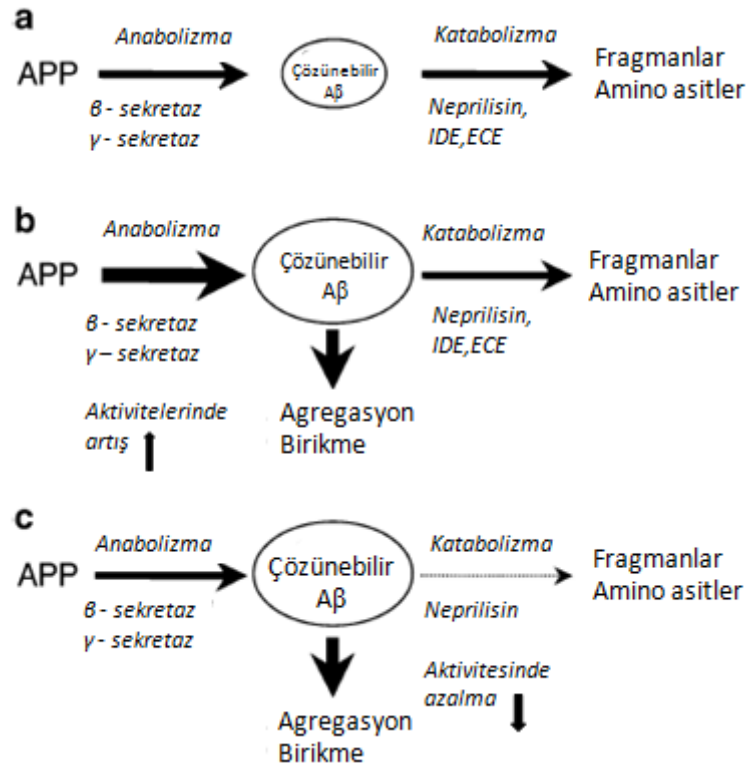
edilen kanıtlar, çözünür A β oligomerlerinin AH patolojisinde erken ortaya çıkan sinaptik disfonksiyonu indüklediğini düşündürmektedir. Örneğin, A β oligomerleri mitokondrinin ve BKNF içeren veziküllerin aksonal transportunu bozarlar (Decker ve ark., 2010; Vossel ve ark., 2010; Tang ve ark., 2012). Mitokondri ve BKNF, sinaptik iletimde hayati rol oynar. Presinaptik uçlarda mitokondri adenosin trifosfat üreterek ve sinaptik kalsiyumu tamponlayarak nörotransmisyonu sürdürür (Sheng ve Cui, 2012; Sheng, 2014). A β oligomerleri, postsinaptik membranda, glutamat reseptörleri ile etkileşime girer ve kalsiyum akışını düzensizleştirerek USP'ye zarar verir ve uzun süreli depresyonu artırır (Lambert ve ark., 1998; Walsh ve ark., 2002; Shankar ve ark., 2008; Li ve ark., 2010). Bu bulgular A β 'nın AH patogeneğinde, özellikle de sinaptik dejenerasyonda önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (Kimura ve ark., 2016).

Yapılan çalışmalar sonucunda, yetişkin korteksin belirli ve uygun koşullar altında nöronal hasar veya dejenerasyona yanıt olarak nöronal rejenerasyon yeteneğine sahip olduğu görüşünü desteklemektedir. Nörogenezin zaten meydana geldiği bölgelerde artabileceği örnekler mevcuttur. Bu örneklerde, prekürsörlerin çoğalmasını veya hayatta kalmasını artırmak yeterli olabilir, ilave prekürsörler önceden var olan farklılaşma sinyallerine cevap verebilirler (Magavi ve ark., 2000).

Neprilisin (nötr endopeptidaz olarak da bilinir, EC3.4.24.11) çok çeşitli substratlara sahip olan her yerde bulunan bir transmembran ve sirküle edici proteazdır. Bunlara, natriüretik peptidler, vazoaktif peptitler (örn., Endotelin-1, bradikininler), nöropeptitler (ör., P maddesi, enkefalinler) ve A β peptidi de dahildir. Neprilisin'in kardiyovasküler peptidlerin ve A β peptidinin metabolizması için oynadığı merkezi rol dikkate alındığında, neprilisin hem kardiyovasküler hastalık hem de AH alanlarında ilgi uyandıran bir farmasötik hedef olarak ortaya çıkmıştır. Alzheimer hastalığı ve serebral amiloid anjiyopatinin ayırıcı özelliklerinden biri, klinik semptomların başlamasından çok önce beyinde A β peptidinin birikmesidir. Sağlıklı kişilerde, bu birikim A β peptidinin kan dolaşımına katılmasıyla ve beyindeki A β peptidinin lokal parçalanmasıyla engellenir.

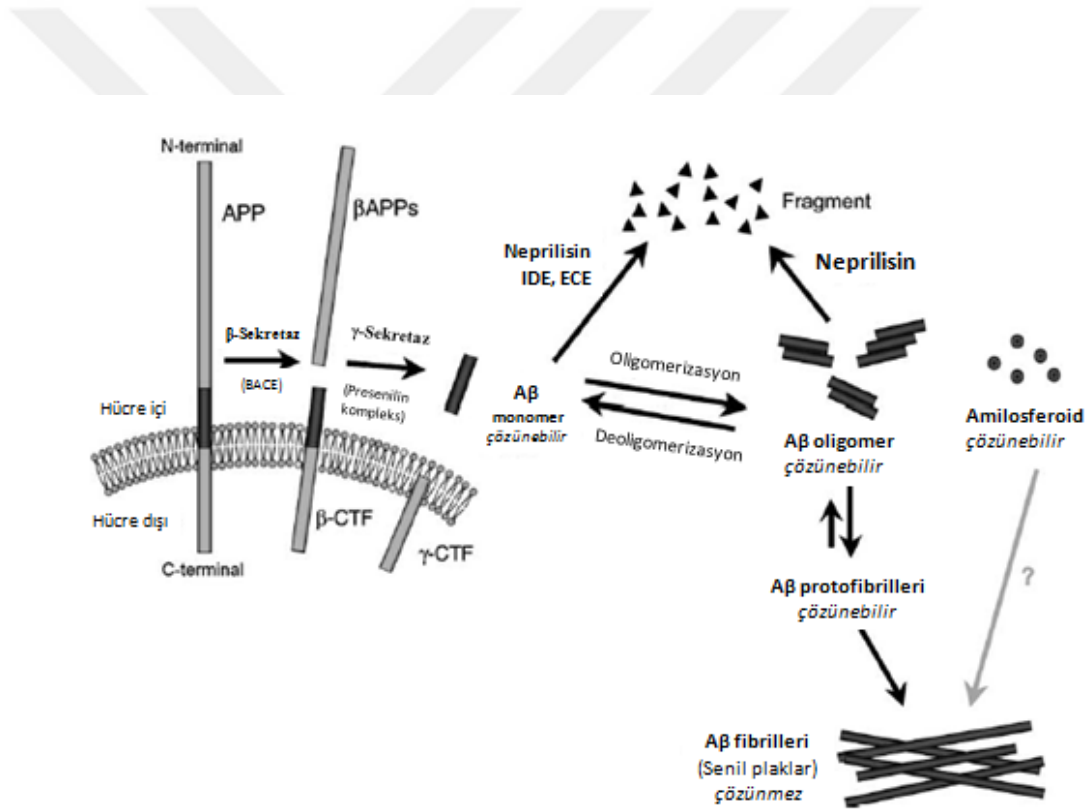
Anjiyotensin dönüştürücü enzim, endotelin dönüştürücü enzim (EDE-1) ve insülin degrade edici enzim (IDE) gibi çeşitli proteazlar A β peptidinin parçalanmasına

katkıda bulunur, ancak neprilisin içlerinde en etkili proteaz olarak karşımıza çıkmaktadır (Iwata ve ark., 2005). Kanıtlar neprilisinin AH açısından büyük öneme sahip olduğunu vurgulamaktadır, (i) Alzheimer hastalarının beyinde neprilisin ekspresyonu daha düşüktür, (ii) neprilisin eksikliği olan farelerde AH ortaya çıkmaktadır ve (iii) Tiorfan veya fosforamidon gibi neprilisin inhibitörlerinin intraserebral infüzyonu, AH benzeri lezyonların oluşmasına sebep olmaktadır. Bununla birlikte, yukarıda sözü edildiği gibi son on yılda yapılan klinik öncesi çalışmalara dayanarak beyindeki neprilisin aktivitesini modüle etmek, santral sinir sistemi hedeflendirmeli neprilisin proteininin geliştirilmesi ve A β peptidinin daha etkili bir şekilde yıkımını sağlamak üzere rekombinant neprilisin üretimi dahil olmak üzere, sayısız klinik öncesi araştırmaların odağı olmuştur (Vodovar ve ark, 2015).



Şekil 8. A β metabolizması. A β , in vivo olarak sürekli anabolize ve katabolize olan (a) fizyolojik bir peptiddir. Ya anabolizmanın artışı (b) ya da katabolizmanın azalması (c), A β 'nın kararlı durum düzeylerini artırarak agregasyonunu / birikimini hızlandırır. (Iwata ve ark., 2005)

A β , APP'den, β -sekretaz (β -bölgesi APP parçalayıcı enzimi 1) ve γ -sekretaz (presenilin kompleksi) içeren ardışık bölünme yoluyla üretilir ve hücre dışı boşluklara ve kısmen intraveziküler tarafa salınır (Hardy ve Selkoe, 2002; De Strooper, 2003; Koo ve Kopan, 2004). Serbest bırakılan A β , neprilisin, IDE, EDE vb. enzimler ile proteolitik bozunmaya uğrar, ancak bozunmadan kaçan A β , oligomerik formlar, protofibriller veya amilosferoidler gibi geçiş halleri yoluyla fibriller oluşturur (Şekil 9). Oligomerik A β 'nın yanısıra monomerik A β , neprilisin tarafından parçalanır (Kanemitsu ve ark., 2003). Monomerik ve oligomerik A β arasında ve ayrıca oligomerik ve protofibril A β arasında dinamik bir denge vardır (Walsh ve ark., 1999).



Şekil 9. A β metabolizması ve beyindeki A β fibrillerinin oluşumu (Iwata ve ark., 2005)

AH'nin amiloid basamaklı hipotezi, amiloid β proteininin aşırı birikimi ve anormal agregasyonunun nörodejeneratif sürecin başlangıcıyla bağlantılı olduğunu savunmaktadır. A β , iki proteolitik enzim olan β -sekretaz ve γ -sekretaz aracılığı ile bölünmesi sırasında oluşan bir membran proteini olan amiloid prokürsör proteinden (APP) türetilmiş katabolik bir üründür. APP ve presenilinin (γ -sekretazın bir katalitik

bileşeni) mutasyonları, AH'nin erken başlangıç noktasına götürür ve böylece AH progresyonunun erken safhasında önemli bir olay olan A β birikimini destekler. Anti-A β antikorlarının uygulanması Alzheimer hastalarının bilişsel ve fonksiyonel düşüşünü iyileştirmeyi başaramamış olsa da A β temizlenmesinde etkili gibi gözükmektedir. Bu bulgu, son zamanlarda klinik araştırmaların yönünü, AH tedavisinden çok AH önlenmesine doğru değiştirmiştir. Farelerde yapılan bir çalışmada, AH patolojisinde en savunmasız beyin bölgesi olarak kabul edilen hipokampus, etkilenmemiş serebellumla karşılaştırıldığında daha düşük NEP ve IDE ekspresyon düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Hipokampusta IDE ve NEP'in ekspresyonu da yaşla birlikte azalmaktadır. İnsan beyinlerinde yapılan western blot analizi AH numunelerinde normal örneklerden daha düşük bir NEP ekspresyon seviyesi ortaya koyulmuş ve ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile yine AH beyinlerinde NEP mRNA düzeylerinde bir düşüş olduğu ortaya koyulmuştur. Dolayısıyla NEP'in up-regülasyonu AH'nin tedavisi için olası önleyici bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir. Alzheimer hastalığının transgenik fare modellerinde, ya doğrudan beyne NEP'in enjekte edilmesi ya da beyinde ya da periferik dokularda NEP'nin transgenik ya da viral aracılı aşırı ekspresyonu ile NEP seviyesinin arttırılmasının, A β yükünü ve hafıza bozukluklarını azalttığı görülmüştür (Chen ve ark., 2016).

Erişkin beyinde nörojeniz bir çok hayvanda gösterilmiştir (Gage, 2000). Erişkin memeli beyinde ise sadece 2 alanda izlenmiştir. Bu alanlar; olfaktör bulb ve hipokampustur. Nörojeniz, hipokampusun subgranüler bölgesinde başlar, hücrelerin farklılaşması ve granüler bölgeye göç etmesi ile sonlanır. Nörojeniz, zengin çevresel uyaran, öğrenme, egzersiz, östrojen, ile artarken, yaş, stres, opioidler, ekssitatuvar amino asitler ile azalmaktadır (Veena ve ark., 2011).

Hipokampus motivasyon ve duygudurumun kontrolünden sorumlu olan limbik sistem içinde yer almaktadır. Çevreden gelen ve çevreye giden lifler bakımından son derece yoğun bir bölge olan hipokampusun, duyguların kontrolünde önemli bir rolü vardır. Ayrıca öğrenme ve bellekle ilgili işlevler, hipotalamo-adrenal eksen ve vejetatif süreçler ile de ilişkilidir. Neokortekste kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüştüren bir işlem olan bellek birleştirilmesinde de oldukça önemli bir role

sahiptir. Prefrontal korteks ile birlikte çalışır ve bilgileri birleştirerek belleğe kaydeder ve nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipokampusta yeni nöron oluşumu insanlar dahil olmak üzere birçok canlı türünde yaşam boyu devam etmektedir (Gürpınar ve ark., 2006).

Uzun süreli potansiyalizasyon memelilerde özellikle hippocampal öğrenme için ileri sürülen modellerden biridir. Presinaptik hippocampal hücrelerde oluşan uzun süreli uyarım sonucunda post-sinaptik nöronda uzun süreli yanıtın oluşmasıdır. Glutamatın NMDA reseptörleri aracılığı ile bu sistemde rol aldığı düşünülmektedir. Bu sırada post-sinaptik nöron büyük bir olasılıkla nitrik oksit aracılığı ile pre-sinaptik nöron ile iletişim kurmaktadır (Gönül ve Akdeniz, 2002).

4.5. *Myrtus communis*

İngilizce ‘myrtle’ ve Türkçe ‘mersin’ olarak anılan *Myrtus communis* L. (Myrtaceae), Akdeniz havzasında ve Asya'da doğal olarak büyüyen her daim yeşil çalılara veya küçük ağaçlara verilen isimdir. Akdeniz bölgesinde mersin, sevgi ve ölümsüzlük sembolü olarak bilinir ve Dioscorides zamanından beri şifalı bir bitki olarak kullanılan uzun bir geçmişi vardır. Bu türün meyveleri, yenilebilir özelliklere sahip yuvarlak mor-siyah renkte meyvelerdir ve bazen kurutulmuş meyveler karabiberin yerine geçer. Mersin yaprakları, sahip olduğu aromatik ve ferahlatıcı koku ve oldukça yoğun ve acı tadı ile baharat da olarak kullanılmaktadır (Tumen ve ark, 2012).

Myrtle (*Myrtus communis* L., Myrtaceae), geleneksel tıbbın her alanında dünya çapında kullanılan, iyi bilinen bir şifalı bitkidir. Myrtaceae familyası 100 cins ve 3000 tür içerir. *Myrtus* cinsi, yaprak dökmeyen çalıların veya küçük ağaçların ailesine aittir ve bunlar kendiliğinden 5 metre yüksekliğe kadar büyümektedirler (Sumbul ve ark., 2012). Güney Avrupa, Kuzey Afrika ve Batı Asya'da bulunur ve ayrıca Güney Amerika, Kuzeybatı Himalaya ve Avustralya'da da dağılmış bulunmaktadır. (Nassar ve ark., 2010; Sumbul ve ark., 2012). Yapraklar küçük ve yeşil, meyveler küçük ve koyu renklidir. Bu bitkinin meyveleri, dalları ve yaprakları gibi farklı parçaları uzun bir süredir halk tarafından yaygın bir şekilde tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Yapraklarının astrinjen, tonik ve antiseptik özellikleri, yaraları iyileştirmek veya sindirim sistemi ve idrar yolları hastalıklarının tedivisi için kullanımını açıklamaktadır. İçindeki yağ antiseptiktir ve akıntıyı önleyici etkisi vardır. Bu nedenle, göğüs hastalıklarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Yaprakların dekoksasyonu günümüzde bazı ülkelerde lavman olarak ve solunum yolu hastalıklarına karşı kullanılmaktadır (Akin ve ark., 2010). Bu bitki geleneksel olarak, diyare, peptik ülser, hemoroid, inflamasyon, kanama, baş ağrısı, çarpıntı, üretrit, burun kanaması, konjonktivit, aşırı terleme, ve deri hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan klinik ve deneysel araştırmalarda daha geniş bir farmakolojik ve terapötik etki yelpazesine sahip olduğu gösterilmektedir. Geleneksel tıpta mersin bitkisinin yaygın kullanımı ve farmasötik formlarının (topikal merhemler ve damlalar gibi) endüstriye girişi, bitkilerin fitotokimyasal, farmakolojik

ve toksikolojik özelliklerinin daha detaylı çalışılması, aydınlatılması ve bilinmesi ihtiyacını doğurmaktadır.

4.5.1 Anti-diyabetik etki

Mersin bitkisi, geleneksel tıpta anti-diyabetik bir ajan olarak kullanılmaktadır (Sepici ve ark., 2004). Mersinin hipoglisemik etkisini ve kan şekerini düşürücü etki mekanizmasını hayvan modellerinde değerlendirmek için bazı deneyler yapılmıştır. Elfellah ve ark. (1984) streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik farelerde (150 mg/kg ip) hipoglisemik etkileri incelemiştir. Çalışmada bitkinin etanol su ekstraktı (2 g/kg), intragastrik olarak streptozotosin enjeksiyonundan 30 dakika önce (150 mg/kg) uygulanmış ve streptozotosin uygulamasından 2 saat sonra başlangıçtaki hiperglisemiye inhiye ettiği görülmüştür. Bir başka çalışmada, normal ve alloxan ile indüklenen diyabetik tavşanlarda, yapraklardan elde edilen uçucu yağın tekli ve çoklu dozlarının etkisi değerlendirilmiş ve 50 mg / kg'lık dozdaki uçucu yağ, uygulamadan sonraki dördüncü saatte diyabetik tavşanlarda kan glikozunu % 51 oranında önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir (Sepici ve ark., 2004).

Mersin ekstraktının, sağlıklı hayvanların kan glikoz seviyeleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (Elfellah ve ark., 1984; Sepici ve ark., 2004). Bir başka çalışmada, mersin yaprağının sulu ve metanolik ekstraktlarının, diyabetik olmayan sıçanlarda postprandiyal glikoz düzeylerini belirgin bir şekilde azalttığı da gösterilmiştir ($P < 0.0001$) (Gholamhoseinian et al., 2009). Mersin bitkisinin anti-diyabetik etki mekanizması henüz netleşmemiştir. Bununla birlikte, mersin yaprağından elde edilen uçucu yağın, normal ve alloxan kaynaklı diyabetik tavşanlarda (Sepici ve ark., 2004) serum insülin konsantrasyonlarını etkilemediği görülmüştür, bu nedenle mersin bitkisinin hipoglisemik etkinliğinin insülin sekresyonuyla ilişkili olmadığı kabul edilmektedir. Mersin yaprağından elde edilen uçucu yağın, glikoliz (Sepici ve ark., 2004), glikojenez ve glikojenolizi azaltarak hipoglisemik etkinliği arttırdığı düşünülmektedir. Mersin yaprağı yağı ile yapılan tedavinin esas olarak glikozun bağırsaktan emilimini azaltarak hipoglisemiye indüklediği ileri sürülmüş ve bu nedenle, mersin yağının bir alfa-glikozidaz enzim inhibitörü olabileceği düşünülmüştür (Sepici ve ark., 2004; Gholamhoseinian ve ark., 2009).

Ayrıca, oksidatif stresin farklı diyabetik komplikasyonların patogeneğinde kilit rol oynadığı öne sürülmüştür. Protein glikasyonunu ve glikoz otomatik oksidasyonunu, lipid peroksidasyonunu katalize eden serbest radikalleri üretebilir. Diyabetik durumda serbest radikallerin artışı lipid peroksidasyonunun artmasına bağlı olabilir ve ayrıca antioksidan savunma sistemlerine zarar verebilir (Bugdayci ve ark., 2006). Bu bağlamda, mersin yağının süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidan enzimler üzerindeki etkileri, karaciğer dokularındaki lipid peroksidasyonu indeksini gösteren malondialdehit düzeyleri ve nitrit-nitrat seviyeleri, normoglisemik tavşanlarda, alloksan ile indüklenen diyabetik tavşanlarda ve mersin yağı uygulanmış tavşanlarda ölçülmüştür (Sepici ve ark., 2004). En önemli antioksidan enzim olan SOD, tüm aerobik ve anaerobik organizmalarda süperoksit serbest radikallerinin uzaklaştırılmasını katalize etmektedir.

4.5.2 Nöroprotektif etki

Mersinin in vitro nöroprotektif etkilerini değerlendirmek için, Tumen ve ark. (2012) nörodejeneratif hastalıklarla ilgili asetilkolinesteraz (AChE), butirilkolinesteraz (BChE) ve tirozinaz (TYRO) enzimlerine karşı yaprak ve meyvelerin diklorometan (DCM), aseton, etil asetat ve metanolik ekstraktlarının etkilerini araştırmıştır. Ekstraktların orta düzeyde AChE ve TYRO inhibisyonu yaptığı belirtilmiştir. BChE inhibisyonu yapraklardan elde edilen ekstraktlarda neredeyse ihmal edilebilir seviyede bulunmuş, ancak dutsu meyvelerinin ekstraktlarında ise belirgin inhibisyon göstermiştir (Alipour ve ark, 2014).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 Çalışmanın Yöntemi

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (DEHAMER) temin edilen dişi, Sprague-Dawley, yaklaşık 8-10 haftalık aylık ve 200-250 gram ağırlığında sıçanlar kullanıldı. Deney süresince sıçanlar 12 saat karanlık-12 saat aydınlık ışıklandırılmalı, 20-22 °C dereceye, %45-50 nem oranına ayarlı odalarda ve şeffaf kafeslerde yaşatılmıştır. Sıçanlara standart sıçan yemi ve çeşme suyu verilmiştir.

Bu çalışma 67.2015.mar numaralı "Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu" onayı alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 11.03.2016 tarih ve SAG-C-DRP-110316-0088 proje nosu ile desteklenmiştir.

Dişi Sprague-Dawley sıçanlar 7 gruba ayrılmıştır.

Grup 1 (Kontrol): Sıçanlara anestezi altında cerrahi kesi yapılmış ancak overler alınmadan kesi yeri kapatılmıştır. Sıçanlar davranış deneyleri için 5 hafta boyunca yaşatılmıştır.

Grup 2 (OVT): Sıçanlara bilateral overektomi uygulanmış ve davranış deneyleri için 5 hafta boyunca yaşatılmıştır.

Grup 3 (D): Sıçanlara diyabet modeli oluşturmak için taze olarak pH 4.5 sitrat tamponu ile hazırlanan STZ (45 mg/kg IP) uygulanmıştır ve sıçanlar davranış deneyleri için 5 hafta boyunca yaşatılmıştır.

Grup 4 (OVT + D): Sıçanlara bilateral overektomi yapılmıştır. Bir haftalık iyileşme süresinden sonra postmenapozal diyabet modeli oluşturmak için taze olarak pH 4.5 sitrat tamponu ile hazırlanan STZ (45 mg/kg IP) uygulanmıştır.

Grup 5 (OVT + D + E2): Sıçanlara bilateral overektomi yapılmıştır. Bir haftalık iyileşme sürecinden sonra postmenapozal diyabet modeli oluşturmak için taze olarak pH 4.5 sitrat tamponu ile hazırlanan STZ (45 mg/kg IP) uygulanmıştır. STZ

enjeksiyonundan 48 saat sonra, 4 hafta boyunca gün aŗıı uygulama ile E2 (10 g/kg SC) verilmiŗtir.

Grup 6 (OVT + D + Don): Sıçanlara bilateral overektomi yapılmıŗtır. Bir haftalık iyileŗme sürecinden sonra postmenapozal diyabet modeli oluŗturmak için taze olarak pH 4.5 sitrat tamponu ile hazırlanan STZ (45 mg/kg IP) uygulanmıŗtır. STZ enjeksiyonundan 48 saat sonra, 4 hafta boyunca donepezil (3mg/kg IP) verilmiŗtir.

Grup 7 (OVT + D + MC): Sıçanlara bilateral overektomi yapılmıŗtır. Bir haftalık iyileŗme süresinden sonra postmenapozal diyabet modeli oluŗturmak için taze olarak pH 4.5 sitrat tamponu ile hazırlanan STZ (45 mg/kg IP) uygulanmıŗtır. STZ enjeksiyonundan 48 saat sonra, 4 hafta boyunca oral gavaj yoluyla *Myrtus communis* subsp. *communis* ekstresi (100mg/kg) verilmiŗtir.

Diyabet modelinin baŗarılı bir Şekilde oluŗturulduėunu doğrulamak için STZ uygulanan gruplardaki sıçanların kan glikoz seviyeleri  l  m ŗ ve kan glikoz seviyeleri 200 mg/dL ve üzerinde olanlar diyabetik kabul edilmiŗtir. 4 haftalık uygulamadan sonra 2 gün boyunca davranıŗsal parametreler deėerlendirilmiŗ ve ilaç tedavisi bu süre boyunca devam etmiŗtir.

Tablo 1. Deney Grupları ve Çalışma Planı

Gruplar	İlaç Uygulamaları ve Cerrahi İşlemler
Grup 1 (n= 8)	Kontrol
Grup 2 (n= 12)	OVT
Grup 3 (n= 12)	D
Grup 4 (n= 12)	OVT + D
Grup 5 (n= 12)	OVT + D+ E2
Grup 6 (n= 12)	OVT + D + Don
Grup 7 (n= 12)	OVT + D + MC

K: Kontrol. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. D: Diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D: Overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D+E2: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış hayvanlar. OVT+D+Don: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış hayvanlar. OVT+D+MC: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış hayvanlar.

Overektomi prosedürü:

Hayvanlar tartılmış ve 100 mg/kg ketamin ile 1 mg/kg klorpromazin enjeksiyonu ile anestezi uygulanmıştır. Abdominal bölgede merkez 1 cm bir deri insizyonu yapılarak ve bağ dokusu ayrılarak periton boşluğuna ulaşılmıştır. Ovaryumlar, insizyonun uterus tüpü ile birleştiği yerden ligature edilerek kesilmiş ve uterus tekrar eski yerine yerleştirildikten sonra sütur ile kapatılmıştır.

Davranış testleri: Yeni Obje Tanıma Testi

Habitüasyon Fazı: Hayvanların ortama alışmaları için 10 dakika boyunca, boyutları 31 x 24 x 45.5 cm olan kutuda kalmaları sağlanmıştır.

Alıştırma Fazı: Hayvanlar ilk önce aynı iki objenin (A+A) bulunduğu kutuda 10 dakika boyunca gözlemlenmiş, davranışları video kamera ile kaydedilmiş ve 1 saat beklemek üzere kafeslerine konulmuştur. Bu süre zarfında sıçanın dikkatini dağıtacak başka bir uyarana maruz kalmaması için deneyler tam izole bir odada gerçekleştirilmiştir.

Test Fazı: Hayvanlar bir eski bir de şekil ve renk bakımından farklı yeni objenin (A+B) bulunduğu kutuda 3 dakika boyunca gözlemlenmiş ve davranışları video kamera ile kaydedilmiştir. Tüm deneyler sırasında bir sonraki hayvana geçerken kutu ve objeler %70'lik alkol çözeltisi ile temizlenmiştir.

Değerlendirme: Sıçanların yeni ve eski objeleri keşfetmek için ne kadar süre harcadıkları saniye cinsinden kaydedilmiştir. Sıçanların keşif davranışları değerlendirilmiş, obje ile geçirilen zaman kriteri olarak “temas” hayvanın burnunun objeye değmesi kabul edilmiştir. Fark skoru hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılmıştır (Zy: Yeni objeyi keşfetmek için geçen süre, Ze: Eski objeyi keşfetmek için geçen süre):

$$FS : (Zy - Ze) / (Zy + Ze)$$

5.2 Çalışmanın Protokolü

Bitki materyali: *Myrtus communis* subsp. *communis* bitkisinin yaprakları 2010 yılında Denizli'nin Turgutlu bölgesinden toplanmıştır. Bitkinin teşhisi Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Gizem Bulut tarafından yapılmış olup kurutulmuş bitki örneği Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu (MARE No: 13006)'nda saklanmaktadır. Bitkinin yaprakları oda sıcaklığında, gölgede kurutulmuş ve nemli olmayan kuru bir ortamda saklanmıştır. Aktivite deneylerine başlamadan bir hafta önce değirmende toz edilen yaklaşık 100 g bitki örneği Soxhlet aparatında metanol ile ekstrakte edilmiş ve metanol renksiz oluncaya kadar tüketme işlemine devam edilmiştir. Filtre edildikten sonra vakum altında kurutularak elde edilen metanol ekstresi daha sonra yapılacak *in vivo* aktivite çalışmaları için buz dolabında (+4°C) muhafaza edilmiştir.

Hayvan Deneyleri: Davranış deneyleri için ortama alışma süreci 1 hafta olarak belirlenmiştir. Deney öncesi ve deney süresince ad libitum diyet uygulanmıştır. Çalışma sonrası kadavraların imhası tıbbi atık poşetlerinde -80°C'de bekletilerek, uygun yollarla yapılmıştır.

Davranış deneylerinin sonunda kan glikoz düzeyi ve serum östradiol düzeyleri için kan örnekleri alınmış ve hayvanlara ötenazi uygulanmıştır. Uterus alınmış ve tartılmıştır. Beyin alınmış ve hipokampusta Neprilisin, A β (amiloid beta), AChE ve ChAT düzeylerine ELISA yöntemi ile, BKNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü -1), DCX (Doublecortin) TUC-4, PSA-NHAM (polisialillenmiş nöral hücre adezyon molekülü), α 7 – nAChR (nöronal nikotinik asetilkolin reseptörünün α 7 alt ünitesi) düzeylerine ise Real Time PCR (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemi ile bakılmıştır.

5.2.1 Doku örneklerinde yapılan ölçümler

5.2.1.1 Neprilisin düzeylerinin ölçümü

Neprilisin tayini (E1226Ra, Rat Neprylisin ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory™) ticari kit yardımı ile yapılmıştır. Standartlar kit prosedürüne göre hazırlanmıştır. Örnekler kuyucuklara 40 μ l hacimde yüklenmiş, üzerine 10 μ l NEP antikoru ve 50 μ l streptavidin-HRP eklenerek 37°C’de 60 dakika inkübe edilmiştir. Kuyucuklar yıkama solüsyonu ile yıkanmış ve ardından yıkama solüsyonu uzaklaştırılmıştır. Kuyucuklara 50 μ l kromojen A solüsyonu eklenmiş ve ardından 50 μ l kromojen B solüsyonu eklenerek 37°C’de ve karanlık bir ortamda 10 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak reaksiyonu durdurmak için kuyucuklara 50 μ l durdurma solüsyonu eklenmiş ve elde edilen renkli reaksiyon ELISA okuyucusunda 450 nm’de ölçülmüştür. Sonuçlar standart grafiğinin çizilmesi ile ng/L cinsinden hesaplanmıştır.

5.2.1.2 Amiloid β düzeylerinin ölçümü

Amiloid β (1-42) peptid tayini (E0093Ra, Rat Amyloid Beta 1-42 peptide ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory™) ticari kit yardımı ile yapılmıştır. Standartlar kit prosedürüne göre hazırlanmıştır. Örnekler kuyucuklara 40 μ l hacimde yüklenmiş, üzerine 10 μ l A β 1-42 antikoru ve 50 μ l streptavidin-HRP eklenerek 37°C’de 60 dakika inkübe edilmiştir. Kuyucuklar yıkama solüsyonu ile yıkanmış ve ardından

yıkama solüsyonu uzaklaştırılmıştır. Kuyucuklara 50 µl kromojen A solüsyonu eklenmiş ve ardından 50 µl kromojen B solüsyonu eklenerek 37°C’de ve karanlık bir ortamda 10 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak reaksiyonu durdurmak için kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu eklenmiş ve elde edilen renkli reaksiyon ELISA okuyucusunda 450 nm’de ölçülmüştür. Sonuçlar standart grafiğinin çizilmesi ile pg/ml cinsinden hesaplanmıştır.

5.2.1.3 ChAT düzeylerinin ölçümü

Kolin asetil transferaz tayini (E0725Ra, Rat Choline acetyltransferase ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory™) ticari kit yardımı ile yapılmıştır. Standartlar kit prosedürüne göre hazırlanmıştır. Örnekler kuyucuklara 40 µl hacimde yüklenmiş, üzerine 10 µl CHAT antikoru ve 50 µl streptavidin-HRP eklenerek 37°C’de 60 dakika inkübe edilmiştir. Kuyucuklar yıkama solüsyonu ile yıkanmış ve ardından yıkama solüsyonu uzaklaştırılmıştır. Kuyucuklara 50 µl kromojen A solüsyonu eklenmiş ve ardından 50 µl kromojen B solüsyonu eklenerek 37°C’de ve karanlık bir ortamda 10 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak reaksiyonu durdurmak için kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu eklenmiş ve elde edilen renkli reaksiyon ELISA okuyucusunda 450 nm’de ölçülmüştür. Sonuçlar standart grafiğinin çizilmesi ile ng/ml cinsinden hesaplanmıştır.

5.2.1.4 AChE düzeylerinin ölçümü

Asetilkolin esteraz tayini (E0724Ra, Rat Choline acetyltransferase ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory™) ticari kit yardımı ile yapılmıştır. Standartlar kit prosedürüne göre hazırlanmıştır. Örnekler kuyucuklara 40 µl hacimde yüklenmiş, üzerine 10 µl AChE antikoru ve 50 µl streptavidin-HRP eklenerek 37°C’de 60 dakika inkübe edilmiştir. Kuyucuklar yıkama solüsyonu ile yıkanmış ve ardından yıkama solüsyonu uzaklaştırılmıştır. Kuyucuklara 50 µl kromojen A solüsyonu eklenmiş ve ardından 50 µl kromojen B solüsyonu eklenerek 37°C’de ve karanlık bir ortamda 10 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak reaksiyonu durdurmak için kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu eklenmiş ve elde edilen renkli reaksiyon ELISA okuyucusunda 450 nm’de ölçülmüştür. Sonuçlar standart grafiğinin çizilmesi ile ng/ml cinsinden hesaplanmıştır.

5.2.1.5. Östrojen düzeylerinin ölçümü

Östrojen tayini (E0176Ra, Rat Östrojen ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory™) ticari kit yardımı ile yapılmıştır. Standartlar kit prosedürüne göre hazırlanmıştır. Örnekler kuyucuklara 40 µl hacimde yüklenmiş, üzerine 10 µl östrojen antikor ve 50 µl streptavidin-HRP eklenerek 37°C’de 60 dakika inkübe edilmiştir. Kuyucuklar yıkama solüsyonu ile yıkanmış ve ardından yıkama solüsyonu uzaklaştırılmıştır. Kuyucuklara 50 µl kromojen A solüsyonu eklenmiş ve ardından 50 µl kromojen B solüsyonu eklenerek 37°C’de ve karanlık bir ortamda 10 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak reaksiyonu durdurmak için kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu eklenmiş ve elde edilen renkli reaksiyon ELISA okuyucusunda 450 nm’de ölçülmüştür. Sonuçlar standart grafiğinin çizilmesi ile ng/L cinsinden hesaplanmıştır.

5.2.1.6. Gen ekspresyon düzeylerinin qRT-PCR ile ölçülmesi

qRT-PCR ile gen ekspresyon deneyleri SYBR Power SYBR® Green PCR Master Mix (ABI-4368577) kullanılarak prosedüre uygun olarak yapılmıştır. Öncelikle hipokampus dokusundan RNA izole edilmiş, bu izolasyon için PureLink® RNA Mini Kit (Invitrogen, K1560-02) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak yapılmıştır. İzole edilen RNA dan cDNA sentezlenmiş ve ticari olarak satın alınan High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (ABI-4387406) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak yapılmıştır. Elde edilen cDNA’lar gen ekspresyon düzeylerinin ölçülmesi için tasarlanan özel primerler kullanılarak qPCR yapılmıştır.

Tablo 2. qRT-PCR reaksiyon içeriği

2X SYBR Green Supermix	10 µl
Forward Primer (10 uM)	1 µl
Reverse Primer (10 uM)	1 µl
Steril Su	6.6 µl
cDNA (1:20 dilüe edilmiş)	1.4 µl
Toplam Hacim	20 µl
Örnekler özel mikro plaka kuyucuklarına yüklenerek ağızları sıkıca kapatılmıştır. Real Time-PCR cihazına yerleştirilmiş ve gerekli yazılımlar kullanılarak reaksiyon başlatılmıştır.	

Tablo 3. Seçilen primerler

Gene	Primer	Sekans	Tm C ⁰
BKNF	Forward Reverse	5'-CAGGGGCATAGACAAAAG-3' 5'-CTTCCCCTTTTAATGGTC-3'	50 C ⁰
GAPDH	Forward Reverse	5'-GTGGATATTGTTGCCATC-3' 5'-ACTCATAACAGCACCTCA-3'	60 C ⁰
IGF1	Forward Reverse	5'-CTCTTCAGTTCGTGTGTGGACCA -3' 5'-TCTGAGTCTTGGGCATGTCAGTG-3'	60 C ⁰
DCX	Forward Reverse	5'-GGGGATTGTGTACGCTGTTT-3' 5'-CGACCAGTTGGGATTGACAT-3'	56 C ⁰
TUC4	Forward Reverse	5'-TGACCGAGGCCTATGAAAAG-3' 5'-AATCGTGTCTCTTCGCCTTC -3'	56 C ⁰
PSA- NHAM	Forward Reverse	5'-CGC TCG GTA CCT GAC CAG AT-3' 5'-GGA ACC CAG TGC ACC TAA GCT-3'	60 C ⁰
α 7nAChR	Forward Reverse	5' GGTTCGTATGTGGCCGTTTG 3' 5' TGC GGTTGGCGATGTAGCG 3'	60 C ⁰

Hesaplamalarda referans gen olarak GAPDH kullanılmıştır. qRT-PCR'nın tüm aşamalarında pozitif kontrol olarak miktarı ve CT değeri bilinen cDNA ve negatif kontrol olarak da distile su kullanılmıştır.

Nükleik asitlerin amplifikasyonları qRT-PCR cihazı kullanılarak tabloda gösterilen döngülerin sıcaklık ve zamanlarına göre gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4. SYBR Green ile qRT-PCR şartları

1. Döngü	2. Döngü 40 X			3. Döngü	4. Döngü	5. Döngü
94 °C	94 °C	60 °C	72 °C	94 °C	55 °C	4 °C
5 dak	30 sn	30 sn	30 sn	1 dk	1 dk	30 dk

Step One Plus System Software kullanılarak yapılmıştır. Analiz için Applied Biosytem programı kullanılmış ve sonuçlar AU (Arbity Units) olarak elde edilmiştir.

5.2.1.7 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Graphpad Prism 6.0 (Graphpad Yazılım, San Diego, Ca, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm veriler ortalama $\pm$ ortalama standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir. Biyokimyasal veri grupları varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey çoklu karşılaştırma testleri ile karşılaştırılmıştır. Yeni obje tanıma testi sonuçları Mann Whitney U nonparametrik test ile karşılaştırılmıştır. Tüm data için $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



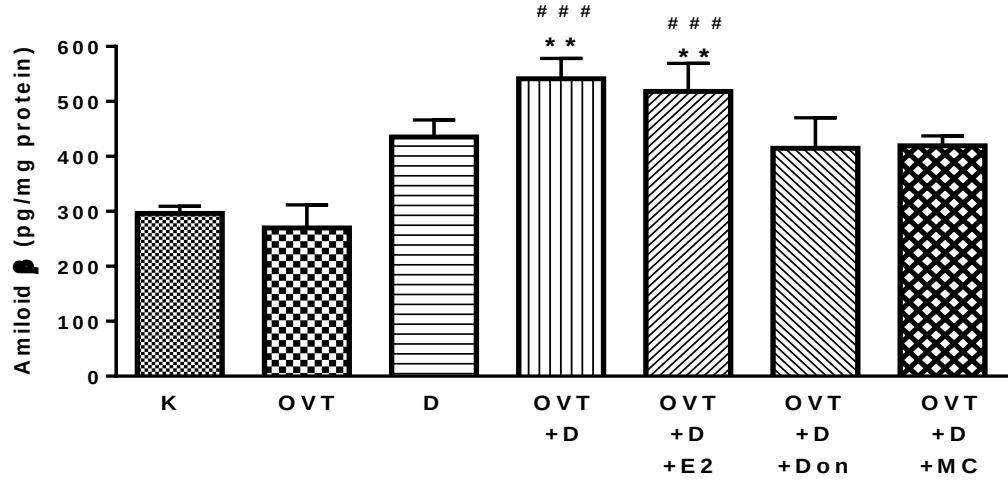
6. BULGULAR

6.1 Doku Amiloid β düzeyleri

Hipokampus dokusunda Amiloid β düzeylerine bakıldığında overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş grupta (OVT+D), kontrol grubuna ($p<0.01$) ve overektomi yapılmış gruba (OVT) göre artmış olduğu ($p<0.001$) görülmüştür.

Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış grupta ise (OVT+D+E2), Amiloid β düzeylerinin, kontrol grubuna ($p<0.01$) ve OVT ($p<0.001$) grubuna göre artış gösterdiği bulunmuştur (Şekil 10).





Şekil 10. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki Amiloid β düzeylerine etkisi. K: Kontrol. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. D: Diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D: Overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D+E2: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış hayvanlar. OVT+D+Don: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış hayvanlar. OVT+D+MC: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

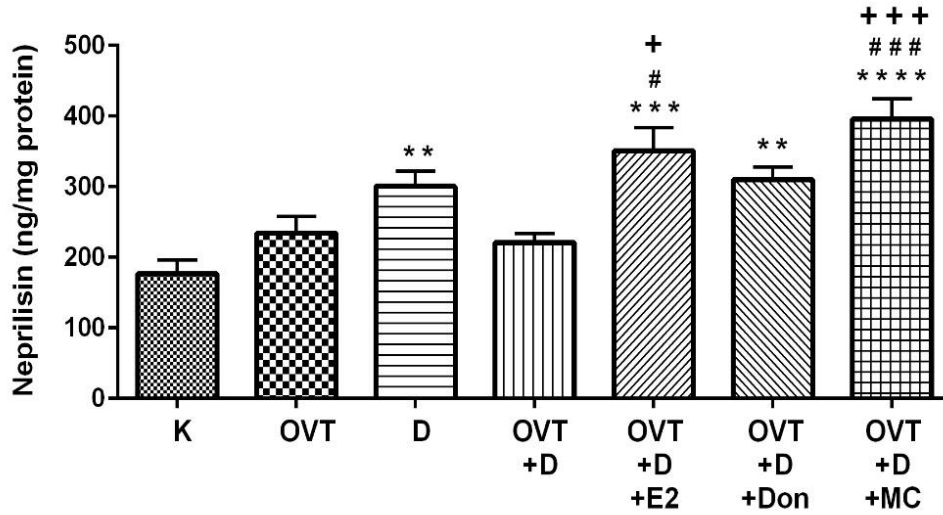
** $p < 0.01$, kontrol grubuna göre; ### $p < 0.001$ OVT grubuna göre karşılaştırmalar

	K	OVT	D	OVT +D	OVT +D +E2	OVT +D +Don	OVT +D +MC
Amiloid β	296,5 ±12,6	269,8 ±41,8	435,4 ±30,9	541,4 ±36,9	518,3 ±50,9	414,7 ±55,4	419 ±18,4

6.2 Doku neprilisin düzeyleri

Hipokampus dokusunda neprilisin düzeylerine bakıldığında, diyabet modeli oluşturulmuş grupta (D), kontrol grubuna göre ($p<0.01$) artış olduğu görülmüştür. Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış grupta (OVT+D+E2), kontrol grubuna göre ($p<0.001$), overektomi yapılmış (OVT) gruba göre ($p<0.05$) ile overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş (OVT+D) gruba göre ($p<0.05$) artış gözlenmiştir.

Overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış (OVT+D+MC) gruba bakıldığında, neprilisin düzeylerinde OVT+D grubuna göre ($p<0.001$), OVT grubuna göre ($p<0.001$) ve kontrol grubuna göre ($p<0.0001$) anlamlı derecede artış olduğu bulunmuştur (Şekil 11).



Şekil 11. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki neprilisin düzeylerine etkisi. K: Kontrol. OVT: Ovariectomi yapılmış hayvanlar. D: Diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D: Ovariectomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D+E2: Ovariectomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış hayvanlar. OVT+D+Don: Ovariectomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış hayvanlar. OVT+D+MC: Ovariectomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

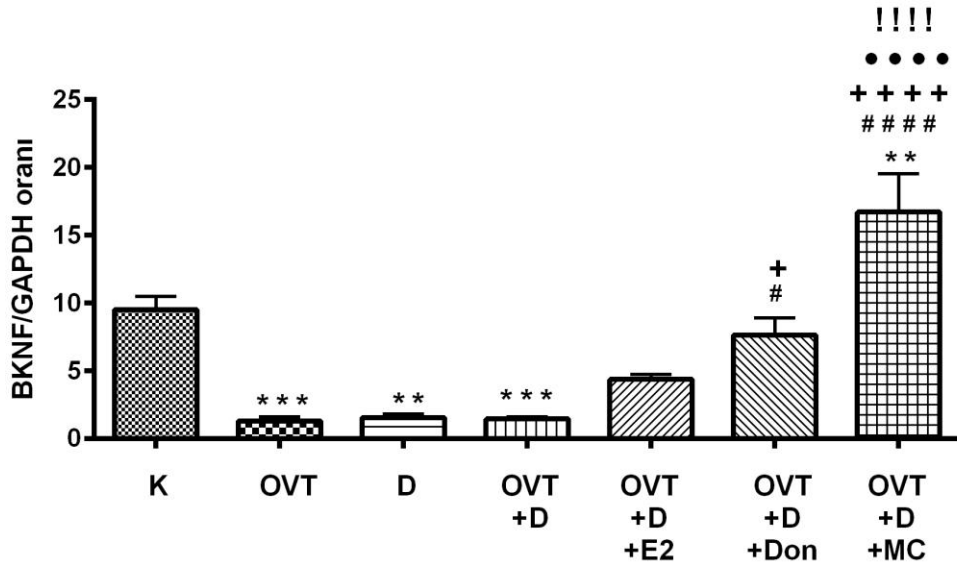
** p<0.01, *** p<0.001 **** p<0.0001 kontrol grubuna göre, # p<0.05, ### p<0.001 OVT grubuna göre, + p<0.05, +++ p<0.001 OVT+D grubuna göre karşılaştırmalar

	K	OVT	D	OVT +D	OVT +D +E2	OVT +D +Don	OVT +D +MC
Neprilisin	176,6 ±19,5	233,9 ±23,6	300,3 ±21,7	220,5 ±12,3	350,4 ±32,6	309,7 ±17,7	395,5 ±28,6

6.3 Doku BKNF gen ekspresyon düzeyleri

Hipokampus dokusunda beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF) düzeylerine bakıldığında, overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış (OVT+D+MC) grupta, overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş (OVT+D) gruba göre ($p<0.0001$), kontrol grubuna göre ($p<0.01$), overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış (OVT+D+DON) gruba göre ($p<0.0001$) ve overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış (OVT+D+E2) gruba göre ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği bulunmuştur.

Overektomi yapılmış (OVT) gruba ($p<0.001$), OVT+D grubuna ($p<0.001$) ve diyabet modeli oluşturulmuş (D) gruba ($p<0.01$) bakıldığında BKNF düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir (Şekil 12).



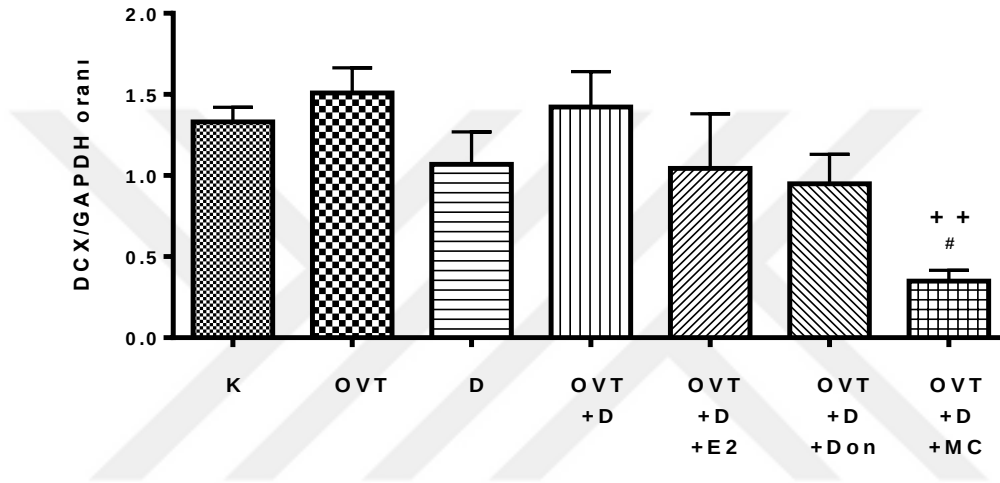
Şekil 12. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki BKNF düzeylerine etkisi. K: Kontrol. OVT: Ovariectomi yapılmış hayvanlar. D: Diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D: Ovariectomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D+E2: Ovariectomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış hayvanlar. OVT+D+Don: Ovariectomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış hayvanlar. OVT+D+MC: Ovariectomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

** p<0.01, *** p<0.001 kontrol grubuna göre, # p <0.05, ### p<0.0001 OVT grubuna göre, + p <0.05, +++ p<0.0001 OVT+D grubuna göre, p<0.0001 OVT+D+DON grubuna göre, !!!!! p<0.0001 OVT+D+E2 grubuna göre karşılaştırmalar

	K	OVT	D	OVT +D	OVT +D +E2	OVT +D +Don	OVT +D +MC
BKNF	9,52 ±0,99	1,32 ±0,28	1,57 ±0,28	1,46 ±0,16	4,39 ±0,38	7,67 ±1,23	16,73 ±2,83

6.4 Doku DCX gen ekspresyon düzeyleri

Hipokampus dokusunda DCX düzeylerine bakıldığında, overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış (OVT+D+MC) olan grupta, overektomi yapılmış (OVT) gruba göre ($p<0.05$) ile overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş (OVT+D) gruba göre ($p<0.01$) anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir (Şekil 13).



Şekil 13. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki DCX düzeylerine etkisi. K: Kontrol. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. D: Diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D: Overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D+E2: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış hayvanlar. OVT+D+Don: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış hayvanlar. OVT+D+MC: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

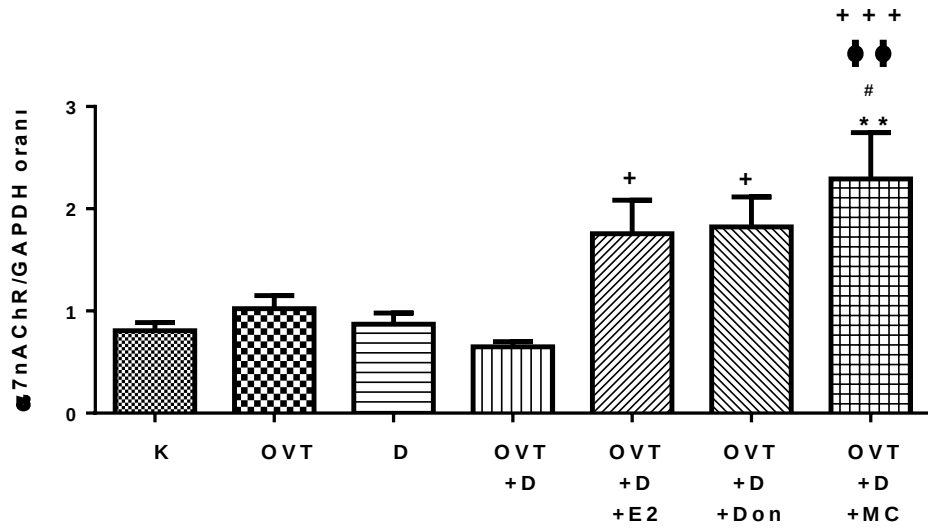
$p<0.05$, OVT grubuna göre, ++ $p<0.01$ OVT+D grubuna göre karşılaştırmalar

	K	OVT	D	OVT +D	OVT +D +E2	OVT +D +Don	OVT +D +MC
DCX	1,33 ±0,09	1,51 ±0,15	1,07 ±0,20	1,42 ±0,22	1,04 ±0,34	0,95 ±0,18	0,35 ±0,07

6.5 Doku nöronal nikotinik asetilkolin reseptörü ($\alpha 7$ alt ünitesi; $\alpha 7 - nAChR$) gen ekspresyon düzeyleri

Hipokampus dokusunda nöronal nikotinik asetilkolin reseptörlerinin $\alpha 7$ alt ünitesinin ($\alpha 7 - nAChR$) düzeylerine bakıldığında, overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış (OVT+D+MC) grupta, overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş (OVT+D) gruba göre ($p<0.001$), kontrol grubuna göre ($p<0.01$), diyabet modeli oluşturulmuş (D) gruba göre ($p<0.01$) ve overektomi yapılmış (OVT) gruba göre ($p<0.05$) göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur.

Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış (OVT+D+Don) grup ile, overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış (OVT+D+E2) gruba bakıldığında, OVT+D grubuna ($p<0.05$) göre anlamlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 14).



Şekil 14. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki $\alpha 7$ nAChR düzeylerine etkisi. K: Kontrol. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. D: Diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D: Overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D+E2: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış hayvanlar. OVT+D+Don: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış hayvanlar. OVT+D+MC: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

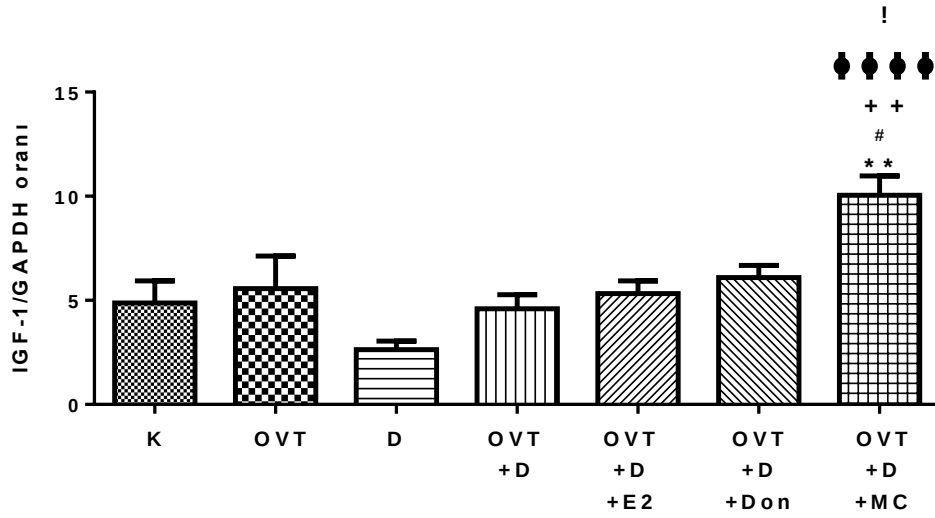
* * $p < 0.01$ kontrol grubuna göre, # $p < 0.05$ OVT grubuna göre, $\phi \phi$ $p < 0.01$ D grubuna göre, + $p < 0.05$, + + + $p < 0.001$ OVT+D grubuna göre karşılaştırmalar

	K	OVT	D	OVT +D	OVT +D +E2	OVT +D +Don	OVT +D +MC
$\alpha 7$ nAChR	0,81 ±0,08	1,02 ±0,13	0,87 ±0,11	0,65 ±0,05	1,76 ±0,33	1,82 ±0,29	2,29 ±0,45

6.6 Doku IGF-1 gen ekspresyon düzeyleri

Hipokampus dokusunda IGF-1 düzeylerine bakıldığında, overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış (OVT+D+MC) grupta, kontrol grubuna göre ($p<0.01$), overektomi yapılmış (OVT) gruba göre ($p<0.05$), overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş (OVT+D) gruba göre ($p<0.01$), diyabet modeli oluşturulmuş (D) gruba göre ($p<0.0001$) ve overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış (OVT+D+E2) gruba göre ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (Şekil 15).





Şekil 15. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki IGF-1 düzeylerine etkisi. K: Kontrol. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. D: Diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D: Overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D+E2: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış hayvanlar. OVT+D+Don: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış hayvanlar. OVT+D+MC: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

** p<0.01 kontrol grubuna göre, # p<0.05 OVT grubuna göre, + + p<0.01 OVT+D grubuna göre, ϕ ϕ ϕ ϕ p<0.0001 D grubuna göre, ! p<0.05 OVT+D+E2 grubuna göre karşılaştırmalar

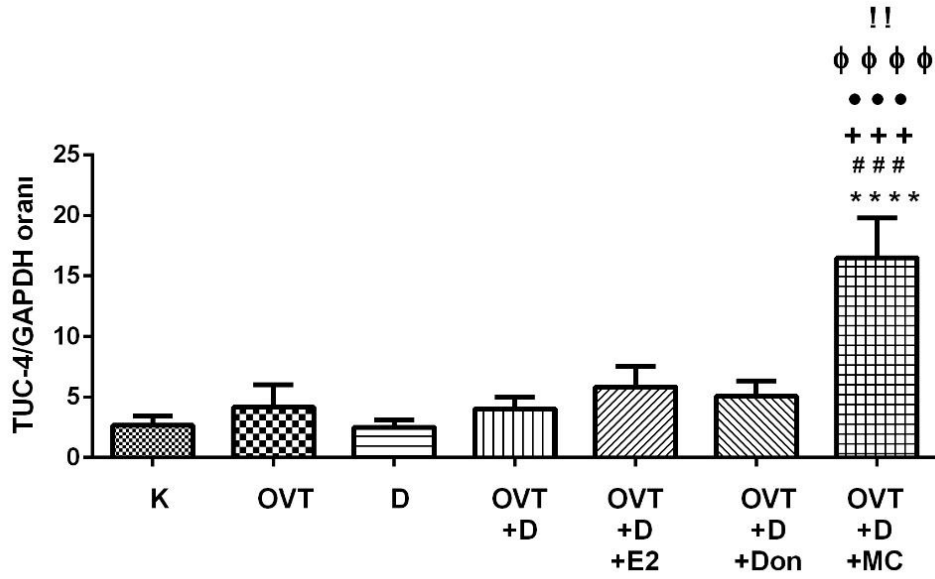
	K	OVT	D	OVT +D	OVT +D +E2	OVT +D +Don	OVT +D +MC
IGF-1	4,88 ±1,06	5,56 ±1,57	2,63 ±0,42	4,59 ±0,68	5,33 ±0,61	6,10 ±0,59	10,04 ±0,93

6.7 Doku PSA-NHAM gen ekspresyon düzeyleri

Hipokampus dokusunda PSA-NHAM düzeylerine bakıldığında, overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış (OVT+D+MC) grupta, kontrol grubuna göre ($p<0.01$), overektomi yapılmış (OVT) grubuna göre ($p<0.001$), overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş (OVT+D) gruba göre ($p<0.0001$), diyabet modeli oluşturulmuş (D) gruba göre ($p<0.0001$) ve overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış (OVT+D+E2) gruba göre ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış (OVT+D+Don) gruba bakıldığında, OVT grubuna göre ($p<0.01$), OVT+D grubuna göre ($p<0.05$) ve D grubuna göre ($p<0.001$) anlamlı bir artış bulunmuştur (Şekil 16).

6.8 Doku TUC-4 gen ekspresyon düzeyleri

Hipokampus dokusunda TUC-4 düzeylerine bakıldığında, Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış olan grupta (OVT+D+MC), kontrol grubuna göre ($p<0.0001$), overektomi yapılmış (OVT) gruba göre ($p<0.001$), diyabet modeli oluşturulmuş (D) gruba göre ($p<0.0001$), overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş (OVT+D) gruba göre ($p<0.001$), overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış (OVT+D+E2) gruba göre ($p<0.01$) ve overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış (OVT+D+DON) gruba göre ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana geldiği görülmüştür (Şekil 17).



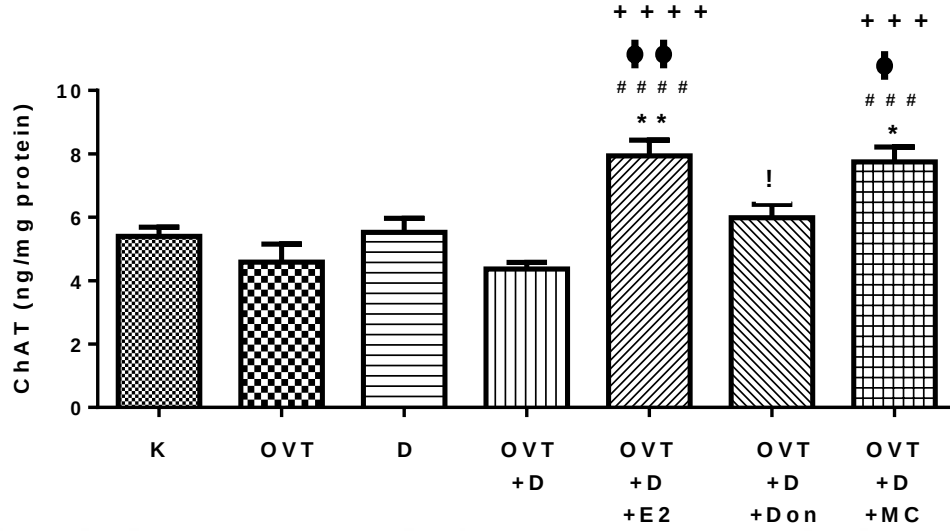
Şekil 17. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki TUC-4 düzeylerine etkisi. K: Kontrol. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. D: Diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D: Overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D+E2: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış hayvanlar. OVT+D+Don: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış hayvanlar. OVT+D+MC: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

**** p<0.0001 kontrol grubuna göre, ### p<0.001 OVT grubuna göre, φ φ φ φ p<0.0001 D grubuna göre, +++ p<0.001 OVT+D grubuna göre, !! p<0.01 OVT+D+E2 grubuna göre, ••• p<0.001 OVT+D+DON grubuna göre karşılaştırmalar

	K	OVT	D	OVT +D	OVT +D +E2	OVT +D +Don	OVT +D +MC
TUC-4	2,65 ±0,76	4,14 ±1,89	2,49 ±0,61	4,03 ±0,92	5,84 ±1,70	5,06 ±1,26	16,51 ±3,28

6.9 Doku kolin asetil transferaz (ChAT) düzeyleri

Hipokampus dokusunda kolin asetil transferaz (ChAT) düzeylerinin, overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östradiol uygulanmış grupta (OVT+D+E2), kontrol grubuna göre ($p<0.01$), overektomi yapılmış (OVT) gruba göre ($p<0.0001$), diyabet modeli oluşturulmuş (D) gruba göre ($p<0.01$) ile overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş (OVT+D) gruba göre ($p<0.0001$) anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur. Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış (OVT+D+MC) gruba bakıldığında ChAT düzeylerinin kontrol grubuna göre ($p<0.01$), OVT grubuna göre ($p<0.001$), D grubuna göre ($p<0.05$) ve OVT+D grubuna göre ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış (OVT+D+Don) grupta ise OVT+D+E2 grubuna göre ($p<0.05$) anlamlı derecede bir azalma olduğu bulunmuştur (Şekil 18).



Şekil 18. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki TUC-4 düzeylerine etkisi. K: Kontrol. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. D: Diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D: Overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D+E2: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış hayvanlar. OVT+D+Don: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış hayvanlar. OVT+D+MC: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ kontrol grubuna göre, ### $p < 0.001$, #### $p < 0.0001$ OVT grubuna göre, ϕ $p < 0.05$, $\phi\phi$ $p < 0.01$ D grubuna göre, +++ $p < 0.001$, ++++ $p < 0.0001$ OVT+D grubuna göre, ! $p < 0.05$ OVT+D+E2 grubuna göre karşılaştırmalar

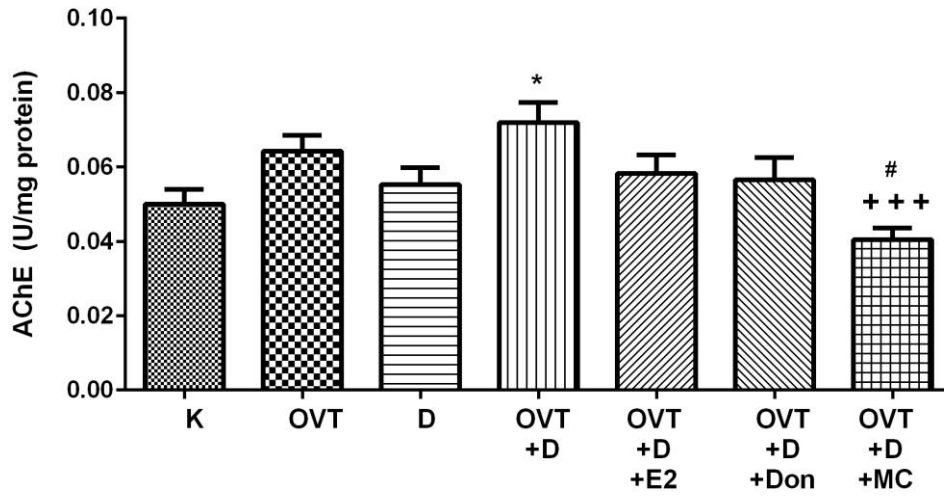
	K	OVT	D	OVT +D	OVT +D +E2	OVT +D +Don	OVT +D +MC
ChAT	5,40 ±0,29	4,59 ±0,57	5,53 ±0,45	4,37 ±0,21	7,94 ±0,49	5,99 ±0,42	7,75 ±0,47

6.10 Doku Asetilkolinesteraz (AChE) düzeyleri

Hipokampus dokusunda asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesinin overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş (OVT+D) grupta, kontrol grubuna göre artmış olduğu ($p<0.05$) bulunmuştur.

Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış (OVT+D+MC) grubuna bakıldığında ise AChE aktivitesinin, OVT+D grubuna göre ($p<0.001$) ve overektomi yapılmış (OVT) gruba göre ($p<0.05$) azalmış olduğu bulunmuştur (Şekil 19).





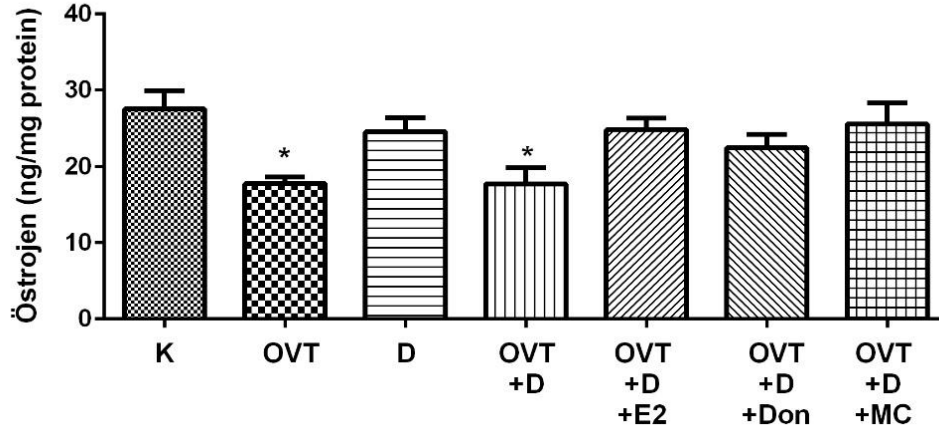
Şekil 19. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki AChE düzeylerine etkisi. K: Kontrol. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. D: Diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D: Overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D+E2: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış hayvanlar. OVT+D+Don: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış hayvanlar. OVT+D+MC: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

* $p < 0.05$ kontrol grubuna göre, # $p < 0.05$ OVT grubuna göre, + + + $p < 0.001$ OVT+D grubuna göre karşılaştırmalar

	K	OVT	D	OVT +D	OVT +D +E2	OVT +D +Don	OVT +D +MC
AChE	0,050 ±0,004	0,064 ±0,004	0,055 ±0,005	0,072 ±0,005	0,058 ±0,005	0,057 ±0,006	0,040 ±0,003

6.11 Serum östrojen düzeyleri

Serum östrojen düzeylerine bakıldığında overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş (OVT+D) grupta ve overektomi yapılmış (OVT) grupta, kontrol grubuna göre ($p<0.05$) anlamlı derecede azalma olduğu bulunmuştur (Şekil 20).



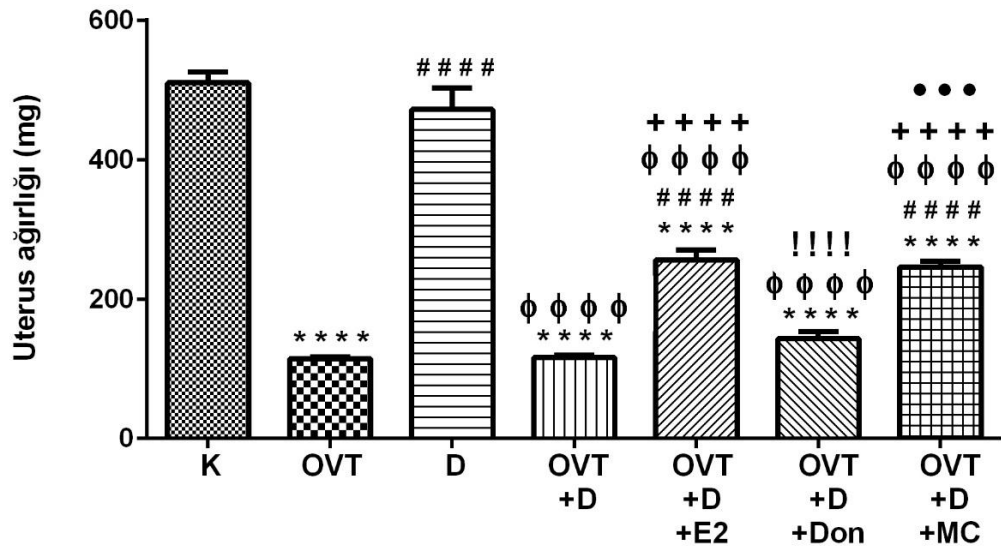
Şekil 20. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların serum östrojen düzeylerine etkisi. K: Kontrol. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. D: Diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D: Overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D+E2: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış hayvanlar. OVT+D+Don: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış hayvanlar. OVT+D+MC: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

* $p<0.05$ kontrol grubuna göre karşılaştırmalar

	K	OVT	D	OVT +D	OVT +D +E2	OVT +D +Don	OVT +D +MC
Östrojen	27,50 ±2,44	17,73 ±0,88	24,53 ±1,84	17,71 ±2,10	24,82 ±1,52	22,45 ±1,74	25,57 ±2,70

6.12 Uterus Ağırlıkları

Sıçanların uterus ağırlıklarına bakıldığında, overektomi uygulanan grupta (OVT), overektomi uygulanan ve diyabet modeli oluşturulan grupta (OVT+D), overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış grupta (OVT+D+E2), overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış grupta (OVT+D+Don) ve overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *communis*'in metanol ekstresi uygulanan grupta (OVT+D+MC), kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur ($p<0.0001$). Diyabet modeli oluşturulan grupta (D), OVT+D+E2 grubunda ve OVT+D+MC grubunda, OVT grubuna göre anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir ($p<0.0001$). OVT+D+E2 grubunda ve OVT+D+MC grubunda, OVT+D grubuna göre anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur ($p<0.0001$). OVT+D+MC grubunda OVT+D+Don grubuna göre anlamlı bir artış olduğu ($p<0.001$) bulunmuştur (Şekil 21).



Şekil 21. *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi, östrojen ve donepezil uygulamasının sıçanların uterus ağırlıkları üzerine etkisi. K: Kontrol. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. D: Diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D: Overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT+D+E2: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış hayvanlar. OVT+D+Don: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış hayvanlar. OVT+D+MC: Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

**** p<0.0001 kontrol grubuna göre, #### p<0.0001 OVT grubuna göre, φφφφ p<0.0001 D grubuna göre, +++++ p<0.0001 OVT+D grubuna göre, !!!! p<0.0001 OVT+D+E2 grubuna göre, ••• p<0.001 OVT+D+DON grubuna göre karşılaştırmalar

	K	OVT	D	OVT +D	OVT +D +E2	OVT +D +Don	OVT +D +MC
Beden Ağırlığı (BA; g)	240,38 ±15,04	237± 11,45	241,5± 28,70	208,5± 20,78	223,63± 29,42	258,4± 17,40	253,4± 36,92
Uterus Ağırlığı (UA; mg)	510± 44,08	114,38 ± 7,07	500,00 ±44,27	116,13± 10,15	256,25± 41,04	143,6± 21,23	246± 25,03
UA/BA (mg/g)	2,12± 0,14	0,48± 0,02	2,08± 0,14	0,56± 0,05	1,17± 0,28	0,55± 0,05	0,99± 0,18

6.13 Kan glikoz düzeyleri

Kan glikoz düzeylerine bakıldığında, diyabet oluşturulan grupta (D), kontrol grubuna göre ($p<0.0001$) ve overektomi yapılmış (OVT) gruba göre ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana geldiği görülmektedir. Overektomi uygulanan ve diyabet modeli oluşturulan grupta (OVT+D), kontrol grubuna göre ($p<0.0001$) ve OVT grubuna göre ($p<0.0001$) kan glikoz düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur. Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve östrojen uygulanmış grupta (OVT+D+E2), kontrol grubuna göre ($p<0.05$), OVT grubuna göre ($p<0.05$), D grubuna göre ($p<0.05$) ve OVT+D grubuna göre ($p<0.01$) kan glikoz düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu gözlenmiştir. Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış grupta (OVT+D+Don), kontrol grubuna göre ($p<0.0001$), OVT+D grubuna göre ($p<0.0001$) ve OVT+D+E2 grubuna göre ($p<0.01$) anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *communis*'in metanol ekstresi uygulanan grupta (OVT+D+MC) ise, D grubuna göre ($p<0.0001$), OVT+D grubuna göre ($p<0.0001$), OVT+D+E2 grubuna göre ($p<0.05$) ve OVT+D+DON grubuna göre ($p<0.0001$) kan glikoz düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu bulunmuştur (Şekil 22).

6.14 Yeni Obje Tanıma Testi sonuçları

Davranış deneylerinin sonuçları incelendiğinde, overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış hayvanların (OVT+D+MC) obje tanıma testindeki performanslarında, overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş (OVT+D) gruptaki hayvanlara göre ($p<0.001$), diyabet modeli oluşturulmuş (D) gruptaki hayvanlara göre ($p<0.0001$) ve overektomi yapılmış (OVT) gruptaki hayvanlara göre ($p<0.05$) önemli ölçüde artış olduğu gözlenmiştir. Overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve donepezil uygulanmış hayvanların (OVT+D+Don) performanslarında ise OVT grubuna göre ($p<0.01$), D grubuna göre ($p<0.0001$), OVT+D grubuna göre ($p<0.0001$) ve OVT+D+E2 grubuna göre ($p<0.05$) anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (Şekil 23).

7. TARTIŞMA

Diyabet, postmenopozal kadınlarda en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Kadın reproduktif steroidlerinin kaybı, diyabetin nörolojik komplikasyonlarını potansiyelize etmektedir. Nitekim postmenopozal diyabetli kadınların, diyabetli olmayanlara göre nöronal hasara uğrama sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (Bansal ve ark., 2015). Östrojen eksikliği ve diyabetin, hipokampal nöroplastisiteyi olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (Bansal ve ark., 2015). Deneysel olarak oluşturulan postmenopozal diyabet modelinde kognitif fonksiyonlarda Alzheimer hastalığına benzer bozukluklar meydana gelmektedir.

Alzheimer hastalığının çeşitli patogenetik faktörleri göz önüne alındığında, güncel tedavi stratejilerinin çoğunlukla tek hedefe yönelik ilaçlar olduğunu görmekteyiz. Bu ilaçlar, asetilkolinesteraz inhibitörlerinden; rivastigmin, galantamin ve donezepil olarak karşımıza çıkmaktadır (Kitiyanant ve ark., 2012). Bu ilaçların etkileri kısıtlı olduğundan, Alzheimer hastalığında kullanılmak üzere çoklu hedeflere yönelik ilaç geliştirilmesi için araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis subsp. Communis* ekstresi uygulanmış sıçanlar, overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş sıçanlara göre, hem yeni obje tanıma testindeki performanslarına, hem de hipokampus dokusunda çalışılan ve Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilen parametrelere bakıldığında önemli değişikliklerin meydana geldiği görülmüştür.

Alzheimer hastalığındaki kognitif bozuklukların, A β ile yakından ilişkili olan kolinerjik nöron dejenerasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Kitiyanant ve ark., 2012). Merkezi kolinerjik yollarda ana nörotransmitter olarak karşımıza çıkan ACh, öğrenme ve bellek için ana yolak olarak gösterilmiştir. Asetilkolin, spontan hareketler ve keşfetme davranışı gibi bilişsel etkinliklerde ve öğrenmede çok önemli bir rol oynamaktadır. Alzheimer hastalarının beyin kolinerjik sisteminde ciddi bir dejeneratif değişiklik meydana geldiğinden, ACh düzeylerinde % 70-80'e kadar düşüş gözlemlenmektedir. Araştırmalar, günümüzde kadar uygulanmış olan en etkili tedavilerden birinin, kolinerjik fonksiyonu arttırarak hastanın bilişsel ve bellek

bozukluklarını iyileştirmek olduğunu doğrulamıştır. ACh stabil olmayan ve hidrolizasyon eğilimi gösteren bir moleküldür. Kolinerjik sistemde ACh sentezinde dengesizlik ve AChE gibi hidrolitik enzimler, AH'nin nöroinflamatuvar yanıtlarına neden olabilir. Birçok çalışma, AH'deki merkezi sinir sistemi lezyonlarının kolinerjik sinir sisteminin dejenerasyonundan kaynaklandığını göstermiştir (Shenghui Chu, 2014).

Zhang ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre, OVT yapılan hayvanların hipokampus dokusundaki AChE'nin aktivitesinin ve ekspresyonunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda hipokampus dokusunda yapılan incelemelerde asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesinin overektomi yapılmış ve diyabet modeli oluşturulmuş (OVT+D) grupta, kontrol grubuna göre artmış olduğu bulunmuştur.

Bazı çalışmalar, kadınlarda gonadal fonksiyon kaybının kolinerjik ve serotonerjik fonksiyonlarda azalmaya katkıda bulunduğunu ve bu etkinin uygun HRT ile geri döndürülebileceğini ileri sürmüştür (Gibbs, 2000). Gerek deneysel ovarektomi modellerinde ve gerekse menopozal dönemdeki kadınlarda gözlenen davranışsal, nörokimyasal ve moleküler bozukluklar östrojen tedavisi ile kısmen düzelebilmektedir. Buna ek olarak, menopoza giren kadınlar kaygı, depresyon ve kognitif fonksiyonlarda zayıflama gibi belirtiler göstermişlerdir ve bu kadınlarda östrojen replasman tedavisi ile iyileşme görülmüştür (Sherwin, 2003).

Çalışmamızda overektomi yapılmış, diyabet modeli oluşturulmuş ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış (OVT+D+MC) grupta AChE aktivitesinin, OVT+D grubuna göre ve overektomi yapılmış (OVT) gruba göre azalmış olduğu bulunmuştur (Şekil 19). Bu bulgumuz MC tedavisinin AChE'ı baskıladığını ve böylece antikolinesteraz etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, östrojenin memeli beyin fonksiyon ve gelişimi için önemli olduğunu bulunmuştur. Yetişkin beyninde, östrojen, hipotalamik ve hipofiz seviyelerinde yalnızca nöroendokrin geri bildirim düzenlemesine dahil olmakla kalmaz, aynı zamanda motor ve bilişsel işlevlerin kontrolünde de yer alır. Yakın zamandaki araştırmalar, östrojenin AH gibi nörodejeneratif bozukluklarda

koruyucu bir faktör olarak görüldüğünü göstermiştir (Yue ve ark., 2005). Postmenopozal kadınlarda AH gelişme riski erkeklerden daha fazladır ve bu yüksek riskin menopoz sonrası endojen östrojen düzeyi düşüklüğüne bağlı olabileceği düşünülmüştür. Östrojenler, antioksidan etkileri, amiloid prekürsör proteininin yıkımının düzenlenmesi (Li ve ark., 2013), kolin asetiltransferaz (ChAT) (Yamamoto, 2007) aktivitesinin artırılması ve nöroinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunun azaltılması dahil olmak üzere birçok olası yol ile AH'nin patogeneğinde etkili olabilir. Bununla birlikte, östrojen replasman tedavisi, özellikle uzun süreli kullanım sonrasında uterus ve meme kanseri insidansındaki artış ile ilişkilendirilmektedir (Dalmau, 2014). Seçici östrojen reseptör modülatörleri, östrojen replasman tedavisinin neden olduğu riskleri azaltmak konusunda dikkat çekmektedir. Alzheimer hastalarında, asetilkolin ve ChAT konsantrasyonları serebral neokorteks ve hipokampusta belirgin şekilde düşüş gözlenmiştir. Dahası, nucleus bazalisdeki kolinerjik nöronların sayısının azaldığı ve geri kalan kolinerjik nöronlarda ChAT mRNA'sının transkripsiyonunun azaldığı bulunmuştur (Strada ve ark., 1992). Buna ek olarak, Alzheimer hastalarında demans şiddeti ile ChAT aktivitesinde azalma arasında anlamlı bir korelasyon vardır. Zhang ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada, Puerarin'in (Pueraria lobata'dan izole edilen, serebrovasküler hastalıklara karşı etkili olduğu düşünülen bir fitoöstrojen) ovariectomi yapılmış kobayların beyindeki kolinerjik sistem üzerine etkileri araştırılmıştır. Söz konusu çalışmada ovariectomi sonucunda östrojen yetersizliğinin ChAT aktivitesinde ve ChAT protein ekspresyonunda azalmaya neden olduğu görülürken, puerarin tedavisinin ChAT ekspresyonunu ve aktivitesini artırdığı görülmüştür.

Östrojen ve fitoöstrojenin ChAT ekspresyonunu düzenleyen mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Östrojenlerin, asetilkolin sentezleyen enzim olan ChAT'in aktivitesini artırarak nöronal kolinerjik sistemin fonksiyonel durumunu geliştirebileceği bildirilmiştir (Rodgers ve ark., 2010). Bazı çalışmalar, ER α 'nın östrojen yanıtına aracılık edebileceğini ve ChAT ifadesini düzenleyebileceğini göstermektedir. ER α 'nın sıçan bazal önbeyininde kolinerjik nöronlarda baskın östrojen reseptörü olduğu gösterilmiştir (Shughrue ve ark., 2000). Östrojen reseptörüne ek olarak, AH için patojenik bir peptid olan A β 'nin ChAT

ekspresyonunun düzenlenmesi mekanizmasına dahil olabileceği düşünülmektedir. Amiloid β , ChAT ekspresyonunu baskılayabilmekte ve nöronal dejenerasyona neden olmaktadır (Tran ve ark., 2002). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da (2013), ovariectomiden sonra hipokampusta A β üretiminin arttığını gösterilmiştir.

Klinik ve deneysel kanıtlar, östrojenin hipokampus, korteks ve striatum gibi beyin bölgelerinde nörotrofik ve nöroprotektif etkileri olduğunu göstermektedir (Bansal ve ark., 2015). Bansal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2015) östrojen, hipokampus ve serebral kortekste, asetilkolin sentezinden sorumlu kolin asetil transferaz aktivitesini artırmaktadır. Bu bulgulara uygun bir şekilde bizim çalışmamızda da diyabetik overektomili grupta östradiol uygulaması ile (OVT+D+E2), hipokampus dokusunda kolin asetil transferaz (ChAT) düzeylerinde artış meydana geldiği görüldü. Kolinasetil transferaz aktivitesindeki bu artışın, tüm diğer gruplara göre anlamlı bir artış olduğu bulundu. Benzer şekilde overektomili diyabetik hayvanlara *Myrtus communis subsp. communis* ekstresi uygulaması da ChAT düzeylerini anlamlı olarak arttırdı. Buna karşılık overektomili diyabetik hayvanlarda donezepil uygulaması ise bu iki modeli taşıyan ve E2 tedavisi alan gruba göre ChAT aktivitesi azalma gösterdi.

Zhang ve arkadaşları (2017) yaptıkları çalışmada, APP / PS1-ob / ob farelerinde (DM ve AH arasındaki ilişkiyi araştırmak için kullanılan bir hayvan modeli) diyabetin, kognitif fonksiyonları bozduğuna, A β ve hiperfosforile tau proteini birikimi gibi nöropatolojik değişikliklere neden olduğunu ortaya koymuşlardır.

Yan ve arkadaşları önceki çalışmalarında, Alzheimer hastalığının hayvan modelinde Ginsenoside Rd (GS-Rd)'nin, bilişsel ve bellek işlevini artırabileceğini ortaya koymuşlardır. Bilindiği üzere APP'den, α -sekretaz aracılı non-amiloidojenik yolla sAPP α üretilirken, β -sekretaz ve γ -sekretaz aracılı amiloidojenik yol ile A β üretir. Yan ve arkadaşları (2017) çalışmalarında, GS-Rd'nin östrojen reseptörünü (ER) aktive ederek non-amiloidojenik yolak aktivitesini artırıp artırmadığını araştırmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, overektomi uygulanan grupta A β düzeylerinin artmış olduğu, sAPP α düzeylerinin ise etkilenmediği bulunmuştur. OVT + GS-Rd grubunda ise, GS-Rd, overektomi ile artmış olan A β oluşum seviyesinde belirgin bir düşüşe neden olmuş ve aynı zamanda sAPP α düzeyinde bir

artışa neden olmuştur ($P<0.05$). Bizim çalışmamızda hipokampus dokusunda Amiloid β düzeylerine bakıldığında overektomili diyabetik grupta, kontrol grubuna ve overektomi yapılmış gruba göre anlamlı bir artış meydana geldiği görülmektedir.

Overektomili diyabetik sıçanlara östrojen uygulamasının ise, Amiloid β düzeylerinin, kontrol grubuna ve overektomili gruba göre artış gösterdiği bulunmuştur (Şekil 10).

Östrojenin, aşırı A β ekspresyonu gösteren overektomi yapılmış transgenik farelerde, beyin A β düzeylerini düşürmede etkili olduğu bildirilmektedir (Carroll ve ark., 2007). Östrojenin, nöronları A β tarafından indüklenen toksik etkilerden koruyabildiği ve amiloid prekürsör proteinin yıkımını düzenleyerek A β üretimini azaltabileceği bilinmektedir. Östrojen, A β birikimine katkıda bulunan patolojik süreçleri bozmaktadır. Bunu direkt olarak A β 'yı azaltarak (örn., Neprilisin ekspresyonunu arttırarak) ya da dolaylı olarak infalamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak (ör., Süperoksit dismutaz ekspresyonunu arttırarak) yaptığı düşünülmektedir (Zhang ve ark., 2013)

Kolin asetil transferaz, çoğunlukla kolinerjik nöronlarda eksprese edilir ve embriyonik septal nöronlarda BKNF ile aktive olduğu bilinmektedir. IGF-1, kolinerjik nöronların hayatta kalmasını destekler ve aynı zamanda AH'de etkilenen hipokampal ve kortikal nöronlarda ChAT seviyesini arttırır ve asetilkolin salımını modüle eder (Kitiyanant ve ark., 2012).

Çalışmalar, bozulmuş hafıza fonksiyonunun kolinerjik sistemde asetilkolin sentezinde rolü olan, kolin ChAT ve hidrolitik enzim olan AChE ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Dahası, IGF-1 ve / veya BKNF dengesizliği, bilişsel işlev bozukluğunun başlangıcına ve gelişimine katkıda bulunmaktadır (Chu ve ark., 2014).

Chu ve arkadaşlarının (2014) yaptığı deneysel çalışmalar, artmış hipokampal ACh içeriği ve ChAT aktivitesinin, AH sıçanlarda öğrenme ve bellek bozukluğunu hafifletebileceğini göstermiştir. Amiloid β birikimi, BKNF ve IGF-1 gibi nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu inhibe edebilmektedir. BKNF'nin, bellek ve kognitif fonksiyonun gelişmesine katkıda bulunan sinaptik plastisitede önemli rol oynayan bir düzenleyici olduğu bulunmuştur. Beyinde nöroprotektif faktör IGF-1 seviyesinin

azaltılması, bilişsel bozukluk gelişiminde ve A β birikiminde önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Chu ve ark., 2014).

Çalışmamızda gerek overektomi, gerek diyabet ve gerekse her iki modelin oluşturulduğu grupta hipokampus dokusunda BKNF düzeylerinde azalma gözlenirken overektomili diyabetik sıçanlarda *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulamasının, BKNF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu görülmüştür. (Şekil 12).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, metabolik, nörotrofik, nöromodülatör ve nöroendokrin eylemler gibi beyinde önemli fonksiyonlara sahiptir. IGF-1 ve reseptörü, AH'de ciddi derecede etkilenen bir bölge olan hipokampusta yoğunlaşmıştır. Alzheimer hastaları, hipokampal nöronları A β 'nın toksisitesine karşı koruyabilen insülin ve IGF-1 düzeyleri açısından farklılık gösterirler. IGF-1, Alzheimer hastalarında daha düşük miktarlarda bulunur ve NFY'lerin önemli bir bileşenini oluşturan fosforile tau düzeylerini düzenler. Güçlü bir nöroprotektif faktör olan IGF-1 A β 'nın indüklediği hücre ölümünü önleyebilmektedir. (Xing ve ark., 2005).

Alzheimer hastalarında kontrollere kıyasla IGF-1 seviyelerinin daha düşük bulunduğu gösterilmiş ve yaşlı erişkinlerde IGF-1 seviyelerindeki düşüklük, kötü kognitif performans ve AH gelişim riski ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda hipokampus dokusunda IGF-1 düzeylerine bakıldığında, overektomili diyabetik sıçanlarda *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmasının, kontrol grubuna, overektomili (OVT) gruba, diyabetik (D) gruba, overektomili ve diyabetik (OVT+D) gruba, ve overektomili diyabetik ve östrojen uygulanmış (OVT+D+E2) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (Şekil 15).

Neprilisin, A β 'yı degrade edici bir enzimdir ve NEP ekspresyonunda veya aktivitesinde bir düşüş söz konusu olduğunda, A β üretimi ve bozunması arasındaki dengeyi değiştirecektir (Asai ve ark., 2016). Iwata ve arkadaşlarının (2001) yaptığı çalışmada NEP enzimi olmayan farelerin beyinlerinde A β 'nın artmış olduğu gösterilmiştir. Amiloid β , AH patogenezinde kritik bir rol oynadığından, NEP ve AH

patolojisi arasındaki bağlantıları araştırmak üzere bir çok in vivo ve in vitro çalışma yapılmıştır (Iwata ve ark., 2001, Findeis, 2007, Iwata ve ark., 2013).

Neprilisin mRNA, protein ve aktivite seviyeleri incelendiğinde, sıçanlarda ve insanlarda hipokampus dokularında yaşla birlikte azalma meydana geldiği görülmüş ve Alzheimer hastalarının beyinlerinde de azalmakta olduğu gösterilmiştir (Nalivara ve ark., 2012)

Çalışmamızda hipokampus dokusunda neprilisin düzeylerine bakıldığında, overektomili diyabetik sıçanlarda östrojen uygulanması (OVT+D+E2), kontrol grubuna, overektomili (OVT) gruba ve overektomili diyabetik (OVT+D) gruba göre artış göstermiştir.

Overektomili diyabetik sıçanlarda *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulamasının, neprilisin düzeylerinde kontrol grubuna, overektomili diyabetik gruba ve overektomili gruba göre anlamlı derecede artışa neden olduğu bulunmuştur (Şekil 12).

Overektomili diyabetik sıçanlarda *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulamasının, A β düzeylerini overektomili diyabetik sıçanlara göre azaltmış olduğu görülmektedir. Ancak *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanan overektomili diyabetik sıçanlarda, NEP düzeylerindeki artışa rağmen A β düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterilememiştir. Bu durumun overektomili diyabetik sıçanlarda, *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi ile tedavi süresinin A β düzeylerini azaltmakta yeterli olmadığı görüşü ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Kim ve arkadaşları (2013), sıçanlarda lipopolisakkarit (Gram-negatif bakterilerden türeyen bir endotoksin, LPS) ile indüklenen beyin inflamasyonunda, zorunlu koşu bandı egzersizi ve isteğe bağlı tekerlek egzersizinin nöronal maturasyon ve kısa süreli bellek ilişkisi üzerine etkilerini araştırmışlardır. LPS enjekte edilen gruptaki DCX proteini seviyesi kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde artış göstermiştir (P <0.05). Bununla birlikte, koşu bandı ve tekerlek egzersizleri, LPS enjekte edilen sıçanlarda DCX proteininin ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır (P <0.05). Bu sonuçlar, LPS'nin neden olduğu beyin

inflamasyonunun, yetişkin nörogenezinin ilk adımı olan hücre proliferasyonunu önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir. Beyin inflamasyonunun hipokampal dentat girusundaki hücre proliferasyonunu arttırmasına rağmen, kısa süreli hafızaya zarar verdiği bulunmuştur. Liu ve arkadaşları (1998), iskeminin nörojenez üzerine etkilerini belirlemek için yetişkin gerbillerde iskemi sonrasında dentat girusundaki hücreleri incelemişler ve artmış nörogenezin, iskemi ile ilişkili hasara karşı kompanse edici ve adaptif bir yanıt olabileceği ve iskemik hipokampal hasardan sonra fonksiyonel düzelmeyi sağlayabileceği sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda hipokampus dokusunda DCX düzeylerine bakıldığında, overektomili, diyabetik ve *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmış olan grupta, overektomili grup ile overektomili diyabetik gruba göre anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir (Şekil 13).

Gelişmekte olan merkezi sinir sisteminde, immünoglobulin süper ailesinin hücre adezyon molekülleri (IgHAM'ler), aksonal büyüme konilerini kendi hücresel hedeflerine yönlendirmek için ve yüksek zamansal ve mekansal hassaslığa sahip yeni sinapsların oluşması için gereklidir. Nöral hücre adezyon molekülü (NHAM) 40 yıldan fazla bir süre önce IgHAM süper ailesinin ilk üyesi olarak keşfedilen transmembran bir glikoproteindir (Jorgensen ve Bock, 1974). Santral sinir sisteminde, hem nöronların hem de glialın hücre yüzeyinde bulunur.

Beyin gelişimi sırasında, NHAM, nöron büyümesi, hücre göçü, proliferasyon ve sinaptogenez gibi temel olaylarda rol oynamaktadır (Dityatev ve ark., 2000; Maness and Schachner, 2007). Yetişkin kemirgen beynindeki NHAM, sinaptik plastisite, öğrenme ve bellekte önemli bir rol oynamaktadır (Senkov ve ark., 2012). İnsanlarda, PSA-NHAM ekspresyonundaki anormalliklerin, şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon ve Alzheimer hastalığı gibi major psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Brenneman ve Maness, 2010; Hildebrandt ve Dityatev, 2015).

Birçok fonksiyonel çalışmada, nöronal hücre adezyon molekülünün (NHAM) polisialillenmiş formunun, hipokampusta aktiviteyle indüklenen sinaptik plastisitede yer aldığı gösterilmiştir. Polisial'in, endosialidaz N tarafından akut olarak degrade

edilmesi, Morris su labirenti testinde (Becker ve ark., 1996; Venero ve ark., 2006) mekansal öğrenmeyi engellediği gösterilmiştir.

Nöral kök hücreler (NKH), sürekli proliferasyon ve çoklu farklılaşma potansiyeline sahip olmaları ile karakterizedir. NKH'ler yetişkin fare striatumunda Reynolds ve Weiss tarafından 1992'de keşfedildiğinden beri bu konu ile ilgili yoğun çalışmalar yapılmış ve nöroenezin erişkin SSS'de meydana gelebileceğini gösterilmiştir. Kalıcı nöroenez, erişkin beyinde ağırlıklı olarak dentat girus (DG), subventriküler bölge (SVZ) ve subgranüler bölgede (SGZ) oluşmaktadır (Gage, 2000).

NKH'lerin ve nöronal progenitor hücrelerin (NPH)'lerin çoğalmasını, NPH'lerin farklılaşmasını ve nöroblastların migrasyonunu içeren nöroenez; egzersiz, zenginleştirilmiş yaşam koşulları, ve yaşlanma da dahil olmak üzere çok yönlü fizyolojik koşullardan ve inme, psikososyal stres, nöbet, ve nörodejenerasyon gibi çeşitli patolojik koşullardan etkilenmektedir (Bingham ve ark., 2005, Ogita ve ark., 2005).

İntrinsik NKH'lerin sağkalım ve proliferasyonu, hasarlı dokuların onarılmasına yardımcı olabilir, ancak bu takviyenin etkinliğinin kısıtlı olduğu gösterilmiştir (Paretn ve ark., 2002, Abe ve ark., 2002). Dolayısıyla, endojen nöroenezin artırılması, SSS bozuklukları için terapötik bir strateji olarak büyük bir potansiyel sağlayacaktır.

Çalışmamızda hipokampus dokusunda PSA-NHAM düzeylerine bakıldığında, overektomili diyabetik sıçanlarda *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulamasının, kontrol grubuna, overektomili (OVT) gruba, overektomili diyabetik (OVT+D) gruba, diyabetik (D) gruba ve overektomili diyabetik ve östrojen uygulanmış (OVT+D+E2) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu gözlenmiştir.

Overektomili diyabetik ve donepezil uygulanmış (OVT+D+Don) gruba bakıldığında, overektomili gruba, diyabetik gruba ve overektomili diyabetik gruba göre anlamlı bir artış bulunmuştur (Şekil 16).

Liebetanz ve arkadaşları (2012) fiziksel egzersizin nörojenezi arttırdığı, nöronal hasarı azalttığı ve kafa travması oluşturulan hayvan modellerinde hafızayı iyileştirdiği göstermek amacıyla, egzersizin pnömokokal menenjit fare modelinde sağ kalım, nöronal hasar ve hücre proliferasyonu üzerine etkisini araştırmışlardır. Fareler, bir *Streptococcus pneumoniae* tip 3 suşunun subaraknoid enjeksiyonu ile bakteriyel menenjitin indüklenmesinden önce, isteğe bağlı çalışan tekerleklerle donatılmış kafesler içinde ya da standart kafeslerde barındırılmış ve deney sonunda dentat girusdaki TUC-4 ve Dcx eksprese eden genç nöronların sayısı, egzersiz yapan grupta anlamlı şekilde artmıştır; bu, tek başına menenjitin TUC-4 ve Dcx ekspresyonu üzerine uyarıcı etkilerine ek olarak, fiziksel egzersizin nörogenez üzerine uyarıcı bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda da hipokampus dokusunda TUC-4 düzeylerine bakıldığında, overektomili diyabetik sıçanlarda *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulamasının tüm diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana getirdiği görülmüştür.

Diyabetin komplikasyonları beyinde nöro-fizyolojik ve yapısal değişikliklere (Kumar ve ark., 2011) ve ayrıca nörodejeneratif hastalıkların yanı sıra öğrenme ve hafıza kaybı riskinde de artışa sebep olmaktadır. Mikrovasküler değişiklikler, A β birikimi, oksidatif stres ve nörotransmitter dengesindeki bozulmalar muhtemel mekanizmalara örnek gösterilebilir (Currais, 2012). Buna ek olarak Zhang ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada, diyabetik sıçanlardan elde edilen hipokampal hücre kültürü, nöronal sağkalımda dramatik bozulma göstermiştir ve bu bozulmanın öğrenme ve bellek sorunlarına neden olabileceği gösterilmiştir. Hipokampus ve kortekste kolinerjik iletimde görülen değişiklikler, serebral hipoperfüzyonun ve amiloid beta birikiminin neden olduğu kognitif bozukluklarla ilişkili bulunmuştur.

Kálcza-Jánosi ve arkadaşları (2003) tarafından yapılan meta-analiz çalışmasında, her iki diyabet tipindeki hastaların çok sayıda bilişsel alanda performanslarında azalma meydana geldiği ortaya koyulmuştur.

Kronik hipergliseminin bilişsel işlev bozukluğunun patogeneziyle yakından ilişkili olduğu ve diyabetli hastaların nörolojik bilişsel testlere göre, görsel uzamsal sorunlar

ile öğrenme ve hafızada bozulma gibi bilişsel bozukluklar gösterdikleri bildirilmiştir. Bu bulgular, glisemik kontrolün, diyabetle ilişkili bilişsel kusurları iyileştirmek için gerekli olduğunu ileri sürmektedir. Önceki çalışmalar diyabetik hayvanlarda çeşitli şifalı bitkilerin hipoglisemik özelliklerine dayanarak kullanılmasının, bilişsel düşüşe karşı koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir. AChE ve ChAT, kolinerjik disfonksiyonun, diyabetle indüklenen kognitif defisitlerin patogenezinde kritik bir role sahip iki spesifik belirteç olarak düşünülmektedir (Ma, 2015).

Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler ışığında, *Myrtus communis* subsp. *communis*'in diyabetli hastaların tedavisinde potansiyel endikasyonunu ve doğru dozunu belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmasına rağmen, antidiyabetik etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Alipour ve ark., 2014).

Çalışmamızda kan glikoz düzeylerine bakıldığında, diyabetik grupta, kontrol grubuna ve overektomili gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana geldiği görülmektedir. Bununla birlikte overektomili diyabetik grupta da kontrol grubuna ve overektomili gruba göre kan glikoz düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur.

Overektomili diyabetik sıçanlarda östrojen uygulanması, kontrol grubuna, overektomili gruba, diyabetik gruba ve overektomili diyabetik gruba göre kan glikoz düzeylerinde anlamlı bir düşüşe neden olmuştur.

Overektomili diyabetik sıçanlarda *Myrtus communis* subsp. *communis* ekstresi uygulamasının ise, diyabetik gruba, overektomili diyabetik gruba, overektomili diyabetik ve östrojen tedavili gruba ve overektomili diyabetik ve donepezil tedavili gruba göre kan glikoz düzeylerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğu bulunmuştur (Şekil 21).

Beyindeki nikotinik reseptörler, farklı özelliklere ve işlevlere sahip çeşitli alt türleri içerir. Bitner ve arkadaşlarının (2007) yaptığı çalışmada, DMXB gibi seçici $\alpha 7$ nikotinik agonistlerinin hafıza arttırıcı etkinlikleri ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Clarke ve arkadaşları (1985) ise, $\alpha 7$ -nAChR'lerin hipokampus, neokorteks ve bazal gangliyonlarda yerleşimi olduğunu ve öğrenme ve hafızada önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir.

Nöronal nikotinik asetilkolin reseptörlerinin $\alpha 7$ alt ünitesinin aktivasyonunun, hayvan modellerinde, kısa süreli ve uzun süreli hafıza işleviyle ilgili çeşitli kognitif testlerdeki performanslar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Boess ve ark., 2007; Pichat ve ark., 2007). Sherin ve arkadaşlarının (2012) yaptığı çalışmanın ışığında bu nikotinik reseptörün ekspresyonunun azalması, ACh nörotransmisyonundaki değişikliklere katkıda bulunur ve bu da glikoz homeostazındaki dengesizlikle ilişkili olan nöronal bozukluklarla koreledir.

Çalışmamızda hipokampus dokusunda nöronal nikotinik asetilkolin reseptörlerinin $\alpha 7$ alt ünitesinin ($\alpha 7 - nAChR$) düzeylerine bakıldığında, overektomili diyabetik sıçanlarda *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulanmasının, kontrol grubuna, diyabetik gruba, overektomili gruba ve overektomili diyabetik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu bulunmuştur (Şekil 14).

Hipoglisemik ilaçların, diyabetik modellerde nörodavranışsal, lokomotor ve öğrenme bozukluklarını düzeltmediği görülmüş ve diyabet hastalığını komplikeleştiren nöropsikolojik semptomlar üzerinde muhtemel koruyucu veya modifiye edici etki sağlayabilmek için birçok araştırma yapılmıştır (Biessels ve ark., 2007). Alrefaie ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada, streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda yeni obje tanıma testi bulguları, yeni objeleri tercih etmekte belirgin bir düşüş olduğunu ortaya koymuştur. Diyabetik hayvanlar ayrıca prefrontal kortekslerinde kolinerjik iletimde belirgin düşüş göstermişlerdir.

Yeni obje tanıma testi, bir olayın önceden meydana gelmiş olma ihtimalinin değerlendirilmesine bağlıdır. Bu testte hayvanlar deneyimleri ile kendilerini dahil etmenin yanı sıra, cismin algısal özelliklerini kullanırlar. Bu test, beyanatlara veya bilişsel belleğin alt türü olan epizodik hafızayı inceler. Geçmişe dair yalnızca hatırlama biçimini değil, aynı zamanda düşünme ve planlamayı da kapsar (Tulving, 2001).

Bu nedenle epizodik hafıza testinin bilişsel fonksiyonu değerlendirmede geçerli ve etkili olduğu düşünülmektedir. Alrefaie ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada, yeni obje tanıma testindeki performans, kontrol grubundaki sıçanlara kıyasla

diyabetik sıçanlarda önemli ölçüde bozulmuştur. Toplam keşfetme zamanı, çalışma grupları arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Kognitif fonksiyonlardaki bozukluğun, yeni obje tanıma testi sonucunda zayıf performans sergilenmesine neden olabileceği düşünülmektedir.

Davranış deneylerinin sonuçları incelendiğinde, overektomili diyabetik sıçanlarda *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulamasının yeni obje tanıma testindeki performanslarında, kontrol grubuna, diyabetik gruba, overektomili gruba ve overektomili diyabetik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana getirdiği görülmüştür.

Overektomili diyabetik sıçanlarda donepezil uygulanmış hayvanların performanslarında ise overektomili gruba, diyabetik gruba, overektomili diyabetik gruba ve overektomili diyabetik ve östrojen tedavili gruba göre anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (Şekil 22).

Asetilkolinesteraz inhibitörleri, AH'nin temel tedavisi haline gelmiş olmalarına rağmen (Cummings, 2004), bu ilaçların seçiciliği, zayıf biyoyararlanım, periferdeki olumsuz kolinerjik yan etkiler, hepatotoksisite ve dar terapötik aralıkta olmaları, terapötik başarılarının ciddi sınırlamalarından bazılarıdır (Bores ve ark., 1996; Forette ve ark., 1999). Tıbbi bitkilerden türetilmiş AChE inhibitörleri veya sentezinin tasarımı ve geliştirilmesi üzerine yapılan diğer çalışmalar için gereklidir. Bir dizi klinik çalışma östrojen tedavisinin AH'nin başlamasını geciktirebileceğini veya AH'nin önlenmesi ve / veya zayıflatılmasına katkıda bulunabileceğini önermektedir (Henderson, 2006). Bu nedenle, östrojen replasman tedavisi, postmenopozal kadınlarda bu tür hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, AH için bir tedavi olarak östrojen kullanımı, istenmeyen yan etkileri sebebi ile sınırlıdır. Örneğin meme ve endometriyum gibi nöronal olmayan hücreler üzerinde proliferatif ve onkojenik etkilere sahip olması, AH'nin tedavisinde östrojen kullanılmasının asıl problemlerinden biri olarak karışımıza çıkmaktadır (Brann ve ark., 2007). Shi ve arkadaşlarının (2012) yaptığı çalışmada, AChE-inhibisyon aktivitesi ve östrojenik aktiviteye sahip yeni bir genistein türevi GS-14 basit bir yöntemle sentezlenmiş ve AH tedavisinde yeni bir ajan olarak değerlendirilmiştir. Östrojenin nöroprotektif etkisine Erβ'nın aracılık ettiği ve meme ve endometrium

kanserinin ise ER α ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Tiwari-Woodruff ve ark. 2007). Böylece ER β selektif ligand tedavisi AH gibi nörodejeneratif hastalıklarda potansiyel bir nöroprotektif strateji olarak araştırılmalıdır (Shi, 2012).

Çalışmamızda serum östrojen düzeylerine bakıldığında overektomili diyabetik grupta ve overektomili grupta, kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma olduğu bulunmuştur.

Overektomi yapılmış sıçanlarda uterus ağırlığının belirlenmesi, kimyasalların veya doğal bileşiklerin östrojenik aktivitesini gösteren klasik ve pratik yöntemlerden biridir (Cherdshewasart ve ark., 2008) ve günümüzde östrojenik aktivitenin in vivo değerlendirilmesi için altın standart olarak karşımıza çıkmaktadır (Jisha ve ark., 2011).

Swar ve arkadaşlarının (2017) yaptığı çalışmaya göre overektomi uygulanmış sıçanlarda uterus ağırlıklarının azaldığı bulunmuştur. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da overektomili sıçanların kontrol grubundaki sıçanlara göre uterus ağırlıklarında azalma meydana geldiği bulunmuştur. Overektomili diyabetik sıçanlarda *Myrtus communis* subsp. *Communis* ekstresi uygulamasının ve östrojen uygulamasının ise overektomili diyabetik sıçanlara göre uterus ağırlıklarında artış meydana geldiği görülmüştür.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Deneyssel olarak oluşturulan postmenapozal diyabet modelinde meydana gelen kognitif fonksiyonlardaki bozulmalarda, *Myrtus communis* subsp. *communis*'in hafıza üzerine olumlu etkisini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre;

1. Deneyin başında ve sonunda ölçülen kan glikoz değerleri arasında *Myrtus communis* subsp. *communis* uygulanan overektomili diyabetik sıçanlarda, diyabetik gruba ve overektomili diyabetik gruba göre anlamlı düşüş gözlenmiştir.
2. Yeni obje tanıma testi sonuçları incelendiğinde, donepezil ve *Myrtus communis* subsp. *communis* uygulanan overektomili diyabetik sıçanlarda, özellikle overektomili diyabetik gruptaki hayvanların performanslarına göre anlamlı derecede artış gözlenmiştir.
3. Amiloid β 'yı yıkımlayan enzim olan neprilisin düzeylerine bakıldığında östradiol ve *Myrtus communis* subsp. *communis* uygulanan overektomili diyabetik sıçanlarda, overektomili diyabetik gruba göre anlamlı bir artış meydana gelmiştir. A β düzeylerine bakıldığında overektomili diyabetik grupta, kontrol grubuna göre A β düzeylerinde artış meydana gelmesi özellikle yeni obje tanıma testinde Alzheimer hastalığına benzer bozuklukların gözlenmesini açıklamaktadır. *Myrtus communis* subsp. *communis* uygulanan overektomili diyabetik grupta, A β düzeylerine bakıldığında ise özellikle overektomili diyabetik gruba kıyasla azalma görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durumun tedavi süresinin yeterince uzun olamamasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.
4. Özellikle hipokampus ve korteksteki nöronlar tarafından üretilmekte olan nörotrofik faktörlerden BDNF ve IGF-1 düzeylerine bakıldığında, diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da overektomili diyabetik grupta anlamlı derecede düşüş meydana geldiği bulunmuştur. *Myrtus communis* subsp. *communis* uygulamasının ise bu durumu tersine çevirerek BDNF ve IGF-1 düzeylerinde anlamlı derecede artış sağladığı gösterilmiştir.

5. Asetilkolin salınımı ile kolinerjik nöronların kaybı arasındaki ilişki göz önüne alındığında, asetilkolin sentezinden sorumlu olan kolin asetil transferaz düzeylerinde, östradiol ve *Myrtus communis* subsp. *communis* uygulanan overektomili diyabetik sıçanlarda, overektomili diyabetik gruba göre anlamlı bir artış meydana gelmiştir. Asetilkolini hidroliz eden asetilkolinesteraz düzeylerinde ise *Myrtus communis* subsp. *communis* uygulanan overektomili diyabetik grupta, overektomili diyabetik gruba göre anlamlı bir düşüş meydana geldiği görülmektedir. Nöronal nikotinik asetilkolin reseptörlerinin $\alpha 7$ alt ünitesinin ($\alpha 7 - nAChR$) düzeylerine bakıldığında uygulanan *Myrtus communis* subsp. *communis*'in özellikle overektomili diyabetik grupla kıyaslandığında anlamlı bir artışa sebep olduğu bulunmuştur.
6. Östrojen düzeylerine bakıldığında, overektomili grupta ve overektomili diyabetik grupta, kontrol grubunda göre anlamlı bir düşüş olduğu bulunmuştur. Östrojen ve *Myrtus communis* subsp. *communis* uygulanan overektomili diyabetik gruplarda ise özellikle overektomili gruba göre bir artış gözlenmiş ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durumun tedavi süresinin yeterince uzun olamamasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.
7. Nörogenezde rolü olan PSA-NHAM ve TUC-4 düzeylerine bakıldığında uygulanan *Myrtus communis* subsp. *communis*'in özellikle overektomili diyabetik grupla kıyaslandığında anlamlı bir artışa sebep olduğu bulunmuştur. DCX düzeylerine bakıldığında overektomili diyabetik grupta meydana gelen hasara karşı kompanse edici ve adaptif bir yanıt olarak artmış olabileceği görüşüne varılmıştır ancak *Myrtus communis* subsp. *communis* uygulanan grupta meydana gelen düşüşün nedenlerinin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda *Myrtus communis* subsp. *communis*'in antikolinesteraz, hipoglisemik ve hafif derecede fitoöstrojenik etkileri ile kognitif ve nöronal fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi ortaya konmuştur. Konusunda uzman ekiplerle yapılacak ortaklaşa çalışmalar sonucunda, *Myrtus communis* subsp.

communis'in, etkiden sorumlu bileşiklerinin elde edilmesi ile Alzheimer hastalığının tedavisinde çoklu hedeflere etikili olmayı amaçlayan yeni bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.



9. KAYNAKLAR

Abbondante S, Baglietto-Vargas D, Rodriguez-Ortiz CJ, Estrada-Hernandez T, Medeiros R, LaFerla FM. Genetic ablation of tau mitigates cognitive impairment induced by type 1 diabetes. *Am J Pathol.* 2014;148: 819-826.

Abbott MA, Wells DG, Fallon JR. The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses. *J Neurosci.* 1999;19: 7300–7308.

Abe K, Yamashita T, Takizawa S, Kuroda S, Kinouchi H, Kawahara N. Stem cell therapy for cerebral ischemia: from basic science to clinical applications. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32: 1317–1331.

Akin M, Aktumsek A, Nostro A. Antibacterial activity and composition of the essential oils of *Eucalyptus camaldulensis* Dehn. and *Myrtus communis* L. growing in Northern Cyprus. *Afr J Biotechnol.* 2010;9: 531-535.

Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 1998; 15: 539–553.

Alipour G, Dashti S, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Myrtus communis* L. and its active constituents. *Phytother Res.* 2014;28: 1125–1136.

Alrefaie Z, Alhayanib A. Vitamin D3 improves decline in cognitive function and cholinergic transmission in prefrontal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats. *Behav Brain Res.* 2015;287: 156–162.

Arancio O, Zhang HP, Chen X, Lin C, Trinchese F, Puzzo D, Liu S, Hegde A, Yan SF, Stern A, Luddy JS, Lue LF, Walker DG, Roher A, Buttini M, Mucke L, Li W, Schmidt AM, Kindy M, Hyslop PA, Stern DM, Yan SSD. RAGE potentiates Ab-induced perturbation of neuronal function in transgenic mice. *EMBO.* 2004;23: 4096–4105.

Armstrong RA. The molecular biology of senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2009;47: 289-299.

Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA; Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol.* 2004;61: 661-666.

Asai M, Kinjo A, Kimura S, Mori R, Kawakubo T, Shirotani K, Yagishita S, Maruyama K, Iwata N. Perturbed calcineurin-NFAT signaling is associated with the development of Alzheimer's disease. *Biol Pharm Bull.* 2016;39: 1646–1652.

Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause.* 2006;13: 265-279.

Aubert L, Pichierri S, Hommet C, Camus V, Berrut G, de Decker L. Association between comorbidity burden and rapid cognitive decline in individuals with mild to moderate Alzheimer's disease. *Am Geriatr Soc.* 2015 ;63: 543-547.

Baglietto-Vargas D, Shi J, Yaeger DM, Ager R, LaFerla FM. Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;64: 272–287.

Bansal S, Chopra K. Differential role of estrogen receptor modulators in depression-like behavior and memory impairment in rats with postmenopausal diabetes. *Menopause.* 2015;22: 1-8.

Beauquis J, Saravia F, Coulaud J, Roig P, Dardenne M, Homo-Delarche F, De Nicola A. Prominently decreased hippocampal neurogenesis in a spontaneous model of type 1 diabetes, the nonobese diabetic mouse. *Exp Neurol.* 2008;210: 359–367.

Becker CG, Artola A, Gerardy-Schahn R, Becker T, Welzl H, Schachner M. The polysialic acid modification of the neural cell adhesion molecule is involved in spatial learning and hippocampal long-term potentiation. *J Neurosci Res.* 1996;45: 143-152.

Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, Kern W. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29: 1326–1334.

Berezin A, Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: Achieving and perspectives. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10S: S176–S183.

Biessels GJ, Kerksen A, de Haanc EHF, Kappellea LJ. Cognitive dysfunction and diabetes: Implications for primary care. *Prim Care Diabetes.* 2007: 187–193.

Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 64–74

Bingham B, Liu D, Wood A, Cho S. Ischemia-stimulated neurogenesis is regulated by proliferation, migration, differentiation and caspase activation of hippocampal precursor cells. *Brain Res.* 2005;1058: 167 – 177.

Bitner RS, Bunnelle WH, Anderson DJ, Briggs CA, Buccafusco J, Curzon P, Decker MW, Frost JM, Gronlien JH, Gubbins E, Li J, Malysz J, Markosyan S, Marsh K, Meyer MD, Nikkel AL, Radek RJ, Robb HM, Timmermann D, Sullivan JP, Gopalakrishnan M. Broad-spectrum efficacy across cognitive domains by $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonism correlates with activation of ERK1/2 and CREB phosphorylation pathways. *J Neurosci.* 2007;27: 10578 –10587.

Boess FG, Vry JG, Erb C, Flessner T, Hendrix M, Luithle J, Methfessel C, Riedl B, Schnizler K, van der Staay FJ, van Kampen M, Wiese WB, Koenig G. The novel 7 nicotinic acetylcholine receptor agonist N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(methoxy)phenyl]-1- benzofuran-2-carboxamide improves working and recognition memory in rodents. *J Pharm Exp Ther.* 2007;321: 716–725.

Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, Decker H, Silverman MA, Kazi H, Melo HM, McClean PL, Holscher C, Arnold SE, Talbot K, Klein WL, Munoz DP, Ferreira ST, De Felice FG. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer' s disease-associated A β oligomers. *J Clin Invest.* 2012;112: 1339-1353.

Borchelt DR, Thinakaran G, Eckman CB, Lee MK, Davenport F, Ratovitsky T, Prada CM, Kim G, Seekins S, Yager Debra, Slunt HH, Wang R, Seeger M, Levey AI, Gandy SE, Copeland NG, Jenkins NA, Price DL, Younkin SG. Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate A β 1–42/1–40 ratio in vitro and in vivo. *Neuron.*1996;17: 1005–1013.

Bordier L, Doucet J., Boudet J., Bauduceau B. Update on cognitive decline and dementia in elderly patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2014.

Bores GM, Huger FP, Petko W, Mutalib AE, Camacho F, Rush DK, Selk DE, Wolf V, Kosley RW, Davis L, Vargas HM. Pharmacological evaluation of novel Alzheimer's disease therapeutics: acetylcholinesterase inhibitors related to galanthamine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 277: 728-738.

Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, Mahesh VB, Khan MM. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. *Steroids.* 2007;72: 381-405.

Brenneman LH, Moss ML, Maness PF. EphrinA/EphA-induced ectodamin shedding of neural cell adhesion molecule regulates growth cone repulsion through ADAM10 metalloprotease. *J Neurochem.* 2014;128: 267-279.

Bugdayci G, Altan N, Sancak B, Bukan N, Kosova F. The effect of the sulfonylurea glyburide on glutathione-S-transferase and glucose-6-phosphate dehydrogenase in streptozotocin-induced diabetic rat liver. *Acta Diabetol.* 2006;43: 131–134.

Butler L, Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition. *Steroids.* 2011;76: 627–635.

Carroll JC, Rosario ER, Chang L, Stanczyk FZ, Oddo S, LaFerla FM, Pike CJ. Progesterone and estrogen regulate Alzheimer-like neuropathology in female 3xTg-AD mice. *Neurobiol Dis.* 2007;27: 13357–13365.

Chen PT, Chen CL, Lin LTW, Lo CH, Hu CJ, Chen RPY, Wang SSS. Design of peptide substrate for sensitively and specifically detecting two A β -degrading enzymes: Neprilysin and angiotensin-converting enzyme. *PLoS ONE.* 2016;11: 1-16.

Chen Y, Liang Z, Blanchard J, Dai CL, Sun S, Lee MH, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Liu F, Gong CX. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: Similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). *Mol Neurobiol.* 2013;47: 711–725.

Cherdshewasart W, Sriwatcharakul S, Malaivijitnond S. Variance of estrogenic activity of the phytoestrogen-rich plant. *Maturitas.* 2008;61: 350-357.

Cholerton B, Baker LD, Craft S. Insulin, cognition, and dementia. *Eur J Pharmacol.* 2013;719: 170–179.

Chu S, Gu J, Feng L, Liu J, Zhang M, Jia X, Liu M, Yao D. Ginsenoside Rg5 improves cognitive dysfunction and beta-amyloid deposition in STZ-induced memory impaired rats via attenuating neuroinflammatory responses. *Int Immunopharmacol.* 2014,19: 317–326.

Clarke PBS, Schwartz RD, Paul SM, Pert CB, Pert A. Nicotinic binding in rat brain: Autoradiographic comparison of [³H] Acetylcholine, [³H] Nicotine, and [¹²⁵I]- α -Bungarotoxin. *J Neurosci.* 1985;5: 1307-1315.

Clodfelder-Miller BJ, Zmijewska AA, Johnson GVW, Jope RS. Tau is hyperphosphorylated at multiple sites in mouse brain in vivo after streptozotocin-induced insulin deficiency. *Diabetes.* 2006;55: 3320–3325.

Correia SC, Santos RX, Perry G, Zhu X, Moreira PI, Smith MA. Insulin-resistant brain state: The culprit in sporadic Alzheimer's disease?. *Ageing Res Rev.* 2011;10: 264–273.

Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, Haneuse S, Craft S, Montine TJ, Kahn SE, McCormick W, McCurry SM, Bowen JD, Larson EB. Glucose Levels and Risk of Dementia. *N Engl J Med.* 2013; 369: 540–548.

Cross D, Vial C, Maccioni RB. A tau-like protein interacts with stress fibers and microtubules in human and rodent cultured cell lines. *J Cell Sci.* 1993;105: 51-60.

Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia.* 2005;48: 2460–2469.

Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, Coker LH, Murray A, Sullivan MD, Marcovina SM, Launer LJ. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care.* 2009;32: 221–226.

Cummings JL, Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;351: 56-67.

Currais A, Prior M, Lo D, Jolivald C, Schubert D, Maher P. Diabetes exacerbates amyloid and neurovascular pathology in aging-accelerated mice. *Aging Cell.* 2012;11: 1017–1026.

Dalmau E, Armengol-Alonso A, Munoz M, Seguí-Palmer MA. Current status of hormone therapy in patients with hormone receptor positive (HRR+) advanced breast cancer. *The Breast*. 2014; 1-11.

Danna SM, Graham E, Burns RJ, Deschênes SS, Schmitz N. Association between depressive symptoms and cognitive function in persons with diabetes mellitus: a systematic review. *PLoS ONE*. 2016;11: 1-14.

De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes*. 2014;63: 2262–2272.

De Strooper B. Aph-1, Pen-2, and nicastrin with presenilin generate an active γ -secretase complex. 2003. *Neuron*; 38: 9 –12.

Deane R, Yan SD, Subramanyam RK, LaRue1 B, Jovanovic S, Hogg E, Welch D, Manness L, Lin C, Yu J, Zhu H, Ghiso J, Frangione B, Stern A, Schmidt AM, Armstrong DL, Arnold B, Liliensiek B, Nawroth P, Hofman F, Kindy M, Stern D, Zlokovic B. RAGE mediates amyloid- β peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med*. 2013;9: 907-913.

Decker H, Lo KY, Unger SM, Ferreira ST, Silverman MA. Amyloid- β peptide oligomers disrupt axonal transport through an NMDA receptor-dependent mechanism that is mediated by glycogen synthase kinase 3 β in primary cultured hippocampal neurons. *J Neurosci*. 2010;30: 9166 –9171.

Devi L, Alldred MJ, Ginsberg SD, Ohno M. Mechanisms underlying insulin deficiency-induced acceleration of β -amyloidosis in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS ONE*. 2012;7: e32792.

Dityatev A, Dityateva G, Schachner M. Synaptic strength as a function of post-versus presynaptic expression of the Neural Cell Adhesion Molecule NCAM. *Neuron*. 2000;26: 207–217.

Dozza B, Smith MA, Perry G, Tabaton M, Strocchi P. Regulation of glycogen synthase kinase-3 β by products of lipid peroxidation in human neuroblastoma cells. *J Neurochem*. 2004;89: 1224–1232.

Duarte AI, Proenc T, Oliveira CR, Santos MS, Rego AC. Insulin restores metabolic function in cultured cortical neurons subjected to oxidative stress. *Diabetes*. 2006;55: 2863-2870.

Eckman EA, Reed DK, Eckman CB. Degradation of the Alzheimer's Amyloid β peptide by endothelin-converting enzyme. *J Biol Chem*. 2001;276: 24540–24548.

El Messari S, Aït-Ikhlef A, Ambroise DH, Penicaud L, Arluison M. Expression of insulin-responsive glucose transporter GLUT4 mRNA in the rat brain and spinal cord: An in situ hybridization study. *J Chem Neuroanat*. 2002;24: 225-242.

Elfellah MS, Akhter MH, Khan MT. Anti-hyperglycaemic effect of an extract of *Myrtus communis* in streptozotocin-induced diabetes in mice. *J Ethnopharmacol*. 1984;11: 275-281.

Findeis MA. The role of amyloid β peptide 42 in Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther*. 2007;116: 266–286.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*. 1975;12: 189-19.

Forette F, Anand R, Gharabawi G. A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of rivastigmine. *Eur J Neurol*. 1999;6: 423-429.

Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66: 137–147.

Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas*. 2006;53: 447–453.

Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science*. 2000;287: 1433-1438.

Gasparini L, Netzer WJ, Greengard P, Xu H. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease?. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23: 288-293.

Geerlings MI, Ruitenberg A, Witteman JCM, van Swieten JC, Hofman A, van Duijn CM, Breteler MMB, Launer LJ. Reproductive period and risk of dementia in postmenopausal woman. *JAMA*. 2001;285: 1475-1481.

Georgakis MK, Kalogirou EI, Diamantaras AA, Daskalopoulou SS, Munro CA, Lyketsos CG, Skalkidou A, Petridou ET. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73: 224–243.

Ghasemi R, Haeri A, Dargahi L, Mohamed Z, Ahmadiani A. Insulin in the brain: Sources, localization and functions. *Mol Neurobiol*. 2013;47: 145–171.

Gholamhoseinian A, Moradi MN, Sharifi-far F. Screening the methanol extracts of some Iranian plants for acetylcholinesterase inhibitory activity. *RPS*. 2009;4: 105-112.

Gibbs RB, Chipman AM, Hammond R, Nelson D. Galanthamine plus estradiol treatment enhances cognitive performance in aged ovariectomized rats. *Horm Behav*. 2011;60: 607–616.

Godemann R, Biernat J, Mandelkow E, Mandelkow EM. Phosphorylation of tau protein by recombinant GSK-3 β : pronounced phosphorylation at select Ser/Thr-Pro motifs but no phosphorylation at Ser262 in the repeat domain. *FEBS Lett*. 1999;454: 157-164.

Gönül AS, Akdeniz F. Depresyon, nöroplastisite, nörogenesis ve nörotrofik faktörler. Klinik Psikiyatri. 2002;4: 51-56.

Greendale GA , Huang MH, Wight RG, Seeman T, Luetters C, Avis NE, Johnston J, Karlamangla AS. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. Neurology. 2009;72: 1850–1857.

Guenoun R, Labombarda F, Deniselle MCG, Liere P, De Nicola AF, Schumacher M. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: Response to injury and implication for neuroprotection. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015;146: 48–61.

Guo J, Yu C, Li H, Liu F, Feng R, Wang H, Meng Y, Li Z, Ju G, Wang J. Impaired neural stem/progenitor cell proliferation in streptozotocin-induced and spontaneous diabetic mice. Neurosci Res. 2010;68: 329–336.

Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve nöroplastisite. Klin Psikofarmakol B. 2006;16: 1-11.

Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Lehert P, Burger HG. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. Climacteric. 2004;7: 375–389.

Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 11. Basım. Elsevier Saunders. Pennsylvania; 2006, s: 1011-1025.

Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer’s disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science. 2002;297: 353–356.

Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere M, Pahwa JS, Moskvina V, Dowzell K, Williams A, Jones N, Thomas C, Stretton A, Morgan A, Lovestone S, Powell J, Proitsi P, Lupton MK, Brayne C, Rubinsztein DC, Gill M, Lawlor B, Lynch A, Morgan K, Brown K, Passmore P, Craig D, McGuinness B,

Todd S, Holmes C, Mann D, Smith AD, Love S, Kehoe PG, Hardy J, Mead S, Fox N, Rossor M, Collinge J, Maier W, Jessen F, Schürmann B, Bussche HVD, Heuser I, Kornhuber J, Wiltfang J, Dichgans M, Frölich L, Hampel H, Hüll M, Rujescu D, Goate A, Kauwe JSK, Cruchaga C, Nowotny P, Morris JC, Mayo K, Sleegers K, Bettens K, Engelborghs S, Deyn PD, van Broeckhoven C, Livingston G, Bass NJ, Gurling H, McQuillin A, Gwilliam R, Deloukas P, Al-Chalabi A, Shaw CE, Tsolaki M, Singleton A, Guerreiro R, Mühleisen TW, Nöthen MM, Moebus S, Jöckel KH, Klopp N, Wichmann HE, Carrasquillo MM, Pankratz VS, Younkin SG, Holmans PH, O'Donovan M, Owen MJ, Williams J. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease, and shows evidence for additional susceptibility genes. *Nat Genet.* 2009;41: 1088–1093.

Henderson BW, Gentry EG, Rush T, Troncoso JC, Thambisetty M, Montine TJ, Herskowitz JH. Rho-associated protein kinase 1 (ROCK1) is increased in Alzheimer's disease and ROCK1 depletion reduces amyloid- β levels in brain. *J Neurochem.* 2016;138: 525-531.

Henderson VW, Popat RA. Effects of endogenous and exogenous estrogen exposures in midlife and late-life women on episodic memory and executive functions. *Neuroscience.* 2011;191: 129–138.

Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: Cognitive issues. *Menopause.* 2007;14: 572-579.

Henderson VW. Three midlife strategies to prevent cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Climacteric.* 2014;17: 38–46.

Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience.* 2006;138: 1031-1039.

Hesson J. Cumulative estrogen exposure and prospective memory in older women. *Brain and Cogn.* 2012;80: 89–95.

Hildebrandt H, Dityatev A. Polysialic acid in brain development and synaptic plasticity. *Top Curr Chem.* 2013.

Horie K, Miyata T, Yasuda T, Takeda A, Yasuda Y, Maeda K, Sobue G, Kurokawa K. Immunohistochemical localization of advanced glycation end products, pentosidine, and carboxymethyllysine in lipofuscin pigments of Alzheimer's disease and aged neurons. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;236: 327–332.

Imahori K, Uchida T. Physiology and pathology of tau protein kinases in relation to Alzheimer's Disease. *J. Biochem.* 1997;121: 179-188.

Iqbal K, Alonso AC, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, Khatoon S, Li B, Liu F, Rahman A, Tanimukai H, Iqbal IG. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1739: 198–210.

Iwata N, Higuchi M, Saido TC. Metabolism of amyloid- β peptide and Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther.* 2005;108: 129-148.

Iwata N, Sekiguchi M, Hattori Y, Takahashi A, Asai M, Ji B, Higuchi M, Staufenbiel M, Muramatsu SI, Saido TC. Global brain delivery of neprilysin gene by intravascular administration of AAV vector in mice. *Sci Rep.* 2013;3: 1-7.

Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Shirotani K, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Hama E, Lee HJ, Saido TC. Metabolic regulation of brain A β by neprilysin. *Science.* 2001;292: 1550-1552.

Jisha S, Sreeja S, Manjula S. In vitro & in vivo estrogenic activity of glycoside fractions of *Solanum nigrum* fruit. *Indian J Med Res.* 2011;134: 369-374.

Jolivalt CG, Hurford R, Lee CA, Dumaop W, Rockenstein E, Masliah E. Type 1 diabetes exaggerates features of Alzheimer's disease in APP transgenic mice. *Exp Neurol*. 2010;223: 422–431.

Jolivalt CG, Hurford R, Lee CA, Dumaop W, Rockenstein E, Masliah E. Type-1 diabetes exaggerates features of Alzheimer's disease in APP transgenic mice. *Exp Neurol*. 2010;223: 422–431.

Jorgensen OS, Bock E. Brain specific synaptosomal membrane proteins demonstrated by crossed immunoelectrophoresis. 1974;23: 879-880.

Kálczá-Jánosi K, Lukács A, Barkai L, Szamosközi I. Cognitive functions in type 1 and type 2 diabetes. Meta-analysis. *Orv Hetil*. 2013;154: 694-699.

Kanemitsu H, Tomiyama T, Mori H. Human neprilysin is capable of degrading amyloid b peptide not only in the monomeric form but also the pathological oligomeric form. *Neurosci Lett*. 2003;350: 113–116.

Karmi A, Iozzo P, Viljanen A, Hirvonen J, Fielding BA, Virtanen K, Oikonen V, Kemppainen J, Viljanen T, Guiducci L, Haaparanta-Solin M, Någren K, Solin O, Nuutila P. Increased brain fatty acid uptake in metabolic syndrome. *Diabetes*. 2010;59: 2171-2177.

Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. 13. Basım. Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Tic. Ltd. Şti., Ankara; 2012, s: 1106-1107.

Ke YD, Delerue F, Gladbach A, Götz J, Ittner LM. Experimental Diabetes Mellitus exacerbates Tau pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS ONE*. 2009;4: e7917.

Kim B, Feldman EL. Insulin resistance in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23: 133-141.

Kim DY, Jung SY, Kim K, Kim CJ. Treadmill exercise ameliorates Alzheimer disease-associated memory loss through the Wnt signaling pathway in the streptozotocin-induced diabetic rats. *J Exerc Rehabil.* 2016;12: 276-283.

Kim SE, Ko IG, Park CY, Shin MS, KIM CJ, Jee YS. Treadmill and wheel exercise alleviate lipopolysaccharide-induced short-term memory impairment by enhancing neuronal maturation in rats. *Mol Med Rep.* 2013;7: 31-36.

Kimura N. Diabetes Mellitus induces Alzheimer's disease pathology: Histopathological evidence from animal models. *Int J Mol Sci.* 2016;17: 1-11.

Kitiyanant N, Kitiyanant Y, Svendsen CN, Thangnipon W. BDNF-, IGF-1- and GDNF-Secreting human neural progenitor cells rescue Amyloid b-induced toxicity in cultured rat septal neurons. *Neurochem Res.* 2012;37: 143–152.

Koh YH, von Arnim CAF, Hyman BT, Tanzi RE, Tesco G. BACE is degraded via the lysosomal pathway. *J Biol Chem.* 2005;280: 32499–32504.

Koo EH, Kopan, R. Potential role of presenilin-regulated signaling pathways in sporadic neurodegeneration. *Nat Med.* 2004;10: 26– 33.

Kosik KS, Joachim CL, Selkoe DJ. Microtubule-associated protein tau is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci.* 1986;83: 4044-4048.

Kotan Z, Sarandöl A, Eker SS, Akkaya C. Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar-Current approaches in psychiatry.* 2009;1: 22-35.

Kroner Z. The Relationship between Alzheimer's Disease and Diabetes: Type 3 Diabetes. *Altern Med Rev.* 2009;14: 373-379.

Kumar TP, Paul J, Antony S, Paulose CS. Expression of cholinergic, insulin, vitamin D receptors and GLUT 3 in the brainstem of streptozotocin induced diabetic rats: Effect of treatment with vitamin D3. *Neurochem Res.* 2011;36: 2116–2126.

Lacroix MC, Badonnel K, Meunier N, Tan F, Poupon CSL, Durieux D, Monnerie R, Baly C, Congar P, Salesse R, Caillol M. Expression of insulin system in the olfactory epithelium: First approaches to its role and regulation. *J Neuroendocrinol.* 2008;20: 1176–1190.

LaFerla FM, Green KN, Oddo S. Intracellular amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nature.* 2007;8: 499-509.

Lambert MP, Barlow AK, Chromy BA, Edwards C, Freed R, Liosatos M, Morgan TE, Rozovsky I, Trommer B, Viola KL, Wals P, Zhang C, Finch CE, Krafft GA, Klein WL. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A β 1–42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proc Natl Acad Sci.* 1998;95: 6448–6453.

Lang BT, Yan Y, Dempsey RJ, Vemuganti R. Impaired neurogenesis in adult type-2 diabetic rats. *Brain Res.* 2009;1258: 25-33.

Lefort R, Pozueta J, Shelanski M. Cross-linking of cell surface APP leads to increased A β production in hippocampal neurons: Implications for Alzheimer's Disease. *J Neurosci.* 2012;32: 10674–10685.

Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol.* 1997;145: 301-8.

Li J, Tang Y, Cai D. IKK β /NF- κ B disrupts adult hypothalamic neural stem cells to mediate a neurodegenerative mechanism of dietary obesity and pre-diabetes. *Nat Cell Biol.* 2012;10: 999-1013.

Li R, He P, Cui J, Staufenbie M, Harada N, Shen Y. Brain endogenous estrogen levels determine responses to estrogen replacement therapy via regulation of BACE1 and NEP in female Alzheimer's transgenic mice. *Mol Neurobiol.* 2013;47: 857–867.

Li Y, Duffy KB, Ottinger MA, Ray B, Bailey JA, Holloway HW, Tweedie D, Perry T, Mattson MP, Kapogiannis D, Sambamurti K, Lahiri DK, Greiga NH. GLP-1

receptor stimulation reduces Amyloid- β peptide accumulation and cytotoxicity in cellular and animal models of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dis.* 2010;19: 1205–1219.

Liebetanz D, Gerber J, Schiffner C, Schütze S, Klinker F, Jarry H, Nau R, Tauber SC. Pre-infection physical exercise decreases mortality and stimulates neurogenesis in bacterial meningitis. *J Neuroinflammation.* 2012;9: 1-10.

Lin F, Jia J, Quin W. Enhancement of β -amyloid oligomer accumulation after intracerebroventricular injection of streptozotocin, which involves central insulin signaling in a transgenic mouse model. *NeuroReport.* 2014;25: 1289-1295.

Liu J, Solway K, Messing RO, Sharp FR. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J Neurosci.* 1998;18: 7768–7778.

Liu LP, Hong H, Liao JM, Wang TS, Jing JW, Chen SS, Li YQ, Long Y, Xia YZ. Upregulation of RAGE at the blood-brain barrier in streptozotocin-induced diabetic mice. *Synapse.* 2009;63: 636–642.

Liu Y, Liu H, Yang J, Liu X, Lu S, Wen T, Xie L, Wang G. Increased amyloid β -peptide (1–40) level in brain of Streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuroscience.* 2008;153: 796-802.

Ma P, Mao XY, Li XL, Ma Y, Qiao YD, Liu ZQ, Zhou HH, Cao YG. Baicalin alleviates diabetes-associated cognitive deficits via modulation of mitogen-activated protein kinase signaling, brain-derived neurotrophic factor and apoptosis. *Mol Med Rep.* 2015;12: 6377-6383.

Macauley SL, Stanley M, Caesar EM, Yamada SA, Raichle ME, Perez R, Mahan TE, Sutphen CL, Holtzman DM. Hyperglycemia modulates extracellular amyloid- β concentrations and neuronal activity in vivo. *J Clin Invest.* 2015;125: 2463-2467.

Magavi SS, Leavitt BR, Macklis JD. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature*. 2000;405: 951-955.

Mandelkow EM, Biernat J, Drewes G, Gustke N, Trinczek B, Mandelkow E. Tau domains, phosphorylation, and interactions with microtubules. *Neurobiol Aging*. 1995;16: 355-363.

Maness PF, Schachner M. Neural recognition molecules of the immunoglobulin superfamily: Signaling transducers of axon guidance and neuronal migration. *Nat Neurosci*. 2007;10: 19-26.

Mattson MT. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*. 2004;430: 631-639.

McCarrey AN, Resnick SM. Postmenopausal hormone therapy and cognition. *Horm Behav*. 2015;74: 167–172.

McNay EC, Ong CT, McCrimmon RJ, Cresswell J, Bogan JS, Sherwin RS. Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiol Learn Mem*. 2010; 93: 546–553.

Mehla J, Chauhan BC, Chauhan NB. Experimental induction of type 2 diabetes in aging-accelerated mice triggered Alzheimer-like pathology and memory deficits. *J Alzheimers Dis*. 2014; 39: 145–162.

Meigs JB. Invited commentary: Insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol*. 2000;152: 908-911.

Michel G, Mercken M, Murayama M, Noguchi K, Ishiguro K, Imahori K, Takashima A. Characterization of tau phosphorylation in glycogen synthase kinase-3 β and cyclin dependent kinase-5 activator (p23) transfected cells. *Biochim Biophys Acta*. 1380;1998: 177–182.

Monte SM, Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol.* 2014;88: 548-559.

Multhaup G, Huber O, Buée L, Galas MC. Amyloid precursor protein (APP) metabolites app intracellular fragment (AICD), $\alpha\beta 42$, and Tau in nuclear roles. *J Biol Chem.* 2015;290: 23515–23522.

Nagai N, Ito Y, Tanino T. Effect of high glucose levels on Amyloid β production in retinas of spontaneous Diabetes Mellitus Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2015;38: 601–610.

Nalivaeva NN, Belyaev ND, Zhuravin IA, Turner AJ. The Alzheimer's amyloid-degrading peptidase, neprilysin: Can we control it?. *Int J Alzheimers Dis.* 2012: 1-12.

Nassar MI, Aboutabl ESA, Ahmed RF, El-Khrisy EDA, Ibrahim KM, Sleem AA. Secondary metabolites and bioactivities of *Myrtus communis*. *Pharmacognosy Res.* 2010;2: 325-329.

Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: A systematic review to update the U.S. preventive services task force recommendations. *Ann Intern Med.* 2012;157: 104-113.

O'Brien J, Jackson JW, Grodstein F, Blacker D, Weuve J. Postmenopausal hormone therapy is not associated with risk of all-cause dementia and Alzheimer's disease. *Epidemiol Rev.* 2014;36: 83–103.

Ogita K, Nishiyama N, Sugiyama C, Higuchi K, Yoneyama M, Yoneda Y. Regeneration of granule neurons after lesioning of hippocampal dentate gyrus: Evaluation using adult mice treated with trimethyltin chloride as a model. *J Neurosci Res.* 2005;82: 609–621.

Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community. *Neurology*. 2011;77: 1126–1134.

Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi Y, Yanagisawa K, Kimura N. Diabetes Mellitus accelerates A β pathology in brain accompanied by enhanced Ga β generation in nonhuman primates. *PLoS ONE*. 2015;10: 1-19.

Olivera M, Grbovic OM, Paul M, Mathews PM, Ying Jiang Y, Stephen D. Schmidt SD, Ravi Dinakar R, Nicole B. Summers-Terio NB, Brian P. Ceresa BP, Ralph A. Nixon RA, Anne M. Cataldo AM. Rab5-stimulated up-regulation of the endocytic pathway increases intracellular β -Cleaved Amyloid precursor protein carboxyl-terminal fragment levels and A β production. *J Biol Chem*. 2003;278: 31261–31268.

Oomen CA, Bekinschtein P, Kent BA, Saksida LM, Bussey TJ. Adult hippocampal neurogenesis and its role in cognition. *WIREs Cogn Sci*. 2014;5: 573–587.

Panza F, Frisardi V, Capurso C, Imbimbo BP, Vendemiale G, Santamato A, D'Onofrio G, Seripa D, Sancarlo D, Pilotto A, Solfrizzi V. Metabolic syndrome and cognitive impairment: Current epidemiology and possible underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis*. 2010;21: 691–724.

Papon MA, El Khoury NB, Marcouiller F, Julien C, Morin F, Bretteville A, Petry FR, Gaudreau S, Amrani A, Mathews PM, Hébert SS, Planel E. Deregulation of protein phosphatase 2A and hyperphosphorylation of τ protein following onset of diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2013;62: 609-617.

Parent JM, Vexler ZS, Gong C, Derugin N, Ferriero DM. Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke. *Ann Neurol*. 2002;52: 802–813.

Pearson HA, Peers C. Physiological roles for amyloid β peptides. *J Physiol* 2006;575.1: 5–10.

Pichat P, Bergis OE, Terranova JP, Urani A, Duarte C, Santucci V, Gueudet C, Voltz C, Steinberg R, Stemmelin J, Oury-Donat F, Avenet P, Griebel G, Scatton B.

SSR180711, a novel selective $\alpha 7$ nicotinic receptor partial agonist: (II) Efficacy in experimental models predictive of activity against cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32: 17–34.

Planel E, Tatebayashi Y, Miyasaka T, Liu L, Wang L, Herman M, Yu WH, Luchsinger JA, Wadzinski B, Duff KE, Takashima A. Insulin dysfunction induces in vivo Tau hyperphosphorylation through distinct mechanisms. *J Neurosci*. 2007;27: 13635–13648.

Plaschke K, Kopitz J, Siegelin M, Schlieb R, Salkovic-Petrisic M, Riederer P, Hoyer S. Insulin-Resistant Brain State after Intracerebroventricular Streptozotocin injection exacerbates Alzheimer-like changes in Tg2576 A β PP-overexpressing mice. *J Alzheimers Dis*. 2010;19: 691–704.

Pugazhenthir S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2016: 1-9.

Qin L, Bouchard R, Pugazhenthir S. Regulation of cyclic AMP response element-binding protein during neuroglial interactions. *J Neurochem*. 2016;136: 918-930.

Qiu WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid- β peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol Aging*. 2006;27: 190–198.

Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:329-344.

Qui WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid- β peptide in Alzheimer's disease: Review and hypothesis. *Neurobiol Aging*. 2006;27: 190–198.

Ramos-Rodriguez JJ, Molina-Gil S, Ortiz-Barajas O, Jimenez-Palomares M, Perdomo G, Cozar-Castellano I, Lechuga-Sancho AM, Garcia-Alloza M. Central

proliferation and neurogenesis is impaired in type 2 diabetes and prediabetes animal models. PLoS ONE. 2014;9: 1-8.

Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, Suzanne M. de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine. J Alzheimers Dis. 2005;8: 247–268.

Rodgers SP, Bohacek J, Daniel JM. Transient estradiol exposure during middle age in ovariectomized rats exerts lasting effects on cognitive function and the hippocampus. Endocrinology. 2010;151: 1194–1203.

Ryan J, Scali , Carriere I, Amieva H, Rouaud O, Berr C, Ritchie K, Ancelin ML. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. Menopause. 2014: 1729–1739.

Salkovic-Petrisic M, Tribl F, Schmidt M, Hoyer S, Riederer P. Alzheimer-like changes in protein kinase B and glycogen synthase kinase-3 in rat frontal cortex and hippocampus after damage to the insulin signalling pathway. J Neurochem. 2006;96: 1005–1015.

Sankar R, Thamotharan S, Shin D, Moley KH, Sherin U. Devaskar SU. Insulin-responsive glucose transporters-GLUT8 and GLUT4 are expressed in the developing mammalian brain. Mol Brain Res. 2002;107: 157–165.

Schuh AF, Rieder CM, Rizzi L, Chaves M, Roriz-Cruz M. Mechanisms of brain aging regulation by insulin: implications for neurodegeneration in late-onset Alzheimer's disease. ISRN Neurol. 2011.

Seaquist ER, Damberg GS, Tkac I, Gruetter R. The effect of insulin on *in vivo* cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport/metabolism in humans. Diabetes;50: 2203-2209.

Sellers K, Raval P, Srivastava DP. Molecular signature of rapid estrogen regulation of synaptic connectivity and cognition. *Front Neuroendocrinol.* 2015;36: 72–89.

Senkov O, Tikhobrazova O, Dityatev A. PSA–NCAM: Synaptic functions mediated by its interactions with proteoglycans and glutamate receptors. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012;44: 591– 595.

Sepici A, Gürbüz I, Çevik C, Yesilada E. Hypoglycaemic effects of myrtle oil in normal and alloxan-diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol.* 2004;93: 311–318.

Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, Bis JC, Smith AV, Carassquillo MM, Lambert JC, Harold D, Schrijvers EMC, Ramirez-Lorca R, Debette S, Longstreth Jr WT, Janssens ACJW, Pankratz VS, Dartigues JF, Hollingworth P, Aspelund T, Hernandez I, Beiser A, Kuller LH, Koudstaal PJ, Dickson DW, Tzourio C, Abraham R, Antunez C, Du Y, Rotter JI, Aulchenko YS, Harris TB, Petersen RC, Berr C, Owen MJ, Lopez-Arrieta J, Varadarajan BN, Becker JT, Rivadeneira F, Nalls MA, Graff-Radford NR, Campion D, Auerbach S, Rice K, Hofman A, Jonsson PV, Schmidt H, Lathrop M, Mosley TH, Au R, Bruce M, Psaty BM, Uitterlinden AG, Farrer LA, Lumley T, Ruiz A, Williams J, Amouyel P, Younkin SG, Wolf PA, Launer LJ, Lopez OL, van Duijn CM, Breteler MMB. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer's Disease. *JAMA.* 2010;303: 1832–1840.

Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, Brett FM, Farrell MA, Rowan MJ, Lemere CA, Regan CM, Walsh DM, Sabatini BL, Selkoe DJ. Amyloid β -protein dimers isolated directly from Alzheimer brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med.* 2008;14: 837–842.

Shanmugan S, Epperson CN. Estrogen and the prefrontal cortex: Towards a new understanding of estrogen's effects on executive functions in the menopause transition. *Hum Brain Mapp.* 2014;35: 847–865.

Sheng ZH ve Cui Q. Mitochondrial transport in neurons: Impact on synaptic homeostasis and neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2016;13: 77–93.

Sheng ZH. Mitochondrial trafficking and anchoring in neurons: New insight and implications. *J Cell Biol*. 2014;204: 1087–1098.

Sherin A, Anu J, Peeyush KT, Smijin S, Anitha M, Roshni T, Paulose CS. Cholinergic and gabaergic receptor functional deficit in the hippocampus of insulin-induced hypoglycemic and Streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuroscience*. 2012;202: 69–76.

Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev*. 2003;24:133-151.

Shi DH, Yan ZQ, Zhang LN, Wang YR, Jiang CP, Wu JH. A novel 7-O-modified genistein derivative with acetylcholinesterase inhibitory effect, estrogenic activity and neuroprotective effect. *Arch Pharm Res*. 2012;35: 1645-1654.

Shughrue PJ, Scrimo PJ, Merchenthaler I. Estrogen binding and estrogen receptor characterization (ER α and ER β) in the cholinergic neurons of the rat basal forebrain. *Neuroscience*. 2000;96: 41–49.

Son SM, Song H, Byun J, Park KS, Jang HC, Park YJ, Mook-Jung I. Accumulation of autophagosomes contributes to enhanced amyloidogenic APP processing under insulin-resistant conditions. *Autophagy*. 2012;8: 1842–1844.

Spauwen PJJ, Köhler S, Verhey FRJ, Stehouwer CDA, Van Boxtel MPJ. Effects of type 2 diabetes on 12-year cognitive change. *Diabetes Care* 2013;36: 1554–1561.

Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, Xu XJ, Wands JR, de la Monte SM. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes?. *J Alzheimers Dis*. 2005;7: 63–80.

Strachan MWJ, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7: 108–114.

Strada O, Vyas S, Hirsch EC, Ruberg M, Brice A, Agid Y, Javoy-Agid F. Decreased choline acetyltransferase mRNA expression in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer disease: An in situ hybridization study. *PNAS*. 1992;89: 9549-9553.

Sumbul S, Ahmad MA, Asif M, Akhtar M, Saud I. Physicochemical and phytochemical standardization of berries of *Myrtus communis* Linn. *J Pharm Bioall Sci*. 2012;4: 322-326.

Sundermann EE, Maki PM, Jeffrey R, Bishop JR. A review of estrogen receptor α gene (ESR1) polymorphisms, mood, and cognition. *Menopause*. 2010;17: 874-886.

Swar G, Shailajan S, Menon S. Activity based evaluation of a traditional Ayurvedic medicinal plant: *Saraca asoca* (Roxb.) de Wilde flowers as estrogenic agents using ovariectomized rat model. *J Ethnopharmacol*. 2017;195: 324-333.

Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, Sawada K, Kunieda T, Takeuchi D, Kurinami H, Shinohara M, Rakugi H, Morishita R. Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and A β deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *PNAS*. 2010;107: 7036–7041.

Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, Fuino RL, Kawaguchi KR, Samoyedny AJ, Wilson RS, Arvanitakis Z, Schneider JA, Wolf BA, Bennett DA, Trojanowski JQ, Arnold SE. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest*. 2012;122: 1316-1338.

Talwar P, Silla Y, Grover S, Gupta M, Agarwal R, Kushwaha S, Kukreti R. Genomic convergence and network analysis approach to identify candidate genes in Alzheimer's disease. *BMC Genomics* 2014;15: 1-16.

Tang Y, Scott DA, Das U, Edland SD, Radomski K, Koo EH, Roy S. Early and selective impairments in axonal transport kinetics of synaptic cargoes induced by soluble Amyloid β -protein oligomers. *Traffic*. 2012;13: 681–693.

Tiwari-Woodruff S, Morales LBJ, Lee R, Voskuhl RR. Differential neuroprotective and antiinflammatory effects of estrogen receptor (ER) α and ER β ligand treatment. *PNAS*. 2007;104: 14813-14818.

Tran MH, Yamada K, Nabeshima T. Amyloid β -peptide induces cholinergic dysfunction and cognitive deficits: A minireview. *Peptides*. 2002;23: 1271–1283.

Tulving E. Episodic memory and common sense: how far apart?. *Philos Trans R Soc Lond B*. 2001;356: 1505-1515.

Tumen I, Senol FS, Orhan IE. Inhibitory potential of the leaves and berries of *Myrtus communis* L. (myrtle) against enzymes linked to neurodegenerative diseases and their antioxidant actions. *Int J Food Sci Nutr*. 2012;63: 387–392.

Vardarajan BN, Bruesegem SY, Harbour ME, Hyslop PG, Seaman MNJ, Farrer LA. Identification of Alzheimer disease associated variants in genes that regulate retromer function. *Neurobiol Aging*. 2012;33: 2231.e15–2231.e30.

Veena J, Shankaranarayana Rao BS, Srikumar BN. Regulation of adult neurogenesis in the hippocampus by stress, acetylcholine and dopamine. *J Nat Sc Biol Med*. 2011;2: 26-37.

Venero C, Herrero AI, Touyarot K, Cambon K, Lopez-Fernandez MA, Berezin V, Bock E, Sandi C. Hippocampal up-regulation of NCAM expression and polysialylation plays a key role on spatial memory. *Eur J Neurosci*. 2006;23: 1585–1595.

Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, Launay JM, Hugon J, Cohen-Solal A. Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split?. *Eur Heart J*. 2015;36: 902–905.

Vogelsberg-Ragaglia V, Schuck T, Trojanowski JQ, Lee VMY. PP2A mRNA expression is quantitatively decreased in Alzheimer's disease hippocampus. *Exp Neurol*. 2001;168: 402–412.

Vossel KA, Zhang K, Brodbeck J, Daub AC, Sharma P, Finkbeiner S, Cui B, Mucke L. Tau reduction prevents A β -induced defects in axonal transport. *Science*. 2010;330: 1-4.

Walsh DM, Hartley DM, Kusumoto Y, Fezoui Y, Condron MM, Lomakin A. Amyloid h-protein fibrillogenesis: Structure and biological activity of protofibrillar intermediates. *J Biol Chem*. 1999;274: 25945– 25952.

Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, Rowan MJ, Selkoe DJ. Naturally secreted oligomers of amyloid β protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*. 2002;416: 535-539.

Wang JQ, Yin J, Song YF, Zhang L, Ren YX, Wang DG, Gao LP, Jing YH. Brain aging and AD-like pathology in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes Res*. 2014: 1-12.

Watson GS, Peskind ER, Asthana S, Purganan K, Wait C, Chapman D, Schwartz MW, Plymate S, Craft S. Insulin increases CSF A β 42 levels in normal older adults. *Neurology*. 2003;60: 1899-1903.

Werther GA, Hogg A, Oldfield BJ, McKinley MJ, Figdor R, Allen AM, Mendelsohn FAO. Localization and characterization of insulin receptors in rat brain and pituitary gland using in vitro autoradiography and computerized densitometry. *Endocrinology*. 1987;121: 1562-1570.

Wise PM, Dubal DB, Wilson ME, Rau SW, Bottner M. Minireview: Neuroprotective effects of estrogen-New insights into mechanisms of action. *Endocrinology*. 2001;142: 969-973.

Wiwanitkit V. Diabetes type 3: A brief review. *Diabetes Metab Syndr*. 2008;2: 223-226.

Xia X, Zhang Q, Liu R, Wang Z, Tang N, Liu F, Huang G, Jiang X, Gui G, Wang L, Sun X. Effects of 20-hydroxyecdysone on improving memory deficits in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus in rat. *Eur J Pharmacol*. 2014;740: 45–52

Xing C, Peng Y, Chang R, Yin Y, Xie Z. Effects of insulin-like growth factor-1 on okadaic acid-induced apoptosis in SH-SY5Y cells. *Cell Biol Int*. 2005;29: 803-808.

Yamamoto H, Kitawaki J, Kikuchi N, Okubo T, Iwasa K, Kawata M, Honjo H. Effects of estrogens on cholinergic neurons in the rat basal nucleus. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;107: 70–79.

Yamamoto N, Matsubara T, Sobue K, Tanida M, Kasahara R, Naruse K, Taniure H, Sato T, Suzuki K. Brain insulin resistance accelerates A β fibrillogenesis by inducing GM1 ganglioside clustering in the presynaptic membranes. *J Neurochem*. 2012;121: 619–628.

Yan X, Hu G, Yan W, Chen T, Yang F, Zhang X, Zhao G, Liu J. Ginsenoside Rd promotes non-amyloidogenic pathway of amyloid precursor protein processing by regulating phosphorylation of estrogen receptor α . *Life Sciences*. 2017;168: 16–23.

Yang Y, Wu Y, Zhang S, Song W. High glucose promotes A β production by inhibiting APP degradation. *PLoS ONE*. 2013;8: 1-7.

Yue X, Lu M, Lancaster T, Cao P, Honda SI, Staufenbiel M, Harada N, Zhong Z, Shen Y, Li R. Brain estrogen deficiency accelerates A β plaque formation in an Alzheimer's disease animal model. PNAS. 2005;102: 19198–19203.

Zhang S, Chai R, Yang YY, Guo SQ, Wang S, Guo T, Xu SF, Zhang YH, Wang ZY, Guo C. Chronic diabetic states worsen Alzheimer neuropathology and cognitive deficits accompanying disruption of calcium signaling in leptin-deficient APP/PS1 mice. Oncotarget. 2017: 1-18.

Zhang WJ, Tan YF, Yue JTY, Vranic M, Wojtowicz JM. Impairment of hippocampal neurogenesis in streptozotocin-treated diabetic rats. Acta Neurol Scand. 2008;117: 205–210.

Zhang Y, Chen Y, Shan Y, Wang D, Zhu C, Xu Y. Effects of puerarin on cholinergic enzymes in the brain of ovariectomized guinea pigs. Int J Neurosci. 2013;123: 783–791.

Zhou Y, Zhao Y, Xie H, Wang Y, Liu L, Yan X. Alteration in amyloid β 42, phosphorylated tau protein, interleukin 6, and acetylcholine during diabetes-accelerated memory dysfunction in diabetic rats: correlation of amyloid β 42 with changes in glucose metabolism. Behav Brain Funct. 2015: 11:24.



MARMARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

PROJE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	67.2015.mar	ÇALIŞMA: BİLİMSEL
	PROJE ADI	Postmenapozal diyabetik sıçanlarda Myrtus communis subsp. communis 'in kognitif ve nöronal fonksiyonlar üzerine etkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ ADI	Prof.Dr.Göksel ŞENER	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	DEHAMER	
	DESTEKLEYİCİ		

KARAR BİLGİLERİ	TARİH: 09.10.2015
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Deney hayvanları ile yapılacak olan bilimsel araştırma, test, sağlık hizmetleri uygulamaları ve eğitim-öğretim gibi temel etkinliklerde kullanılan yöntem ve materyaller ile ilgili etik standartları gözetmek, etik ilkeler doğrultusunda görüş bildirmek, araştırma önerilerini incelemek ve sertifikası olmayanların deney hayvanı kullanmalarını engellemektir.
---------------	---

ÜYELER

Ünvanı/ Adı/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu/ Ek Üyeliği	Onaylanan Proje ile ilişkisi	Toplantıya Katılım	İmza
Prof.Dr. Göksel ŞENER	Farmakoloji	M.Ü. Eczacılık Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanı	Var Yok	Evet Hayır	Yürütücü
Prof.Dr. İnci ALİCAN	Fizyoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul (Yürütücü Sekreter)	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Ayşen YARAT	Biyokimya	M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Serap ŞİRVANCI	Histoloji Embriyoloji ABD	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Rezzan GÜLHAN	Farmakoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Vet.Hek. Dilek ÖZBEYLİ	Veteriner Hekim	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Bio. Arif GÜMÜŞ	Biyoloji	Sivil Toplum Kuruluşu Üyesi ve Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	
Dilek KÖKTÜRK	Emekli Memur	Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Süha Beril	Soyadı	Kadıoğlu
Doğum Yeri	Bakırköy	Doğum Tarihi	31.03.1990
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	Tel	(530) 242 60 07
E-mail	kadiogluberil@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2017
Yüksek Lisans	Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2016
Lisans	Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2012
Lise	Burak Bora Anadolu Lisesi	2007

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Uzman	Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2012 -

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok İyi	Çok İyi	Çok İyi

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	90							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	74		

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Programları	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

YAYINLARI

Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI & SSCI & Arts and Humanities):

Koksal M, Ozkan-Dagliyan I, Ozyazici T, Kadioglu B, Sipahi H, Bozkurt A, Bilge SS. Some Novel Mannich Bases of 5-(3,4-Dichlorophenyl)-1,3,4-Oxadiazole-2(3H)-one and Their Anti-inflammatory Activity. Arch Pharm. (2017) (In press).

Uluslararası diğer hakemli dergilerde yayınlanan makaleler:

Kadioğlu B, Erciyes M, Kocsar S, Kaspar C, Erguven M, Macit C and Clark PM. The Effect of Pharmacist-Led Education on the Quality of Life of Children with Familial Mediterranean Fever. Pharmacy & Pharmacology International Journal (2015).

Us-Yılmaz D, Terlemez H, Turnalar T, Sipahi H, Kadioglu B, Deniz İ, Akgün H. Synthesis And Pharmacological Activities Of Some Novel N,N'-Disubstituted Urea Derivatives. International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry (2016).

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:

Macit C, Kadioglu B, Esen N, Güneş SS, Kaspar C, Clark PM. Impact of pharmacist-led education on adherence to antibiotic therapy in primary care. Internaitonal Summit on Clinical Pharmacy and Dispensing, San Antonio, Teksas, ABD. November 18-20, 2013.

Kadioğlu B, Macit C, Erciyes M, Kocsar S, Kaspar C, Erguven M, Clark PM. The effect of pharmacist-led patient education on the quaility of life of children with familial Mediterranean fever. Internaitonal Summit on Clinical Pharmacy and Dispensing, San Antonio, Teksas, ABD. 18-20 Kasım 2013. (Sözlü sunum)

Kadioglu B, Söğüt OK, Burdurlu OT, Clark PM. Topical Corticosteroid Treatment in Dermatitis and Psoriasis: An Evaluation of Compliance and Quality of Life, 11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, Ankara, Türkiye. 09-12 Haziran 2015.

Kadioğlu B, Macit Ç, Erol N, Cansever S, Çelik T. The Interaction between Anxiolytic Drugs and Energy Drinks. 5th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Prag, Çek Cumhuriyeti. 2-4 Aralık 2015.

Macit Ç, Kadioğlu B, Dalan G, Massarani M, Yönel E, Çelik T. Energy drinks changed the treatment of antidepressant drugs. 24th European Congress of Psychiatry, Madrid, İspanya. 12-15 Mart 2016.

Yazılan ulusal kitaplar veya kitaplarda bölümler:

Çelik T, Kadioğlu B. Yaşlılık ve İlaç-Farmakolojik Açıdan Yaşlılık (s.28-40), A.T. Işık, T. Çelik (Ed.). Geriatri Pratiğinde İlaç Tedavisi: Geriatrik Sendromlar Serisi 7, O'TIP Kitabevi 2015. ISBN: 978-605-65139-7-8, 2015

Çelik T, Macit C, Kadioğlu B, Yönel E. İlaçların Kullanım Ölçekleri (s.182-190), A.T. Işık, T. Çelik (Ed.). Geriatri Pratiğinde Ölçekler: Geriatrik Sendromlar Serisi 8, İstanbul Tıp Kitabevleri, 2017. ISBN: 978-605-4949-69-4

Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler:

Kıvrak-Bernardelli B.G., Macit Ç, Kadioğlu S.B, Salepci T, Clark P.M., Quality of life assessment of patients with metastatic lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. Marmara Pharmaceutical Journal (2013).

Göktay N.B., Suna Telefoncu S, Kadioğlu S.B, Macit Ç, Şencan N, Clark P.M., The role of patient education in adherence to antibiotic therapy in primary care. Marmara Pharmaceutical Journal (2013).

Kadioğlu B, Naltekin E, Charehsaz M, Sipahi H, Soykut B, Aydın A. The Relationship between Cadmium Contents of Tobacco and Their Ash in Cigarettes Marketed Under Different Brands. FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences (2014).

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

Kadioğlu B, Naltekin E, Charehsaz M, Sipahi H, Soykut B, Aydın A. Türkiye Pazarında Bulunan Sigaraların Ağır Metal İçerikleri. 11. Türkiye Eczacılık kongresi, Ankara, Türkiye. 18-21 Ekim 2012 (Sözlü sunum)

Özyazıcı T, Kadioğlu B, Sipahi H, Köksal M. Yeni 5-(3,4-disübstitüefenil)-1,3,4-oksadiazol-(2H)-on türevlerinin sentezi ve in vitro anti-inflamatuar etkilerinin değerlendirilmesi. I. ulusal Marmara Eczacılık Kongresi, İstanbul, Türkiye. 3-5 Kasım 2016.