

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SOSYAL İZOLASYON UYGULANMIŞ SIÇANLARDA
İNÜLİN'İN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR VE ŞEKER TERCİHİ
ÜZERİNE ETKİLERİ

SİNEM TAŞYÜREK
ORCID: 0009-0002-7700-7625

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
Fizyoloji Yüksek Lisans Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR

ARALIK 2023

TEZ KODU: DEU.HSL.MSc -2020970032

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SOSYAL İZOLASYON UYGULANMIŞ SIÇANLARDA
İNÜLİN'İN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR VE ŞEKER TERCİHİ
ÜZERİNE ETKİLERİ

SİNEM TAŞYÜREK
ORCID: 0009-0002-7700-7625

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
Fizyoloji Yüksek Lisans Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Müge KIRAY
ORCID: 0000-0001-5072-0100

Bu Araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından 2705 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR
ARALIK 2023

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “Sosyal İzolasyon Uygulanmış Sıçanlarda İnülin'in Bilişsel Fonksiyonlar ve Şeker Tercihi Üzerine Etkileri” başlıklı yüksek lisans tezim için elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Sinem TAŞYÜREK

Tarih

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim süresince benim yanımda olan, beni her şekilde destekleyen, yardımlarını esirgemeyen, yaşadığım deprem felaketinde de elinden geleni yapan, her konuda nazik ve anlayışlı tutumuyla bana yol gösteren canım danışman hocam Prof. Dr. Müge KİRAY'a,

Tez çalışmamda akademik bilgileriyle beni yönlendiren, destekleyen hocalarım Doç.Dr.İlkay AKSU, Prof.Dr.Ayfer DAYI ve Prof.Dr.Amaç KİRAY'a

Bu yoğun ve zorlu süreçte bana destek olan ve nerde olursam olayım yardımlarını esirgemeyen, güzel sohbetleriyle ve paylaşımlarıyla motive eden tatlı çalışma arkadaşlarım Ayça ARSLANKIRAN ve Helin DEMİRTAŞ'a

Eğitimim boyunca her soruma içtenlikle cevap vererek yardımda bulunan, destek olan yol göstericilerimden Burcu AÇIKGÖZ ve Bahar DALKIRAN'a

Hayvan çalışmalarımdaya daima yardım eden Ferhan ORAL'a

Çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen Fizyoloji ekibinden Başar KOÇ, Caner AKKAYA, Rabia ILGIN ve Güner ÇALIŞ'a,

Her zaman desteklerini hissettiğim, daima yanımda olan ve sahip olduğum için çok şanslı olduğum canım aileme,

Bu zamana kadar bedenlen ama artık ruhen benimle olan, kalbimde yaşayan canım kardeşime,

En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1 Sosyal İzolasyon	6
2.1.1 Sosyal İzolasyon Tanımı	6
2.1.2 Sosyal İzolasyon Epidemiyolojisi	7
2.1.3 Sosyal İzolasyon Davranışsal Etkileri	9
2.1.4 Sosyal İzolasyonun Beyindeki Yapısal ve Moleküler Etkileri....	12
2.2 Anksiyete ve Depresyon.....	16
2.3 Beynin Anatomik ve Histolojik Yapısı.....	18
2.3.1 Hipokampus	22
2.3.2 Prefrontal Korteks	24
2.3.3 Prefrontal Korteks ve Davranışsal İşlevler.....	25
2.4. TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alpha)	25
2.4.1. Yapı İşlev İlişkileri	25
2.4.2. TNF- α Biyolojik Rolü	27
2.4.3. Eylem Mekanizmaları	28
2.4.4. TNF Reseptörleri ve TNF Reseptör Ailesi.....	28
2.4.5. TNF- α Proteinin Yapısal Yönleri	30

2.5. Sirtuinler	31
2.5.1. SIRT- Yapısı ve Fonksiyonları.....	33
2.6. İnülin	37
2.6.1. İnülinin Yapısı ve Etkileri	39
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1.Araştırmanın Tipi	41
3.2.Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	41
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	41
3.4. Çalışma Materyali.....	41
3.5. Araştırmanın Değişkenleri.....	42
3.6. Veri Toplama Araçları	43
3.6.1. Çalışma Grupları.....	44
3.6.2. Sosyal İzolasyon Protokolünün Uygulanması.....	45
3.6.3. İnülin Uygulaması	45
3.6.4. Davranış Deneyleri.....	46
3.6.4.1. Sukroz Tercih Testi (Sucrose Preference Test)	46
3.6.4.2. Açık Alan Testi (Open Field Test)	47
3.6.4.3. Porsolt Zorunlu Yüzme Testi (Forced Swim Test)	48
3.6.4.4. Sosyal Yaklaşım ve Sosyal Yenilik Testi	49
3.6.4.5. Ultrasonik Vokalizasyon.....	50
3.6.5. Sakrifikasyon ve Dokuların Ayrımı.....	51
3.6.6. Biyokimyasal Değerlendirme	51
3.6.6.1. TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alpha) Ölçümü.....	51
3.6.6.2. SIRT1(Sirtuin 1) Ölçümü	52
3.6.7. Histolojik İncelemeler	53
3.6.7.1. Doku Takibi Prosedürü	54

3.6.7.2. İmmunhistokimyasal İnceleme	54
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi.....	56
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	58
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları	58
3.10. Etik Kurul Onayı	58
4.BULGULAR.....	59
4.1. Hayvanların Vücut Ağırlıkları	59
4.2. Davranış Deneyleri	60
4.2.1 Sukroz Tercih Testi	60
4.2.2 Açık Alan Testi Sonuçları	61
4.2.3 Porsolt Zorunlu Yüzme Testi Sonuçları	62
4.2.4 Sosyal Yaklaşım ve Sosyal Yenilik Testi Sonuçları	63
4.2.5 Ultrasonik Vokalizasyon Sonuçları.....	64
4.3. Biyokimyasal Değerlendirmeler.....	65
4.3.1. TNF- α Ölçüm Sonuçları.....	65
4.3.2. SIRT1 Ölçüm Sonuçları	66
5. TARTIŞMA.....	68
5.1. Sosyal İzolasyon Stresinin ve İnülinin Vücut Ağırlığı ve Davranışsal Parametreler Üzerine Etkileri.....	68
5.2. Sosyal İzolasyon Stresinin ve İnülinin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri.....	76
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	87
7. KAYNAKLAR	89
8. EKLER	98

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Deney Grupları	42
Tablo 2: Araştırmanın değişkenleri	42
Tablo 3: Çalışmada kullanılan sarf malzemeleri	43
Tablo 4: Biyokimyasal Değerlendirmede Kullanılan Kitler.....	53
Tablo 5: Rutin doku takibi protokolü.	54
Tablo 6: Araştırma Takvimi Tablosu	56
Tablo 7: Grupların ağırlık değişimi	59
Tablo 8: Sukroz tercih testi bulguları	60
Tablo 9: Açık alan testi bulguları	61
Tablo 10: Porsolt testi bulguları	62
Tablo 11: Sosyal Yaklaşım ve Sosyal Yenilik Testi Bulguları	63
Tablo 12: Ultrasonik vokalizasyon (USV) testi bulguları	64
Tablo 13: TNF- α seviyeleri (pg/mg prot)	65
Tablo 14: Beyin dokusunda Sirt-1 seviyeleri (ng/mg prot)	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sukroz Tercih Testi Düzeneği.	46
Şekil 2: Açık Alan Testi Düzeneği.....	47
Şekil 3: Porsolt Zorunlu Yüzme Testi Düzeneği.	48
Şekil 4: Sosyal Yaklaşım ve Sosyal Yenilik Testi Düzeneği.....	50
Şekil 5: Deney Planı.....	57

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Açık Alan Testi Merkezde Geçirilen Süre ve Katedilen Mesafe.....	62
Grafik 2: Porsolt Testi Hareketsiz Geçen Süre ve Katedilen Mesafe.....	63
Grafik 3: Beyin dokusunda Sirt-1 seviyeleri (ng/mg prot).....	67



SİMGELER VE KISALTMALAR

BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FOS	Fruktooligosakkarit
HPC	Hipokampus
İN	İnülin
K	Kontrol Grubu
OFT	Açık Alan Testi
PFC	Prefrontal Korteks
SIRT	Sirtuin
Sİ	Sosyal İzolasyon
SFT	Zorunlu Yüzme Testi
SPT	Sükroz Tercih Testi
TNF	Tümör Nekroz Faktör
USV	Ultrasonik Vokalizasyon

SOSYAL İZOLASYON UYGULANMIŞ SIÇANLARDA İNÜLİN'İN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR VE ŞEKER TERCİHİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Yüksek Lisans Tezi

Sinem TAŞYÜREK

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Sosyal izolasyon günümüzde artış gösteren, fiziksel ve mental açıdan sağlığı etkileyen bir faktördür. İnülin, beyni olumlu yönde etkileyerek, stresin ve depresyonun sebep olduğu anksiyete benzeri davranışları hafiflettici etkileri gözlenen bir tür prebiyotiktir. Bu çalışmanın amacı; sosyal izolasyon uygulanan sıçan yavrularında inülin desteğinin bilişsel fonksiyonlar ve şeker tercihi üzerine etkilerinin davranış testleri ile araştırılması, hipokampus (HPC) ile prefrontal korteksteki (PFC) TNF- α ve Sirtuin1 proteininin aracı rolünün biyokimyasal ve histolojik yöntemlerle incelenmesidir.

Yöntem: Çalışmada, 32 adet 4 haftalık Spraque-Dawley türü dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu (K) (n=8), Sosyal İzole grubu (Sİ) (n=8, 4 hafta sosyal izole), İnülin grubu (İN) (n=8, üçerli ya da dörderli gruplar, 4 hafta % 1.6 oranında inulinli serum fizyolojik çözelti verildi), İnülin Sosyal İzole grubu (Sİ + İN) (n=8, birbirini görmeyecek şekilde sosyal izole olarak, 4 hafta % 1.6 oranında inulinli serum fizyolojik çözelti verildi). 4 haftanın sonunda davranış deneyleri uygulandı. Deneylerin sonunda sıçanlar sakrifiye edildi. Prefrontal korteks (PFC) ve Hipokampus (HPC) bölgelerindeki TNF- α ve Sirt-1 seviyeleri ELISA kitleri ile ölçüldü.

Bulgular: Deney sonuçlarına bakıldığında sukroz tercih testinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak kontrol ve inülin grubunun başlangıç ve 4. hafta test sonuçlarında anlamlı fark görülmüştür. Açık alan testinde Sİ grubu orta alanda

daha az süre geçirdi. Kat edilen mesafede Sİ daha az mesafe katetti. Kat edilen mesafe en fazla inülin gruplarında görüldü. Zorlu yüzme testi sonuçlarında Sİ grubu daha fazla süre hareketsiz kaldı. Kat edilen mesafede Sİ grubu daha az mesafe katetti. Sosyalliği ve anksiyeteyi değerlendiren sosyal yaklaşım ve sosyal yenilik testi sonuçlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Ultrasonik vokalizasyon (USV) testinde sıçanların çıkardıkları sesler incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. TNF- α seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Prefrontal korteks dokusunda Sirt-1 seviyesi, kontrol grubuna göre diğer gruplarda anlamlı olarak düşük bulundu. Hipokampus dokusunda Sirt-1 seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Bu bulgulardan yola çıkarak sosyal izolasyonun anksiyete benzeri etkileri olduğunu söyleyebiliriz. İnülinin, bu olumsuz etkiler üzerinde iyileştirici etkisi olabilmektedir. Ancak inülin uygulaması ve sosyal izolasyon hakkında daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Sosyal izolasyon, inülin, anksiyete, bilişsel fonksiyonlar, nörotrofik faktörler, davranış

Tezin Sayfa Adedi: 101

Danışman: Prof. Dr. Müge KIRAY

THE EFFECTS OF INULIN ON COGNITIVE FUNCTIONS AND SUGAR PREFERENCE IN SOCIALLY ISOLATED RATS

Master Thesis

Sinem TAŞYÜREK

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INSTITUTE

Department of Physiology

ABSTRACT

Aim: Social isolation is an increasing factor affecting physical and mental health. Inulin is a type of prebiotic that has been observed to positively affect the brain and alleviate anxiety-like behaviors caused by stress and depression. The aim of this study was to investigate the effects of inulin supplementation on cognitive functions and sugar preference in socially isolated rat pups by behavioral tests and to examine the mediating role of TNF- α and Sirtuin1 protein in the hippocampus (HPC) and prefrontal cortex (PFC) by biochemical and histological methods.

Methods: In the study, 32 4-week-old female Sprague-Dawley rats were used. The rats were divided into 4 groups. Control group (C) (n=8), Socially Isolated group (SI) (n=8, socially isolated for 4 weeks), Inulin group (IN) (n=8, groups of three or four, given 1.6% inulin saline solution for 4 weeks), Inulin Socially Isolated group (SI + IN) (n=8, socially isolated without seeing each other, given 1.6% inulin saline solution for 4 weeks). At the end of 4 weeks, behavioral experiments were performed. At the end of the experiments, rats were sacrificed. TNF- α and Sirt-1 levels in the prefrontal cortex (PFC) and hippocampus (HPC) were measured by ELISA kits.

Results: No significant difference was found between the groups in the sucrose preference test. However, a significant difference was observed in the baseline and 4th week test results of the control and inulin group. In the open field test, the SI group spent less time in the center field. In the distance traveled, SI group traveled less distance. The distance traveled was highest in the inulin group. In the results of the challenging swim test, the SI group remained immobilized for more time. In distance covered, the SI group covered less distance. There was no significant difference between the groups in the results of social

approach and social novelty tests evaluating sociability and anxiety. No significant difference was found between the groups when the sounds produced by the rats in the ultrasonic vocalization (USV) test were examined. No significant difference was found between the groups in TNF- α levels. Sirt-1 level in the prefrontal cortex tissue was significantly lower in the other groups compared to the control group. No significant difference was found between the groups in Sirt-1 levels in hippocampus tissue.

Conclusion: Based on these findings, we can conclude that social isolation has anxiety-like effects. Inulin may have ameliorative effect on these negative effects. However, more studies on inulin administration and social isolation are needed.

Keywords: Social isolation, inulin, anxiety, cognitive functions, neurotrophic factors, behavior

Page number:

Advisor: Prof. Dr. Müge KIRAY

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sosyal bağlar yaratma ve izolasyondan kaçınma ihtiyacı, türün hayatta kalması için önemli olan bir şeydir ve aidiyet hipotezi, insanların asgari sayıda kişilerarası ilişki yaratmaya ve sürdürmeye motive olduklarını öne sürer (1). Sosyal izolasyon, depresyon ve anksiyete gibi hastalık risk faktörlerini artırarak sağlık üzerinde olumsuz bir etkisi olabilir. Sosyal izolasyonda mevcut sosyal temasların fiilen yokluğunun yanı sıra izolasyon yalnızlık hissini de beraberinde getirir. Sosyal izolasyon ve yalnızlık, fiziksel ve zihinsel sağlığı etkiler (2).

Stres, anksiyete ve major depresyon gibi psikiyatrik bozuklukları tetikleyebilen ana risk faktörüdür. Çalışmalar ile sosyal uyaranlardan yoksun bir durum olan sosyal yoksunluğa (SD) maruz bırakılan farelerin, azalmış BDNF (Beyin Türevli Nörotrofik Faktör) seviyelerine ek olarak artan duygusallık ve hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen reaktivitesi ile karakterize edildiği gösterilmektedir. Buna karşılık, istikrarlı bir sosyal yapıya sahip (SG) ve sosyal yapısı kronik bozulan (SS) fareler, davranışsal ve nöroendokrin profilde hiçbir değişiklik olmadan artan anhedonia (bir sakaroz solüsyonu tercihinin azalması) göstermiştir. Burada bildirilen sonuçlar, farklı sosyal barınma koşullarına maruz kalan farelerin, dış zorluklarla başa çıkmak için farklı davranış stratejileri kullandığını göstermektedir. Ek olarak, sosyal yoksunluğun hem anksiyete hem de depresyon benzeri davranışların ortaya çıkmasını tetikleyen stresli bir durumu temsil edebileceğini ve bu tepkilere aracılık eden ana nörobiyolojik değişken olarak BDNF'yi öne sürmektedir ((3).

Oyun ve sosyal bakım dahil olmak üzere ergenlikteki sosyal davranışın normal bilişsel ve sosyal gelişimi kolaylaştırdığı düşünülmektedir (4). Kemirgenlerdeki sosyal etkileşimler ödüllendirici ve motive ediciyken, sosyal izolasyon caydırıcıdır. Biriken kanıtlar, ergenlik döneminde sosyal çevrenin bozulmasının, sosyal etkileşimler ve kaygı benzeri davranışlar üzerinde uzun vadeli etkileri olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, sosyal izolasyonun zorunlu yüzme ve sakaroz tercih testlerindeki davranışları etkileyip etkilemediği ve erkek ve dişi sıçanlarda bunu farklı şekilde etkileyip etkilemediği hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu testler, sırasıyla davranışsal umutsuzluk ve anhedoni dahil olmak üzere affektif bozuklukların önemli bileşenlerini inceler ve anti-depresan ilaçlarla kapsamlı bir şekilde doğrulanmıştır (5).

Çalışmalar, stresle ilişkili glukokortikoid salgılanmasının, hipokampusun belirli bölgelerinde hücre atrofisine ve ölümüne neden olduğunu ve depresyondaki hastaların hipokampusunun, aynı yaş, ağırlık ve eğitim düzeyindeki kontrollerinkinden ortalama olarak %12-15 daha küçük olduğunu göstermiştir. Glukokortikoidlerde stres kaynaklı bir artış tarafından tetiklenen yeni nöronların ölümünün depresyona yol açması mümkündür (6).

Depresyon, hem çevresel hem de genetik faktörlerin hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğu bir dizi risk faktörüne sahiptir. Çevresel faktörlerle ilgili olarak, kayıp (ayrılık vb) gibi olumsuz yaşam olayları ve sosyal temas kaybı gibi sosyal desteğin yokluğu, özellikle depresyonun başlaması ve tekrarlaması ile ilişkili görünmektedir. Akut çevresel değişim (olumsuz yaşam olayları), izolasyon (sosyal desteğin yokluğu) ve yaşlanmanın kombinasyonu, depresyonun patogenezinde güçlü bir etkiye sahip gibi görünmektedir. Hayvan çalışmalarında, izolasyon çeşitli parametrelerle ilgili olarak homeostazı değiştirir. İzolasyon oluşturma, HPA ekseninin ve ayrıca beyin monoamin sisteminin aktivitelerini değiştirir. İzolasyon oluşturma muhtemelen stres tepkisinin mekanizmalarını modüle etmektedir. İnsanlarda akut çevresel değişiklik (olumsuz bir yaşam olayı), hayvanlarda yenilik stresine karşılık gelebilir. Bu stres modelinde hayvanlar kafeslerinden çıkarılır ve daha önce hiç bulunmadıkları bir yere, yeni bir ortama yerleştirilir. Bu stresin HPA eksenini, vazopressin, oksitosin ve prolaktin salgılarını değiştirdiği bulunmuştur. Yetişkin sıçanlarda sosyal izolasyonun, beyinde dopamini (DA) baskıladığı ve özellikle mezolimbik ve 5-HT sistemlerinde yenilik stresinin ortaya çıkardığı 5-HT artışlarını öne sürmektedir (7).

DeneySEL çalışmalarda sosyal izolasyon, beyindeki monoamin seviyelerini önemli ölçüde değiştirmiştir; orta beyinde dopamin (DA), dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) ve homovanilik asit (HVA) ve hipokampusta 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) seviyeleri artmıştır. Serotonin (5-HT) seviyeleri de rafe çekirdekleri hariç tüm beyin bölgelerinde artmıştır. Prefrontal kortekste DA, DOPAC ve HVA seviyeleri, prefrontal korteks ve hipokampustaki 5-HT seviyeleri de azalmıştır. Nukleus accumbens'teki DA seviyelerinin de arttığı görülmektedir (8).

Sosyal izolasyonla yaşam tarzını değiştirmenin yanı sıra karantina ve fiziksel mesafe önlemleri, ciddi değişikliklere neden olmaktadır. Örneğin, artan stres, kaygı ve

depresyon seviyeleri ile ilişkili olarak ruh sağlığında bir bozulma görülmüştür ve bu da özellikle daha az sağlıklı gıdalar olmak üzere gıda alımını artırmak için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, bu önlemler hareketliliği kısıtlayıcı ve fiziksel aktivitede azalmaya yol açan özelliklere sahiptir . Zorunlu sosyal izolasyon psikolojik sıkıntıya neden olarak depresif belirtiler, sinirlilik, öfke ve uykusuzluğa neden olabilmektedir. Stres, yeme düzenindeki değişikliklerin tetikleyicisi olarak kabul edilmektedir. Sosyal izolasyonun motive ettiği sedanter davranıştaki artış ve hareketliliğin azalması, vücut ağırlığındaki değişikliklere daha fazla katkıda bulunmaktadır. Son araştırmalar, karantina sırasında fiziksel aktivitede önemli bir azalma ve beslenme alışkanlıklarında bir değişiklik olduğunu göstermiştir (9).

 n lin, hindiba kökünden elde edilen inülin için 3 ila 65 monomer ve kısmi enzimatik hidroliz ile elde edilen oligofruktoz için 2-8 birim arasında değişen zincir uzunluğuna sahip bir terminal glikoz molekülü ile β bağlı fruktoz monomerlerinin lineer zincirlerinden oluşur.  n lin tipi fruktanlar çeşitli bitkilerde bulunur ve diyetin normal bileşenleridir.  nce bağırsakta enzimatik olarak hidrolize edilmezler, ancak kalın bağırsakta mikroflora tarafından fermente edilirler ve hayvanlarda ve insanlarda sağlık üzerine çok sayıda etkisi vardır (10).

 n linin, birçok faydalı etki ile bağırsak mikroflorasını iyileştirdiği gösterilmiştir. Maternal bağırsak içindeki mikrobiyota bileşimi, optimal kan-beyin bariyeri işleyişini destekleyen mikrobiyota tarafından üretilen substratlarla gelişimsel olayları etkileyebilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, maternal kortekste, mitokondriyal değerlendirme, NADH sitokrom c oksidoredüktaz ve ATPaz aktivitelerinde ROS ile indüklenen azalmaya karşı inülinin koruyucu etkisini göstermiştir. Bu veriler, sindirilemeyen oligosakkaritlerin, nörodejeneratif bozuklukların oksidatif stres aracılı gelişimsel kökenlerini azaltmada potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir (11).

Bazı çalışmalardaki bulgular, psikobiyotiklerin (L. plantarum, inulin veya bunların kombinasyonları) kan ve amigdalanın oksidatif belirteçleri (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, malondialdehit ve total antioksidan kapasite) ve ayrıca amigdala serotonin ve beyin kaynaklı nörotrofik konsantrasyonlar üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir (12). Başka bir çalışmada da fruktooligosakkaritlerin (FOS) depresyon benzeri davranışları azalttığı ve bağırsak epitel hasarlarını onardığı

gözlendi. FOS tedavisi, sıçanların plazma ve idrarındaki kortikosteron seviyelerini düşürmüştür. Depresif sıçanların bağırsaklarındaki disbiyoz, FOS tedavileriyle eski haline dönmüştür. FOS'lar özellikle, antidepresan benzeri özellikler sergileyen H2S gibi farmakolojik açıdan önemli metabolitlerin salgılanmasıyla bilinen bir bakteri grubu olan Cyanobacteria'nın artışı desteklemiştir. Sonuç olarak FOS'ların antidepresan etkinliğinin, konağın bağırsak mikrobiyotasının modülasyonundan ayrılmaz ve onunla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu görülmüştür (13).

Bir tür nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) bağımlı histon deasetilaz türü olan Sirtuinler, yaşlanma karşıtı moleküller olarak kabul edilir ve kalorik kısıtlama bunların ekspresyonunu indükler. Sirtuin ailesi, DNA hasar onarımı ve histon ve protein deasetilasyonu yoluyla metabolizma gibi antioksidan ve oksidatif stres ile ilgili süreç ve işlevlerde yer alan yedi enzimden oluşur. Sirtuinlerin antioksidanların ve redoks maddelerinin düzenlenmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Sirtuin genleri, sağlık üzerine olan yararları ile ilişkileri nedeniyle dikkat çekmiştir. Memelilerde yedi farklı sirtuin tanımlanmıştır (Sirt 1-7). Sirt1 çekirdeğe yerleşir ve belirli koşullar altında sitoplazmaya göç eder. Benzer şekilde, Sirt6 sitoplazma ve çekirdeğe lokalizedir, Sirt2 esas olarak sitoplazmada bulunur; mitokondride Sirt3, Sirt4 ve Sirt5; çekirdekte ve çekirdekçikte Sirt7 bulunur. Sirtuinler, iyi bilinen deasetilaz işlevlerine ek olarak, mono-ADP-ribosiltransferazlar (Sirt4, Sirt6), lipoamidazlar (Sirt4) ve demalonilasyon, deglutarilasyon ve deakütilazlar (Sirt5) olarak evrimleşmişlerdir. Sirtuinler mitokondriyal fonksiyon, DNA hasar onarımı ve metabolizma gibi antioksidan ve oksidatif stres ile ilgili süreçlerde ve fonksiyonlarda yer alır ve hücrel enerji ve redoks dengesini etkiler. Sirtuinlerin bir vitagen olabileceği de öne sürülmüştür. Bu nedenle sirtuinler, hücrelerde antioksidan ve redoks sinyal yollarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Memeli sirtuinlerinin hedef proteinlerinin birçoğu, major oksidatif stres yollarının efektörleri olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, sirtuinlerin bu efektörler üzerindeki etkileri ve sirtuin etkilerinin antioksidan kaynaklı redoks sinyalleri üzerindeki spesifik mekanizmaları araştırma alanlarıdır. Sirt1, memeli sirtuin ailesinin başı ve en çok çalışılan üyesidir. Klasik olarak çekirdekte bulunduğu düşünülen Sirt1'in yeni çalışmalar sitoplazmada da lokalize olduğunu göstermiştir. Sirt1, hücrelerin inflamasyon ve oksidatif stres

kaynaklı apopitozu ve yaşlanmasını engeller. Sirt1'in oksidatif stres ve redoks sinyallerindeki rolü hakkında çalışmalar bulunmaktadır (14).

Bu çalışmanın amacı; sosyal izolasyon uygulanan sıçan yavrularında inülin desteğinin bilişsel fonksiyonlar ve şeker tercihi üzerine etkilerinin davranış testleri ile araştırılması, beyin dokusundaki Sirtuin1 proteininin aracı rolünün biyokimyasal ve histolojik yöntemlerle incelenmesidir.

Bu çalışmada adölesan dönemde maruz kalınan sosyal izolasyonun depresyon benzeri davranış üzerine etkileri ve inülin desteğinin etkinliği davranış testleri ile değerlendirilecektir. İnülin desteğinin beyin dokusundaki etkinliğinin mekanizmasını ortaya koymak için SIRT1 proteini ile ilişkisi araştırılacaktır. Çalışmanın sonuçları izolasyon stresinde besinsel inülin desteğinin olası antidepresan etkinliği ve etki mekanizması ile ilgili olarak literatüre katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sosyal İzolasyon

2.1.1. Sosyal İzolasyon Tanımı

Sosyal izolasyon, sosyal ağların boyutunu ve yapısını kapsayan nesnel, nicel bir sosyal bağlılık ölçüsü olarak tanımlanır; yalnızlık, algılanan anlamlı sosyal bağlantıların eksikliğini tanımlayan öznel bir deneyimdir (15). Sosyal izolasyon ve yalnızlık arasındaki kavramsal ayrım nedeniyle, bunların ölümlülük üzerindeki göreceli etkilerini anlamak, her birinin riski etkilediği ve dolayısıyla müdahale çabalarına rehberlik ettiği olası bağımsız yollar hakkında fikir verebilir. Bazıları sosyal olarak izole olabilir ancak asgari düzeyde sosyal temastan memnun olabilir veya yalnız olmayı tercih edebilir; diğerleri sık sık sosyal temas kurabilir, ancak yine de yalnız hissedebilir (16).

Sosyal izolasyon bilişsel sağlık üzerinde zararlı sonuçlar doğurabilir. DSÖ, sosyal izolasyonu fiziksel sağlık (örneğin kardiyovasküler hastalık, felç) ve zihinsel sağlık koşulları (örneğin bilişsel gerileme, demans, depresyon, anksiyete, intihar düşüncesi) için bir risk faktörü olarak ortaya koymuştur (17). Sosyal izolasyon, strese uyumu şiddetlendirebilir ve insan depresyonunun etiyolojisi ile ilişkili olabilir (8). Vücut stres etkenini hafifletmeye ve homeostazı yeniden sağlamaya çalışırken, stres çok sayıda fizyolojik değişiklik ve tepkiye neden olur. Sosyal izolasyon gibi psikolojik stresörler, anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkili tepkileri tetikler. Anksiyete bozuklukları, Amerika Birleşik Devletleri'nde engelliliğin önde gelen nedenlerinden biridir ve yaygınlığı 2019 pandemi ve sosyal izolasyon zorunluluklarından bu yana önemli bir artış göstermiştir (18).

Sosyal ilişkileri sürdürmek ve sosyal olarak bağlı kalmak sağlık, yaşam kalitesi ve esenlik için kritik öneme sahiptir. Çocuklukta meydana gelen sosyal izolasyon, çocuklar yetişkinlere dönüştükçe devam eden olumsuz etkilere sahip olabilir. Sosyal izolasyonun hem sosyal ve duygusal işleyiş için hem de sağlık için olumsuz sonuçları olduğuna dair kanıtlar vardır (19).

Sosyal türler, bireyin ötesine geçen organizasyonlar oluşturur. Bu yapılar, onları desteklemek için davranışsal, sinirsel, hormonal, hücrel ve genetik mekanizmalarla evrilmiştir. Sosyal davranışlar, bu organizmaların yaşamasına, üremesine ve yavrularına bakmasına yardımcı olmuştur. Sosyal izolasyon, bu davranışsal, sinirsel, hücrel, hormonal ve genetik mekanizmaları araştırmak için önemli bir noktadır. İnsan ve hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, izolasyonun sosyal tehditlere duyarlılığı arttırdığını ve sosyal bağlantıların yenilenmesini motive ettiğini göstermektedir. Daha yaygın olarak yalnızlık olarak bilinen algılanan sosyal izolasyon, erken bilimsel araştırmalarda "özelliklerini kullanmayan kronik bir sıkıntı" olarak nitelendirilmiştir. Son araştırmalar, yalnızlığın etkisinin, kişinin başkalarıyla bağlantılarının zayıfladığının bir göstergesi olarak ve sağlığımız, refahımız ve genlerimiz için gerekli olan bağlantıların onarımını ve sürdürülmesini desteklemek için evrimleştiğini ileri sürmektedir. Fiziksel acı, kişiyi vücuduna gelebilecek zararı en aza indirmeye yönelik harekete geçmeye motive etmek için bir sinyaldir. Sosyal olarak kopuk ve yalıtılmış hissetmek, sosyal acıyı tetikler; bu da sosyal anlamda, kişiyi sosyal bedenine yönelik tehditleri veya zararı en aza indirecek şekilde harekete geçmeye motive etmek için gelişen caydırıcı bir sinyaldir (20).

Sosyal izolasyon, daha düşük yaşam kalitesi ve yaşam doyumu, daha kötü zihinsel ve fiziksel sağlık sonuçları ve bilişsel gerileme ile ilişkilidir. Genellikle yalnızlık olarak adlandırılan algılanan sosyal izolasyon, aynı zamanda bozulmuş bilişsel işlevler ve daha zayıf zihinsel ve fiziksel sağlıkla da bağlantılıdır. Sosyal katılım ise ileri yaşlarda bilişsel gerilemeye karşı da koruyucu bir faktör olabilir (21).

2.1.2. Sosyal İzolasyon Epidemiyolojisi

Sosyal izolasyon, yaşam boyu bireylerin sağlığını etkileyen küresel bir sorundur. Sosyal izolasyon, diğerlerinden nesnel fiziksel ayrılıktır ve "sosyal ilişkilerin yokluğunda" var olur. Bireyler yaşlandıkça, çocukların, akrabaların veya arkadaşların coğrafi göçü; sosyal ağ üyeleri arasında ölüm veya sakatlık; yanı sıra fiziksel veya bilişsel yeteneklerdeki düşüş dahil olmak üzere kişisel faktörler gibidir (22).

Araştırmalar sürekli olarak sosyal izolasyonun yaşam boyu fiziksel sağlık ve beyin sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir. Sosyal izolasyonun

yaşlanmayı hızlandıran kronik olarak stresli bir durum olduğu hipotezi, otuz yılı aşkın bir süre önce orijinal formülasyonundan bu yana sağlam destekleyici kanıtlar bulmuştur. Ayrıca, sosyal izolasyon, tüm nedenlere bağlı ölümlerde artış ile ilişkilidir. Zaten ilk tahminler, sosyal izolasyonun sağlık üzerindeki zararlı etkisinin sigara, obezite veya hipertansiyon ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir (23).

Çalışmalar, sosyal bağlantıların varlığının, azalmış ölüm oranı, daha iyi bağışıklık fonksiyonu ve daha düşük kardiyovasküler hastalık ilerlemesi seviyeleri gibi önemli olumlu sağlık etkileri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sosyal izolasyon, değişen şiddet durumlarında mevcuttur; çalışmalar, kırılabilirlik ve sonuçlardaki varyansı açıklayan eşik etkilerini değerlendirmiştir (22).

Sosyal izolasyonun, özellikle daha sonraki yaşamda daha düşük sağlık durumu, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve refah raporlarına yol açtığı gösterilmiştir. Çalışmalar ayrıca sosyal izolasyonun ruh sağlığı için zararlı olduğunu göstermiştir. Bilişsel işlevi olumsuz etkileyebilir ve bunama için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Sosyal izolasyonun sağlık üzerindeki etkilerine dair sağlam kanıtlara rağmen, bilimsel literatürde çeşitli tanımlar, ölçümler ve heterojen çalışma popülasyonlarından kaynaklanan tutarsızlıklar vardır. Sosyal izolasyon, başkalarıyla minimum temas ve düşük düzeyde topluluk katılımı ile tanımlanan nesnel bir durumdur. Ayrıca, sosyal izolasyonun yalnızlıktan ayırt edilmesi gerekir. Sosyal izolasyon, yalnız olma durumunu tanımlar ve yalnızlık, kişinin sahip olduğu ilişkilerin zayıf öznel değerlendirmesini, dolayısıyla yalnız hissetmeyi ifade eder. Bireyler, geniş bir sosyal ağa entegre olmalarına rağmen gerçekten de kendilerini yalnız hissedebilirler ve sosyal olarak izole edilmiş bireyler kendilerini hiç yalnız hissetmeyebilirler. Bununla birlikte, sosyal izolasyon ve yalnızlık, sosyal izolasyon ile ilişkili olma eğilimindedir ve bunun tersi, yalnızlığın bir yordayıcısı değildir (23).

Sosyal refah, bireyler ve aileleri için eşit derecede önemli olabilir. Yalnızlığın, bireyleri ilişkilerle veya toplulukla yeniden bağlantı kurmaya motive eden geçici bir duygu olabildiği yaşam süresinin önceki dönemleriyle karşılaştırıldığında yalnızlık önemli ölçüde duygusal, fiziksel ve varoluşsal sıkıntıya neden olabilir. Ulusal araştırmalarda, sosyal izolasyon ve yalnızlık arasında düşük bir korelasyon vardır ($r < 0.20$), ancak bu deneyimlerin bir kişiyle ne kadar ilişkili olduğu bilinmemektedir.

Yaşamın sonunda izolasyon ve yalnızlığın boyutunun, bunların birbirleriyle olan ilişkilerinin ve risk altındaki alt grupların daha iyi anlaşılması, klinik ve sosyal müdahalelerin sosyal acıyı azaltma potansiyelini vurgulayabilir (24).

2.1.3. Sosyal İzolasyon Davranışsal Etkileri

Sosyal ilişkiler sadece fiziksel esenlik için değil aynı zamanda ruh sağlığı için de kritik öneme sahiptir. Aslında sosyal izolasyon, bireyin psikolojik ve fiziksel sağlığının bozulmasına neden olabilen stresli bir durum olarak kabul edilmektedir. Sosyal izolasyon, hastalık ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkilidir (25).

Grup halinde yaşamak, sosyal türlerin hayatta kalması ve üreme başarısı için gereklidir, çünkü bu durum çevresel tehditlerden korunma sağlar. Aslında, partnerler arasındaki güçlü sosyal bağlar, sosyal türlerde sağlık ve artan yaşam beklentisi ile olumlu bir şekilde ilişkilidir. Bu kavram göz önünde bulundurulduğunda, sosyal izolasyon ve yalnızlık, güçlü kronik duygusal stres faktörleri olarak kabul edilir, nöroendokrin ve bağışıklık sistemlerinin normal işleyişini bozar ve bunun sonucunda homeostaz kaybı patolojilerin ortaya çıkmasına neden olur (26).

Vücut stres etkenini hafifletmeye ve homeostazı yeniden sağlamaya çalışırken, stres çok sayıda fizyolojik değişiklik ve tepkiye neden olur. Sosyal izolasyon gibi psikolojik stresörler, anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkili tepkileri tetikler. Anksiyete bozuklukları Amerika Birleşik Devletleri'nde engelliliğin önde gelen nedenlerinden biridir ve yaygınlığı 2019 pandemi ve sosyal izolasyon zorunluluklarından bu yana önemli bir artış göstermiştir. Anksiyete semptomlarını hafifletmeyi amaçlayan mevcut tedaviler etkisizdir ve bu zorluk, etkili anksiyolitik gelişimi engelleyen hastalık mekanizması anlayışının eksikliği ile birleşir. Bu nedenle, güvenli ve etkili yeni bir anksiyolitik geliştirmek için, anksiyete patogenezi ile ilişkili hücrel değişiklikleri ortaya çıkarmak çok önemlidir (18).

Stresli olaylar, yeme kalıplarındaki değişiklikler için tetikleyiciler olarak kabul edilmektedir. Sosyal izolasyon tarafından motive edilen hareketsiz bir davranıştaki artış ve açık havada geçirilen sürenin azalması, vücut ağırlığındaki varyasyonlara daha fazla katkıda bulunur. Son araştırmalar, karantina sırasında fiziksel aktivitede önemli bir azalma ve beslenme alışkanlıklarında bir değişiklik olduğunu göstermiştir (9).

Sosyal izolasyon ve yalnızlığın biyolojik mekanizmalarına ilişkin sınırlı sayıda çalışma vardır, ancak mevcut çalışmalar, yalnızlık ve sosyal izolasyonun, nöroplastisiteyi düzenleyen yolların yanı sıra, enflamatuvar, nöroendokrin veya vasküler işlev bozukluğu yolları; özellikle akut veya kronik olabilen çevresel ve psikososyal stresörler için geçerlidir. Yüksek düzeyde yalnızlık ve sosyal izolasyon yaşayan bireyler arasında, bu yolların birleşik etkileri, yaşlanma veya nöropatolojik değişiklikler nedeniyle bilişsel gerilemeye karşı savunmasızlık veya dayanıklılıkta gözlenen farklılıklardan en azından kısmen sorumlu görünmektedir. Potansiyel nedensel biyolojik yolları araştıran çalışmalar, insanlarda bu nedensel modelleri incelemenin mümkün olmaması nedeniyle çoğunlukla çevresel koşulları (yani zenginleştirmeye karşı izolasyon) inceleyen primat olmayan hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Bilişsel ve psikososyal sonuçlarla ilişkileri araştıran çalışmaların neredeyse tamamı, yordayıcı değişkenler olarak yalnızlık, sosyal izolasyon veya her ikisinin ölçümelerini kullanan insan çalışmaları olmuştur (27).

İncelenen çalışmalarda, daha yüksek yalnızlık düzeyleri, tarihsel olarak, artan depresyon ve kaygı düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir. Psikiyatrik semptomlara ek olarak, sosyal izolasyon ve yalnızlık, ilgili strese bağlı fizyolojik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Ergenler de dahil olmak üzere daha yalnız olma eğiliminde olan bireylerin de daha yüksek düzeyde sosyal stres yaşamaları muhtemeldir. Ayrıca, yalnızlık, tipik olarak psikososyal stresörlere yanıt olarak yükselen daha yüksek stres hormonları seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Hayvan çalışmalarında, sosyal izolasyondan kaynaklanan kronik stresin, kaygı benzeri davranışları tetikleyerek grup halinde yaşayan hayvanları etkilediği gösterilmiştir. Yalnızlık kadınlar arasında daha yaygın olduğu için cinsiyet, yalnızlık ve nörobilişsel sağlık arasındaki ilişkinin önerilen bir düzenleyicisi olmuştur. Yaşlı kadınların, erkeklerle karşılaştırıldığında kadınların daha sık yalnız yaşadığını gösteren nüfus sayımı verilerine göre sosyal olarak izole olma olasılığı daha yüksektir. Kadınlarda sosyal izolasyona ve yalnızlığa maruz kalma riskinin daha yüksek olmasına ek olarak, hayvan modelleri beyinde nörolojik işlev bozukluğuyla ilişkili anormal gen ekspresyonu üzerinde uzun süreli cinsiyete bağlı etkiler olduğunu öne sürmektedir (27).

Bazı çalışmalardaki sonuçlar, farklı sosyal barınma koşullarına maruz kalan farelerin, dış zorluklarla başa çıkmak için farklı davranış stratejileri kullandığını göstermektedir. Ek olarak, sosyal yoksunluğun hem anksiyete hem de depresyon benzeri davranışların ortaya çıkmasını tetikleyen stresli bir durumu temsil edebileceğini ve bu tepkilere aracılık eden ana nörobiyolojik değişken olarak BDNF'yi açıkça gösterdiğini öne sürmektedir (3).

Çalışmalarda, ergenlik döneminde izole edilmiş yetişkin kadınların yetişkinlikte hem akut hem de tekrarlanan strese karşı artan reaktivite sergiledikleri gözlemlenmiştir. Diğer çalışmalar, ergenlik döneminde izole yetiştirilenin daha hiperaktif ve saldırgan olma ve daha ısrarcı davranış sergileme eğiliminde olduğunu göstermiştir (5).

Aslında, sosyal izolasyon, genel olarak serotonerjik ajanların etkinliğini artıran bir faktör gibi görünmektedir, çünkü kemirgenlerin bireysel olarak barındırılması, serotonin agonisti mCPP'nin anksiyojenik etkisini, 8-OH-DPAT'nin lokomotor etkilerini ve anksiyolitik etkilerini arttırmaktadır. Bu etkilerin, sosyal izolasyonun serotonerjik nörotransmisyonun çeşitli yönleri üzerindeki güçlü etkisinden kaynaklanması kuvvetle muhtemel görünmektedir (28).

Bir meta-analiz, sosyal izolasyonun bazı yönlerinin daha sonraki yaşamda zayıf bilişsel işlevle önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuştur (17). Hayvan çalışmalarında, izolasyon yetiştirme, çeşitli parametrelerle ilgili olarak homeostazı değiştirir. İzolasyon geliştirme, HPA ekseninin ve ayrıca beyin monoamin sisteminin aktivitelerini değiştirir. Sosyal izolasyon, sıçanlarda beyin histolojik değişikliklerine neden olur. 10 ay boyunca sosyal izolasyonun sıçan beyinde medial preoptik alandaki dendritik dikenlerin sayısını arttırdığı bulunmuştur. Sosyal izolasyon ve yenilik stresi arasındaki etkileşim, sosyal izolasyonun yenilik stresinin ortaya çıkardığı değişiklikleri sınırladığını göstermiştir (7).

Fiziksel acı, kişiyi vücuduna gelebilecek zararı en aza indirmek için harekete geçmeye motive etmek için evrimleşmiş, caydırıcı bir sinyaldir. Sosyal olarak kopuk ve yalıtılmış hissetmek, sosyal acıyı tetikler; bu, kişiyi sosyal bedenine yönelik

tehditleri veya zararı en aza indirecek şekilde harekete geçmeye motive etmek için gelişen uyarıcı bir sinyaldir (20).

Yalnız hissetmek veya sosyal olarak izole olmak, anormal bağışıklık fonksiyonu ve yüksek tansiyon ile ilişkilidir. Bu kanıt, yalnızlık ve sosyal izolasyonun hastalık geliştirmek için önemli risk faktörleri olabileceğini ve bunları ele almanın halk sağlığına ve esenliğine fayda sağlayacağını göstermektedir (29).

Risk altındaki grupları belirleme ve bu riski azaltmak için müdahale etme çabaları devam ederken, sosyal izolasyon ve yalnızlığın göreceli etkisini anlamak önemlidir (16). Gelecekteki araştırmalar; tutarlı, çok modlu bir sosyal izolasyon ölçüsü geliştirmeye devam etmeli ve çeşitli sosyal izolasyon ve yalnızlık kombinasyonları/düzeyleri olan bireylerin cinsiyet ve yaşa göre sınıflandırılmış bilişsel ihtiyaçlarını doğrulamalıdır. Benzer şekilde, gelecekteki müdahaleler, sosyal izolasyonun çoklu eksenlerini ele almalı ve sosyal olarak izole edilmiş bireyler için özel kaynaklar sağlamalıdır (30).

Sosyal izolasyon ve yalnızlığın çevresel ve psikik stres faktörlerine karşı deneyim kaynaklı nöroplastisite ve fizyolojik tepkileri hem değiştirdiği hem de aracılık ettiği anlayışındaki mevcut boşluklar göz önüne alındığında, inflamatuvar, nöroendokrin ve vasküler disfonksiyon yollarıyla ilgili belirli mekanizmaları ve yolları netleştirmeye yönelik çalışmalar sosyal ağları iyileştirmeye yardımcı olabilir. Sosyal izolasyon ve yalnızlığın bu biyolojik yollar üzerindeki etkilerinin inceliklerini deneysel ve gözlemsel çalışmalar aracılığıyla karakterize etmek, bu tür etkileri tıbbi veya psikososyal müdahaleler veya her ikisi yoluyla tersine çevirmeyi daha iyi hedefleyen stratejiler için bilgi sağlayacaktır. Sosyal izolasyon ve yalnızlığın nörobilişsel sağlık ve hastalık durumları ile ilişkilerinin altında yatan en kritik yolları tanımlayan ve karakterize eden çalışmalara öncelik vermek çok önemlidir çünkü bu araştırmadan elde edilen içgörüler daha iyi müdahale denemeleri için bilgi sağlayacaktır (27).

2.1.4. Sosyal İzolasyonun Beyindeki Yapısal ve Moleküler Etkileri

Kronik stres, birçok psikiyatrik bozukluğun başlaması ve şiddetlenmesi için etiyolojik bir faktör olarak kabul edilmektedir. Deney hayvanlarında, kronik stres paradigmaları genellikle depresif bozuklukların modelleri olarak kabul edilir. Kronik

stresörler arasında, psikososyal ve duygusal bileşenlere sahip olanlar, psikososyal stresin insan çalışmaları ile yakından ilişkili olduklarından, özel bir öneme sahip olarak kabul edilirler. İnsanlardaki depresif bozuklukların karmaşık semptomatolojisi nedeniyle, kemirgenlerde modelleme oldukça zordur, ancak bu bozuklukların patolojisini özetlemek için belirli davranışlar ölçülebilir. Davranışsal değişikliklerin yanı sıra, kronik stresin nörobiyolojik sonuçları, beynin çeşitli bölgelerinde, özellikle limbik beyin yapılarında yapısal, işlevsel ve moleküler değişiklikleri de içerir. Kronik stresin zararlı etkilerinin altında yatan anahtar mekanizmaların, hipotalamik hipofiz-adrenal (HPA) eksen geri bildirimi düzeyinde ve ayrıca hipokampus (HIPPO) ve prefrontal korteks (PFC) gibi limbik beyin yapıları düzeyinde tehlikeye atılan stres tepkisinden ortaya çıktığı düşünülmektedir (31).

Günümüzde sosyal izolasyon önemli bir sağlık sorununu temsil etmektedir. Gerçekten de, çocuklar ve ergenler izolasyonun zararlı etkilerine karşı daha hassas olduklarından, karantina ve zorunlu izolasyon önlemleri bu kırılgan denekler arasında artan anksiyete ve depresyon oranlarına neden olabilir. Bu nedenle bu tarihsel dönem, sosyal yoksunluğun karmaşık sonuçları üzerine daha derin içgörüler gerektirir. Mental bozuklukların farklı yönlerini incelemek için kullanılan yaygın bir hayvan modeli, kemirgenlerde erken yaşam sosyal izolasyonudur. Sıçanlarda bu izolasyon, işlevsel bağlantı, davranış ve moleküler ifadede uzun süreli değişikliklere neden olabilir. Sosyal yoksunluğa maruz kalma, ruhsal bozuklukların temel özelliklerini simüle ettiği için şizofreninin en güvenilir klinik öncesi modellerinden biri olarak kabul edilir. Aynı zamanda, model genellikle yıkıcı olarak kabul edilen psikiyatrik ilişkili semptomları uyandırmayı amaçladığından, sosyal izolasyon sözde deneklerin refahını bozar (32).

Herhangi bir deneysel hayvan yaklaşımında olduğu gibi, bireysel deneğin refahı ile bilimsel bir soruya içgörü kazanma fırsatı arasındaki etik ikilem ortaya çıkar. 3R ilkesi, etkinliği korurken deney sayısını sınırlamanın (azalt, değiştir) ve deneklerin refahını mümkün olduğunca iyileştirmenin önemini belirtir. Sıçanlar sosyal hayvanlar olduklarından, sıçanların yaşamları boyunca, ancak özellikle yaşamın erken dönemlerinde, sosyal temasların sıklığı ve yoğunluğunun ergenlik döneminde zirve yaptığı zamanlarda grup halinde tutulması tavsiye edilir (32).

Yetişkinlik döneminde, sosyal etkileşimler azalır. Bu nedenle, strese maruz kalmanın sonuçları, izolasyon süresinden ve bunun zamanlamasından derinden etkilenir. Beynin strese verdiği tepkiler ile bunun zamanlaması arasında bir ilişki öne sürülmüştür. Erken yaşam dönemi, dış uyaranların devam eden anatomik ve fonksiyonel değişiklikleri etkileyebileceği veya bunlara müdahale edebileceği yoğun beyin gelişimi ile karakterize edilen çok hassastır. Bu nedenle, bu dönemde meydana gelen zorlukların beyin fonksiyonları üzerinde uzun vadeli sonuçları olması ve potansiyel olarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde patolojik durumların patlak vermesine yol açması kuvvetle muhtemeldir. Yetişkinlik döneminde, aksine, strese maruz kalma, beyin yapılarında ve işlevlerinde daha geçici değişiklikleri belirler. Olgun beyin, kronik maruz kalma genel sağlık için hala zararlı olsa bile, bu tür hakaretlerin sonuçlarını nihayetinde hafifletebilecek başa çıkma stratejileriyle zorluklara yanıt verme konusunda yüksek bir yeteneğe sahiptir (32).

Son yıllarda, yalnızlık hakkında yapılan çalışmalar, yalnız bireylerin zihinsel ve fiziksel sağlık şartları için daha yüksek risk altında olduklarının gösterilmesiyle, artan ilgiyi çekmiştir. Bunlar arasında depresyon, kaygı, psikotik bozukluklar yer alır. Kardiyovasküler durumlar, kronik sağlık durumları ve immünolojik/inflamatuvar değişiklikler, otizm de dahil olmak üzere koşullara sahip bireylerin, artık sosyal izolasyonun uyandırdığı sıkıntıya ve yalnızlıkla ilişkili olumsuz fiziksel sonuçlara karşı daha fazla savunmasız oldukları kabul edilmektedir (33).

Artan yalnızlık bildirimi, daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu tür bağlantılar son meta-analizlerde araştırılmıştır. Yalnızlık ve depresyon arasındaki ilişki, örnekleme stratejileri, yayın türü ve yayın yılı ne olursa olsun araştırmalar genelinde yalnızlığın depresif belirtiler üzerinde tutarlı bir şekilde orta düzeyde etkilere sahip olduğunun gösterildiği yakın tarihli bir meta-analizde de araştırma konusu olmuştur. Vücudun içsel fizyolojik durumunun dinamik düzenlemesi ile motivasyonel davranışları, duygusal ve duygusal duyguları ve hatta entegre bir benlik duygusunu destekleyen nörobilişsel (zihinsel) süreçler arasındaki duygusal arayüz olarak vurgulanmıştır (33). Daha da önemlisi, iç algı, bazı teorilerin bedensel ve duygusal değişimler arasında doğrudan bir ilişki olduğunu varsaydığı ölçüde, içsel olarak duygusal durumlarla bağlantılıdır. Buna bağlı olarak, bedensel ve duygusal süreçler, interoepitif

mekanizmalar ve bilinçli duygulanım için bir merkez olarak insular korteksle nöral mimariyi paylaşır (33).

Yalnızlığın ve bunun insan beynindeki temsilinin veya etkisinin araştırılmasına yönelik nörobilimsel yaklaşımlar son on yılda artmıştır. Sosyal algı ve bilişin temelini oluşturan nöral bağıntılara ilişkin artan bilgiye rağmen yalnızlığın nörobiyolojik temeli ve sonuçları çok daha az anlaşılmıştır. İnsanlarda yalnızlığın nöral bağıntılarını araştırmaya yönelik yaklaşımlar, yalnız bireylerdeki bağlanabilirlik, işlevsel ve yapısal değişikliklere dair kanıtlar seyrek ve genellikle tutarsız olsa da, muhtemelen farklı nedenlerden dolayı görev tabanlı ve dinlenme durumundaki işlevsel beyin görüntülemeyi ve yapısal beyin görüntülemeyi içerir. Ek olarak, hayvan modelleri, yalnızlığın beyin yapısını ve işlevini etkileyebileceği hücresel ve moleküler mekanizmaları keşfetmek için geçerli platformlar sunar (33).

Artık çoğunlukla işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) kullanan görevle ilgili beyin görüntüleme, duygusal tepkisellikteki bireysel farklılıkların altında yatan yakın mekanizmaları tanımlamak için yaygın olarak benimsenen bir stratejidir. Burada, uygun deneysel tasarımla, yalnız ve yalnız olmayan bireylerde sosyal ve sosyal olmayan uyaranlara verilen nöral tepki kalıplarından yalnızlıkla ilgili çıkarımlar yapılabilir. Kortikal seviyede, kanıtlar görsel, dikkat ve duyguyla ilgili nöral sistemlerin dahil olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, yalnız ve yalnız olmayan bireylerde sosyal uyaranlara verilen bölgesel nöral tepkilerle ilgili çelişkili bulgular vardır (33).

Kemirgenlerde yapılan araştırmalar, sosyal etkileşim eksikliğinin neden olduğu uzun süreli önemli sonuçların, dikkat bozukluğu, tanıma belleğinde bozulma, tersten öğrenme ve karar vermede yetersizlik gibi bilişsel eksiklikler gibi davranışsal anormallikler ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak sosyal izolasyon stresi (SIS), beyinde yetersiz nöronal yapı ve değişen beyin aktivitesi gibi çeşitli nörobiyolojik değişiklikler üretir. SIS'e yanıt olarak, insanlar ve insan olmayan hayvanlar, beyin olarak bilinen çok çeşitli davranışsal, fizyolojik ve nörokimyasal mekanizmaları etkinleştirir. Ayrıca, cinsel dimorfizmler, yaşam boyunca stres tepkilerinin etkisine de katkıda bulunabilir, bu da cinsiyete bağlı savunmasızlıklara yol açabilir (34).

Beyin düzeyinde, sosyal izolasyon deneyiminin, özellikle prefrontal kortekste ve daha geniş insan popölasyonunda yüksek ilişkilendirme korteksinin diğer kısımlarında tezahürler gösterdiği bulunmuştur. Tüm makroskobik beyin devreleri arasında, varsayılan ağ algılanan sosyal izolasyon (yani yalnızlık) ile açık ara en güçlü gri madde hacmi ilişkilerini sergiler. İnsan sosyal dünyası, primat atalarımıza derinden kök salmıştır. Ancak bu sosyal dünya, ona ayırdığımız zamana karşı son derece hassastır. Zorla sosyal izolasyon, hassas dengesini kolayca bozabilir (35).

Endişe verici bir şekilde, uzun süreli sosyal izolasyon, özellikle genç alt popölasyonda içsel merkezli düşünceleri görselleştirme kapasitesinde değişikliklere neden oluyor gibi görünüyor. Bu, duyarlı bireylerde sosyal izolasyon deneyimini şiddetlendirebilecek bir dışa dönüklükten içe odaklanmaya geçişin habercisi olabilir. Sosyal izolasyona maruz kalma deneyiminin, uzun süredir demans ve diğer önemli nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde ve ayrıca etkili sosyal yaşamda rol oynayan birincil bir sinir yolu olarak kabul edilen hipokampusun ve varsayılan ağın yapısı ve işlevi üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Teorik modellerin mekanizmalarına ilişkin bilgi boşluklarını doldurmaya yönelik kontrollü boylamsal araştırmalar gerektirir (35).

2.2. Anksiyete ve Depresyon

Depresyon ve anksiyete, yaygın ve yaşam boyu etkileri olan önemli halk sağlığı sorunlarıdır. Ele alınmayan ruh sağlığı bozuklukları, önemli eğitimsel ve kişilerarası dönüm noktalarına ulaşılmasını ve yetişkinliğe optimal bir geçiş için gerekli becerilerin kazanılmasını sınırlandırabilir. Ergenlik dönemindeki depresyon ve anksiyete aynı zamanda daha yüksek madde kötüye kullanımı ve intihar olasılığı ile ilişkilidir. Ek olarak, depresyon ve anksiyete semptomları, birçok fiziksel, bilişsel ve psikososyal zorluğun etkilerini bir arada ortaya çıkarma ve bunları birleştirme eğilimindedir. Mental bozukluklar sıklıkla erken ortaya çıksa da, çoğu hayatın ileriki dönemlerine kadar fark edilmez ve tedavi edilmez (36).

Hem depresyon hem de anksiyete genellikle kronik-aralıklı seyir yörüngelerini takip eder ancak önemli ölçüde gidişat heterojenliği mevcuttur. Uzun süreli (≥ 6 yıl) depresyon seyrine ilişkin ileriye dönük çalışmalar, hastaların tekrarlayan dönemler

yaşayabileceğini, hiçbir zaman tam remisyona ulaşamadıklarını göstermektedir. Uzun süreli kaygı seyrine ilişkin ileriye dönük çalışmalar da zaman içinde yüksek kalıcılık göstermiştir (37). Anksiyete bozukluğu tanıları zamanla değişebilse de genellikle depresyon ve anksiyete bozuklukları birlikte görülür, bu daha az iyilik ile ilişkilidir (37).

Anksiyete ve depresyon arasındaki ilişkinin doğası çok tartışılmıştır. Son 15 yılda yapılan araştırmalar üç kavramsal model bağlamında gözden geçirilmiştir: (a) kaygı ve depresyon niceliksel olarak farklılık gösterir; (b) kaygı ve depresyon niteliksel olarak farklılık gösterir; ve (c) birleşik anksiyete ve depresyon sendromları (anksiyete depresyonları), saf anksiyete veya saf depresyondan hem niceliksel hem de niteliksel olarak farklılık gösterir. Başlıca araştırma alanları -fenomenolojik, tedavi, seyir ve sonuç- dikkate alınır ve her pozisyonu destekleyen bulgular gözden geçirilir (38).

Son yıllarda, çeşitli ruh hali bozukluklarının fenomenolojisine artan bir vurgu yapılmıştır. Bu, itici gücünü, bir bozukluğu diğerinden ayırmak için işlevsel olarak tanımlanmış kriterleri belirleyerek afektif bozuklukların klinik olarak ilgili bir taksonomisini oluşturma girişimlerinden almıştır. Bu, iki bozukluk arasında semptomatolojide önemli ölçüde örtüşen karmaşık semptom kalıpları nedeniyle zordur. Eşzamanlı depresyon belirtileri gösteren pek çok endişeli hasta ve aynı anda kaygı belirtileri gösteren birçok depresif hasta vardır. Bu hastalara nasıl teşhis konulduğunun hem tedavi hem de prognoz üzerinde etkileri vardır. Yapılan çalışmalar gelecekteki çalışmalar için ana araştırma alanlarını dikkate alma girişimidir (38).

Sonuç olarak anksiyete ve depresyonu içeren içselleştirici psikopatolojiler oldukça yaygındır ve önemli bir yük taşır. Psikopatoloji tedavi tahmin edicilerinin içselleştirilmesi ve tedavi mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, hassas tıp ve beyin temelli mekanizmalara dayalı tedavi geliştirmeyi ilerleterek hasta bakımını büyük ölçüde iyileştirme potansiyeline sahiptir (39).

2.3. Beynin Anatomik ve Histolojik Yapısı

Beynin histolojik mimarisi oldukça karmaşıktır. Gri ve beyaz beyin maddesi, sıkıca serpiştirilmiş nöronların ve glial hücrelerin süreçleriyle karakterize edilir. Küçük hacmine rağmen, interstisyel sıvının artık böyle karmaşık bir hücresel sistemin homeostazını sürdürmede çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bileşimi, kan-beyin bariyeri tarafından büyük ölçüde düzenlenir. Ayrıca beynin nörotoksik bileşiklere karşı korunmasında ve amiloid peptidi gibi metabolik ve peptidik atıkların beyinden perivasküler boşluklara temizlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle, bazen merkezi sinir sistemindeki lenfatik sistemin bir eşdeğeri olarak kabul edilir ve glimfatik sistem olarak bilinir. Beyin hücreleri ve özellikle nöronlar, uzun ömürleri ile dikkat çekicidir. Olgunlaştıktan sonra, nöronlarımızın çoğu tüm yaşamımız boyunca dayanır ve karmaşık sinaptik ağlarını değişen koşullara sürekli olarak modüle etmek ve uyarlamak için yüksek bir esneklik potansiyeli gösterir (40).

İnsan beyni, vücudun tüm fonksiyonlarını kontrol eden, dış dünyadan alınan bilgileri yorumlayarak zihnin ve ruhun temelini somutlaştıran bir organdır. Yaratıcılık, zeka, hafıza ve duygu beyin tarafından yönetilir. Kafatası içindeki beyin, serebrum, beyincik ve beyin sapından oluşur. Beyin beş duyumuz ile bilgiyi alır: koku alma, görme, dokunma, işitme ve tat alma. Mesajları bizim için anlam ifade edecek biçimde bir araya getirerek hafızamızda bilgiyi saklayabilir. Beyin hafızamızı, düşüncelerimizi ve konuşmamızı, kol ve bacak hareketlerimizi ve vücudumuzdaki pek çok organın fonksiyonunu kontrol eder (41).

Merkezi sinir sistemimiz (MSS) beyin ve omurilikten oluşur. Periferik sinir sistemimiz (PSS), omurilikten dallanan omurilik sinirlerimizden ve beyinden dallanan kranial sinirlerimizden oluşur. Beyin; beyincik, beyin sapı ve serebrumdan oluşur. Serebrum, beynin en büyük bölümüdür. Sağ ve sol hemisferden oluşur. Görme, işitme ve dokunmanın yanında konuşma, öğrenme, duygular, akıl yürütme ve hareketin kontrolü gibi çok daha yüksek fonksiyonları yerine getirir (41).

Beyincik beynin alt kısmında bulunur. Görevi duruşu korumak, kas hareketlerini kontrol etmek ve vücudun dengesini sağlamaktır. Beyin sapı, beyincik ve serebrumu

omuriliğe bağlar. Kalp atış hızı, solunum, vücut ısısı, uyku döngüsü, yutkunma, öksürme ve sindirim gibi pek çok otomatik fonksiyonu yerine getirir (41).

Sağ beyin ve sol beyin, serebrumu sağ ve sol hemisferler olarak yarıya bölünmüştür. Bunlar, korpus kallozum denilen bilgileri bir taraftan diğer tarafa gönderen bir lif demeti ile birleştirilmiştir. Her bir yarım küre vücudun diğer tarafını kontrol eder. Beynin sağ kısmında bir inme olursa sol kol veya bacağınız güçsüz veya felçli olabilir. Genel olarak, sol yarım küre anlamayı, aritmetiği, konuşmayı ve yazmayı kontrol etmektedir. Sağ yarım küre uzamsal yeteneği, yaratıcılığı, sanatsal ve müzikal yetenekleri kontrol etmektedir. Beyin lobları, serebral yarım küreler, beyni loblara ayıran belirgin çatlaklara sahiptir. Her yarım kürede 4 adet lob vardır: frontal, temporal, oksipital ve parietal. Her lob, yine çok anlamlı işlevlere sahip alanlara bölünmektedir. Beynin her lobu tek başına çalışmamaktadır. Beynin lobları ile sağ ve sol hemisferler arasında çok kompleks ilişkiler bulunmaktadır (41).

Serebrumun yüzey kısmına korteks denmektedir. Kıvrımlı bir görünümü vardır. Korteks, belirli katmanlarla 16 milyar nöron içermektedir. Sinir hücresi gövdeleri, korteks kısmını gri-kahverengiye boyamaktadır ve ona gri madde adını vermektedir. Korteksin altında, beyaz madde denilen beyin bölgelerini birbiriyle bağlayan uzun sinir lifleri (aksonlar) bulunmaktadır. Korteksin katlanması, beynin yüzey alanını artırır ve daha fazla nöronun sığmasını ve daha yüksek fonksiyonları mümkün kılmasını sağlamaktadır. Her kıvrıma girus, kıvrımlar arasındaki her oluğa ise sulkus adı verilir. Beyaz cevher yolları denilen yollar, korteksin alanlarını birbirine bağlamaktadır. Bilgiler bir girustan diğer girusa, bir lobdan diğer loba, beynin bir tarafından diğer tarafına ve beynin derinlerindeki yapılara gidebilmektedir (41).

Hipotalamus üçüncü ventrikülün tabanında bulunmaktadır ve otonomik sistemin ana kontrolü olmaktadır. Açlık, susama, uyku ve cinsel tepkiler gibi davranışların kontrolünde rol oynamaktadır. Ayrıca vücut ısısı, kan basıncı, duygular ve hormonların salgılanması gibi durumları düzenlemede etkilidir. Hipofiz bezi, kafa tabanında bulunan küçük bir kemik cebindeki sella turcica denilen kısımda bulunur. Hipofiz bezi, hipofiz sapıyla beynin hipotalamusuna bağlanmaktadır. "Ana bez" olarak vücuttaki diğer endokrin bezleri kontrol etmektedir. Cinsel gelişimi kontrol eder, kemik ve kas büyümesini destekler ve strese tepki veren hormonları salgılar. Epifiz

bezi ise üçüncü ventrikülün arkasında bulunmaktadır. Melatonin salgılar ve vücudun iç ritmik saatini ve sirkadiyen ritimlerini düzenlemede yardımcıdır. Cinsel gelişimde bir rolü vardır. Talamus, kortekse gelen ve giden bilgiler için bir aktarma merkezi görevindedir. Ağrı, hafıza, uyanıklık ve dikkat gibi durumlarda rol oynamaktadır. Bazal ganglionlar, kaudat, putamen ve globus pallidus'u içermektedir. Bu çekirdekler, hassas hareketleri koordine etmek için beyincik ile birlikte çalışmaktadır. Limbik sistem duygular, öğrenme ve hafıza merkezidir. Bu sisteme singulat girus, hipotalamus, amigdala ve hipokampus dahil olmaktadır (41).

Kan beyne karotid arterler ve vertebral arterler ile taşınmaktadır. İç karotid arterler serebrumu beslemektedir. Vertebral arterler serebellumu, serebrumun alt kısmını ve beyin sapını beslemektedir. Kafatasını geçerek sağ ve sol vertebral arterler birleşir ve baziler arteri oluşturmaktadır. Baziler arterler ve iç karotid arterler, Willis Çemberi denilen beyin taban kısmında birbirleriyle iletişim halindedir. İç karotid ve vertebral-baziler sistemler arasında kurulan iletişim, beyin önemli güvenlik özelliğidir. Ana damarlardan birinin tıkanması durumunda, kollateral kan akışının Willis Çemberi'ni geçmesi ve beyin hasarını önlemesi mümkün olmaktadır. Beynin venöz dolaşımı ise vücudun diğer geri kalanından çok farklı olmaktadır. Genellikle arterler ve damarlar, vücudun bazı bölgelerini beslerken ve boşaltırken beraber çalışmaktadırlar. Demek ki bir çift vertebral damar ve iç karotis damarı olacağı düşünülebilmektedir. Fakat durum böyle değildir. Yüz ve burun bölgesindeki hava sinüsleriyle karıştırılmaması gereken ana ven toplayıcıları, venöz sinüsleri oluşturmak amacıyla uyum sağlanmıştır. Venöz sinüsler kanı beyinden toplayarak iç juguler damarlara iletmektedir. Superior ve inferior sagital sinüsler serebrumu drene etmektedir, kavernöz sinüsler ise ön kafa tabanını drene etmektedir. Tüm sinüsler juguler damarlar olarak sigmoid sinüslere akmaktadır. İki juguler damar beyin tek drenajı olmaktadır (41).

Beyin hücreleri iki çeşit hücreden oluşmaktadır: sinir hücreleri (nöronlar) ve glia hücreleri. Nöronlar dendritler, hücre gövdesi ve bir aksondan oluşmaktadır. Nöron, bilgiyi elektriksel ve kimyasal sinyaller ile iletir. Uyarılan bir nöron, enerjisini çevresindeki diğer nöronlara aktarır. Nöronlar enerjilerini “sinaps” adı verilen küçük bir boşluk üzerinden birbirlerine iletirler. Bir nöronun, gelen bilgileri toplayan

“dendrit” denilen birçok kolu bulunmaktadır. Bu bilgiler, iletilmesi gerekip gerekmediğine karar veren hücre gövdesine gönderilir. Önemli bilgiler aksonun ucuna iletilmektedir. Nörotransmitter molekülleri sinapsı geçerek alıcı sinir hücresinde bulunan özel reseptörlere uyar ve bu da o hücreyi bilgiyi iletmesi için uyarır. Glia (Yunanca yapıştırıcı anlamına gelir), nöronların beslenmesini, korunmasını ve yapısal desteğini sağlamakla görevli beyin hücreleridir. Sinir hücrelerinden 10 ila 50 kat fazla glia bulunmaktadır ve beyin tümörlerinde yer alan yaygın hücre türü olmaktadır (41).

Astroglialar veya astrositler, kan beyin bariyerini düzenler ve besinlerin, moleküllerin nöronlar ile etkileşime girmesine izin vermektedirler. Homeostazi, nöronal savunma ve onarımı, skar oluşumu gibi durumları kontrol ederler ve elektriksel uyarıları da etkilerler. Oligodendroglia hücreleri, miyelin denilen ve aksonları yalıtmayı sağlayan, elektrik mesajlarının hızlı iletilmesini sağlayan yağlı bir madde oluşturmaktadır. Ependimal hücreler, ventrikülleri sıralamaktadır ve beyin omurilik sıvısı (BOS) salgılamaktadır. Mikroglialar, beyin bağışıklık hücreleridir, beyni istilacılardan korur ve birikintileri temizler (41).

Evrendeki en karmaşık sistemlerden biri olan insan beyni işlevinin kodunu çözmek büyüleyicidir. Beyin görüntüleme, son yıllarda bu tür çalışmalar için ilerleme kaydetmiştir (42). Yaklaşık otuz yıllık fonksiyonel beyin görüntüleme araştırması, duygu işlemenin bu üç yönünün, amigdala, anterior insula (aINS) ve prefrontal korteksin (PFC) alt bölümleri dahil olmak üzere ayrı bir dizi bölgeden oluşan bir frontolimbik nöral devre tarafından başlatıldığını göstermiştir. Bunlar, dorsomedial, dorsolateral, ventromedial ve ventrolateral PFC gibi bölgelerdir. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, anksiyetesi ve depresyonu olan kişiler, bilişsel yeniden değerlendirme gibi duygu düzenleme stratejilerinin kullanılması sırasında negatif değerli uyarılara karşı artmış amigdala ve aINS reaktivitesi ve bunun yanı sıra azalmış dlPFC ve dmPFC aktivitesi sergilerler. Birkaç çalışma, duygu algısı sırasında bu alanlardaki aktivite ile anksiyete ve depresyon semptomlarının ilişkili olduğunu da göstermiştir (39).

2.3.1. Hipokampus

Hipokampus; beynin eski zamanlardan büyük ilgi gören ve üzerinde birçok araştırma yapılan önemli bir bölgesidir. Temporal lobun medial kısmında, lateral ventrikülün temporal boynuyla komşu alanda yer almaktadır. Anatomik özellikleri iyi bilinmekle birlikte fizyolojisi ve fonksiyonları tam olarak ortaya konamamış durumdadır. Limbik sistemin bir parçası olarak kabul edilir. İlk başlarda sadece koku ile ilişkilendirilen bir merkez olarak düşünülmüştür. Ancak hipokampusun işlevleri üzerine yapılan araştırmalar, bu önemli beyin bölgesinin kompleks yapı ve fonksiyonları hakkındaki anlayışımızı artırmaya devam etmektedir. (43).

Hipokampusun gerek kendi içerisinde gerek çevresindeki beyin bölgeleri arasında yoğun ve çok güçlü nöronal bağlantıları bulunmaktadır. Son zamanlarda bu bağlantılar ve hipokampusun işlevleri ile ilgili çok çalışma yapılmıştır ve hipokampusta zaman, konum, kafa yönlendirmesi ve sinir hücreleri gibi özgün hücrelerin olduğu keşfedilmiştir. Hipokampus temporal lobun medialinde bulunur ve lateral ventrikülün temporalı ile komşuluk içinde olmaktadır. Hipokampus, hakkında çok fazla klinik ve laboratuvar çalışmaları yapılan beyin bölümüdür. Hafıza, konumlama, yön bulma ve duygulanımda önemli fonksiyonları vardır. Hipokampus bir gri cevher tabakası olmakta ve lateral ventrikülün temporalı boyunca uzanmaktadır. Ortalama 5-8 cm uzunluğundadır. Arşikorteks de denilebilmektedir. Filogenetik olarak bakılırsa en eski beyin kısımlarındandır. Hipokampusta nöronal plastisite hayat boyu devam etmektedir. Hipokampus, singulat girus, hipotalamus ve amigdala birlikte “Limbik sistem”i oluşturmaktadır. Hipokampus hakkındaki deneysel çalışmalar en fazla kemirgenler özellikle de sıçanlar üzerinde yapılmaktadır. Sıçan beyni ortalama üzüm tanesi büyüklüğündedir ve içinde yaklaşık 200 milyon nöron bulunmaktadır. Sıçaların hipokampusu ise yaklaşık üzüm çekirdeği kadardır. İnsan hipokampusu sıçan hipokampusuna göre 100 kat, maymun hipokampusuna göre ise 10 kat daha büyüktür. Erişkin insan beyninde hipokampusun hacmi ortalama 3-3,5 cm³ olmaktadır, hipokampusun bütü insan neokorteksine oranı ortalama 0,009’dur. Kemirgenlerde bu oran daha yüksek olmaktadır (43).

Hipokampusbeyin kesitlerinde C harfi gibi görülmektedir. Denizatına benzediğinden “hipokampus” adı verilir. Bir zamanlar ise dış yüzünün koç boynuzuna

benzerliği nedeniyle “cornu ammonis” olarak da söylenmiştir. Bu yüzden hipokampusun bölümleri CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak kısaltılmıştır. Hipokampus histolojik açıdan ince ve birbirleriyle bağlantılı tabakalardan oluşmaktadır. Genel olarak anlaşılan 7 tabaka bulunmaktadır. Histolojik olarak bakıldığında; ventriküler yüzeyden başlayıp dışa doğru, hipokampustaki tabakaların sıralaması şöyledir: alveus, stratum oriens, stratum pyramidale, stratum lucidum, stratum radiatum, stratum lacunatum, stratum moleculare. Hipokampus, monoaminerjik, kolinerjik ve GABAerjik afferentlere sahiptir. Somatostatin-immünoaktif lifler özellikle stratum lacunatum ve stratum oriensde bulunur. Glutamat dekarboksilaz (GAD)-immünoaktif lifler ise stratum pyramidale, stratum radiatum ve stratum oriensde görölür. Kolesistokinin (CCK)-immünoaktif lifler özellikle stratum pyramidaliste bulunur. CA3'e yönlendirilen yosunsu (mossy) liflerde ise dinorfin adlı bir opioid peptid bulunur, ayrıca pek çok hipokampal bölgede VIP (vazoaktif intestinal polipeptid) yaygın olarak bulunmaktadır (43).

Yakın hafızanın kalıcılaştırılması, genellikle uykunun REM safhasında gerçekleşir. Bu aşamada, aktif olan serotonerjik raphe nukleusları hipokampusa işaret eder. Derin uykuda, neokorteksteki EEG kayıtları düzenli ve senkronize bir ritim gösterirken, hipokampal EEG kayıtları desenkronizedir. Uyanıklık durumunda neokortikal kayıtlar desenkronize olur, hipokampus yavaş ve düzenli bir ritim olan "teta" dalgaları gösterir. Bu durum, bu yapının spontan aktivitesini ve bilincin farklı evrelerle ilişkili olduğunu gösterir (43).

Hipokampus; uzun süreli sinaptik ilişki çeşidi olan LTP (long term potentiation) ve iskemiye karşı seçici duyarlılık içeren konularda epey dikkat çekmektedir. Ayrıca hipokampusun başka bir özelliği ise hipereksitabilitesidir (uyarılabilirliği). Hafif elektriksel uyarılmalar, hipokampus bölgesinde uyarı kesilmesinin ardından saniyeler süren epileptik nöbetlere neden olması bunlara örnektir. Dolayısıyla bu bize hipokampusun normal koşullar altında bile uzun süre sinyaller yaydığını gösterir. Tarih süresince emosyon (duyu) konusunda en önemli fikirlerden biri James Papez'e aittir. 1937 yılında Papez bugün de önemini koruyan duyuların nöral temeli konusundaki teorisini ortaya atmıştır. Papez'in öne sürdüğü teoriye göre, singulat girusdan çıkan duyusal impulsların hipokampus üzerinden hipotalamusa geri

dönmesiyle serebral korteks, duygusal deneyimleri kontrol edebilir. Korteks ve subkortikal yapıları birbirine bağlayan bu devreye “Papez devresi” denir. Hipokampusun diğer dış bağlantıları da devrenin bir parçasını oluşturur. Papez devresi, duyguların dışa vurulması esnasında ortaya çıkan otonomik aktivitelerin düzenlenmesi ile sorumludur (43).

2.3.2. Prefrontal Korteks

Nörobilimin temel gizemlerinden biri, beyindeki milyarlarca nöronun dağıtılmış aktivitesinden koordineli, amaçlı davranışın nasıl ortaya çıktığıdır. Davranışlar, beynin girdi ve çıktı sistemleri arasındaki basit etkileşimlere dayanabilmektedir. Yüz binden az nörona sahip hayvanlar yiyeceğe yaklaşabilirler ve avcılardan kaçınabilirler. Daha büyük beyinleri olan hayvanlar için davranış daha esnektir. Ancak esnekliğin bir bedeli vardır: Ayrıntılı duyuşal ve motor sistemlerimiz dış dünya hakkında ayrıntılı bilgi sağlasa ve geniş bir eylem repertuarı sunsa da, bu durum müdahale ve kafa karışıklığı için daha büyük bir potansiyel sunar (44).

Sahip olduğumuz zengin bilgi ve fazla sayıda davranış seçenekleri, uygun karar verme, dikkat ve koordinasyon fonksiyonlarını gerektirir. Bu çok sayıda olasılıkla başa çıkmak ve kafa karışıklığını azaltmak için, ortak bir tema, içsel bir amaç doğrultusunda alt düzey duyuşal ve motor süreçleri koordine eden mekanizmalar geliştirilmiştir. Bilişsel kontrol yeteneği de beynin büyük kısmına yayılmış olan nöral devreleri içermektedir fakat prefrontal korteksin (PFC) önemli olduğu kabul edilmektedir. PFC, çeşitli ve esnek davranışsal repertuarlarıyla tanınan hayvanlar olan primatlarda en ayrıntılı şekilde işlenen neokortikal bölgedir. Çok çeşitli nöral süreçleri koordine etmek için iyi bir konuma sahiptir: PFC, neredeyse tüm kortikal duyuşal sistemler, motor sistemler ve birçok subkortikal yapıdan projeksiyonlar gönderen ve alan, birbirine bağlı neokortikal alanların bir koleksiyonudur (44).

İnsan olmayan primatlarda yapılan nörofizyolojik çalışmalar, PFC'nin birçok ayrıntılı özelliğini tanımlamaya başlamıştır ve insan nöropsikolojisi ve nörogörüntüleme çalışmaları, hangi görev koşulları altında çalıştığına dair geniş bir görüş sağlamaya başlamıştır. Bununla birlikte, PFC'nin kontrolü yürüttüğü mekanizmaların anlaşılması zor kalmıştır (44).

2.3.3. Prefrontal Korteks ve Davranışsal İşlevler

PFC, beklenmedik bir sese veya harekete yönelme eğilimimiz gibi, otomatik davranışlar, basit performanslar gerçekleştirmek için kritik değildir. Bu davranışlar doğuştan olabilir veya öğrenme mekanizmaları mevcut yolları güçlendirdikçe veya yenilerini oluşturdukça deneyimle kademeli olarak gelişebilir. Bu "donanımla bağlantılı" yollar avantajlıdır çünkü oldukça tanıdık davranışların hızlı ve otomatik olarak (yani dikkat gerektirmeden) yürütülmesine izin verirler. Bununla birlikte, bu davranışlar, tam olarak doğru uyarının ortaya çıkardığı katı, basmakalıp tepkilerdir. Yeni durumlara iyi bir şekilde genelleme yapmazlar ve geliştirilmeleri çok fazla zaman ve deneyim gerektirir. Yani bu tür otomatik davranışlar, büyük ölçüde duyuşsal uyarıların doğası ve bunları karşılık gelen tepkilerle birleştiren iyi kurulmuş nöral yollar tarafından belirlenirler. Buna karşın PFC, duyuşsal girdiler, düşünceler ve eylemler arasındaki eşlemelerin mevcut diğerlerine göre zayıf bir şekilde kurulduğu veya hızla değiştiği durumlarda kritiktir. Bu, "oyunun kurallarını", hedeflerin içsel temsillerini ve onlara ulaşmak için araçları kullanmamız gereken zamandır. Birkaç araştırmacı, bunun PFC'nin önemli bir işlevi olduğunu tartışmıştır. Bu, bilişsel kontrolün ve davranışın temel yönlerinden birini gösterir: rekabet karşısında daha güçlü, ancak görevle alakasız olandan daha zayıf, görevle ilgili bir tepki (veya bilgi kaynağı) seçme yeteneği. Frontal bozukluğu olan hastalar, özellikle yönergeler sıklıkla değiştiğinde bu görevde zorluk yaşarlar (44).

2.4. TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alpha)

2.4.1. Yapı İşlev İlişkileri

Tümör Nekroz Faktörü - alfa (TNF- α), akut inflamasyon sırasında makrofajlar/monositler tarafından üretilen inflamatuvar bir sitokindir ve hücre içinde nekroz veya apoptoza sebep olan çeşitli sinyal olaylarından sorumlu olmaktadır. Protein aynı zamanda enfeksiyona ve kansere karşı direnç açısından da önemlidir. TNF α , etkilerinin çoğunu, bir trimer olarak, TNFR-1 olarak adlandırılan 55 kDa'lık bir hücre zarı reseptörüne veya TNFR-2 olarak adlandırılan 75 kDa'lık bir hücre zarı reseptörüne bağlanarak gösterir. Bu reseptörlerin her ikisi TNF reseptör süper ailesine aittir. Süper aile FAS, CD40, CD27 ve RANK'ı içermektedir. Bu reseptörlerin

tanımlayıcı özelliği, sistein açısından zengin motiflerin iki ila altı tekrarından oluşan hücre dışı bir alandır. Ayrıca, TNF moleküllerini tecrit ederek hücreleri apoptozdan kurtaran, yapısal olarak ilişkili "tuzak reseptörler" mevcuttur. TNFa, TNFb, TNFR-1'in hücre dışı alanı (sTNFR-1 olarak adlandırılır) ve TNFb sTNFR-1 kompleksinin kristal yapıları kristalografi ile tanımlanmıştır(45).

Tümör nekrotik aktivitesine aracılık etmekte olan biyolojik faktörün varlığına yönelik ipuçları 18. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Lenfotoksin, 1968 yılında T lenfositler tarafından üretilmiş çözünür protein olarak keşfedilmiştir. 1975'teki deneyler, "Tümör Nekroz Faktörü" (TNF- α) olarak adlandırılan proteinin, retiküloendotelyal sistemlerin uyarılması ve lipopolisakkarit uyarımı sonrasında hayvanların dolaşımına salındığını göstermiştir. Bu proteinin belirli tümör türlerinde hızlı nekrotik gerilemeye neden olduğu gösterilmiştir. TNFa'nın nekrotik yeteneğinin tüm tümör tipleri için doğru olduğu kanıtlanmamıştır ve TNFa'nın terapötik potansiyeli, etkili konsantrasyonlarda sistemik toksisitesi nedeniyle sekteye uğramıştır. Bu ayrımcı TNFa aracılı sitotoksosite, tümör hücrelerinin nitro tirozinlenmiş tübülün aracılı mikrotübül disfonksiyonuna maruz kalma yeteneği ile ilişkili olabilir. Fakat TNFa'nın tümör hücreleri üzerindeki spesifik nekrotik etkileri, Interferon'un varlığıyla artmıştır. Hem TNFa hem de lenfotoksin (TNFb olarak adlandırılır ve LTa olarak da adlandırılır), yapısal ve fonksiyonel olarak ilişkili iki proteini tanımlamaktadır. Her iki protein de 1984 yılında sırasıyla aktif makrofajlardan ve T hücrelerinden izole edilmiştir. CDNA sekansları, kodlanan amino asit kalıntılarında %30 homoloji ortaya çıkarmıştır. TNFa ve TNFb'nin yapısı belirlenmiş ve her iki proteinin de "armut"/ "koni" şeklinde trimerler olduğu bulunmuştur. TNF reseptörleri, TNFR-1 ve TNFR-2, sırasıyla 55 ve 75 kDa proteinleri olarak klonlanmış ve eksprese edilmiştir. TNFR-1 ile kompleks halindeki TNFb'nin X-ışını yapısı, TNF'nin nasıl işlediğinin moleküler olarak anlaşılmasında bir çığır açmıştır. TNF trimeri, üç TNF monomer-monomer arayüzünün her birinde bir tane olmak üzere üç reseptör molekülüne bağlanmaktadır. Reseptörün hücre dışı alanı, 3 disülfür içeren 40 kalıntı motifinden oluşan uzun bir moleküldür. TNFR-1'in dört hücre dışı modülünden yalnızca üçü görselleştirilmiştir. Reseptörün ilk yapısı da C terminalindeki bozukluğu içeriyordu ancak sinyal iletimi için olası bir mekanizmaya işaret etmektedir. Bunu, reseptörün tüm hücre dışı alanının yüksek çözünürlüklü bir yapısı izlemiştir(45).

2.4.2. TNF- α Biyolojik Rolü

TNFa'nın biyolojik fonksiyonları çeşitli ve etki mekanizması biraz karmaşıktır. Bir yandan belirli enfeksiyon türlerine karşı direnç kazandıran, diğer yandan patolojik komplikasyonlara neden olan bu protein, birbiriyle çelişen roller üstlenmektedir. Bu, etkinleştirilen çeşitli sinyal yollarıyla ilgili olabilir. TNFa'nın bağışıklık ve uygun bir inflamatuvar yanıt sağlamada önemli bir rolü vardır. TNFa vücutta, bağışıklık sisteminin uyarılması, enfeksiyon ajanlarına karşı direnç, tümörlere karşı direnç, uyku düzenlemesi ve embriyonik gelişimi içeren çeşitli terapötik roller oynar. Diğer yandan parazit, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar TNF dolaşımı nedeniyle daha patojenik veya ölümcül hale gelir. Fakat TNF'nin ana rolü, bu tür enfeksiyonlara karşı dirençte önemli bir aracı olarak görünmektedir(45).

Ek olarak TNF, özellikle interferon ile kombinasyon halinde anti-malign hücre sitotoksitesisi göstermektedir. Bu şekilde bir kombinasyon, hayvan modellerinde agresif immünojenik olmayan tümörleri tedavi edebilir. Ayrıca, yüksek TNFa konsantrasyonları konakçı için toksik olması sebebiyle (insanlarda tolere edilen maksimum doz 200 mg/m²), toksisiteyi azaltarak (örn. IL-1 ile ön tedavi) veya etkinliği artırarak terapötik indeksi arttırmak gerekmektedir. Bu da sistematik sitotoksitesisini azaltan ve TNF'nin tümör hücrelerini seçici olarak yok etme etkinliğini artıran mutasyonlar yoluyla mümkün olabilir. Bazı kemoterapötik ilaçlarla etkinlik artırılabilir. TNFa ayrıca fizyolojik uyku düzenlemesinde de rol oynamaktadır. Eksojen TNFa uygulamasının uykuyu arttırdığı ve TNFa'nın inhibisyonunun ise spontan uykuyu azalttığı gözlenmiştir. TNFa mRNA beyinde günlük ritimde üretilmektedir ve en yüksek seviyeleri uykunun yoğun olduğu dönemlerde ortaya çıkmaktadır. TNFR-1 reseptörlerinin yokluğu, hayvan modellerinde uykunun azalmasıyla sonuçlanmıştır. Benzer etkiler sitokin IL-1 ile de gözlenmiştir. TNF aracılı apoptoz da normal embriyonik gelişimin bir parçası gibi görünmektedir. TNF, nekrotik veya apoptotik hücre ölümünü indükleyebilir. Nekroz, hücre şişmesi, hücre lizisi ve organel tahribatı ile karakterizedir(45).

2.4.3. Eylem Mekanizmaları

TNFa etkisini, bir trimer olarak bağlanarak ve çoğu hücre membranında çok sayıda bulunan yüksek afiniteli reseptörleri kümeleyerek gösterir. Ligand/reseptör kompleksi, klatrin kaplı çukurlar yoluyla hızla içselleştirilir ve derecelendirildiği ikincil lizozomlarda sona erer. TNFa'nın 75 kDa TNFR2'ye bağlanması, sitotoksiteyi elde etmek için yeterli değildir, fakat 55 kDa TNFR-1'e bağlanma, TNF'nin aracılık ettiği bir hücre öldürmeyi elde etmek için yeterlidir. TNFa etkilerini, gen transkripsiyonunun aktivasyonu ve/veya reaktif oksijen veya nitrojen radikallerinin (örn., NO) üretimi gibi hücre içinde çeşitli tepkileri tetikleyen bir dizi ikincil proteini aktive ederek göstermektedir. Aktive edilmiş proteinler arasında G Proteini, transkripsiyon faktörleri (örneğin, NF-kB, AP-1), protein kinazlar (örneğin, CK II, erk-1, erk-2 ve MAP2), fosfolipazlar (örneğin, PLA2, PLC, PLD ve sfingomielinaz) mitokondriyal proteinler (örneğin, manganez su peroksit dismutaz) ve kaspazlar olarak bilinen serin ve sistein proteazları. TNF reseptör süper ailesinin birkaç üyesi, her biri TNFa aracılı apoptoza katılan 65-80 amino asitten oluşan protein etkileşimi olan hücre içi "ölüm alanlarına" sahiptir. Bu "ölüm esastır" kaspazları (belirli aspartik asit kalıntılarından sonra belirli proteinleri parçalayan sistein proteazları) aktive etme işlevi görür. Kaspazlar, TRADD ve FADD gibi adaptör proteinler tarafından aktive edilmiş reseptöre. İlginç şekilde, TNFa trimeri, nispeten düşük bir pH'ta ve reseptör bağlanmasının yokluğunda, fonksiyonel bir iyon kanalı oluşturmaya izin veren konformasyonel değişikliğe uğramaktadır. Bu durum, molekülün pek çok incelikli ve olağanüstü derecede çeşitli işlevleri yerine getirdiğini göstermektedir. Ek olarak, TNF bağlanması, bir dizi anyon/kasyon kanalının aktivitelerinin düzenlenmesini indükleyerek nekroz/apoptoz ile ilişkili hücre hacmindeki değişikliklere aracılık etmektedir(45).

2.4.4. TNF Reseptörleri ve TNF Reseptör Ailesi

TNFa, molekül ağırlığı 55 ve 75 kDa olan iki aynı kökenli reseptöre bağlanır. İnsan TNFR-1 434 amino asitten oluşurken TNFR-2 439 kalıntıdan oluşur. Bu reseptörler hücre dışı bölgede çok sınırlı bir homolojiye sahiptir. TNF reseptörü üst ailesi, sistein kümelerinin tekrarlanan birimlerinin varlığıyla tanımlanır. Proteinlerin hücre içi bölgelerinde herhangi bir homoloji görülmemektedir. Hücre içi bölgelerde

homolojinin olmayışı, iki reseptörün farklı sinyal yollarını aktive ettiğini düşündürmektedir. TNF reseptörleri, eritrositler ve uyarılmamış T lenfositleri gibi birkaç istisna dışında hemen hemen bilinen tüm hücre tiplerinde mevcuttur. Reseptör yoğunluğu hücre başına 200-10.000 arasında değişir. Bir hücre üzerinde bulunan reseptörlerin sayısı ile TNF'nin indüklediği yanıtın büyüklüğü veya yönü arasında hiçbir korelasyon yok gibi görünmektedir. TNFR-1 ve TNFR-2'nin çözünür formları insan idrarında ve kanser hastalarının serumunda tanımlanmıştır. Bunlar muhtemelen ligandın kodunu çözerek TNF'nin aktivitesini düzenler, böylece üretilen sinyalleri aşağı doğru düzenler. Şimdiye kadar birçok membrana bağlı reseptör (TNFR-1 ve 2 dahil) tanımlanmış olup, TNF reseptör süper ailesi olarak bilinen şeyi oluşturmaktadır. Molekül ağırlıkları 50-120 kDa aralığındadır. Her molekül, aktivite için gerekli olan birkaç disülfid bağı içerir. TNF reseptör ailesinin üyeleri tip I transmembran glikoproteinlerine aittir. Hücre dışı N-terminalinde iki (örneğin, CAR 1) ila altı (örneğin, CD 30) kez tekrarlanan, sistein açısından zengin ortak bir motifi (yaklaşık 40 kalıntı) paylaşırlar. Bu tekrarlardaki ortalama homoloji, çeşitli üyeler arasında %25 civarındadır. Reseptörler, TNFR ailesinin pek çok üyesinin bazılarında bulunmayan sitoplazmik bir "ölüm alanına" sahip olma bakımından farklılık gösterir(45).

Bu reseptörlerin tümü çeşitli türlerden klonlanmıştır. Bu reseptörlerin etki şekli, ligand oligomerlerinin (örn., TNF trimerleri, NGF dimerleri) bağlanması üzerine çapraz bağlanmaya dayanır. Spesifik monoklonal antikolarla çapraz bağlanma yoluyla aktive edilebilirler. Virüsler bu reseptörlerin çoğunu hücreye giriş noktası olarak kullanabilir. Salgılanan ligandları tecrit etme işlevi gören, "tuzak reseptörler" olarak adlandırılan bir dizi ilgili reseptör de tanımlanmıştır. Yem reseptörleri (DcR1, DcR2 ve DcR3), Trail (DcR1 ve DCR2) ve Fas (DcR3) ligandlarını sekestre eder, böylece apoptozu önler. Ek olarak, osteoprotegrin (OPG) olarak adlandırılan, membrana bağlı olmayan çözünür bir decoy reseptörü de tanımlanmıştır. TNFR-1 ailesi için çok fazla translasyon sonrası değişiklik bildirilmemiştir. TNFR-1 ve TNFR-2'nin her ikisi de N-glikozile edilmiştir, ancak yalnızca TNFR-2 O glikosile edilmiştir. Diğer tüm membran reseptörleri de glikosile edilmiştir. Her ikisinin de intrinsik kinaz aktivitesi yoktur veya membrana bağlı veya sitoplazmik kinazlar tarafından fosforillendiği bilinmemektedir, ancak son zamanlarda fare TNFR-1'in, Thr-236 ve Ser-270 üzerinde mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) tarafından tercihen

fosforile edildiği gösterilmiştir. TNFR-1'in birincil dizisi, PKC veya CK II için bir dizi potansiyel fosforilasyon konsensüs bölgesinin varlığını ortaya koymaktadır. TNFR-1, fibroblastlar ve epitelyal hücreler gibi hücreler üzerinde her yerde mevcut bir dağılıma sahipken, TNFR-2'nin varlığı daha kısıtlıdır ve esas olarak hematopoietik kökenli hücrelerle sınırlıdır. CD40, B hücreleri, timik epitel, dendritik hücreler, monositler dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde 50-kDa glikoprotein olarak eksprese edilir ve T hücrelerinde düşük seviye Fas reseptörü, aktiveleştirilmiş T hücreleri, B hücreleri, monositler ve nötrofillerde eksprese edilir Fas mRNA, farelerde çeşitli organlarda eksprese edilir CD30 reseptörü orijinal olarak tanımlanmıştır. Hodgkin hücrelerinde Aynı zamanda birkaç Hodgkin dışı lenfoma hücresinin yanı sıra viral olarak dönüştürülmüş birkaç B ve T hücre hattında da eksprese edilir. CD27 medüller timositlerin ve periferik kanın çoğunluğunda eksprese edilir T hücreleri Bazı B ve NK hücrelerinde de mevcuttur. Reseptör 4-1BB, aktiveleştirilmiş CD41 ve CD81 T hücreleri ve bağırsak intraepitelyal T lenfositleri ve insan akciğer epitel hücrelerinde 35 kDa protein olarak eksprese edilir(45).

2.4.5. TNF- α Proteinin Yapısal Yönleri

TNF- α 'nın kristal yapısı iki araştırma grubu tarafından neredeyse aynı anda çözülmüştür. Son zamanlarda yapı çok yüksek çözünürlükte tanımlanmıştır. TNF- α , her molekülün diğer ikisine temas edeceği şekilde üçgen koni şeklinde düzenlenmiş bir zamanlayıcı olarak mevcuttur. Bu benzetmede monomerler arasındaki arayüzler koninin dikey kenarı olacaktır. Her monomer, üç ek β -iplikçik içeren bir N-terminali eklemesi ile bir β -jellyroll topolojisinde düzenlenmiş, her biri sekiz anti-paralel β -iplikçik içeren iki paketlenmiş β -kıvrımlı tabakadan oluşur. Monomer yaklaşık 60Å uzunluğunda ve 30Å genişliğindedir. Dış tabaka hidrofilik kalıntılar açısından zengindir, iç tabaka ise hidrofobiktir ve trimerin merkezi eksenine yakın konumlanan C terminal segmentini içerir. Jöle rulosu geniş bir tabana ve sivri bir tepe noktasına sahip kama şeklinde bir şekle sahiptir ve viral kapsid proteinlerini anımsatmaktadır. Trimer kompleksinde gizlenen "iç" tabaka, doğru uzaysal sırayla B'-B-I-D-G (ipliklerin tarihsel isimlendirmesine dayanarak) şeritlerinden oluşur. Açıkta kalan "dış" tabaka C'-C-H-E-F şeritlerinden oluşur. Fare TNF'si artık 1.4Å olarak belirlenmişti; insan TNF yapısıyla aynı olmasına rağmen, yan zincir pozisyonlarının

daha doğru ve ayrıntılı bir tanımını sağlar. Bölgeye yönelik mutajenez, TNF dizisi içinde, TNF'nin sitotoksitesi ve reseptör bağlanması için gerekli olan birçok kalıntıyı tanımlamıştır. İlgili sitokinler TNFb ve CD40L'nin her ikisi de yapısal olarak karakterize edilmiştir. Beklendiği gibi her ikisi de TNFa ile aynı katı paylaşıyor. Ancak üç molekülün yüzey özelliklerinde önemli farklılıklar vardır. Farklılıklar özellikle CD40'a bağlanan ve TNFR-1 veya TNFR-2'ye bağlanmayan CD40L için belirgindir. TNFR-2 ile karşılaştırıldığında TNFR-1 bağlanmasına daha fazla afinite gösteren veya her iki reseptöre bağlanması azalmış olan TNF mutantlarının kristal yapıları açıklığa kavuşturulmuştur. Arg31'in Asp ile ikame edildiği bir TNFa mutanı, tercihen TNFR-2'ye bağlanmanın azaldığını gösterir. TNFa'nın TNFR-1 ve TNFR-2 reseptörleri ile model kompleksleri, TNFa'nın Arg31'inin her iki reseptörde bir Glu kalıntısı ile iyonik bir etkileşim oluşturduğunu ileri sürer. TNFa mutanın Asp31'inin, TNFR-1'in Ser59 veya Cys70'i ile hidrojen bağı etkileşimleri oluşturduğu varsayılmıştır, ancak TNFR 2'de böyle bir durum söz konusu değildir. Arg31'in güçlü iyonik etkileşimlerinin kaybı ve Asp31'in elektrostatik itmesi, TNFR-1'in azalan bağlanmasını açıklamaktadır. Arg31Asp'nin TNFR-2'ye mutanı. TNFa mutanın Asp31'i ile TNFR-1 arasındaki iyonik etkileşimlerin, TNFR-2 ile etkileşim olmamasıyla karşılaştırıldığında daha zayıf hidrojen bağı etkileşimleriyle değiştirilmesi, Arg31Asp mutanın TNFR-1'e göre gözlenen tercihi bağlanmasını açıklar(45).

2.5. Sirtuinler

Sirtuinler, prokaryotlar ve ökaryotlarda çok önemli metabolik yolları NAD⁺ bağımlı olarak düzenlemekte olan histon deasetilazlardır. Hücrenin yaşamda kalması, yaşlanması, çoğalması, DNA onarımı, apoptoz hücre metabolizması ve kalori kısıtlaması gibi pek çok biyolojik süreçlerde yer almaktadır (46).

Sirtuin (SIRT) ailesi yedi üyeden oluşur. SIRT'ler, NAD⁺ bağlayıcı katalitik bir alanı paylaşmaktadırlar. Biyolojik süreçlere bağlıdır ve spesifik olarak farklı substratlar üstünde hareket edebilirler. Sirtuinler, hem N- hem C-terminal alanında dizi ve uzunluk olarak farklılık gösterir, bu da farklı fonksiyonlarını ve lokalizasyonlarını kısmen de olsa açıklamaktadır. SIRT'ler hem deasetilasyonu hem de ADP-ribosilasyonu katalize edebilir. Bu enzim ailesinin yedi üyesi, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi insan patolojilerin tedavisi adına

potansiyel hedefler şeklinde kabul edilmektedir. Son on yılda, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi farklı patolojilerle olan ilişkilerine ve bunlara dahil olmalarına artan bir ilgi görülmektedir. SIRT inhibitörlerinin (SIRTi) kanser, HIV enfeksiyonu ve kas hastalıklarının ve SIRT aktivatörlerinin (SIRTa) yaşa bağlı bozuklukların tedavisinde potansiyel kullanımını destekleyen artan kanıtlar, son yıllarda birçok SIRT modülatörünün tanımlanmasına yol açmıştır (46).

Tüm SIRT ailesi üyeleri, doğasına ve hücre tipine bağlı olarak fizyolojik tepkilerin düzenlenmesinde farklı ama aynı zamanda örtüşen roller oynamaktadır. Şimdiye kadar yedi SIRT tanımlanmıştır. SIRT1 çekirdekte lokalize olan ancak belirli koşullar altında çekirdek ve sitoplazma arasında gidip gelebilen bir besin/metabolik sensördür. Çoklu histon ve histon olmayan proteinler olmak üzere deasetilasyon ile post-translasyonel modifikasyon için çok çeşitli hücresel proteinleri hedeflemektedir. Esas olarak sitozolde bulunan ancak çekirdeğe yer değiştirebilen SIRT2 mitoz, hücre farklılaşması, mitofaji ve kardiyak homeostazı düzenler. SIRT3, SIRT4 ve SIRT5 dahil olmak üzere mitokondriyal SIRT'ler, mitokondriyal matriste bulunur. Mitokondriyal stres yanıtlarının, antioksidan yanıtların, apoptoz ve otofajinin düzenlenmesinde kritik olarak yer alır. SIRT6 ve SIRT7, birincil olarak nükleolusta bulunan SIRT7 ile nükleer proteinlerdir. SIRT1, 2, 6 ve 7 dahil olmak üzere nükleer SIRT'ler, enflamatuvar yanıtın düzenleyicileri olarak işlev görmektedir (47).

SIRT'lerin çok sayıda biyolojik yoldaki temel işlevi göz önüne alındığında bunların düzensizliği ve anormal ekspresyonu, metabolik, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar, kanser, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklar olmak üzere çeşitli insan hastalıkları ile ilişkilidir. Hem normal hem de dönüştürülmüş hücrelerde histon ve histon olmayan proteinlerin modifikasyonu yoluyla birkaç hedef gen ve proteinin epigenetik kontrolünde SIRT'lerin rolünü gösteren çok sayıda kanıt da bulunmaktadır. SIRT'lerin hayati fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesindeki rolü göz önüne alındığında, bunların daha fazla araştırılması, insan hastalıklarının tedavisi için yeni terapötik ajanların geliştirilmesine katkıda bulunacaktır (47).

2.5.1. SIRT- Yapısı ve Fonksiyonları

SIRT'lerin geçmişi, yaklaşık 40 yıl önce, ilk olarak tomurcuklanan *Saccharomyces cerevisiae*'de keşfedilen ve orijinal olarak çiftleşme tipi düzenleyici proteini olarak bilinen kurucu üye Sir2'ye kadar izlenebilir. Daha sonra, Sir2'nin transkripsiyonel baskılamada işlev gördüğü bulunmuştur. 1990'ların sonunda bir çalışma, Sir2'nin genomik kararsızlığı önleyerek mayanın ömrünü uzattığını doğrulamıştır. Sir2'nin kaybı, mayanın ömrünü önemli ölçüde kısaltırken, Sir2'nin ek bir kopyası bunu yaklaşık %40 uzatmıştır. Daha sonra elde edilen kanıtlar, Sir2'nin, NAD'ye bağlı histon deasetilasyonun yapabileceği moleküler bir çerçeve sağlayan NAD + bağımlı HDAC enzimatik aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir. Sir2 enzimolojisinde yeni bir bölüm açarak mayada genomik susturma ve yaşlanma ile ve muhtemelen daha yüksek ökaryotik metabolizma ile bağlantılı olabilir. Sir2'nin *Caenorhabditis elegans*'taki yaşlanmanın moleküler mekanizmasındaki anahtar rolü de daha sonra gösterilmiştir. Sir2 homolog genleri olarak bakteri, bitki ve memelilerde art arda izole edildiğinden, tüm türlerdeki Sir2 homolog proteinleri toplu olarak SIRT'ler olarak anılmıştır (48).

Tarihsel olarak, SIRTlerin (SIRT1 ila SIRT7) yedi memeli homologue tanımlanmıştır ve tümü bir substrat olarak kofaktör NAD gerektirmektedir. SIRT ailesi proteinlerinin ortak bir özelliği, yaklaşık 270 amino asitten oluşan korunmuş katalitik çekirdek bölgesidir. SIRT katalitik çekirdek bölgesi, yüksek derecede yapısal örtüşme sergiler. Katalitik çekirdek bölgesi şunları içerir; (a) NAD bağlayıcı protein özelliklerine sahip büyük ve yapısal olarak homolog bir Rosmann katlama alanı; (b) yapıda daha çeşitli ve daha küçük çinko bağlama alanları; (c) ve Rosmann katlama alanını çinko bağlama alanına bağlayan halkalar. Bu ilmekler, NAD ve asetilsin içeren peptit substratlarının karşı taraftan girip enzime bağlandığı büyük ve küçük alanlar arasında bariz uzatılmış çatlaklar oluşturur. Katalizde yer alan amino asitlerin reaksiyon grupları ve iki bağlayıcı substrat molekülü, iki yapısal alan arasındaki boşluklardaki protein tünellerine gömülür. SIRT ailesinin yedi alt tipinin homolog katalitik çekirdekleri, aşağıdaki süreçleri içeren ikinci ortak nokta olarak kabul edilen aynı deasetilasyon mekanizması yoluyla katalize olur: (a) NAD ve asetilsin substrat bağlanması; (b) Glikosidik bağ bölünmesi; (c) Asetil transferi; Ve (d) O-asetil-ADPR,

nikotinamid ve deasetillenmiş lizin ürünlerinin oluşumu. Katalitik çekirdeğin dışında, SIRT proteinleri değişken N- ve C-terminal bölgelerine sahiptir. Bu bölgeler protein ailesinde konservatif değildir ve uzunlukları, sekansları ve sekonder yapıları farklıdır. Bu, proteinlerin (çekirdek ve sitoplazmada SIRT1 ve 2; mitokondride SIRT3, 4 ve 5; çekirdekte SIRT6 ve 7) alt tipe özgü lokalizasyonunu ve düzenlenmesini etkileyecektir. SIRT1, N terminal STAC bağlama alanı (SBD) ve doğal düzensiz bölgeler dahil olmak üzere memeli alt tiplerinde en büyük genişlemeye sahiptir. Mitokondri SIRT3, 4 ve 5, özellikle N-terminal mitokondriyal lokalizasyon sekansı (MLS) olmak üzere çok kısa uzantılara sahiptir (49).

İnsan vücudunda, çeşitli histonlar ve histon olmayanlar dahil olmak üzere birçok doğal substrat vardır. Sirtuinler ile etkileşime girdiklerinde, bu substratlar farklı fizyolojik/patolojik süreçleri düzenleyen çeşitli yollarda yer alırlar. Bu nedenle, Sirtuin ailesinin düzenlenmesi, belirli hastalıklar için terapötik potansiyele sahip olabilir. Son birkaç yılda, Sirtuin ailesi için birçok substrat tanımlanmıştır (50).

Sirt1, toplu olarak sirtuinler olarak adlandırılan ve substratları deasetillemek için nikotinamid adenin dinükleotide ihtiyaç duyan sınıf III histon deasetilazların (HDAC'ler) prototipik bir üyesidir (51). Sirt1, aile üyeleri arasında en iyi çalışılan izoformdur ve stres yanıtı, apoptoz ve gen stabilitesi gibi çeşitli hastalıkların düzenlenmesinde yer almaktadır. Aynı zamanda, Sirt1'in sıklıkla kalori kısıtlı hücrelerde eksprese edildiği gözlenmekte, bu da metabolik problemlerde rol oynadığını düşündürmektedir. Ek olarak, Sirt1 nörodejenerasyon, tümör ve kardiyovasküler hastalıkta da yer alır (50).

Sirt2, vücutta, özellikle beyinde yaygın olarak dağılmıştır. Sitoplazmada bulunur ve ayrıca çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlere katılmak için çekirdeğe gidip gelebilir. Sitoplazmada, Sirt2 bir α -tubulin deasetilazdır ve oligodendrositlerin farklılaşmasında önemli bir rol oynamaktadır. P65'i deasetilleyerek NF-kb bağımlı genlerin ekspresyonunu düzenleyebilir. Ek olarak, Sirt2, hücre döngüsünü düzenlemedeki önemli işlevi bakımından Sirtuin ailesinin diğer üyelerinden farklıdır (50).

Sirt3 esas olarak böbrek, kalp ve karaciğer gibi mitokondri açısından zengin organlarda dağılırken, akciğerler ve timus nispeten azdır. Kendi genleri tarafından kodlanan proteinler, çoğunlukla uzun zincirli ve kısa zincirli formlara sahiptir. Uzun zincirli Sirt3 yaklaşık 44 KDa'dır ve kısa zincir yaklaşık 28 KDa'dır. Normal şartlar altında, Sirt3 esas olarak uzun bir zincir şeklinde çekirdekte bulunur. Hücre stres altındayken, Sirt3, aktif kısa zincirli Sirt3'e dönüşmek üzere N-terminal mitokondriyal hedefleme dizisini çıkarmak için substrat peptidaz MPP tarafından bölünür: daha sonra karşılık gelen işlevini yerine getirmek için mitokondriye girer. Sirt3 şu anda, hücresel enerji metabolizmasının düzenlenmesine katılarak hücre ömrünü uzatan, insan ömrü ile ilgili bir protein olarak tanınmaktadır (50).

Sirt4, mitokondriyal bir NAD⁺ bağımlı ADP-riboziltransferazdır. ADP-ribozun glutamat dehidrojenaz (GDH) gibi spesifik bir hedef proteine translokasyonunu katalize etmektedir. Sirt4 ayrıca yağ asidi oksidasyonu ve insülin sekresyonu gibi hücre metabolik fonksiyonları da düzenler. Birçok çalışmada, Sirt4 ekspresyonunun mesane kanseri, meme kanseri, kolon kanseri, mide kanseri, yumurtalık kanseri, tiroid kanseri ve lösemi gibi malign tümörlerde önemli ölçüde yetersiz olduğu bulunmuştur. Ana işlevi glutamin metabolizmasını düzenlemektir ve glutaminin en önemli işlevi de hücre çoğalmasını düzenlemektir. Sirt4 ayrıca glutamin metabolizmasını inhibe ederek tümör proliferasyonunu inhibe eder, böylece hücre döngüsünü etkiler ve bu inhibisyon aynı zamanda genotoksik stres tepkilerinin bir sonucudur. Bu, Sirt4'ün genetik sadakatin ana düzenleyicisi olduğunu düşündürmektedir. Sirt1, Sirt2 ve Sirt3 ile karşılaştırıldığında, Sirt4 ile ilgili araştırma nispeten yetersizdir (50).

Sirt5 nispeten zayıf bir deasetilasyon aktivitesine sahiptir. Hız sınırlayıcı enzim olan karbamil fosfat sentetaz 1'in (CPS1) deasetilasyonu yoluyla Sirt5, üre döngüsündeki amonyak detoksifikasyon sürecinde önemli bir rol oynar. MnSOD ve SOD2'ye benzer şekilde, hücre içi ROS seviyelerini de azaltır ve hücre stresini artırır. Sirt5 için diğer önemli hedefler, keton cisim sentezinde yer alan ürat oksidaz (UOX) ve HMGCS2'dir. Ancak Sirt5 fazla ifade edilirse kanser, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli hastalıklara yol açabilir (50).

Sirt6'nın üç enzim aktivitesi bulunur (deasetilaz aktivitesi, tek ADP transferaz aktivitesi ve demiristoylasyon aktivitesi) ancak deasetilaz aktivitesi nispeten zayıftır.

Sirt6 için başlıca substratlar, H3K9, H3K56 ve C-terminal bağlayıcı protein etkileşimli proteinler (CTIP), PARP-1 ve TNF- α 'dır. Sirt6'nın önemli bir işlevi, genleri sabit tutmaktır. Sirt6, normal telomerler için gerekli olan H3K9 ve H3K56'ya bağlanır. Sirt6'nın silinmesi, telomer hasarının birikmesine yol açar ve hücrelerin erken yaşlanmasını desteklemektedir. Birçok aile üyesi gibi Sirt6 da glikoz ve kan lipitleri gibi metabolik sorunları düzenler. Sirt6, enflamasyon için dokuya özgü olmasına rağmen, TNF- α 'nın salgılanmasını teşvik eder ve bu da TNF- α 'nın aşağı akış yolunun bir anti-inflamatuar etki sergilemesini engeller. Benzer şekilde, Sirt6'nın kanser üzerindeki etkileri de dokuya özgüdür. Sirt6, kardiyak hipertrofiye yol açan miyokardiyal IGF-Akt sinyalinin negatif düzenleyicisidir. Ayrıca Sirt6 ifadesinin en yüksek olduğu organın kalp olduğunu da belirtmekte fayda var. Tüm bunlar, Sirt6 aktivasyonunun kalbi koruduğunu göstermektedir (50).

Sirt7, Sirtuinler ailesinde çekirdekçikte bulunan tek izoformdur. Spesifik lokalizasyonu, işlevinin rDNA transkripsiyonu, ribozom sentezi ve hücre proliferasyonu ile ilişkili olabileceğini gösterir. Spesifik olarak Sirt7, dalak, karaciğer ve testis gibi çoğalan dokularda yüksek oranda dağılır ve iskelet kası, beyin ve kalpte daha az dağılır (50).

Sirtuinler çok çeşitli hastalık yollarında rol oynayan geniş ve etkili bir aktiviteye sahiptir. Sirtuin ailesinin çeşitli izoformları arasında bir aktivite çakışması vardır. Aynı anda aynı hedefle hareket edebilen birçok üye bulunmaktadır (Örneğin p53). Sirt2, bildirilen ilk alt tipi olmuştur. İlk önce Sirtuin protein yapısı ortaya çıkarılmış ve Sirtuin katalitik çekirdeği hakkında faydalı bilgiler sağlamışlardır. Katalitik çekirdek yapı kısmında Sirt2'nin neredeyse bu çekirdek bölgedeki tüm izoformların yapısal temelini temsil edebileceğini belirtmekte fayda var ki bu da Sirtuin ailesinin yüksek oranda korunmasının sebeplerinden biri olmuştur (50).

Çeşitli enfeksiyonlara karşı iyileştirilmiş terapötiklerin geliştirilmesi, enfeksiyonlar sırasında konakçı patojen etkileşimlerinin düzenlenmesinin altında yatan anahtar faktör(ler) ve mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına bağlı olacaktır. En iyi çalışılan sirtuinlerden biri olan SIRT1, enfeksiyon bağlamında konakçı immün ve inflammatuar yanıtların çeşitli yönlerinde kritik bir modülatör olarak kabul edilmiştir. SIRT1, otofaji ile ilişkili proteinlerin NAD bağımlı deasetilasyonu yoluyla, bir hücre

otonom ana savunma yolu olan otofajiyi düzenler. Oksidatif stresler üzerine SIRT1, embriyonik kök hücrelerde memeli rapamisin hedefi (mTOR) yolunu baskılayarak otofajiyi ve mitokondriyal fonksiyonu aktive edebilir. Ek olarak SIRT1, hava yolu inflamasyonunu modüle etmek için hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 α (HIF 1 α) ve vasküler endotelial büyüme faktörünün ekspresyonunu düzenler. Aksine, SIRT1, mTOR'u aktive ederek hepatik inflamasyona, inflamatuvar aktivasyona ve karaciğer hasarına katkıda bulunur. Gelecekteki çalışmalar, farklı deneysel ayarlardaki tutarsızlıkları hafifletmek için SIRT1'den mTOR yoluna çapraz konuşmalar hakkında fikir verecektir. Giderek artan sayıda literatür, SIRT1'in immün ve inflamatuvar yanıtları etkilemek için immün immünometabolik yolları düzenlemede önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir (47).

2.6. İnülin

Sağlık ve beslenme, bu çağın en zorlu alanı olmakla beraber önümüzdeki yıllarda da devam edecektir. Gıdaların besin değerlerinin korunması ve arttırılması daima önemli bir araştırma konusu olmuştur. Yoğun, enerji açısından zengin veya rafine gıdalar, hiperglisemi, hiperkolesterolemi, kolorektal kanserler ve hassas bağırsak hastalıkları gibi çeşitli rahatsızlıkların başlamasına yol açar ve bazı doğru besinlerden yoksun bırakmaktadır. Son birkaç on yılda, fonksiyonel gıdalara olan talepteki artış, gıda işleme endüstrilerini, gıdanın beslenme kalitesini ve fonksiyonel özelliklerini korumak için yeni yöntemler geliştirmeye yöneltmiştir. İnsanlığın karşı karşıya olduğu çeşitli sorunlar arasında, beslenmeye bağlı hastalıklar en önemlileri arasındadır. Bu fizyolojik hastalıkların tehlikesini ortadan kaldırmak için ciddi çaba gerektirir. Mevcut koşullar göz önüne alındığında bu tür sağlıklı beslenmenin olumlu yönlerini vurgulamayı hedefleyen yeni sağlık stratejileri geliştirilmiştir. Bu noktada, fruktan olarak bilinen diyet lifi sınıfına ait inülinin terapötik, önleyici ve fizyoprotektif etkileri nedeniyle büyük ilgi görmektedir (52).

Liliaceae, Amaryllidaceae, Compositeae ve Gramineae gibi bir dizi tek çenekli ve çift çenekli familyalar, çiçek soğanlarında, yumrulu köklerde ve yumrulara depolanan başlıca inülin kaynaklarıdır. Ayrıca, Compositeae familyasının hindiba ve Jeru salem enginarı adlı iki türü de endüstriyel üretimde tercihen kullanılmaktadır (52).

İnülin, suda çözünür bir depolama polisakkarittir ve fruktanlar adı verilen sindirilemeyen bir karbonhidrat grubuna aittir. İnülin, ABD'de GRAS statüsüne ulaşmıştır ve yaklaşık 36.000 bitki türünde yaygın olarak mevcuttur, bunların arasında en zengin inülin kaynağı hindiba kökleri olarak kabul edilmektedir. Genel olarak inülin, mide sağlığındaki yararlı rolü nedeniyle sağlığı iyileştirmek için prebiyotik, doku değiştirici ve fonksiyonel gıdaların geliştirilmesi için kullanılır (53).

İnülin, 3000'den fazla sebze de bulunması nedeniyle, çeşitli bitkilerde geniş ölçüde dağıldığı kabul edilmektedir. Yüzyıllardır günlük gıda alımımızın bir parçası olmuştur. Besleyici özelliklere katkıda bulunur ve önemli teknolojik faydalar sergiler. 1800'lerin başında, Valentine Rose adlı bir Alman bilim adamı, inülini Elecampane (Inula hele nium) köklerinden keşfetmiştir ve sonra 1817'de Thomson inülin olarak adlandırmıştır. Doğal inülin kaynakları hindiba kökü, yer elması, yıldız çiçeği yumruları, yacon, kuşkonmaz, pırasa, soğan, muz, buğday ve sarımsağı içerir. Sentetik olarak inülin tipi fruktanlar sükrozdan hazırlanmaktadır. İnülin, işlenmiş gıdalarda şeker veya yağ ikamesi şeklinde yaygın kullanılmaktadır. İnülin, sindirilebilir karbonhidratlara kıyaslandığında sadece %25-35 enerji verir. İnülinin tatlılık seviyesi sükrozun yaklaşık %10' udur. Sağlık yararları, özellikle artan mineral emilimi nedeniyle çok yönlü bir bileşendir. Aynı zamanda kolayca sindirilen karbonhidrat grubu olan fermente edilebilir Oligo-, Di-, Monosakkaritler ve Polioller (FODMAP) olarak kabul edilir. Ayrıca sindirim sistemindeki mikrofloranın büyümesini desteklemektedir ve diyabet hastalarının kan glikoz seviyesini yönetmesinde düşük kalorili yiyecek hazırlamak için uygun bileşen olarak kabul edilir (53).

Fruktoz polimerlerinin heterojen bir karışımı olan inülin, doğada öncelikle bitkilerde depolama karbonhidratları olarak çeşitli şekillerde bulunur. Sağlığı iyileştirmek ve yaşam tarzıyla ilgili birçok hastalık riskini azaltmak için birbirinden farklı belirli beslenme ve terapötik faydalar sağladığı bilinmektedir. Ek olarak, fonksiyonel bir bileşen olarak İnülin, iyi bir sindirim sağlığını desteklemede, lipid metabolizmasını etkilemede ve optimum glikoz ve insülin seviyelerini sağlamada yararlı rollere sahip bir prebiyotik olarak işlev görmesi için hayvan ve insan çalışmalarını içeren çeşitli etkinlik çalışmalarında benimsenmiştir (52).

2.6.1. İnülinin Yapısı ve Etkileri

Diyet lifi, insan sağlığını iyi hale getirmek temel bileşen olarak kabul edilir ve diyet lifi ile zenginleştirilen gıdalara yönelik ilgi, sağlığı teşvik edici özellikleri nedeniyle artmıştır. Diyet lifinin en temel özellikleri şunlardır: mide salgıları tarafından hidrolize uğramaz ve ince bağırsakta emilir, kalın bağırsak mikroflorası tarafından fermente edilebilir. İnülin, -(2-1)- d-frutosit bağları ile birleştirilmiş fruktoz kısımlarına sahip olan ve anomerik C-2'nin -konfigürasyonu nedeniyle insan ince bağırsağında sindirime karşı dirençli olan bitkilerde depolanan bir karbonhidrattır, ancak kalın bağırsakta fermente edilir. İnülinin yaklaşık %90'ı kolona geçer ve buradaki bakteriler ile sindirilmektedir. Bu nedenle, inülin diyet lifi kompleksinin çok önemli bir bileşeni olmaktadır ve besin maddelerinde diyet lifi şeklinde etiketlenmektedir (53).

İNÜLINİN DÜŞÜK KALORİ DEĞERİ (1.5 kcal/g ya da 6.3 kJ/g), onu oluşturan monosakkarit kısımlarının aksine sindirilemezliğinden kaynaklanmaktadır. İnülin, bağırsak bakterilerinin etkileriyle kısa zincirli yağ asitlerine, laktata, bakteriyel yakıt ve gaza dönüşür. Yalnızca kısa zincirli yağ asitleri ve laktat, konakçı organizmanın enerji metabolizmasına katkıda bulunabilir. Bakteriler ve konakçı hücreler de kısa zincirli yağ asitlerinin bir miktarını kullanabilir. In-vitro ve In-vivo sonuçların kanıtlarına göre, inülin ve oligofruktozun enerji oranı 1.5 kcal/g olarak bildirilmiştir. Etkili bir prebiyotik için molekülün GİS'in üst kısmında hidrolize veya absorbe edilmemesiyle; bağırsak mikroflorası fermente edilmeli ve kolonun yararlı bakterileri bununla uyarılmalıdır. İnülin ve oligo-fruktoz, en önemli prebiyotik etkinliğe sahip en yaygın olarak incelenen prebiyotik bileşikler olarak kanıtlanmıştır. İnülin yavaş yavaş fonksiyonel gıdalarda, özellikle de yararlı bağırsak bakterilerinin yoğunluğunu arttırmak için çeşitli ürünlerde kullanılmaktadır (53).

İNÜLIN KALIN BAĞIRSAĞIN FARKLI BÖLÜMLERİNDE (KISA ZİNCİRLİ İNÜLIN PROKSİMAL KOLON KISMINDA VE UZUN ZİNCİRLİ İNÜLIN DAHA UZAK KOLON KISMINDA) METABOLİZE EDİLDİĞİNDEN dolayı fermentatif ve prebiyotik etkileri artırmak için kısa ve uzun zincirli inülin karışımının kullanılması çeşitli beslenme çalışmaları tarafından önerilmektedir. Kısa zincirli ve uzun zincirli inülinin 50:50 oranlarında karışımı, prebiyotik etkinliğin artırılmasında avantajlar sağlamaktadır. Yetişkinlerde kalsiyum birikimini ve kemik

mineral içeriğini arttırmaktadır. Prebiyotik etkisini artırırken veya sürdürürken gaz üretim miktarını azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır (53).

Takviye edici gıda inülini, oligosaccharides grubuna girer. Ayrıca, ana oligosakarit grubu iki geniş kategoriye, yani alt kategoriye ayrılır. Biri gıda endüstrisinde yağı ikame etmek, ürünlerin dokusunu değiştirmek ve tatlandırıcılar olarak yaygın olarak kullanılan maltodekstrinleri içeren sindirilebilir oligosakkaritlerdir. Diğer grup, inülin ve fruktooligosakkaritleri vurguladığımız a-glukan olmayan oligosakkaritlerdir. Maltodekstrinler sindirilebilir karbonhidratlardır, oysa inülin ve fruktooligosakkaritler hidrolize olmadan üst gastrointestinal sistemden geçer ve daha sonra bifidus baskın floranın gelişimini uyardıkları kolona ulaşır. Bu yüzden "sindirilemeyen oligosakkaritler" (NDO) olarak adlandırılırlar. NDO'lar ayrıca temel olarak çözünür ve fermente edilebilir diyet lifi olma özelliğine sahiptir. İnülin ve oligofruktoz, pırasa, soğan, buğday, sarımsak, muz ve hindiba dahil olmak üzere birçok bitki, sebze, meyve ve tahılda yaygın olarak bulunan doğal gıda bileşenleridir. Avrupa'da günlük ortalama inülin ve oligofruktoz tüketiminin 3-10 g/gün, Amerika'da 1-4 g/gün olduğu tahmin edilmektedir. Gıda endüstrisi üretimi için en önemli inülin ve oligofruktoz kaynağı, esas olarak biennial bitkisi olan hindibadır (54).

Modern çağda, tüketiciler beslenmeleri konusunda daha bilinçlidir ve daha iyi sağlık artırıcı özelliklere sahip düşük kalorili gıdalar talep etmektedir. Mevcut araştırmalar, fonksiyonel gıdaların geliştirilmesinde yeni keşfedilen aktif bileşenlerin rolü hakkında derin bilgiler sunmaktadır. İnülinin insanların büyümesi ve sağlık durumu üzerinde muazzam etkileri olduğu öne sürülmüştür (53).

Sonuç olarak, inülinin belirli gıda uygulamalarında umut verici teknolojik ve fonksiyonel özelliklere sahip olduğu sonucuna varılabilmektedir. Ek olarak, inülinin diyet kaynakları, diyet lifi açısından zengin olduğu kadar sağlığı teşvik edici içerik olarak anılabilir ve çeşitli terapötik ve fonksiyonel yemek tarifleri geliştirmek için uyarlanabilmektedir. Son olarak, inülin takviyeli gıdaların yaşam tarzıyla ilgili çeşitli bozuklukları hafifletme konusunda etkili bir potansiyele sahip olduğu söylenebilir (52).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Tipi

Deneysel nitelikte bir araştırmadır.

3.2.Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Kasım 2022 ve Haziran 2023 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırma deney hayvanları ile yapıldığından araştırmanın evreni ve örneklemini yoktur.

3.4. Çalışma Materyali

Çalışmada, 32 adet 4 haftalık Spraque-Dawley türü dişi sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar Dokuz Eylül Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarından temin edilmiştir. Hayvanlar dört gruba ayrılmıştır. Hayvanlar gruplara rastgele dağıtılmıştır. Hayvan sayısına, etik kurulun verdiği izin doğrultusunda ve literatürdeki çalışmalar ışığında karar verilmiştir. Gruplar aşağıdaki gibidir;

Tablo 1: Deney Grupları

Grup İsimleri	Hayvan Sayısı
Kontrol (K)	8
Sosyal İzole (Sİ)	8
İnülin (İN)	8
Sosyal İzole+ İnülin (Sİ + İN)	8

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Tablo 2: Araştırmanın değişkenleri

Bağımlı değişkenler	• Bilişsel fonksiyonlar • Anksiyete, depresyon • Nörotrofik faktörler
Bağımsız değişkenler	• Sosyal izolasyon • İnülin

3.6. Veri Toplama Araçları

Tablo 3: Çalışmada kullanılan sarf malzemeleri

Mevcut Altyapı/Ekipman Türü, Modeli (Laboratuvar, Araç, Makine Teçhizat vb.)	Mevcut Olduğu Kurum/Kuruluş	Projede Kullanım Amacı
Soğutmalı santrifüj((Hettich, Mikro 200R)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Deneylerdeki çöktürme işlemleri
Vorteks (IKA VF2)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Deneylerdeki karıştırma işlemleri
Buzdolabı	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Kitlerin saklanması
-80°C derin dondurucu	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Örneklerin saklanması
Noldus Ethovision XT video tracking sistemi	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Davranış deneyleri
Terazi (Kern EMB 1200- 1)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Hayvan ve yem tartma işlemleri
Hassas terazi (Kern)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Doku ve kimyasal tartma işlemleri

Ultrasonik homojenizatör (Bandelin Sonopuls)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Doku homojenizasyonu
Spektrofotometre (T80, PG instruments)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Enzimatik ölçümler
Plak Okuyucu (BioTek ELx800)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	ELISA
İnkübatör (J P Selecta)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	İmmunhistokimyasal inceleme
Mikrotom (Finesse me +, Thermo Scientific)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	İmmunhistokimyasal inceleme
Işık mikroskobu (Olympus CX41RF)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	İmmunhistokimyasal inceleme
Ultrasonik vokalizasyon	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Davranış Deneyi

3.6.1. Çalışma Grupları

Yapılan çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 04/15/2021 karar numaralı onayı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin 2705 kodlu proje desteği ile Dokuz Eylül Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırmalar Biriminden sağlanan 32 adet 4 haftalık Sprague-Dawley türü dişi sıçanlar ile gerçekleştirilmiştir. Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırmalar Biriminde Sprague-Dawley sıçanlar bulunması ve literatür ile uyumlu olması nedeniyle bu cins seçilmiştir.

Sıçanlar, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünde, uygun nem (%60) ve sıcaklık (23 ± 2 °C) koşullarının kontrol altında tutulduğu bir ortamda barındırılmıştır. Çalışma şartları gereğince sıçanlar sosyal izole ve sosyal olarak gruplara ayrılmıştır. İzole olanlar kafeslere birer adet, sosyal olanlar ise üçerli veya dörderli gruplar şeklinde koyulmuştur. Suya ve besine erişim ad libitum (serbest beslenme) olarak sağlanmıştır. Haftada bir kafes temizliği yapılmıştır. Hayvanların ağırlıkları, her hafta haftada bir gün olarak tartılmıştır.

- I. Kontrol grubu (K): Hayvanlar dört hafta boyunca deney sürecine sosyal olacak şekilde devam etmiştir.
- II. Sosyal İzole grubu (Sİ): Hayvanlar dört hafta boyunca deney sürecine birbirini görmeyecek şekilde sosyal izole olarak devam etmiştir.
- III. İnülin grubu (İN): Hayvanlar üçerli ya da dörderli gruplar şeklinde kafeslere ayrılmıştır. Hayvanlar dört hafta boyunca deney sürecine % 1.6 oranında inulinli serum fizyolojik çözeltiler içeren suluklar ile devam etmiştir.
- IV. Sosyal İzole+ İnülin grubu (Sİ + İN): Hayvanlar dört hafta boyunca deney sürecine birbirini görmeyecek şekilde sosyal izole olarak devam etmiştir. Hayvanlar dört hafta boyunca deney sürecine % 1.6 oranında inulinli serum fizyolojik çözeltiler içeren suluklar ile devam etmiştir.

3.6.2. Sosyal İzolasyon Protokolünün Uygulanması

Sosyal izole olan gruptaki hayvanlar birbirini göremeyecek şekilde raflara koyularak ayrı kafeslerde barındırılmıştır. Bu deney süreci toplam dört hafta sürmüştür.

3.6.3. İnülin Uygulaması

İnülin serum fizyolojik içerisinde % 1.6 oranında (16g/1000ml) çözündürülerek hazırlanan çözeltisinden her gün suluklarda verilmiştir. Solusyon içinden her gün ne kadar tükettiği ölçülmüştür. İnülin uygulaması, inülin gruplarına ve inülin sosyal izole gruplarına dört hafta süresince gerçekleştirilmiştir.

3.6.4. Davranış Deneyleri

3.6.4.1. Sukroz Tercih Testi (Sucrose Preference Test)

Anhedoni, göreceli bir zevk eksikliği olarak tanımlanır ve çeşitli depresyon biçimlerinde ifade edilir (55). Sıçanlarda anhedoni (keyif alamama) davranışını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Kafeslere 2şer adet suluk yerleştirilerek 3 gün boyunca sıçanlar iki şişeden de su içmeye alıştıracaktır. 3 günlük alışma periyodunun ardından sıçanlara 12 saat süreyle yem ve su kısıtlaması uygulanacaktır. Kısıtlamanın ardından 4 saat süreyle serbestçe su alımları sağlanacaktır. Bu süreçte su şişelerinden birine 100 ml %1lik sukroz solüsyonu, diğerine 100 ml içme suyu konacaktır. Testin başlangıç ve sonunda su şişelerinin ağırlıkları ölçülerek sıvı tüketimi kaydedilecektir. Testin 2. saatinin sonunda su şişelerinin konumları değiştirilerek sıçanların yön tercihinin içme davranışlarını karıştırmaları önlenecektir. Sukroz tercih indexi tüketilen sukroz solüsyonunun total tüketilen sıvı miktarına oranı olarak hesaplanacaktır (56).



Şekil 1: Sukroz Tercih Testi Düzeneği.

3.6.4.2. Açık Alan Testi (Open Field Test)

Açık alan testi (OFT), kemirgenlerde kaygı benzeri davranışları ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir protokoldür. 1934'te Hall CS tarafından kemirgenlerde kullanılmıştır. Açık alanın merkezi alanındaki keşifler ve yer değiştirme sıklığı genellikle kaygı ölçümünün sonuçlarıdır (57).

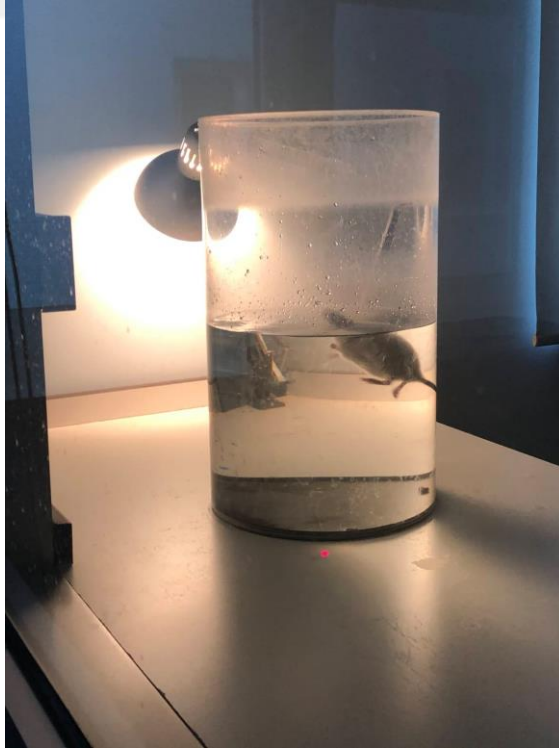
Açık alan akrilik levhalardan yapılmıştır. Açık alan testi için 1 m x 1 m bir alan kullanılmıştır ve bu alan 35 lükslük ışık kaynağı ile aydınlatılmaktadır. Açık alanın hemen üzerine bir video kamera yerleştirilmiştir. Deneyde kullanılan Sprague-Dawley sıçanlar, 16 eş kareye bölünmüş alanın tam ortasına bırakılarak beş dakika boyunca hareketleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan Noldus Ethovision XT video tracking sistemi ile görüntüleri kaydedilmiştir. Açık alanın merkezinde geçirilen zamanın yüzdesi, toplam kat edilen mesafe ve toplam yer değiştirme sayısı hesaplanmıştır. Her testten sonra platform tabanı bir sonraki hayvan için %75'lik alkol ile temizlenmiştir.



Şekil 2: Açık Alan Testi Düzeneği.

3.6.4.3. Porsolt Zorunlu Yüzme Testi (Forced Swim Test)

Porsolt zorunlu yüzme testi, 1978 yılında Porsolt ve meslektaşları tarafından antidepresan bileşiklerin sıçanlarda ve farelerde etkilerini ölçmenin bir yolu olarak geliştirilen deney modelidir. Deney hayvanları, 50 cm yükseklikte, 30 cm çapında, kazalara camdan daha iyi dayanabilen şeffaf pleksiglastan yapılmış içi su dolu bir silindire yerleştirilmiştir. Su seviyesi 35-40 cm olarak belirlenmiş, hayvanların atlayıp dışarı kaçamayacağı aynı zamanda kuyruklarının yere değmeyeceği şekilde ayarlanmıştır. Su hacminin sıçanlar arasında tutarlı olmasını sağlamak için silindirin üzeri işaretlenmiştir. Suyun sıcaklığı ortalama 25°C olarak ayarlanmıştır. Sıçanlar tek tek suya bırakılarak beş dakika boyunca hareket sayısı ve hareketsiz geçirdiği toplam süre, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan Noldus Ethovision XT video tracking sistemi ile kaydedilmiştir. Tüm bu kaydedilen görüntüler ve sonuçları, depresyon ve depresyon benzeri davranışların bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.



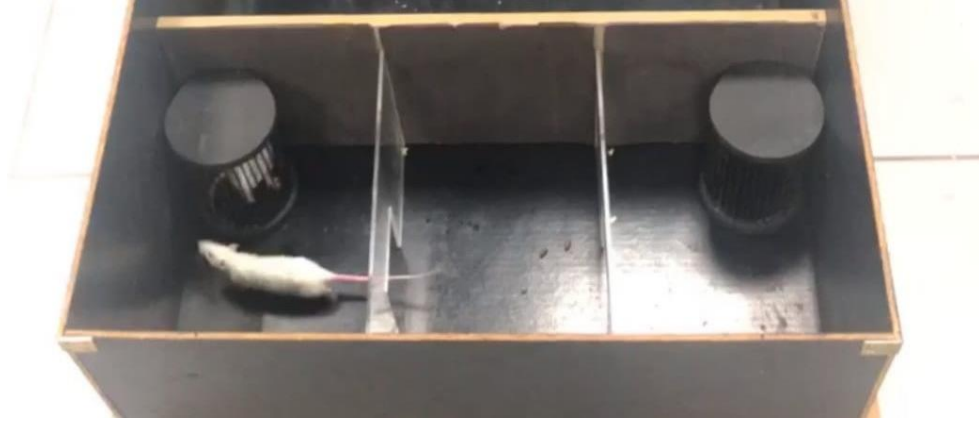
Şekil 3: Porsolt Zorunlu Yüzme Testi Düzenegi.

3.6.4.4. Sosyal Yaklaşım ve Sosyal Yenilik Testi

Sosyal davranışların karmaşık genetiğini araştırmak için tasarlanan sosyal işlev bozukluğuna ilişkin sıçan modelleri, insan hastalık semptomlarıyla ilgili sosyal etkileşimleri puanlamak için objektif bir metodoloji gerektirmektedir (58).

Sosyal tercih testi, sıçanlarda sosyal bağlantıyı araştırmak için Crawley ve arkadaşları tarafından açıklanan protokolden uyarlanmıştır. Test, bir merkez, sol ve sağ bölmeden oluşan dikdörtgen, üç odacıklı bir kutudur. Bölme duvarlarında her odaya erişime izin veren geri çekilebilir kapılar bulunmaktadır. Sol ve sağ bölmeler, sosyal bir uyarının (tanıdık olmayan sıçan) yerleştirildiği pleksiglas silindir tel bir kafes içermektedir. Silindir görsel, dokunsal, işitsel ve kokusal iletişime izin vermektedir. Test gününde deney sıçanı ilk olarak orta odaya yerleştirilmiştir ve 5 dakika boyunca alışmasına izin verilmiştir. Bu alışma aşamasında iki yan odaya açılan kapılar kapatılmıştır. Alışma süresinin ardından yabancı sıçan yan odalardan birine silindir içinde yerleştirilmiştir. Daha sonra her iki yan bölme kapısı dikkatlice açılmıştır ve deney sıçanının 10 dakikalık bir oturum boyunca tüm aparatı keşfetmesine izin verilmiştir. Her deneme videoya kaydedilmiştir. Sıçanların her bir silindiri koklamak için harcadıkları süre, yabancı sıçanı tercih düzeyini değerlendirmek için puanlanmıştır (59).

Art arda yapılan oturumlarda yabancı sıçanın ve boş tel kafesin yerleri sol ve sağ bölmeler arasında değiştirilmiştir. 10 dakika boyunca, bir tel kafes içinde tanıdık olmayan sıçanı içeren bölme (yabancı taraf) ve aparatın karşı tarafında yalnızca boş tel kafesi içeren bölme (boş taraf) harcanan zaman ve girişlere ilişkin önlemler alınmıştır (58). Her yeni hayvan için aparat ve tel kafes %70'lik alkol ile dezenfekte edilmiştir (60). Her odada geçirilen süre ve odalar arasındaki girişler eş zamanlı olarak puanlanmıştır (58).



Şekil 4: Sosyal Yaklaşım ve Sosyal Yenilik Testi Düzenegi.

3.6.4.5. Ultrasonik Vokalizasyon

Ultrasonik seslendirmeler (USV) farelerde ve sıçanlarda geniş çapta incelenmektedir ve sıçanlar söz konusu olduğunda ampirik kanıtların büyük kısmı, çoğu çalışmada Long Evans, Sprague-Dawley veya Wistar stoklarına ait olan, soydan gelen sıçanlara dayanmaktadır (61).

Ultrasonik seslendirmeler (USV'ler), kemirgen iletişimini ve duygusal durumunu değerlendirmede hassas bir yöntemdir ve kemirgen refahını değerlendirmek için yeni bir ölçüm olarak umut vaat etmektedir. Sıçanlardaki USV'ler 2 ana gruba ayrılabilir: pozitif/"mutlu" 50 kHz USV'ler ve negatif/"sıkıntı" 22 kHz USV'ler. Farklı USV'lerin araştırılması, belirli çağrı türleri ve davranışlar arasında bir bağlantı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Farklı barınma koşullarına maruz kalan sıçanların USV'lerinin ölçülmesi, bunların pozitif 50 kHz aralığında mı yoksa negatif 22 kHz aralığında mı olduğunu belirleyebilir ve sıçanların duygusal durumu hakkında fikir verebilir. Ayrıca, 50 kHz'lik çağrılarının karmaşık sınıflandırması, sıçanın duygusal durumu hakkında daha fazla ayrıntı ortaya çıkarabilir ve iletişimde belirli çağrı türlerinin önemi hakkında ek bilgi sağlayabilir. USV'lerin en büyük faydalarından biri, duygusal durumu veya stres durumunu sürekli ve invaziv olmayan bir şekilde yansıtabilme yetenekleridir; bu da USV'leri sıçanlarda kortikosteron gibi diğer stres veya anksiyete ölçümlerine göre tercih edilir kılar (62).

Deneydeki sıçanlar, sosyal izolasyon ve inülin uygulamaları bittikten sonra temiz altlık bulunan barındırma kafesine alınıp izole edilerek beşer dakika ultrasonik vokalizasyonları kaydedilmiştir. Kayıt, ses yalıtımlı bir bölmede, Avisoft Ultra Sound Gate 1216 H kayıt sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Vokalizasyon süresi, frekansı ve sayısı Avisoft-SASLabpro yazılımı ile analiz edilmiştir. Sıçanların 50 kHz USV üretimi repeated measures analizi (ANOVAs) ile değerlendirilmiştir.

3.6.5. Sakrifikasyon ve Dokuların Ayrımı

Davranış testlerinin tamamlanmasından sonra tüm sıçanlar hafif eter anestezisi altında sakrifiye edilmiş ve kan alımından sonra da beyin dokusu çıkarılmıştır. Bilişsel fonksiyonlar ve sosyal davranışlarla ilgili beyin bölgelerinden olan prefrontal korteks ve hipokampus bölgeleri diseke edilmiştir. ELISA ve biyokimyasal ölçümler için alınan dokular ölçüm gününe kadar -80°C’de saklanmıştır. İmmunhistokimyasal incelemeler için kullanılacak dokular da %10’luk formalin içerisine alınmış ve oda sıcaklığında saklanmıştır.

3.6.6. Biyokimyasal Değerlendirme

3.6.6.1. TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alpha) Ölçümü

Rat (TNFa) ELISA Kiti kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Kit ölçüm aralığı 15.63-1000 pg/mL, hassasiyeti 6,1 pg/mL’dir.

Standartlar ve reaktifler protokole uygun şekilde hazırlanmıştır.

1. Kit oda sıcaklığında dengelendikten sonra, her bir kuyucuğa 100 μ L Standart Çalışma Tamponu (talimatlara göre kademeli olarak seyreltilir) veya 100 μ L numune eklenmiş ve 37°C’de 80 dakika inkübe edilmiştir.

2. Plakadaki sıvıyı atıp, her kuyucuğa 200 μ L 1×Yıkama Tamponu eklenmiştir ve plaka 3 kez yıkanmıştır. Döndürerek kurutmanın ardından, her bir kuyucuğa 100

μL Biotinlenmiş Antikor Çalışma Solüsyonu (1x) eklenmiştir, 37°C 'de 50 dakika inkübe edilmiştir.

3. Plakadaki sıvıyı atınca, her kuyucuğa $200\ \mu\text{L}$ 1×Yıkama Tamponu ekleyip ve plaka 3 kez yıkanmıştır. Kuruduktan sonra her kuyucuğa $100\ \mu\text{L}$ 1×Streptavidin-HRP Çalışma Solüsyonu eklenmiş, 37°C 'de 50 dakika inkübe edilmiştir.

4. Plakadaki sıvıyı atıp, her kuyucuğa $200\ \mu\text{L}$ 1×Yıkama Tamponu eklenmiş ve plaka 5 kez yıkanmıştır. Döndürerek kurutmanın ardından, her bir kuyucuğa $90\ \mu\text{L}$ TMB Substrat Solüsyonu eklenmiş, karanlıkta 37°C 'de 20 dakika inkübe edilmiştir.

5. Her kuyucuğa $50\ \mu\text{L}$ Durdurma Solüsyonu eklenmiş, karıştırmak için plaka, bir plaka çalkalayıcı üzerinde 1 dakika boyunca çalkalanmıştır. OD hemen $450\ \text{nm}$ 'de kaydedilmiş ve sonuçları hesaplanmıştır.

3.6.6.2. SIRT1(Sirtuin 1) Ölçümü

Rat (Sirtuin 1) ELISA Kiti kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Kit ölçüm aralığı $0.32\text{-}20\ \text{ng/mL}$, hassasiyeti $0.124\ \text{ng/mL}$ 'dir.

Standartlar ve reaktifler protokole uygun şekilde hazırlanmıştır.

1. Kit oda sıcaklığında dengelendikten sonra, her bir kuyucuğa $100\ \mu\text{L}$ Standart Çalışma Tamponu (talimatlara göre kademeli olarak seyreltilir) veya $100\ \mu\text{L}$ numune eklenmiş ve 37°C 'de 80 dakika inkübe edilmiştir.

2. Plakadaki sıvıyı atıp, her kuyucuğa $200\ \mu\text{L}$ 1×Yıkama Tamponu eklenmiş ve plaka 3 kez yıkanmıştır. Döndürerek kurutmanın ardından, her bir kuyucuğa $100\ \mu\text{L}$ Biotinlenmiş Antikor Çalışma Solüsyonu (1x) eklenmiş, 37°C 'de 50 dakika inkübe edilmiştir.

3. Plakadaki sıvıyı atıp, her kuyucuğa $200\ \mu\text{L}$ 1×Yıkama Tamponu eklenmiş ve plaka 3 kez yıkanmıştır. Kuruduktan sonra her kuyucuğa $100\ \mu\text{L}$ 1×Streptavidin-HRP Çalışma Solüsyonu eklenmiş, 37°C 'de 50 dakika inkübe edilmiştir.

4. Plakadaki sıvıyı atıp, her kuyucuğa 200 µL 1×Yıkama Tamponu eklenmiş ve plaka 5 kez yıkanmıştır. Döndürerek kurutmanın ardından, her bir kuyucuğa 90 µL TMB Substrat Solüsyonu eklenmiş, karanlıkta 37°C'de 20 dakika inkübe edilmiştir.

5. Her kuyucuğa 50 µL Durdurma Solüsyonu eklenmiş, karıştırmak için plaka, bir plaka çalkalayıcı üzerinde 1 dakika boyunca çalkalanmıştır. OD hemen 450 nm'de kaydedilmiş ve sonuçları hesaplanmıştır.

Tablo 4: Biyokimyasal Değerlendirmede Kullanılan Kitler

Kullanılan Kit	Katalog Numarası	LOT Numarası
Rat TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alpha) ELISA Kiti	E-EL-R2856 96T	ER24X6VN4274
Rat SIRT1 (Sirtuin 1) ELISA Kiti	E-EL-R1102 96T	ER2504644744

3.6.7. Histolojik İncelemeler

Davranışla ilişkili beyin bölgelerinde SIRT1 immunreaktivitesini göstermek amacıyla immunhistokimyasal inceleme yapılmıştır. İmmunhistokimyasal yöntemle boyanmış parafin kesitlerde antikor reaktiviteleri değerlendirmek için ışık mikroskopik görüntüleme sistemi kullanılmıştır.

3.6.7.1. Doku Takibi Prosedürü

Elde edilen dokular 48 saat boyunca %10'luk formalinde fikse edilmiştir. Rutin doku takibinin ardından parafin içine gömülerek bloklanmıştır. Mikrotom yardımı ile (Finesse ME +, Thermo Scientific) beyin dokularından alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler lizinli lamlara yerleştirildi.

Tablo 5: Rutin doku takibi protokolü.

İşlem	Kimyasal	Süre
Fiksasyon	%10'luk formalin	48 saat
Fiksatiften uzaklaştırma	Akarsu	1 gece
Dehidratasyon	%70-80-96'luk etil alkoller	20'şer dakika
Postfiksasyon	Aseton I-II-III-IV	20'şer dakika
Şeffaflaştırma	Ksilol I-II	30'ar dakika
60°C'lik etüvde erimiş parafin	Parafin I-II	1'er saat
Bloklama	Sert parafin	

3.6.7.2. İmmunhistokimyasal İnceleme

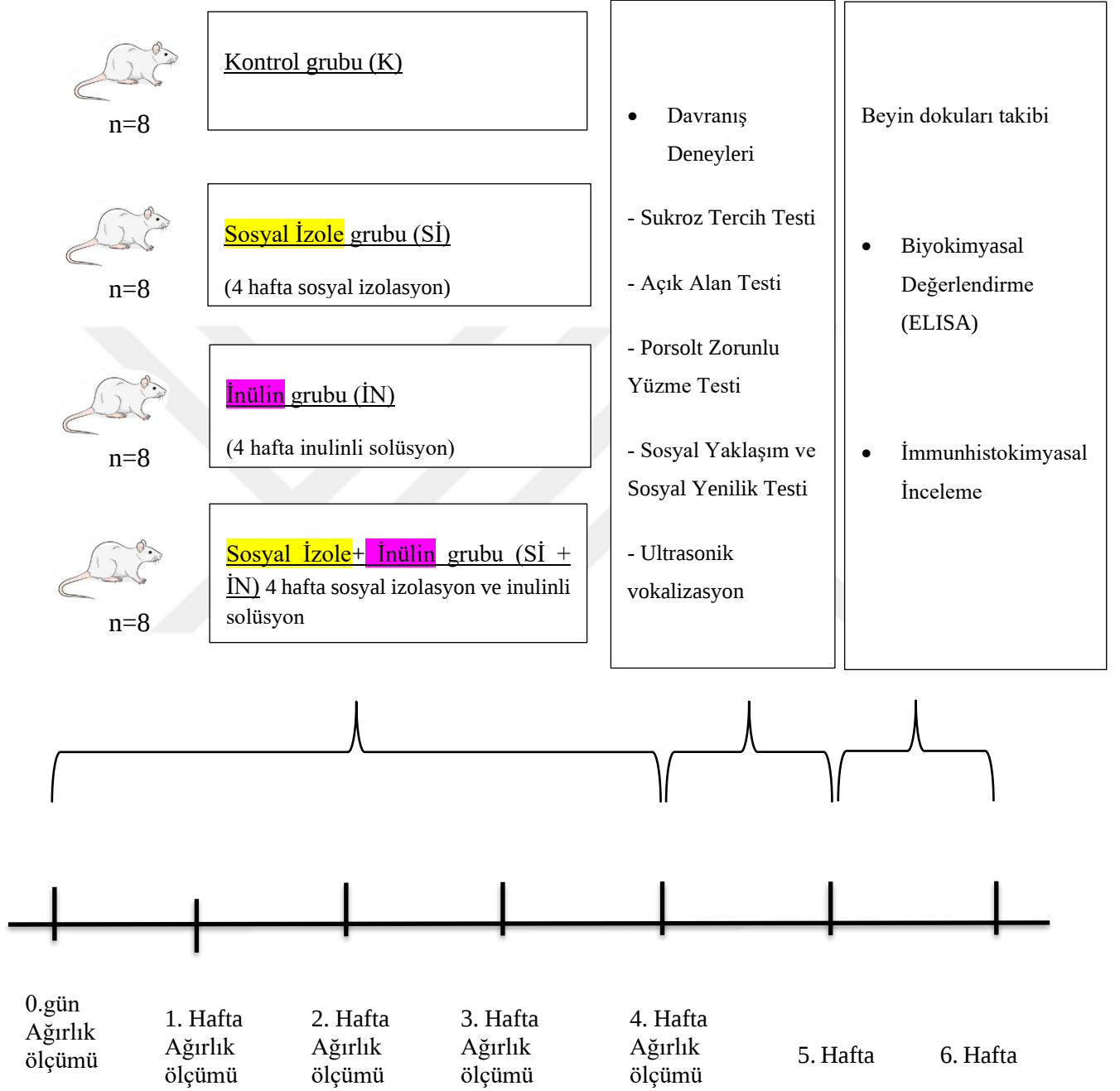
- Kesitler 1 gece 60°C etüvde bekletilmiştir.
- Kesitlere üç değişim ksilol ile deparafinizasyon işlemi uygulanmıştır.
- Azalan derecede alkol serileri ile rehidratasyonu sağlanan kesitler distile suda 5 dakika bekletildikten sonra Proteinaz K solüsyonu (Digest-All 4, Life Technologies) içinde 15 dakika tutulmuştur.
- Daha sonra doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dk %3'lük Hidrojen peroksit uygulanmıştır.

- Kesitler 3 defa 5'er dakika fosfat tampon solüsyonu ile yıkanmasının ardından 20 dk oda sıcaklığında bloklama solüsyonu (Histostain Plus Broad Spectrum, Life Technologies) ile inkübe edilmiştir.
- Sonrasında rat spesifik anti-SIRT1 (1:100) antikor ile 1 gece 4°C'de bekletilmiştir.
- Ertesi gün fosfatlı tampon solüsyonu ile 3 defa yıkanan kesitler biyotinlenmiş sekonder antikor solüsyonu (Histostain Plus Broad Spectrum, Life Technologies) eklenerek 30 dakika bekletilmiştir.
- Sekonder antikor enzimle işaretli (peroksidaz) avidin-biyotin kompleksi (streptavidin) solüsyonu (Histostain Plus Broad Spectrum, Life Technologies) ile bağlandıktan sonra antikor-biyotin-avidin-peroksidaz kompleksi %0.02 Diaminobenzidin (DAB) kullanılarak görünür hale getirilmiştir.
- Mayer's hematoksilen ile zemin boyaması yapılmıştır.
- Kesitler, dereceli alkollerde dehidratasyon ve ksilol ile şeffaflaştırma işlemlerinden sonra entellan ile kapatılmıştır.
- Boyanan parafin kesitlerde antikor reaktiviteleri ışık mikroskopik görüntüleme sistemi ile değerlendirilmiştir (Olympus CX-41, Olympus DP21).

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

Tablo 6: Araştırma Takvimi Tablosu

Tarih	Araştırma Planı
Haziran - Ağustos 2021	Tez önerisi hazırlanması
	Tez önerisi sunumu ve kabulü
Eylül - Aralık 2021	Etik kurul onayı
	Proje önerisinin hazırlanması
Eylül- Aralık 2021	Projenin kabul edilmesi
	Malzeme alımları
Kasım-Aralık 2022	Deney prosedürlerinin başlaması
	Deney prosedürlerinin bitişi ve davranış deneylerinin uygulanması
Ocak-şubat 2023	Sakrifikasyon ve doku örneklerinin biyokimyasal incelenmesi
	Histokimyasal incelemeler
Temmuz-Ağustos 2023	Bulguların değerlendirilmesi
	İstatistiksel analizler
Haziran 2022– Kasım 2023	Tez ve yayın yazımı



Şekil 5: Deney Planı

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Tüm veriler ortalama +/- standart hata şeklinde sunulmuştur. Grup ortalamaları arasındaki farklar IBM SPSS Statistics 24 Programı ile One-way ANOVA, Post-hoc LSD testi ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi esas alınmıştır.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Deneyimizde amigdala gibi beyin bölgelerindeki nörotrofik faktör seviyeleri ve kandaki kortikosteron seviyesi de ölçülebilirdi fakat kur farkı ve Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) kurulu tarafından verilen desteğin kısıtlı olması nedeniyle gerçekleştirilememiştir.

3.10. Etik Kurul Onayı

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DEÜ-TF HADYEK) tarafından kurulun 29.09.2021 tarihli toplantısında 53/2021 karar numarası ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

4.BULGULAR

4.1. Hayvanların Vücut Ağırlıkları

Hayvanların vücut ağırlıkları haftalık olarak kaydedilmiştir. Her grubun vücut ağırlığı ortalaması alınarak haftalık değişimi gözlenmiştir.

Tablo 7: Grupların ağırlık değişimi

Ağırlık (g)	Başlangıç	1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta
Kontrol	43.62 ± 3.72	73.1 ± 6.15	98.32 ± 8.98	117.67 ± 12.11	138.1 ± 13.46
Sİ	51.12 ± 7.10	78.62 ± 9.65	103.32 ± 10.90	124.06 ± 11.16	141.0 ± 12.85
İN	62.92 ± 3.31	103.6 ± 3.35	134.08 ± 2.78	153.2 ± 5.19	177.46 ± 4.16
Sİ+İN	58.55 ± 6.50	91.31 ± 7.63	127.06 ± 8.32	148.55 ± 9.07	177.07 ± 8.21
p (Kontrol vs İN)	NS	0.005	0.005	0.016	0.012
p (Sİ vs İN)	NS	0.019	0.014	0.044	0.019
p (Kontrol vs Sİ+İN)	NS	NS	0.021	0.033	0.013
p (Sİ vs Sİ+İN)	NS	NS	NS	NS	0.02

Çalışmada 1. haftada kontrol (K) ve inulin (İN), sosyal izole (Sİ) ve inulin (İN) gruplarının ağırlıkları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; p=0.005, p=0.019). İkinci haftada K-İN, Sİ-İN, K ve sosyal izole+ İnulin (Sİ+İN) gruplarının ağırlıkları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; p=0.005, p=0.014, p=0.021). Üçüncü haftada K-İN, Sİ-İN, K-Sİ+İN gruplarının ağırlıkları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; p=0.016, p=0.044, p=0.033). Dördüncü haftada tüm grupların ağırlıkları arasında anlamlı farklılık vardır (sırasıyla; p=0.012, p=0.019, p=0.013, p=0.02).

4.2. Davranış Deneyleri

4.2.1 Sukroz Tercih Testi

Tablo 8: Sukroz tercih testi bulguları

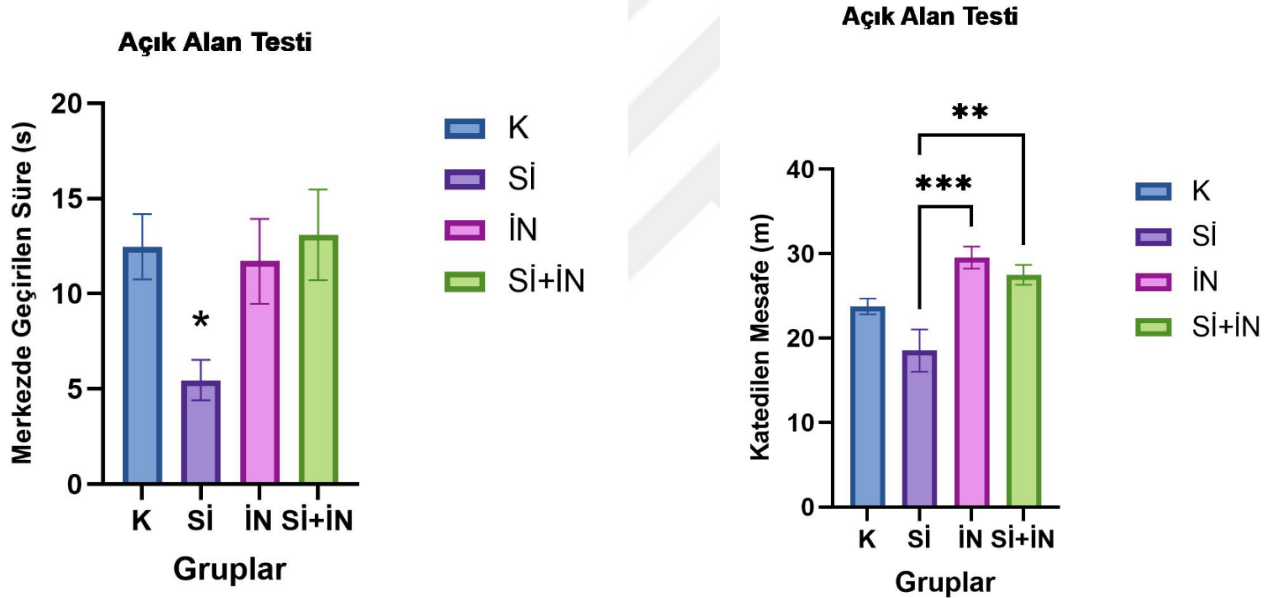
Sukroz tercihi (%)	Kontrol	Si	İn	Si+İn
Başlangıç	72.14 ± 3.29	73.97 ± 1.83	66.66 ± 1.82	74.06 ± 2.52
4. hafta	81.36 ± 2.56	73.08 ± 4.13	79.68 ± 2.31	70.72 ± 4.05
P	NS	NS	NS	NS

Sukroz tercih testinde gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Kontrol grubunun başlangıç ve 4. hafta test sonuçlarında anlamlı fark vardır ($p=0.019$). İnülin grubunun başlangıç ve 4. hafta test sonuçlarında anlamlı fark vardır ($p=0.002$).

4.2.2 Açık Alan Testi Sonuçları

Tablo 9: Açık alan testi bulguları

Açık alan testi	Orta alan süre (sn)	Katedilen mesafe (m)
KONT	12.46 ± 1.71	23.75 ± 0.92
Sİ	5.46 ± 1.06	18.53 ± 2.50
İN	11.70 ± 2.22	29.54 ± 1.30
Sİ+İN	13.09 ± 2.38	27.50 ± 1.18
p (KONT vs Sİ)	0.015	0.029
p (Sİ vs İN)	0.029	<0.001
p (Sİ vs Sİ+İN)	0.009	<0.001



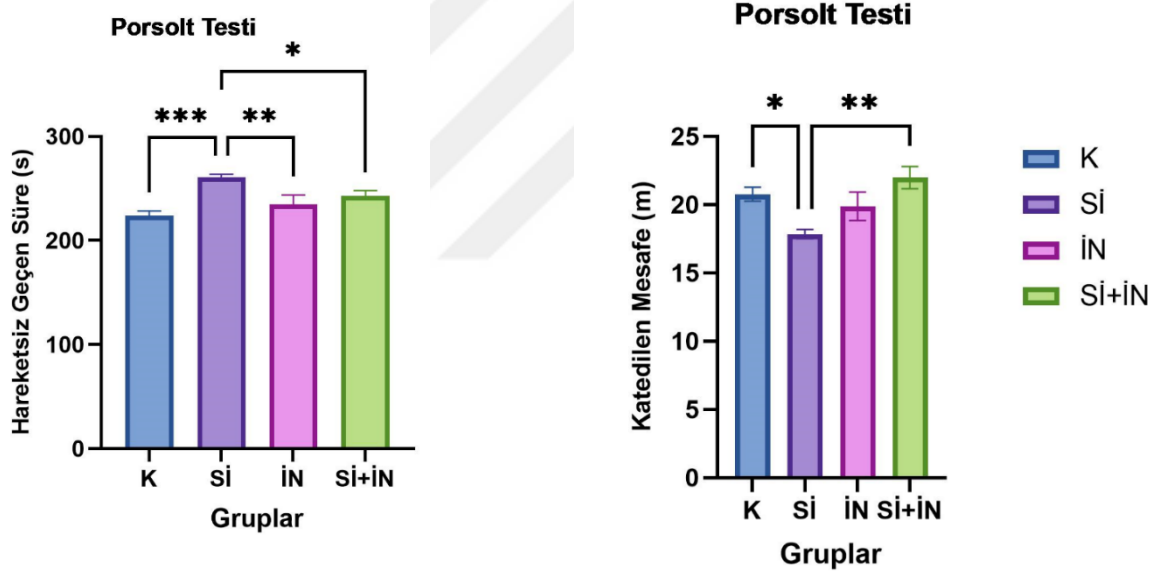
Grafik 1: Açık Alan Testi Merkezde Geçirilen Süre ve Katedilen Mesafe

Açık alan testinde orta alanda geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($F(3,28)=3.37$, $p=0.032$). Sİ grubu kontrol, İN ve Sİ+İN gruplarına göre orta alanda anlamlı olarak daha az süre geçirmiştir (sırasıyla; $p=0.015$, $p=0.029$ ve $p=0.009$). Açık alan testinde katedilen mesafede gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($F(3,28)=9.12$, $p<0.001$). Sİ grubu kontrol, İN ve Sİ+İN gruplarına göre anlamlı olarak daha az mesafe katetmiştir (sırasıyla; $p=0.029$, $p<0.001$ ve $p<0.001$).

4.2.3 Porsolt Zorunlu Yüzme Testi Sonuçları

Tablo 10: Porsolt testi bulguları

Porsolt testi	Hareketsiz süre (sn)	Katedilen mesafe (m)
KONT	223,76 ± 4,64	20,77 ± 0,52
Sİ	260,54 ± 3,14	17,85 ± 0,34
İN	234,88 ± 8,77	19,89 ± 1,04
Sİ+İN	242,56 ± 5,28	21,99 ± 0,82
p (KONT vs Sİ)	<0.001	0.009
p (Sİ vs İN)	0.004	NS
p (Sİ vs Sİ+İN)	0.038	<0.001



Grafik 2: Porsolt Testi Hareketsiz Geçen Süre ve Katedilen Mesafe

Porsolt testinde hareketsiz geçen sürelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($F(3,28)=7.01$, $p=0.001$). Sİ grubu kontrol, İN ve Sİ+İN gruplarına göre anlamlı olarak daha fazla süre hareketsiz kalmıştır (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.004$ ve $p=0.038$). Porsolt testinde katedilen mesafede gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($F(3,28)=5.63$, $p=0.004$). Sİ grubu kontrol ve Sİ+İN gruplarına göre anlamlı olarak daha az mesafe katetmiştir (sırasıyla; $p=0.009$ ve $p<0.001$).

4.2.4 Sosyal Yaklaşım ve Sosyal Yenilik Testi Sonuçları

Tablo 11: Sosyal Yaklaşım ve Sosyal Yenilik Testi Bulguları

Gruplar	Boş alanda geçirilen süre (s)	Boş alana girme sıklığı	Sosyal alandaki geçirilen süre (s)	Sosyal alana girme sıklığı
K1	50,64	3,00	494,08	6,00
K2	178,32	11,00	285,28	25,00
K3	130,08	4,00	395,68	3,00
K4	161,52	24,00	380,56	29,00
K5	24,08	1,00	369,44	7,00
K6	222,08	8,00	268,16	12,00
K7	191,28	13,00	287,68	15,00
K8	302,64	10,00	217,84	6,00
Si1	149,76	7,00	259,04	9,00
Si2	96,56	8,00	396,16	10,00
Si3	150,24	11,00	380,96	13,00
Si4	248,16	4,00	301,44	9,00
Si5	43,36	2,00	256,56	8,00
Si6	299,92	4,00	239,36	5,00
Si7	171,12	6,00	263,76	6,00
Si8	72,72	2,00	361,76	5,00
İN1	132,56	12,00	294,88	14,00
İN2	111,76	2,00	415,36	3,00
İN3	239,04	3,00	206,48	8,00
İN4	139,44	10,00	340,80	22,00
İN5	132,16	8,00	246,40	8,00
İN6	240,88	12,00	236,72	18,00
İN7	126,56	4,00	397,04	8,00
İN8	237,52	6,00	281,12	10,00
Si+İN1	148,96	11,00	351,36	14,00
Si+İN2	158,88	5,00	312,64	6,00
Si+İN3	163,60	8,00	192,24	20,00
Si+İN4	192,24	10,00	307,60	15,00
Si+İN5	167,12	11,00	303,36	16,00
Si+İN6	191,36	9,00	320,00	10,00
Si+İN7	188,16	12,00	270,48	19,00
Si+İN8	245,04	9,00	202,24	6,00

Sosyal davranış testi sonuçlarında gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

4.2.5 Ultrasonik Vokalizasyon Sonuçları

Tablo 12: Ultrasonik vokalizasyon (USV) testi bulguları

Gruplar	Çağrı sayısı	Total çağrı süresi (ms)	Pik frekans (kHz)	50 kHz çağrı sayısı	22 kHz çağrı sayısı
K1	5	10	40640	4	1
K2	11	37	37927.27273	11	0
K3	26	46.6	36238.46154	20	6
K4	24	64.8	33670.83333	16	8
K5	9	24.9	42744.44444	9	0
K6	30	131.3	61330	30	0
K7	34	157.1	54897.05882	32	2
K8	31	120.7	43106.45161	17	14
Si1	13	18.2	44307.69231	13	0
Si2	53	238.3	53186.79245	52	1
Si3	67	162.9	33928.35821	54	13
Si4	20	52	34140	16	4
Si5	27	78.6	33159.25926	14	13
Si6	12	19.5	34475	5	7
Si7	51	123.5	50354.90196	39	12
Si8	16	29.3	51906.25	16	0
İN1	36	90	32858.33333	13	23
İN2	35	130.8	45531.42857	29	6
İN3	19	68.6	41489.47368	13	6
İN4	13	49.4	48823.07692	13	0
İN5	7	37.9	45171.42857	5	2
İN6	12	19.2	50950	7	5
İN7	131	567.7	52525.19084	123	8
İN8	10	5.3	28920	4	6
Si+İN1	53	138	50050.9434	47	6
Si+İN2	53	342.5	45979.24528	49	4
Si+İN3	30	76.2	33600	15	15
Si+İN4	10	13.7	43060	7	3
Si+İN5	23	30.7	38991.30435	18	5
Si+İN6	18	24	29205.55556	7	11
Si+İN7	60	134.1	44296.66667	43	17
Si+İN8	55	116.5	39825.45455	29	26

USV sonuçlarında gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

4.3. Biyokimyasal Değerlendirmeler

4.3.1. TNF- α Ölçüm Sonuçları

Tablo 13: TNF- α seviyeleri (pg/mg prot)

TNF- α	Kontrol	Sİ	İN	Sİ+İN
Prefrontal korteks	39.87 $\pm$ 1.97	33.25 $\pm$ 4.51	30.23 $\pm$ 5.15	32.43 $\pm$ 1.07
Hipokampus	29.48 $\pm$ 2.06	34.57 $\pm$ 10.90	21.38 $\pm$ 1.24	36.38 $\pm$ 7.25
Plazma	54.92 $\pm$ 7.56	58.78 $\pm$ 7.89	57.90 $\pm$ 5.91	39.83 $\pm$ 2.90
p	NS	NS	NS	NS

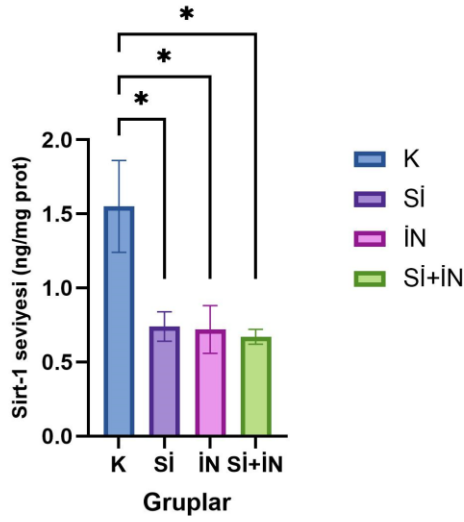
TNF- α seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

4.3.2. SIRT1 Ölçüm Sonuçları

Tablo 14: Beyin dokusunda SIRT1 seviyeleri (ng/mg prot)

Sirt-1	Kontrol	Si	İN	Si+İN
Prefrontal korteks	1.55 ± 0.31	0.74 ± 0.10*	0.72 ± 0.16*	0.67 ± 0.05*
Hipokampus	0.71 ± 0.07	0.53 ± 0.05	0.45 ± 0.03	0.68 ± 0.16
P (Prefrontal korteks)	-	0.005	0.004	0.003
P (Hipokampus)	NS	NS	NS	NS

Prefrontal korteks

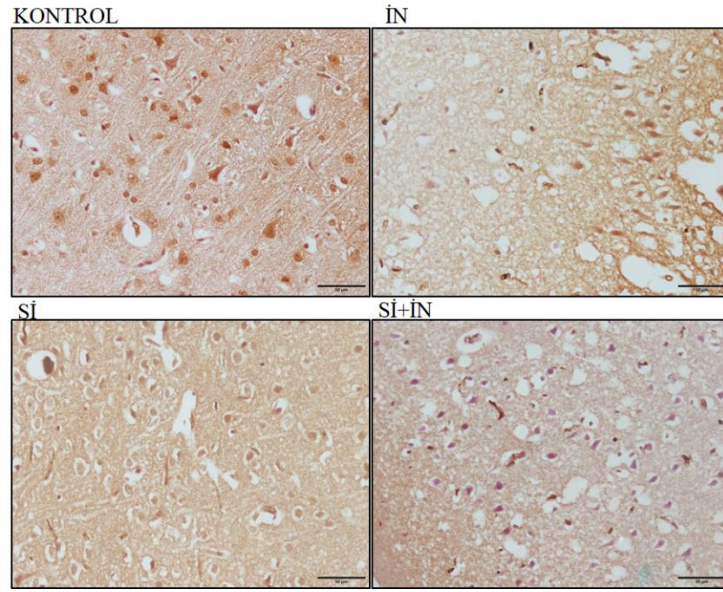


Grafik 3: Beyin dokusunda Sirt-1 seviyeleri (ng/mg prot)

Prefrontal korteks dokusunda SIRT1 seviyesi, kontrol grubuna (K) göre diğer gruplarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (F (3.24)=5.17. p=0.007). Hipokampus dokusunda SIRT1 seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p>0.05).

4.3.3. İmmunhistokimyasal değerlendirme

Prefrontal korteks dokusunda SIRT1 için immünhistokimyasal boyama yapılmıştır. SIRT1 immunreaktivitesinin kontrol grubunda diğer gruplara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. Prefrontal kortekste SIRT1 immunhistokimyasal boyama görüntüleri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda dişi sıçanlarda sosyal izolasyon stresinin ve oral yolla verilen inülinin fizyolojik ve davranışsal değişiklikleri gözlemlenmiştir. Sosyal izolasyon faktörünün anksiyete ve depresyon benzeri etkileri olduğu ve inülinin, sosyal izolasyon stresinin yol açtığı olumsuz değişiklikler üzerinde düzeltici etkisi olduğu gözlenmiştir.

5.1. Sosyal İzolasyon Stresinin ve İnülinin Vücut Ağırlığı ve Davranışsal Parametreler Üzerine Etkileri

Davranışsal ve biyokimyasal parametreler altı hafta boyunca sosyal izolasyonda ve standart bir ortamda dört haftalık C3H/eB erkek farelerde ölçülmüş olup 10. haftada ortalama vücut ağırlığı sosyal izole edilen farelerde anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur (63).

Yapılan başka bir çalışma, çalışmanın başında yaklaşık 20 g ağırlığında olan erkek C57BL/6Rj farelerde gerçekleştirilmiştir. Barınma koşulu tekli olarak değiştirilen farelerin vücut ağırlıkları sosyal kafeslerde tutulan farelere kıyasla anlamlı ölçüde azalmıştır (64).

Erkek Wistar sıçanları kullanılan çalışmada kontrol diyeti (CD) ile hayvanlar 5 hafta boyunca vücut ağırlıklarında istikrarlı artış gösterirken, inülin içeren kontrol diyetindeki (ICD) sıçanlar çok az vücut ağırlığı artışı göstermiştir. ICD grubunun enerji alımı CD grubuna göre yaklaşık %10-20 daha düşük bulunmuştur (65).

Bir başka çalışmada ise obezite eğilimli Erkek Sprague Dawley (3 haftalık) sıçanlar çeşitli kompleks diyetler içeren gruplara ayrılmıştır. Sıçanlar, ağırlıkları eşleştirilerek (n=8/grup) Yumurta albumini+Selüloz (EC), Yumurta albumini+İnülin (EI), Peynir altı suyu proteini konsantresi+Selüloz (WC), Peynir altı suyu proteini konsantresi+İnülin (WI) gruplarına ayrılmıştır. Genel olarak, diyetler vücut kompozisyonunu farklı şekilde etkilemiş ve yumurta proteini ve peynir altı suyu

inülini içeren diyetler vücut ağırlığını ve yağ kazanımlarını azaltmıştır. Prebiyotik lif ve protein dozları, inülin lifinin gıda alımını azaltma eşiğinin ağırlıkça %10 olduğunu ve diyet peynir altı suyu proteininin ağırlıkça %30 olduğunu göstermiştir (66).

İnulin etkisini göz önüne alınan bir çalışmada 125-155 g ağırlığındaki erkek Fischer 344 sıçanlar kullanılmıştır. 7 günlük alıştırma döneminden sonra sıçanlar rastgele gruplara ayrılarak deneysel diyetlerden biriyle beslenmiştir. Deneyin başlangıcında farklı gruplardaki hayvanların vücut ağırlıkları arasında önemli bir fark görülmemiştir. İnulin diyetleriyle beslenen sıçanların gıda alımı diğer grup sıçanlara göre anlamlı derece düşük bulunmuştur. Ancak vücut ağırlığı artışı gruplar arasında anlamlı derecede farklı bulunmamıştır (67).

Dört aylık erkek ve dişi Sprague-Dawley sıçanlar kullanılan çalışmada inülinli diyetle beslenenlerde diğer gruba göre sıçanların kilo alımı baskılanmıştır. Bu sonuçlar inülinin insan ve hayvan beslenmesinde önemli bir besin takviyesi olarak veya tıbbi ürünlerde kullanılabileceğini göstermektedir. Prebiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu yoluyla etki göstermesi, bağırsak mikrobiyotasının kronik hastalıkların gelişiminde olası değiştirilebilir bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceğine işaret etmektedir (68).

Ortalama vücut ağırlığı 200-250 g olan elli dört adet iki aylık erkek Wistar sıçanlar için 25 g standart yem ve ad libitum su içeren bir rasyonla adaptasyon için bir haftalık bir süreye tabii tutulmuştur. Ardından, sıçanlar rastgele altı uygulamaya (n = 9) ayrılmıştır. Değerlendirilen vücut ağırlığı değişikliklerinin sonuçlarına göre inülin en düşük değere sahip olmuştur. Bu sonuçlar, %10 inülin ile takviye edilen sıçanlarla yapılan bir çalışmada elde edilen sonuçlarla uyumlu bulunmuştur (69).

Çalışmamızda 1. haftada kontrol (K) ve inulin (İN), sosyal izole (Sİ) ve inulin (İN) gruplarının ağırlıkları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; p=0.005, p=0.019). İkinci haftada K-İN, Sİ-İN, K ve İnulin sosyal izole (Sİ+İN) gruplarının ağırlıkları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; p=0.005, p=0.014, p=0.021). Üçüncü haftada K-İN, Sİ-İN, K-Sİ+İN gruplarının ağırlıkları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; p=0.016, p=0.044, p=0.033). Dördüncü haftada tüm grupların ağırlıkları arasında anlamlı farklılık vardır (sırasıyla; p=0.012, p=0.019, p=0.013, p=0.02).

Sükroz testi uygulanan çalışmada, ilk sükroza maruz kalmanın ardından, izole grup standart grupla karşılaştırılabilir miktarda sükroz tüketmiştir. Bu tüketim seviyesi anlamlı bulunmamıştır. İkinci sükroz maruziyetinde, anhedoni inceleme çalışmaları akut çevresel izolasyonun sükroz tüketimini etkilemediğini göstermiştir. Bu da akut çevresel izolasyonun sükroz tüketim testleri ile ölçülen anhedoni ve neofobiye etkilemediğini göstermektedir (55).

Bir çalışmada deneyler 25-30 g ağırlığında 2-3 aylık erkek C57BL6 farelerle gerçekleştirilmiştir. Sosyal izolasyon prosedürü, dört hafta boyunca uygulanmıştır. Bu amaçla, hayvanların yarısı tekli olarak barındırılmış ve kalan fareler yavru arkadaşlarıyla (3-6 kişilik gruplar) birlikte grup oluşturulmuştur. Uygulanan sükroz testinde toplam sükrozlu sıvı tüketimi testten önceki iki gün boyunca ölçülmüş ve sosyal izole olan ve izole olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (70).

Prebiyotikler hayvan modellerinde mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini üzerinden anksiyolitik ve antidepresan etkiler göstermektedir. Ancak prebiyotik uygulama süresinin ve beslenme düzeninin stres kaynaklı anksiyete ve depresyon üzerindeki etkisi belirsizdir. Bu çalışmada normal ve yüksek yağlı diyetlerde inulinin ruhsal bozukluklar üzerindeki etkisini uygulama süresinin değiştirip değiştiremeyeceği araştırılmıştır. C57BL/6 fareleri iki gruba ayrılmıştır: 40 fare düzenli diyetle (normal diyet grubu; kalorilerin %8'i yağdan elde edilmiştir) ve 40 fare yüksek yağlı diyetle (yüksek yağlı diyet grubu; D12492, Readydietech) beslenmiştir (71).

Her diyet modelinde 10 fareye hiçbir uyarı verilmemiş ve geri kalanına kronik hafif stres (CUMS) verilmiştir. CUMS alan 20 fareye farklı zamanlarda (sırasıyla 7:30-8:00 am(AM) ve 7:30-20:00 pm(PM)) inülin tedavisi uygulanmıştır. Sonuçlarda yüksek yağlı diyet nöroinflamasyonu ağırlaştırmış ve anksiyete ve depresyon benzeri davranışlara neden olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Sabah inulin tedavisi araştırma davranışını ve sükroz tercihini daha iyi iyileştirmektedir ($p < 0.05$). Her iki inulin tedavisi de nöroinflamatuvar yanıtı azaltmıştır ($p < 0.05$), akşam uygulamasına yönelik daha belirgin bir eğilim gözlenmiştir. Ayrıca, sabah uygulaması beyinden türetilen nörotrofik faktör ve nörotransmitterleri etkileme eğilimindedir.

Uygulama süresi ve beslenme şekli inülinin anksiyete ve depresyon üzerindeki etkisini değiştiriyor gibi görünmektedir. Bu sonuçlar, nöropsikiyatrik bozukluklarda diyet prebiyotiklerinin kesin olarak düzenlenmesi için rehberlik sağlayarak, uygulama süresi ve diyet kalıpları arasındaki etkileşimi değerlendirmek için bir temel sağlamaktadır (71).

Anhedonia'yı hafifletmek için farklı zamanlarda inulin uygulamasının olumlu etkisi, sabah inülin grubunda daha yüksek bir sükröz tercihi eğilimi gösteren sükröz tercih testinde de doğrulanmıştır. Yüksek yağlı diyet gruplarındaki fareler, normal diyet gruplarındakilere göre daha ciddi depresyon ve anksiyete benzeri davranışlar sergilemişler ve bunlar da inülin tedavisiyle rahatlamıştır. Üstelik sabah inülin tedavisi (HM), akşam uygulamasına (HN) kıyasla keşif davranışını ve lokomotor aktivitesini iyileştirme konusunda daha güçlü bir yetenek göstermiştir (71).

Anhedoni, göreceli bir zevk eksikliği olarak tanımlanır ve çeşitli depresyon biçimlerinde ifade edilir (55). Sıçanlarda anhedoni (keyif alamama) davranışını değerlendirmek için Sükröz tercih testi (SPT) kullanılmaktadır. Testin başlangıç ve sonunda su şişelerinin ağırlıkları ölçülerek sıvı tüketimi kaydedilir. Testin 2. saatinin sonunda su şişelerinin konumları değiştirilerek sıçanların yön tercihinin içme davranışlarını karıştırmaları önlenir. Sukroz tercih indexi tüketilen sukroz solüsyonunun total tüketilen sıvı miktarına oranı olarak hesaplanır (56).

Çalışmamızda, 4 haftalık dişi sıçanlar kullanılmıştır. Uyguladığımız sükröz tercih testi sonuçlarına göre gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Kontrol grubunun başlangıç ve 4. hafta test sonuçlarında anlamlı fark vardır ($p=0.019$). İnülin grubunun başlangıç ve 4. hafta test sonuçlarında anlamlı fark vardır ($p=0.002$).

Yetişkin farelerde duygusal davranış modifikasyonları 4 hafta boyunca rastgele grup veya sosyal olarak izole olarak barındırılmıştır. Ardından endişeli ve depresif benzeri davranışları ölçmek için açık alan testi uygulanmıştır. Sosyal izolasyon fareleri alanın merkezinde anlamlı ölçüde daha az zaman geçirmiştir. Merkezde kat edilen mesafeyi azaltma eğilimi göstermiştir. Bu da endişe benzeri davranışa işaret etmektedir. İlginç şekilde sosyal izolasyon fareleri rastgele gruba göre açık alanda kat

edilen toplam mesafe düzeyinde artış göstermiştir. Bu da sosyal izolasyon farelerinde hiperaktivite fenotipi olabileceğine de işaret etmektedir (72).

Yapılan bir başka çalışmada 21-25 günlük ve 10-12 g ağırlığında erkek NMRI fareleri kullanılmıştır. Hayvanlar sosyal koşul ve izole koşul olmak üzere iki farklı koşulda barındırılmıştır. Testler sonucu sosyal izolasyon stresinin sosyal hayvanlara kıyasla zorlu yüzme testinde hareketsizlik süresini anlamlı ölçüde artırdığını ortaya koymuştur. Ayrıca açık alan testi analizi, sosyal olarak izole edilmiş hayvanlarda açık alan testinin merkezi bölgesinde geçirilen sürenin normal duruma kıyasla anlamlı ölçüde azaldığını göstermiştir (73).

Bir çalışma C57/B6 erkek fareler üzerinde yapılmıştır. Açık alan testinde kronik hafif strese bağlı izole edilen fareler tarafından taşınan toplam mesafenin kontrol grubu farelerinkinden anlamlı ölçüde daha az olduğunu göstermiştir. Sosyal izole farelerin kontrol grubu farelere kıyasla merkezi bölgede önemli ölçüde daha az zaman harcadığı görülmüştür. Bu bulgular, açık alan testinde sosyal olarak izole edilen farelerin daha az lokomotif hareket gösterdiğini ortaya koymaktadır (74).

Sosyal izolasyon depresyon ve anksiyete benzeri davranışları tetikleyen bir erken yaşam stresi modeli olarak değerlendirmek için 3 haftalık erkek fareler 4 hafta boyunca sosyal ve sosyal izole olmak üzere barındırılan bir başka çalışmada zorlu yüzme testi uygulanarak izole farelerin sosyal farelere kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek hareketsizlik süresi sergilemiştir. Bu da sosyal izole farelerinde depresyon benzeri davranışın göstergesidir (75).

İnülin tipi oligosakkaritlerin depresyonun davranışsal modellerinde antidepresan benzeri etkilerini değerlendirmek için yapılan çalışmada 18-22 g ağırlığındaki erkek Kuming fareleri ve 180-220 g ağırlığındaki Sprague Dawley sıçanları standart koşullar altında barındırılarak davranış testlerine tabii tutulmuştur. İnülin tipi oligosakkaritlerin akut uygulaması, farelerin zorlu yüzme testinde hareketsizlik süresini anlamlı ölçüde azaltmıştır (76).

Erkek Sprague-Dawley (SD) sıçanlarda yapılan çalışmada frukto-oligosakkarit tedavisi model sıçanlarda depresyon özelliklerini hafifletmiştir. Depresyonda ilgi veya

zevk kaybı, anksiyete, düşünme, konuşma ve vücut hareketlerinde yavaşlama gibi belirtiler görülür. Sükroz tercih testi ve açık alan testi sırasıyla anhedoni benzeri durumu ve lokomotor aktivite seviyelerini ölçmektedir; bunların her ikisi de depresif sıçanda azalmış ancak antidepressan tarafından geri kazanılmıştır. Sıçanların vücut ağırlığı her hafta kaydedilmiştir. Normal kontrol ile karşılaştırıldığında, stres faktörleri altındaki sıçanların vücut ağırlığı daha yavaş artmıştır. Dört hafta sonra, vücut ağırlığı artışı (%) normal kontrol ve tüm model sıçanlar arasında belirgin bir anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0.001$). Tedaviden sonra 7. haftada kilo alımında iyileşme gözlenmemiştir. SPT değeri %50'nin altında olan (başlangıç seviyesi ~%80) ve çeşitli ilaçlarla tedavi edilen kronik hafif stres sıçanlarının sükroz alımında iyileşme görülmüştür. Normal sıçanlarla karşılaştırıldığında, model sıçanlarda keşif arzusu azalmış, bu da toplam kat edilen mesafenin azalmasına ($p < 0,001$), hareketsizlik süresinin uzamasına ($p < 0,001$) ve seyahat hızının azalmasına ($p < 0,01$) yol açmıştır. İlginç bir şekilde, model kontrol sıçanlarıyla karşılaştırıldığında, FOS ilaç tedavisi uygulanan sıçanlar kat edilen toplam mesafede artış (M-Flx ve M-FOS için $p < 0.05$, M-DP5 için $p = 0.06$) ve hareketsizlik süresinde azalma (M-Flx için $p < 0.01$ ve M-FOS ve M-DP5 için $p < 0.001$) göstermiştir. Davranış testleri, stres faktörlerinin neden olduğu depresif benzeri davranışların bireysel DP5 ve FOS tedavisi ile tersine çevrildiğini göstermiştir. Birlikte ele alındığında, incelenen FOS'lar antidepressif bir etki göstermiştir. Klinik depresyon şiddetinin iyileştirilmesi için güvenli ve etkili bir şekilde uygulanması çok önemli olmalıdır (77).

Erkek Wistar sıçanlar (200 ± 20 g ve 6 ± 1 hafta, $n=35$) kullanılan çalışmada hayvanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsü altında kontrollü sıcaklık (22°C – 25°C) ve neme (40% – 60%) sahip bir odada standart kafeslerde barındırılmıştır. Ad libitum yiyecek ve suya erişimlerine izin verilmiştir. Daha sonra rastgele altı gruba ayrılmıştır. Sağlıklı kontrol (HC), diyetik kontrol (DC), Diyabetik + L.plantarum (DL), diyabetik + inülin (DI), diyabetik+ L.plantarum + inülin (DLI) ve diyabetik sham grubu. DC sıçanları, HC grubuna kıyasla hareketsizlik süresinde artış göstermiştir ($Pb.001$). Post hoc analizi, probiyotik ve prebiyotik ayrı ayrı ve eşzamanlı olarak uygulanmasının, DSh grubuna kıyasla FST'deki hareketsizlik süresinde önemli bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir ($Pb.001$). Tedavi grupları

arasında hareketsizlik süresinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte, depresyon ve anksiyete arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (78).

Nöroenflamasyon depresyonun patogeneze katkıda bulunur. Morinda ofcinalis'in (IOMO) inülin tipi oligosakaritleri, kemirgenlerde ve depresyonlu hastalarda antidepresan benzeri etkiler göstermektedir. Bu çalışmada farelerde depresyon benzeri davranışları tetiklemek için kronik kısıtlama stresi (CRS) ve lipopolisakkarit (LPS) kullanılmıştır. 25-30 g ağırlığındaki erkek C57BL/6J fareleri, CRS deneyinde rastgele beş gruba, LPS deneyinde ise üç gruba ayrılmıştır. IOMO'nun antidepresan benzeri davranışsal etkilerini değerlendirmek için ilk olarak IOMO'nun 6 hafta CRS'ye maruz bırakılan fareler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. CRS, SPT'de sükröz tercihini anlamlı ölçüde azaltmıştır ($t(18)=2,288$, $p=0,0344 < 0,05$), OFT'de merkezi bölgeye girişleri azaltmıştır (Mann Whitney U testi, $U=14$, $p=0,0047 < 0,01$) ve FST'de (Mann Whitney U testi, $U=14,5$, $p=0,0056 < 0,01$) hareketsizlik sürelerini artırmıştır. Bu sonuçlar, 6 haftalık CRS'nin farelerde anlamlı depresyon benzeri davranışlara neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca IOMO, CRS'nin neden olduğu depresyon benzeri davranışları anlamlı ölçüde tersine çevirmiştir. IOMO ile tedavi, SPT'de sükröz tercihini anlamlı ölçüde artırmıştır (tek yönlü ANOVA ve ardından Dunnett testleri; $F(3, 36)=3,922$, $p=0,0161 < 0,05$; 12,5 vs. CRS, $p=0,9656$; 25 vs. CRS, $p=0,0095 < 0,01$; 50 vs. CRS, $p=0,6511$). Bu sonuçlar, IOMO ile kronik tedavinin, CRS'nin neden olduğu depresyon benzeri davranışları tersine çevirebileceğini göstermiştir (79).

Yapılan bir çalışmada yetişkin erkek C57BL/6J fareleri (3 aylık) 9 hafta boyunca rastgele üç gruba ayrılmıştır ($n = 10$ fare/grup): (1) Standart bir diyetle beslenen kontrol (CON) grubu, (2) standart bir diyetle beslenen CUMS grubu ve (3) inülin içeren bir diyetle (0,037 g inülin/kcal) beslenen CUMS + inülin (CUMS + INU) grubu. İnülinin kronik strese bağlı davranış değişiklikleri üzerindeki etkisi belirsizdir. Bir tür çözünür diyet lifi olan inülinin davranış üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmek için farelere inülin eklenmiştir ve 9 hafta boyunca kronik öngörülemez strese maruz bırakılmıştır. Deney boyunca inülinin vücut ağırlığı ile yiyecek ve su alımı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadı (Şekil 1B–D) ($p > 0,05$). Ödül ve zevkli aktivitelere karşı duyarlılığın azalması olan anhedonia, insanlarda depresyonun merkezi bir belirtisidir.

Deneyin başlangıcında tüm fareler arasında sükröz tercihinde bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$). 9 hafta sonra, CUMS grubunun sükröz tercih oranı CON grubuna kıyasla %25 azalmıştır, bu da anhedonia'yı göstermektedir ($p < 0,01$). İnülin tedavisi farelerin sükröz tercih oranını anlamlı ölçüde arttırmıştır ($p < 0.01$). Farelerde depresyonla ilişkili davranışları gözlemlmek için CON grubuyla karşılaştırıldığında CUMS fareleri, zorlu yüzme testinde ($p < 0,01$) anlamlı ölçüde uzun süreli hareketsizlik süresi sergilemiştir. İnülin tedavisi, stresin neden olduğu farelerin hareketsizlik süresini azaltmıştır ($p < 0.05$) (80).

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında sosyal izolasyonun anksiyete benzeri davranışları arttırdığı görülmektedir. Açık alan testi ve zorunlu yüzme testi anksiyete benzeri davranışları ölçmek için kullanılmaktadır. Açık alan testinde merkezde daha az periferde daha çok zaman geçirmek ve toplamda daha az mesafe katetmek, zorunlu yüzme testinde ise daha fazla süre hareketsiz kalmak ve toplamda daha az mesafe kat etmek anksiyete benzeri davranışları ortaya koymaktadır. Çalışmaların büyük bir kısmında sosyal izole hayvanlar periferde daha fazla zaman geçirmiş ve toplamda daha az mesafe kat etmiştir.

İnülin tedavisi kemirgenlerde ve depresyonlu hastalarda antidepresan benzeri etkiler göstermektedir. Depresyonda ilgi veya zevk kaybı, anksiyete, düşünme, konuşma ve vücut hareketlerinde yavaşlama gibi belirtiler görülmektedir. İnülinin, stresin ve depresyonun sebep olduğu anksiyete benzeri davranışları hafiflettiği gözlenmektedir.

Çalışmamızda açık alan testinde orta alanda geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($F(3,28)=3.37, p=0.032$). Sİ grubu kontrol, İN ve Sİ+İN gruplarına göre orta alanda anlamlı olarak daha az süre geçirmiştir (sırasıyla; $p=0.015$, $p=0.029$ ve $p=0.009$). Açık alan testinde katedilen mesafede gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($F(3,28)=9.12, p<0.001$). Sİ grubu kontrol, İN ve Sİ+İN gruplarına göre anlamlı olarak daha az mesafe katetmiştir (sırasıyla; $p=0.029$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Porsolt testinde hareketsiz geçen sürelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($F(3,28)=7.01, p=0.001$). Sİ grubu kontrol, İN ve Sİ+İN gruplarına göre anlamlı olarak daha fazla süre hareketsiz kalmıştır (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.004$ ve $p=0.038$). Porsolt testinde katedilen mesafede gruplar arasında anlamlı fark

bulunmaktadır ($F(3,28)=5.63$, $p=0.004$). Sİ grubu kontrol ve Sİ+İN gruplarına göre anlamlı olarak daha az mesafe katetmiştir (sırasıyla; $p=0.009$ ve $p<0.001$).

Sosyal yaklaşım ve sosyal yenilik testi sıçanlarda sosyalliği ve anksiyete davranışlarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Deneklerin Sosyal davranış testi sonuçlarında gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Hayvanların ultrasonik vokalizasyonları beş dakika boyunca kaydedilmiştir. Deneklerin USV sonuçlarında gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

5.2. Sosyal İzolasyon Stresinin ve İnülinin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri

Bir çalışmada 5-7 haftalık, 150-175 g ağırlığındaki erkek Wistar sıçanlar iki gruba ayrılmıştır: standart koşullarda barındırılan grup I sıçanlar (kafes başına eşleştirilmiş sıçanlar) ve izole koşullarda barındırılan grup II sıçanlar (kafes başına bir sıçan). Beyinler izolasyonun beşinci gününde toplanmıştır. Hayvanlara CO₂ maruziyeti kullanılarak ötenazi uygulanmıştır. TLR'leri ve bunların aşağı akış sinyal yollarını aktive etmenin bir diğer önemli etkisi de IL6 ve TNF- α üretimidir. Analiz, kontrole kıyasla kısa süreli izolasyon koşulunda IL6'nın yükseldiğini göstermiştir [$1,327 \pm 0,127$ kat vs. $1,009 \pm 0,042$ kat ($P = 0,019$)]. Daha sonra bir başka enflamatuar belirteç olan TNF- α araştırılmış, kısa süreli izole edilen grupta kontrole kıyasla yüksek TNF- α mRNA ekspresyonu görülmüştür [$5,994 \pm 0,842$ kata karşılık $1,077 \pm 0,128$ kat ($P < 0,0001$)]. Ayrıca, IL-6 ve TNF-alfa ekspresyon seviyeleri akut izolasyona bağlı olarak yükselmiştir. Akut stresin nöronal inflamasyonu aktive etmeye anlamlı ölçüde katkıda bulunduğu bulunmuştur. Bu da nöroinflamasyonun sıçanlarda çevresel barınma ile modüle edildiğini göstermektedir (55).

Erken yaşam stresi, depresyon gibi psikiyatrik durumların gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür. Altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Burada, depresif benzeri davranış gelişimini, mikrogliaların rolünü, histon metilasyon seviyelerini ve hipokampüsteki glutamat reseptör alt birimlerinin ekspresyonunu karakterize etmek için erkek Sprague Dawley sıçanlarında erken yaşam stresinin erken

yaşam sosyal izolasyon (ESI) modeli kullanılmıştır. Sükroz tercihi ve zorunlu yüzme testleri ile belirlendiği üzere, ESI sonrasında depresif benzeri davranışın indüklendiği bulunmuştur. Buna ek olarak, ESI grubunun hipokampusünde proinflamatuvar sitokinlerin, interlökin 1 β (IL-1 β), interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) seviyelerinde artış gözlenmiştir (81).

Sekiz dişi fare ve iki erkek BALB/c fare kullanılan çalışmada fareler 4 dişi fareye 1 erkek fare düşecek şekilde iki gruba ayrılmıştır. Yavrular annelerinden ayrılmış, sosyal izolasyonda (yani bir kafeste bir fare) ve gruplar halinde (bir kafeste beş fare) yetiştirilmiştir. Sosyal izolasyon yetiştirmenin hipokampustaki nöroinflamasyona etkisine bakılmıştır. Hipokampusta sırasıyla IL-1 β , NF κ B ve TNF- α üzerinde izolasyon yetiştirmenin etkisini göstermektedir. Tek yönlü ANOVA analizi, dişi sosyal izolasyon grubunda dişi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sosyal izolasyonun IL-1 β konsantrasyonunda ($F(3,16) = 8,334$, $p = 0,003$) ve TNF- α 'da ($F(3,16) = 16,49$, $p = 0,001$) anlamlı bir artışa yol açtığını ortaya çıkarmıştır. Tek yönlü ANOVA analizi, erkek izolasyon grubunda erkek kontrol grubuna göre anlamlı bir azalmanın gözlemlendiğini göstermiştir ($F(3,16) = 16,49$, $p = 0,027$). İki yönlü ANOVA, TNF- α üzerinde yetiştirme durumu ile cinsiyet arasında anlamlı bir etkileşim olduğunu göstermiştir ($F(1,16) = 44.51$, $p = 0.00002$). Dolayısıyla sosyal izolasyon, dişi farelerde IL-1 β ve TNF- α yoluyla hipokampusta nöro inflamasyona neden olmuştur (82).

Sosyal izolasyon çok sayıda insanı etkilemiştir ve fiziksel ve zihinsel sağlığın bozulmasına yol açabilmektedir. Her ne kadar sosyal izolasyondan kaynaklanan stres kanserin ilerlemesini artırabilse de bunun tümör oluşumuna etkisi çok az bilinmektedir. Sosyal izolasyon stresinin kimyasal olarak indüklenen ağız kanseri oluşumu üzerindeki etkilerini değerlendirmek için bir klinik öncesi model kullanılan bu çalışmada altmış iki adet 21 günlük erkek Wistar sıçanı izole edilmiş ve gruplandırılmıştır. İzole edilmiş sıçanlar ayrıca gruplandırılmış sıçanlara göre daha yüksek tümör hacmi ve kaşeksi göstermiştir. Stresli sıçanlardan alınan tümörlerde inflamatuvar aracılar olan TNF-alfa, IL1 beta ve MCP-1'in seviyelerinde artış görülmektedir. İzole edilmiş hayvanlardan elde edilen büyük tümörlerde TNF-alfa ve MCP-1 konsantrasyonları anlamlı ölçüde artmıştır (83).

Çeşitli toksikolojik çalışmalarda, standardizasyon amacıyla kemirgenlerin tek barınması tercih edilmektedir. Farklı yetiştirme koşullarının stres oluşturduğu gösterildiğinden, bunların plazma sitokinleri üzerindeki etkileri araştırılan bir çalışmada yetişkin erkek Wistar sıçanları, 28 gün boyunca dörtlü kafeslerde barındırılan bir gruba ve tek başına barındırılan diğer bir gruba ayrılmıştır. Sıçanlarda stres hormonu ACTH'nin, proinflatuar sitokinler TNF-a, IFN-'nin plazma konsantrasyonları test edilmiştir. Bireysel olarak barındırılan sıçanlarda daha yüksek ACTH ve TNF-a düzeyleri görülmüştür (84).

Majör depresif bozukluk (MDB), ruh hali, hafıza ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olan zayıflatıcı bir hastalıktır. Multipl skleroz tedavisinde kullanılan bir ilaç olan glatiramer asetatın (GA) erkek farelerde akut ve kronik depresyon modellerinde antidepresan potansiyeli araştırılan bu çalışmada fareler, 4 hafta boyunca sosyal (SG) ve izole edilmiş (IG) olmak üzere iki farklı grupta yetiştirilmiştir. MDB nörobiyolojisi, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-6 ve IL-1 gibi pro-inflatuar sitokinlerin yüksek seviyeleri, sitokinlerin deregülasyonu ile karakterize edilen immün inflammatuar yanıtta değişiklikleri içerir. Araştırmalar, erken SI'nın (sosyal izolasyonun), 4 haftalık SI'dan sonra hipokampus ve plazmada proinflatuar faktörler sitokinlerin (IL 1 β , IL-6 ve TNF- α) ekspresyonunu anlamlı ölçüde artırabildiğini göstermiştir (75).

İki gruba ayrılan C57BL/6 fareleri düzenli diyet ve yüksek yağlı diyetle beslenmiştir. Bir grup fareye kronik hafif stres (CUMS) verilmiştir. CUMS alan 20 fareye farklı zamanlarda (sırasıyla 7:30-8:00 am(AM) ve 7:30-20:00 pm(PM)) inülin tedavisi uygulanmıştır. Sonuçlarda CUMS, hipokampus ve serumda inflammatuar sitokinlerin üretimini anlamlı ölçüde indüklemiştir, oysa inulin uygulaması bu etkiyi tersine çevirmiştir. Hipokampüste inulin uygulaması, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 düzeylerini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Ayrıca hipokampustaki IL-6 ve IL-1 β seviyeleri HN grubunda HM grubuna göre daha düşük bulunmuştur. İnülin uygulaması, her iki diyet modelinde de NLRP3 ve kaspaz-1 ekspresyonunu anlamlı ölçüde azaltabilir. İlginç bir şekilde, inülin tedavisinin zamanlamasında önemli bir fark ortaya çıkmıştır: Akşam uygulaması, diyetten bağımsız olarak sabah uygulamasına göre daha düşük NLRP3 ve kaspaz-1 seviyeleriyle sonuçlanmıştır (71).

Bir çalışmada 18–22 g ağırlığındaki dişi C57BL/6 fareleri ve 220–250 g ağırlığındaki yetişkin erkek Sprague-Dawley sıçanları, rastgele her biri altı hayvandan oluşan beş gruba ayrılmıştır. Gruplar, aşılardan numunelere göre tanımlanan CT, CT/Al (0,35 mg alüminyum adjuvan içeren CT), inulin-CT, Cs-CT ve inulin-Cs-CT grupları olmuştur. Güçlü bir adjuvan olarak inülin-C'ler, inülin ve C'lerin sinerjistik etkileşimi yoluyla CT'ye karşı güçlü bir bağışıklık tepkisini teşvik etmiştir. Mevcut çalışmalar, inülin-C'ler ile konjugasyonun, yalnızca inülin veya C'ler ile konjugasyondan daha büyük ölçüde güçlü bir humoral ve hücreli bağışıklık ortaya çıkarabileceğini ileri sürmüştür. İnülin, Th1 tipi sitokinlerin (TNF-a, INF-y ve IL-2) ve Th2 tipi sitokin (IL-4) salgılanmasını artıran hücreli ve humoral bağışıklığı indükleyebilir. Özetle, Mtb'ye karşı güçlü bir bağışıklık tepkisini teşvik etmek için bir inülin-C adjuvan dağıtım sistemi başarıyla oluşturulmuştur. Yüksek düzeyde Th1 tipi sitokinler (IFN- γ , TNF- α ve IL-2) ve Th2 tipi sitokin (IL-4), inülin-Cs-CT'nin provokasyonu ile salgılanmıştır. İnulin-Cs-CT ayrıca çoğunlukla IgG1 ve IgG2b formunda yüksek CT'ye özgü IgG düzeyi ortaya çıkarmıştır. İnülin-C'lerin konjugasyonu, Mtb protein antijenlerinin immünojenitesini geliştirmek için güçlü bir adjuvan dağıtım sistemi olarak hizmet edebilir (85).

Prebiyotikler anemik büyüyen sıçanlarda bağırsaktan Fe emilimini artırabilir. Yüksek performanslı (HP) inülin ve oligofruktozun, büyüme aşamasında anemik sıçanlarda Fe emilimini düzenleyen faktörler üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışmada 21 günlük erkek Wistar sıçanları, Fe eksikliği anemisini tetiklemek için 2 hafta boyunca Fe içermeyen AIN 93G rasyonuyla beslenmiştir. Sıçanlar 35. günde kontrol diyeti veya %10 HP inülin içeren bir diyet veya Fe takviyesi içermeyen %10 oligofruktoz içeren bir diyetle beslenmiştir. Oligofruktoz, çekum, proksimal kolon ve karaciğerdeki IL 10 ($P=0.044$), IL-6 ($P=0.036$) ve TNF-a ($P=0.004$) düzeylerini azaltmıştır. HP inulin ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($P.0.05$). HP inülin ve oligofruktoz gruplarının karaciğerde veya proksimal kolonda IL-10, IL-6 veya TNF-a düzeylerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Pro-inflamatuar TNF-a ve IL-6 ile anti-inflamatuar IL-10, ferritin protein ekspresyon seviyelerini arttırmıştır ve IL-10 ve IL-6, Hb'nin makrofajlar tarafından edinilmesini arttırmıştır, bu da Fe alımını da arttırmaktadır. Oligofruktoz bu çalışmada çekumdaki IL-6, TNF-a ve IL-10 konsantrasyonlarını azaltmıştır; bu da oligofruktozun Fe'yi

plazmada kullanılabilir hale getirmek için başka etki mekanizmalarını kullandığını göstermektedir. Bu sonuçlar, oligofruktozun büyüyen anemik sıçanlarda Hb iyileşmesini anlamlı ölçüde arttırdığını desteklemektedir. Verilere göre, inülin ve oligofruktozla beslenen anemik domuzların kolonunda TNF-a geninin ekspresyon düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür (86).

Beş haftalık erkek Sprague-Dawley (SD) sıçanları ($155,1 \pm 15,2$ g) kullanılan bir çalışmada, Lycium barbarum polisakkaritleri (LBP) ile birlikte veya bunlar olmadan inülinin (INU) 8 haftalık tedavisi, diyabetik sıçanlarda kan glukozunu, plazma lipopolisakkaridini (LPS) ve inflamasyonu azaltmıştır. Diyetle alınan INU ve LBP T2DM'de enflamasyonu baskılamıştır. Tedavinin inflamasyon üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için plazmadaki pro- ve antiinflamatuvar sitokinler sırasıyla belirlenmiştir. Sonuçlar, diyabetik sıçanların plazma pro-enflamatuvar IL-1 β , IL-6, IL-17A ve TNF α seviyelerinin INU, LBP veya INU + LBP tedavisinden sonra azaldığını, antienflamatuvar IL 10 konsantrasyonunun ise tedavi edilmeyen gruba kıyasla çeşitli tedavi gruplarında ayrı ayrı arttığını göstermiştir. Çok sayıda çalışma pro-/anti inflamatuvar sitokinlerin T2DM'nin düşük dereceli inflamasyonunda kritik bir rol oynadığını göstermiştir. Diabetes mellitus, IL-1 β , IL-6, IL-17A ve TNF- α dahil olmak üzere çoklu inflamatuvar sitokinlerin kronik anormal ekspresyonu ile yakından paraleldir. İlginç bir şekilde, bu çalışmada, plazma proinflamatuvar IL1 β , IL-6, IL-17A, TNF- α 'nın azalması ve diyabette antiinflamatuvar IL-10'un artması, INU, LBP ve kombinasyonunun T2DM'nin iyileştirilmesinde antiinflamatuvar bir etki sergilediğini göstermiştir (87).

Probiyotik bir tür olarak *Lactobacillus plantarum* (L. plantarum) ve prebiyotik bir takviye olarak inülinin tip 2 diabetes mellitus (T2DM) sıçanlarında kardiyak oksidatif stres ve apoptotik belirteçler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Tip 2 diyabeti indüklemek için yüksek yağlı diyet ve düşük doz streptozotosin kullanılmıştır. 35 adet erkek Wistar sıçanı (200 ± 20 gr ve 6 (± 1) haftalık) sıçanları 8 hafta boyunca L. plantarum, inülin veya bunların kombinasyonu ile desteklenen altı gruba ayrıldı. Sonuçlarda L. plantarum ve inülin takviyesinden sonra T2DM sıçanlarında kardiyak obezite reseptörünün (Ob-R) protein ekspresyonunun artması ($P = 0:05$) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), Fas ligand (FasL) ve kaspaz proteinleri gibi apoptotik

belirteçlerin azalması (sırasıyla $P < 0:001$, $P = 0:003$ ve $P < 0:01$) eşlik etmiştir. Mevcut araştırmanın sonuçları, prebiyotik ve sinbiyotik gruplarda kardiyak TNF- α ve FasL ekspresyonlarının azaldığını gösterdi (88).

Dislipidemik Sprague-Dawley sıçanlarında bir probiyotik, bir prebiyotik ve bir sinbiyotiğin etkilerini karşılaştırma amaçlanmıştır. Sıçanlar beş gruba ayrılmıştır: normal yemle beslenen bir kontrol grubu ve yüksek yağlı diyetle beslenen dört grup; bunlardan üçüne bir probiyotik (*Lactobacillus acidophilus*), bir prebiyotik (inülin) veya bunların bir kombinasyonu uygulanmıştır. İnulin ve özellikle *L. acidophilus* uygulamasının, yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda lipid profilini iyileştirdiğini ve inflamatuvar belirteçlerin serum konsantrasyonlarını azalttığı görülmüştür. Proteomik analiz, *L. acidophilus* uygulanan sıçanların karaciğerlerinde lipid uzamasında, gliserolipid metabolizmasında, antioksidanların aktivasyonunda ve mitojenle aktive protein kinaz sinyal yolunun aktivasyonunda bir azalma olduğunu göstermiştir. *L. acidophilus* ve inulin, inflamasyonu ve dislipidemiği sürdürmenin etkili doğal yollarını temsil edebilir. Daha önceki bazı çalışmalar da inülinin bağışıklık sistemi üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir; örneğin hem farelerde hem de sağlıklı yaşlı insanlarda doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesini arttırmaktadır. Ek olarak başka bir çalışma, tip 2 diyabetli bir sıçan modelinde oksidatif stresin inülin takviyesiyle iyileştirildiğini göstermiştir. Ancak inulin, lipopolisakkaritle tedavi edilen fare makrofajlarında IL-6 ve TNF-a salgılanmasını baskılama konusunda çok az kapasite göstermiştir. Bildiğimiz kadarıyla, inülinin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine ilişkin net bir mekanizma henüz tanımlanmamıştır, ancak bu, inflamatuvar araçların azalmasını içerebilir (89).

Bir çalışmada prebiyotikler genellikle fare splenositleri tarafından sitokin salgılanmasını (TNF-a IL-6 ve IL-10) uyarmıştır ancak LPS'nin indüklediği IFN- ve IL-17 salınımını inhibe etmiştir. İnülinin LPS kaynaklı IL-10 salgısını arttırdığı bulunmuştur. TLR4-/- (TLR'nin Toll benzeri reseptör olduğu) farelerden alınan splenositler, belirgin şekilde baskılanmış bir tepki göstermiştir. Tersine, hem bazal hem de LPS ile uyarılan koşullarda, IFN seviyelerinin prebiyotik inhibisyonu korunmuştur. Bu sonuçlar, TLR4 ligasyonu yoluyla monositler üzerinde baskın bir etki ve T hücrelerinin olası inhibisyonunu ortaya koymuştur. Monositlerde

FOS(fruktooligosakkaritler) ve inulin, TNF-'yi, büyümeyi düzenleyen onkogeni ve IL-10'u indüklemiştir ancak IL-1 salınımını tetiklememiştir. FOS ve inulin ayrıca insan periferik kan monositlerinde genel olarak TNF-, IL-1 ve IL 10'u arttırmıştır (90).

Prebiyotik inülin gastrointestinal mikrobiyotanın bileşimindeki veya fermentasyon profilindeki değişimin bir sonucu olarak bağışıklık sistemini de potansiyel olarak etkiler. Probiyotik B. coagulans ve prebiyotik inülinin hem kombinasyon halinde hem de ayrı ayrı immün yanıtların düzenlenmesi ve romatoid artrit (RA) ilerlemesi üzerindeki olası etkilerini araştırılan bir çalışmada kırk sekiz sağlıklı erkek Wistar sıçanı rastgele altı deney grubuna şu şekilde kategorize edilmiştir: 1) kontrol: standart diyetle beslenen normal sağlıklı sıçanlar, 2) hastalık kontrolü (RA): standart diyetle beslenen artrit kaynaklı sıçanlar, 3) prebiyotik (PRE): RA %5 a/a uzun zincirli inülin, 4) probiyotik (PRO): RA 109 spor/gün orogastrik sondayla B. coagulans, 5) sinbiyotik (SYN): RA %5 a/a uzun zincirli inülin ve 109 spor/gün B. coagulans ve 6) tedavi kontrolü: (INDO): RA 3 mg/kg/gün indometasin, orogastrik sondayla. Sonuçlarda PRE, PRO ve SYN gruplarında ($P<0.001$) TNF-a gibi proinflatuar sitokinlerin üretiminde indometazinin antiinflatuar etkisine benzer şekilde önemli bir azalma görülmüştür (91).

Depresyon ve kronik strese karşı hassasiyet, inflammatuar tepkiler ve kan-beyin bariyeri (BBB) bütünlüğünün kaybıyla ilişkilidir. Diyet lifi ve kısa zincirli yağ asidi (SCFA'lar) metabolitlerinin nöropsikiyatrik bozuklukları etkilediği rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada Burada, kronik öngörülemez hafif stres (CUMS) farelerinde sergilenen 9 haftalık inülin tedavi kürü (0,037 g inülin/kcal), antidepresan ve anksiyolitik etkileri görülmüştür. Önemli olarak, inülin, CUMS'nin neden olduğu azalmış BBB geçirgenliğini inhibe etmiştir. Ayrıca inülin, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü korumuştur. Diyet lifinin, metabolitleri düzenleyerek ve KBB bütünlüğünü koruyarak kronik stresin etkilerini tersine çevirmek için umut verici bir beslenme müdahalesi olabileceği düşünülmektedir. Son kanıtlar, inülinin beyin fonksiyonu üzerinde potansiyel bir koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Verilere göre stresle tedavi edilen gruptaki farelerin beyinlerinde artan kan beyin bariyeri geçirgenliği ve nöroinflamasyonla ilişki gözlenmiştir. Stresli farelerden elde edilen mikrogliya, IL-6, TNF- α ve IL-1 β 'yi aşırı eksprese etmektedir, bu nedenle

mikroglia'nın kronik strese maruz kalma sonrasında proinflamatuvar bir durumu tetiklediği öne sürülmüştür. Bu sonuçlar, stresli farelerde kan beyin bariyerinin bozulmasının, nöroinflamatuvar tepkileri artırdığını ve depresyon benzeri davranışlara yol açtığını göstermektedir (80).

Verilere göre, bireysel olarak barındırılan sıçanlarda daha yüksek TNF- α düzeyleri görülmüştür. Aynı zamanda bazı çalışmalarda inülin gibi prebiyotiklerin TNF- α geninin ekspresyon düzeylerinde azalma etkisi olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda da o kadar etkisi gözlemlenmemiştir. Daha net söylemler için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda davranış testlerinin tamamlanmasının ardından tüm sıçanlar hafif eter anestezisi altında sakrifiye edilmiş ve kan alımından sonra da beyin dokusu çıkarılmıştır. Bilişsel fonksiyonlar ve sosyal davranışlarla ilişkili beyin bölgeleri olan prefrontal korteks ve hipokampus bölgeleri diseke edilmiştir. ELISA ve biyokimyasal ölçümler için alınan dokular ölçüm gününe kadar -80°C'de saklanmıştır. TNF- α seviyeleri Rat (TNF- α) ELISA Kiti kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Standartlar ve reaktifler protokole uygun şekilde hazırlanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre prefrontal korteks, hipokampus ve plazma TNF- α seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Olumsuz bir çocukluk dönemi ve ebeveyn ihmali yaşamak, yetişkin nüfusta depresyon için bir risk faktörüdür. Erken travmatik olaylar sırasında devreye giren ve depresyon riskini belirleyen uzun süreli moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmada, genç izolasyon stresi uygulayarak üç haftalık erkek ve dişi fareler yetişkin depresyon benzeri davranış değiştirilmiştir. Bu davranışsal fenotipin beyindeki ve periferik kan mononükleer hücrelerindeki deasetilaz sirtuin1 (SIRT1) seviyelerindeki azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Özellikle, SIRT1'in periferik kan mRNA ekspresyonu, davranışsal umutsuzluğun boyutunu yalnızca depresyon benzeri davranışlar indüklendiğinde öngörmüştür ve SIRT1'i erken yaşlarda yetişkin davranışının düzenlenmesine dahil etmiştir. SIRT1'in gençlik çağında farmakolojik modülasyonu farelerde depresyon benzeri davranışı değiştirmiştir. Ayrıca insanlarda, SIRT1'in kan seviyelerinin majör depresyon hastalarında, özellikle de çocukluk döneminde daha az ebeveyn bakımı almış olanlarda semptomların ciddiyeti ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğu bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bulgular,

düşük SIRT1 içeriğinin ESI (early social isolation) kaynaklı stresin uzun süreli bir biyolojik kalıntısı olduğunu göstermiştir. SIRT1'in ESI ile tedavi edilen farelerdeki davranışsal değişikliklere aracılık etmesi durumunda, ortaya çıkan transkripsiyonel değişikliklerin beyindeki SIRT1 protein seviyelerinde bir düşüşü yansıtması gerektiği varsayılmıştır (92).

Sosyal etkileşim etkilerini belirlemek için ergen sıçanlarda sosyal izolasyonun neden olduğu davranışsal ve nörobiyolojik değişiklikleri araştırılmıştır. 21 Wistar erkek sıçan kullanılan çalışmada sıçanlar rastgele gruplara ayrılmıştır. Sosyal izolasyon grubu, kontrol grubuna kıyasla, zorla yüzme testinde hareketsizlik sürelerinde ve hipokampüste glukokortikoid ve SIRT1 ekspresyonunda anlamlı bir artışın yanı sıra açık alan testinde hareketlilikte ve pasif kaçınma testinde kaçış gecikme sürelerinde anlamlı bir azalma göstermiştir ($p < 0.05$). Mevcut sonuçlar, sosyal izolasyonun hayvanların stres tepkisini, anksiyete ve depresyon düzeylerini ve bilişsel işlevi anlamlı ölçüde bozduğunu göstermektedir. Bulgular, sosyal izolasyonun ergenlerin duygusal ve bilişsel işlevleri üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (93).

Sosyal izolasyon grubu, kontrol grubuna kıyasla hipokampal CA1'deki SIRT1-pozitif hücre sayısında anlamlı bir artış göstermiştir ($p = 0.032$). Ayrıca hipokampüste SIRT1 ekspresyonu da araştırılmıştır. İlginç bir şekilde, SIRT1 ekspresyon seviyeleri sosyal olarak izole edilmiş sıçanlarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde artmıştır. Ayrıca, sosyal izolasyon hipokampüste SIRT1 ifadesinin artmasına yol açarken kısa süreli hafızayı da etkilemiştir. Kronik değişken stres, hipokampal CA3 ve dentat girusta SIRT1 aktivitesinin artmasıyla sonuçlanmıştır. Hipokampal SIRT1'in artışı, kronik öngörülemez stres modelinde faydalı etkiler göstermiştir, bu da sosyal izolasyondan elde ettiğimiz sonucun tersidir. SIRT1'in ekspresyonuna ilişkin tutarsız sonuçların nedenleri açık değildir, ancak çalışmalar arasındaki farklı genetik arka planlar, cinsiyet, yaş ve stres protokollerinden kaynaklanıyor olabilir (93).

SIRT1 beyinde yaygın olarak ifade edilir; ancak SIRT1'in depresif davranışlar üzerindeki etkisine aracılık eden nöronal substratlar büyük ölçüde bilinmemektedir. Dokuz haftalık yetişkin erkek fareler 10 gün boyunca günün farklı saatlerinde çeşitli stres faktörlerine maruz bırakılmıştır. Strese maruz bırakma bir prosedür odasında

gerçekleştirilmiş ve maruz bırakılan fareler tek başlarına barındırılmıştır. Kontrol fareleri grup halinde barındırılmış ve barındırma odasında her gün kısa bir süre tutulmuştur. Sonuçlar, ön beyin uyarıcı nöronlarında NAD⁺ bağımlı bir sınıf III histon deasetilaz olan SIRT1'in depresyon benzeri davranışlar üzerinde cinsel olarak dimorfik etkiler gösterdiğine dair ilk kanıtı sunmaktadır. Prelimbik mPFC'de SIRT1'in aktivasyonu, kronik stres kaynaklı depresif davranışları tersine çevirmek için yeterli bulunmuştur. Bu sonuçlar, mPFC piramidal nöronlarındaki SIRT1 aktivitesinin depresyonla ilişkili davranışların modülasyonunda kilit bir oyuncu olduğunu göstermektedir. Majör depresyon klinik ve genetik olarak heterojen bir bozukluktur. Majör depresyon için genetik risk varyantlarını tanımlamak zor olmuştur. SIRT1, her iki cinsiyette ve farklı popülasyonlarda ortaya çıkarılan majör depresyonla bağlantılı ilk iki genden biridir. Başka verilere göre, beyne özgü SIRT1 nakavt farelerin depresyona karşı dirençli olduğunu, buna karşın global SIRT1 aşırı ekspresyonuna sahip farelerin, zorunlu yüzme ve sükröz tercihi testi sonuçlarına dayanarak depresyona daha duyarlı olduğunu bildirmiştir. Ek olarak, beyne özgü SIRT1 nakavt fareler, stresli olmayan koşullar altında sükröz tercihinde ciddi bir azalma göstermiştir. SIRT1'i özellikle beyin bölgelerini hedef alan diğer araştırmalar, SIRT1 aktivitesinin depresyon benzeri davranışlar üzerindeki etkilerinin beyin bölgesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, SIRT1'in davranışsal etkileri konusunda hayvan modellerinde tutarsız sonuçlar bildirilmiştir. Bu farklılıklar, hayvan türleri, genetik arka plan, davranışsal prosedürler ve SIRT1 aktivitesini veya ifadesini manipüle etmek için kullanılan yöntemlerdeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Yukarıda belirtilen diğer tüm çalışmalarda deneyler için yalnızca erkek hayvanların kullanıldığı dikkate alınmalıdır. Bu çalışmada, hem erkek hem de dişi farelerde depresif davranışlarda ön beyin glutamaterjik nöronlarında SIRT1'in spesifik rolü ele alınmıştır. Bu nöronlardaki SIRT1 kaybının erkek farelerde anhedoni ve davranışsal çaresizlik dahil depresif davranışlara yol açtığını ancak dişi farelerde böyle olmadığı bulunmuştur. Tüm beyindeki SIRT1 nakavtının aksine, ön beyin glutamaterjik nöronlarında SIRT1 silinmesi olan hem erkek hem de dişi fareler normal lokomotor aktivite göstermiştir. SIRT1 ile majör depresyon arasındaki genetik ilişki göz önüne alındığında, dişi farelerde depresif bir fenotipin bulunmaması beklenmedik bir durum olmuştur. Bunun nedeni nöronların yoğunluğundaki cinsel dimorfizm, dendritik

karmaşıklık ve kortikal alanlardaki sinaptik yoğunluk olabilir. Dişı beyinlerinin PFC de dahil olmak üzere neokortekste daha az sayıda nörona ve sinaptik yoğunluğa sahip olduğu bildirilmiştir (94).

Sessiz bilgi düzenleyici-1 (SIRT-1) ile ilişkili olarak koşu bandı egzersizinin sosyal izolasyona bağı hafıza bozukluğuna etkisi araştırılan bir çalışmada erkek Wistar sıçanları (48 haftalık) kullanılmıştır. Sıçanlar rastgele dört gruba ayrılmıştır (grup başına n=8): kontrol grubu, kontrol ve egzersiz grubu, sosyal izolasyon grubu, sosyal izolasyon ve egzersiz grubu. Kontrol grubundaki sıçanlar ise 4 adet standart kafeste 8 hafta süreyle yaşamıştır. Sosyal izolasyon gruplarındaki sıçanlar 8 hafta boyunca küçük kafeslerde yalnız yaşamışlardır. Sosyal izolasyon grubundaki sıçanlarda kısa süreli hafıza ve mekansal çalışma hafızasında azalma görülmüştür. Bu çalışmada sosyal izolasyon grubundaki sıçanlarda hipokampustaki SIRT-1 ekspresyonu kontrol sıçanlarına göre azalmıştır (95).

SIRT1, otofaji ile ilişkili proteinlerin NAD bağımlı deasetilasyonu yoluyla, bir hücre otonom ana savunma yolu olan otofajiyi düzenler. Giderek artan sayıda literatür, SIRT1'in immün ve inflamatuvar yanıtları etkilemek için immün immünometabolik yolları düzenlemede önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir (47).

Çalışmaların ışığında sosyal izolasyon ile SIRT-1 ekspresyonunun azaldığını gözlemlemekteyiz. Araştırmalarda inülin ile SIRT-1 bağlantılı pek çalışma bulunmaması da çalışmamızı değerli kılmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre prefrontal korteks dokusunda Sirt-1 seviyesi, kontrol grubuna (K) göre diğer gruplarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. ($F(3,24)=5.17$, $p=0.007$). Hipokampus dokusunda Sirt-1 seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde sosyal izolasyon her yastan birey için hem mental ve fiziksel açıdan stres faktörü olarak toplumsal sorun haline gelmektedir. Sosyal izolasyonun psikolojiyi etkileyerek anksiyete ve benzeri davranışlara neden olduğu görülmektedir. İnülinin de içeriği ve etkileri nedeniyle mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini üzerinden antidepresan etkiler göstermektedir. Bu nedenle bu konuda bilimsel çalışmalar artmaktadır.

Bu çalışmada sosyal izolasyon uygulanan sıçan yavrularında inülin desteğinin bilişsel fonksiyonlar ve şeker tercihi üzerine etkilerinin davranışsal etkileri; sukroz tercih testi, açık alan testi, porsolt zorunlu yüzme testi, sosyal yaklaşım ve sosyal yenilik testi, ultrasonik vokalizasyon kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alpha), SIRT1(Sirtuin 1) ölçümü ile inülin ve sosyal izolasyonun etkilerine bakılmıştır.

Deney sonuçlarına bakıldığında sukroz tercih testinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak kontrol ve inülin grubunun başlangıç ve 4. hafta test sonuçlarında anlamlı fark görülmüştür. Sosyal izolasyon gruplarında da artışın olmayışı depresif benzeri davranışlarda görülen sıçanlarda anhedoni (keyif alamama) davranışıyla açıklanmaktadır. Açık alan testinde sosyal izolasyon grubu diğer gruplara göre orta alanda anlamlı olarak daha az süre geçirmiştir. Kat edilen mesafede sosyal izolasyon grubu diğer gruplara göre anlamlı olarak daha az mesafe katetmiştir. Kat edilen mesafe en fazla inülin gruplarında görülmektedir. Zorlu yüzme testi sonuçlarında sosyal izolasyon grubu diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla süre hareketsiz kalmıştır. Kat edilen mesafede sosyal izolasyon grubu diğer gruplara göre anlamlı olarak daha az mesafe katetmiştir. Sosyalliği ve anksiyeteyi değerlendiren bir diğer davranış testi olan sosyal yaklaşım ve sosyal yenilik testi sonuçlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ultrasonik vokalizasyon (USV) testinde sıçanların çıkardıkları sesler incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda beyin bölgelerindeki TNF- α seviyeleri ve SIRT1 seviyeleri ölçülmüştür. TNF- α seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Prefrontal korteks dokusunda SIRT1 seviyesi, kontrol grubuna göre

diğer gruplarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hipokampus dokusunda SIRT1 seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sosyal izolasyon faktörü anksiyete ve depresyon benzeri davranışlara neden olmuştur. İnülinin insanlarda ve hayvanlarda sosyal davranış üzerinde olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Farklı yaş grupları ve farklı dozlarda kullanılabilecek inülin ve farklı sürelerdeki sosyal izolasyon, inülinin sosyal izolasyona bağlı davranışsal ve yapısal etkilerinin değerlendirilmesinde daha etkili olabilir. Çalışmamızda inülinin beyinde SIRT1 düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir. İleri çalışmalarda, sosyal izolasyona bağlı davranış değişiklikleri üzerine inülinin etki mekanizmasını açıklamak için farklı yollar araştırılabilir. Literatürde 4 haftalık dişi sıçanların sosyal izolasyon ve inülin uygulamasının beraber kullanıldığı çalışmaların yetersiz olması sebebiyle bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Leding JK, Toglia MP. Adaptive Memory: Survival Processing and Social Isolation. *Evolutionary Psychology*. 2018; 16(3): 1-9.
2. Freiberg A, Schubert M, Starke KR, Hegewald J, Seidler A. A rapid review on the influence of COVID-19 lockdown and quarantine measures on modifiable cardiovascular risk factors in the general population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(16): 8567.
3. Berry A, Bellisario V, Capoccia S, Tirassa P, Calza A, Alleva E, ve ark. Social deprivation stress is a triggering factor for the emergence of anxiety- and depression-like behaviours and leads to reduced brain BDNF levels in C57BL/6J mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37(6): 762–72.
4. Neira C, Godinho R, Rincón F, Mardones R, Pedroso J. Consequences of the covid-19 syndemic for nutritional health: A systematic review. *Nutrients*. 2021; 13(4): 1168.
5. Hong S, Flashner B, Chiu M, ver Hoeve E, Luz S, Bhatnagar S. Social isolation in adolescence alters behaviors in the forced swim and sucrose preference tests in female but not in male rats. *Physiology and Behavior*. 2012; 105(2):269-275.
6. Núñez MJ, Rivas M, Riveiro P, Suárez J, Balboa J, Núñez LA, ve ark. Effects of nefazodone on voluntary ethanol consumption induced by isolation stress in young and aged rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2002; 73: 689–696.
7. Miura H, Qiao H, Ohta T. Influence of aging and social isolation on changes in brain monoamine turnover and biosynthesis of rats elicited by novelty stress. *Synapse*. 2002; 46(2): 116–24.
8. Miura H, Qiao H, Ohta T. Attenuating effects of the isolated rearing condition on increased brain serotonin and dopamine turnover elicited by novelty stress. *Brain Research*. 2002; 926: 10–17.
9. Policarpo S, Machado M V., Cortez-Pinto H. Telemedicine as a tool for dietary intervention in NAFLD-HIV patients during the COVID-19 lockdown: A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021; 43: 329–334.
10. Raschka L, Daniel H. Mechanisms underlying the effects of inulin-type fructans on calcium absorption in the large intestine of rats. *Bone*. 2005; 37(5): 728–735.

11. Krishna G, Muralidhara. Oral supplements of inulin during gestation offsets rotenone-induced oxidative impairments and neurotoxicity in maternal and prenatal rat brain. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018; 104: 751–762.
12. Morshedi M, Valenlia KB, Hosseinifard ES, Shahabi P, Abbasi MM, Ghorbani M, ve ark. Beneficial psychological effects of novel psychobiotics in diabetic rats: the interaction among the gut, blood, and amygdala. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018; 57: 145–152.
13. Chi L, Khan I, Lin Z, Zhang J, Lee MYS, Leong W, ve ark. Fructo-oligosaccharides from *Morinda officinalis* remodeled gut microbiota and alleviated depression features in a stress rat model. *Phytomedicine*. 2020; 67:153157.
14. Ogura Y, Kitada M, Koya D. Sirtuins and renal oxidative stress. *Antioxidants*. 2021; 10(8): 1198.
15. Musich S, Wang SS, Schaeffer JA, Kraemer S, Wicker E, Yeh CS. The association of physical activity with loneliness, social isolation, and selected psychological protective factors among older adults. *Geriatric Nursing*. 2022; 47: 87–94.
16. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, Harris T, Stephenson D. Loneliness and Social Isolation as Risk Factors for Mortality: A Meta-Analytic Review. *Perspectives on Psychological Science*. 2015; 10(2): 227–237.
17. Morikawa M, Lee S, Makino K, Bae S, Chiba I, Harada K, ve ark. Association of social isolation and smartphone use on cognitive functions. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2022; 101: 104706.
18. Watanabe S, Al Omran AJ, Shao AS, Zhang Z, Xue C, Zhang J, ve ark. Social isolation induces succinate dehydrogenase dysfunction in anxious mice. *Neurochemistry International*. 2022; 161: 105434.
19. Lay-Yee R, Matthews T, Moffitt T, Poulton R, Caspi A, Milne B. Do socially isolated children become socially isolated adults? *Advances in Life Course Research*. 2021; 50: 100419.
20. Cacioppo JT, Hawkley LC, Norman GJ, Berntson GG. Social isolation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011; 1231(1): 17–22.
21. Czaja SJ, Boot WR, Charness N, Rogers WA, Sharit J. Improving Social Support for Older Adults Through Technology: Findings From the PRISM Randomized Controlled Trial. *Gerontologist*. 2018; 58(3): 467–477.

22. Cudjoe TKM, Roth DL, Szanton SL, Wolff JL, Boyd CM, Thorpe RJ. The Epidemiology of Social Isolation: National Health and Aging Trends Study. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*. 2020; 75(1): 107–113.
23. Röhr S, Wittmann F, Engel C, Enzenbach C, Witte AV, Villringer A, ve ark. Social factors and the prevalence of social isolation in a population-based adult cohort. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2022; 57: 1959–1968.
24. Kotwal AA, Cenzer IS, Waite LJ, Covinsky KE, Perissinotto CM, Boscardin WJ, ve ark. The epidemiology of social isolation and loneliness among older adults during the last years of life. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2021; 69(11): 3081–3091.
25. Pereda-Pérez I, Valencia A, Baliyan S, Núñez Á, Sanz-García A, Zamora B, ve ark. Systemic administration of a fibroblast growth factor receptor 1 agonist rescues the cognitive deficit in aged socially isolated rats. *Neurobiology of Aging*. 2019; 78: 155–165.
26. Cruces J, Venero C, Pereda-Pérez I, De la Fuente M. A higher anxiety state in old rats after social isolation is associated to an impairment of the immune response. *Journal of Neuroimmunology*. 2014; 277(1–2): 18–25.
27. Kumar A, Salinas J. The long-term public health impact of social distancing on brain health: Topical review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(14): 7307.
28. Majercsik E, Haller J, Leveleki C, Baranyi J, Halász J, Rodgers RJ. The effect of social factors on the anxiolytic efficacy of buspirone in male rats, male mice, and men. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003; 1187–1199.
29. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Ronzi S, Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: Systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart*. 2016; 102(13): 1009–1016.
30. Kang JW, Oremus M. Examining the Combined Effects of Social Isolation and Loneliness on Memory: A Systematic Review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2023; 104: 104801.
31. Djordjevic J, Djordjevic A, Adzic M, Radojcic MB. Effects of chronic social isolation on wistar rat behavior and brain plasticity markers. *Neuropsychobiology*. 2012; 66(2): 112–119.

32. Begni V, Sanson A, Pfeiffer N, Brandwein C, Inta D, Talbot SR, ve ark. Social isolation in rats: Effects on animal welfare and molecular markers for neuroplasticity. *PLoS ONE*. 2020; 15(10): e0240439.
33. Quadt L, Esposito G, Critchley HD, Garfinkel SN. Brain-body interactions underlying the association of loneliness with mental and physical health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2020; 116: 283–300.
34. Rivera DS, Lindsay CB, Oliva CA, Codocedo JF, Bozinovic F, Inestrosa NC. Effects of long-lasting social isolation and re-socialization on cognitive performance and brain activity: a longitudinal study in *Octodon degus*. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 18315.
35. Bzdok D, Dunbar R. Social isolation and the brain in the pandemic era. *Nature Human Behaviour*. 2022; 6(10): 1333–1343.
36. De Castro F, Cappa C, Madans J. Anxiety and Depression Signs Among Adolescents in 26 Low- and Middle-Income Countries: Prevalence and Association With Functional Difficulties. *Journal of Adolescent Health*. 2023; 72(1): 79–87.
37. Wardenaar KJ, Riese H, Giltay EJ, Eikelenboom M, van Hemert AJ, Beekman AF, ve ark. Common and specific determinants of 9-year depression and anxiety course-trajectories: A machine-learning investigation in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of Affective Disorders*. 2021; 293: 295–304.
38. Stavrakaki C, Vargo B. The relationship of anxiety and depression: A review of the literature. Vol. 149, *British Journal of Psychiatry*. 1986; 149: 7–16.
39. Gorka SM, Young CB, Klumpp H, Kennedy AE, Francis J, Ajilore O, ve ark. Emotion-based brain mechanisms and predictors for SSRI and CBT treatment of anxiety and depression: a randomized trial. *Neuropsychopharmacology*. 2019; 44(9): 1639–1648.
40. Teissier T, Boulanger E, Deramecourt V. Normal ageing of the brain: Histological and biological aspects. *Revue Neurologique*. 2020; 176(9): 649–660.
41. Hines T. *Anatomy of the Brain*. Mayfield Brain & Spine. 2018.
42. Yan CG, Wang X Di, Zuo XN, Zang YF. DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging. *Neuroinformatics*. 2016; 14(3): 339–351.

43. İzci Y, Cem Y, Adresi Y. Hippocampus: Its Structure and Functions. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2015; 25(3): 287-295.
44. Miller EK, Cohen JD. An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. 2001; 24: 167-202.
45. Idriss HT, Naismith JH. TNF α and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s). *Microscopy Research and Technique*. 2000; 50(3): 184–195.
46. Carafa V, Rotili D, Forgione M, Cuomo F, Serretiello E, Hailu GS, ve ark. Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic. *Clinical Epigenetics*. 2016; 8(1): 61.
47. Kim J, Silwal P, Jo E. Sirtuin 1 in Host Defense during Infection. *Cells*. 2022; 11(18): 2921.
48. Wu QJ, Zhang TN, Chen HH, Yu XF, Lv J Le, Liu YY, ve ark. The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022; 7(1): 402.
49. Tao Z, Jin Z, Wu J, Cai G, Yu X. Sirtuin family in autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*. 2023; 14: 1186231.
50. Wang Y, He J, Liao M, Hu M, Li W, Ouyang H, ve ark. An overview of Sirtuins as potential therapeutic target: Structure, function and modulators. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 161: 48–77.
51. Li XH, Chen C, Tu Y, Sun HT, Zhao ML, Cheng SX, ve ark. Sirt1 promotes axonogenesis by deacetylation of akt and inactivation of GSK3. *Molecular Neurobiology*. 2013; 48(3): 490–499.
52. Ahmed W, Rashid S. Functional and therapeutic potential of inulin: A comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019; 59(1): 1–13.
53. Shoaib M, Shehzad A, Omar M, Rakha A, Raza H, Sharif HR, ve ark. Inulin: Properties, health benefits and food applications. *Carbohydrate Polymers*. 2016; 147: 444–454.
54. Fan C., Cao J, Zhang F. The prebiotic inulin as a functional food – a review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016; 20: 3262-3265.
55. Alshammari TK, Alghamdi H, Alkhader LF, Alqahtani Q, Alrasheed NM, Yacoub H, ve ark. Analysis of the molecular and behavioral effects of acute social isolation on rats. *Behavioural Brain Research*. 2020; 377: 112191.

56. Li J, He P, Zhang J, Li N. Orcinol glucoside improves the depressive-like behaviors of perimenopausal depression mice through modulating activity of hypothalamic–pituitary–adrenal/ovary axis and activating BDNF- TrkB-CREB signaling pathway. *Phytotherapy Research*. 2021; 35(10): 5795–5807.
57. Chen W, Wang Z, Ma C, Ma X, Meng W, Yin F, ve ark. Tactile cues are important to environmental novelty during repeated open field tests. *Behavioural Processes*. 2023; 204: 104796.
58. Nadler JJ, Moy SS, Dold G, Trang D, Simmons N, Perez A, ve ark. Automated apparatus for quantitation of social approach behaviors in mice. *Genes, Brain and Behavior*. 2004; 3(5): 303–314.
59. Tzanoulinou S, Riccio O, De Boer MW, Sandi C. Peripubertal stress-induced behavioral changes are associated with altered expression of genes involved in excitation and inhibition in the amygdale. *Translational Psychiatry*. 2014; 4(7):e410.
60. Bahramzadeh Zoeram S, Elahdadi Salmani M, Lashkarbolouki T, Goudarzi I. Hippocampal orexin receptor blocking prevented the stress induced social learning and memory deficits. *Neurobiology of Learning Memory*. 2019; 157: 12–23.
61. Schwarting RKW. Ultrasonic vocalization in juvenile and adult male rats: A comparison among stocks. *Physiology and Behavior*. 2018; 191: 1–11.
62. Crawley J. Designing mouse behavioral tasks relevant to autistic-like behaviors. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2004; 10(4): 248–258.
63. Farbstein D, Hollander N, Peled O, Apter A, Fennig S, Haberman Y, ve ark. Social isolation in mice: behavior, immunity, and tumor growth. *Stress*. 2021; 24(2): 229–238.
64. Pasquarelli N, Voehringer P, Henke J, Ferger B. Effect of a change in housing conditions on body weight, behavior and brain neurotransmitters in male C57BL/6J mice. *Behavioural Brain Research*. 2017; 333: 35–42.
65. Duan Y, An Y, Li N, Liu B, Wang Y, Tang H. Multiple univariate data analysis reveals the inulin effects on the high-fat-diet induced metabolic alterations in rat myocardium and testicles in the preobesity state. *Journal of Proteome Research*. 2013; 12(7): 3480–3495.

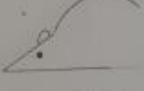
66. Avirineni BS, Singh A, Zapata RC, Phillips CD, Chelikani PK. Dietary whey and egg proteins interact with inulin fiber to modulate energy balance and gut microbiota in obese rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2022; 99: 108860.
67. Nagata R, Echizen M, Yamaguchi Y, Han KH, Shimada K, Ohba K, ve ark. Effect of a combination of inulin and polyphenol-containing adzuki bean extract on intestinal fermentation in vitro and in vivo. *Bioscience Biotechnology Biochemistry*. 2018; 82(3): 489–496.
68. Hijova E, Strojny L, Bertková I, Bomba A, Štofilová J. Dietary *Lactobacillus plantarum* LS/07 and inulin in the management of chronic disease risk factors. *Acta Biochimica Polonica*. 2020; 67(4): 447–451.
69. Regalado-Rentería E, Aguirre-Rivera JR, Godínez-Hernández CI, García-López JC, Oros-Ovalle AC, Martínez-Gutiérrez F, ve ark. Effects of Agave Fructans, Inulin, and Starch on Metabolic Syndrome Aspects in Healthy Wistar Rats. *ACS Omega*. 2020; 5(19): 10740–10749.
70. Linge R, Pazos Á, Díaz Á. Social isolation differentially affects anxiety and depressive-like responses of bulbectomized mice. *Behavioural Brain Research*. 2013; 245: 1–6.
71. Chen P, Li X, Yu Y, Zhang J, Zhang Y, Li C, ve ark. Administration Time and Dietary Patterns Modified the Effect of Inulin on CUMS-Induced Anxiety and Depression. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2023; 67(8): 1-17.
72. Yamada K, Ohki-Hamazaki H, Wada K. Differential effects of social isolation upon body weight, food consumption, and responsiveness to novel and social environment in bombesin receptor subtype-3 (BRS-3) deficient mice. *Physiology & Behavior*. 2000; 68: 555-561.
73. Haj-Mirzaian A, Nikbakhsh R, Ramezanzadeh K, Rezaee M, Amini-Khoei H, Haj-Mirzaian A, ve ark. Involvement of opioid system in behavioral despair induced by social isolation stress in mice. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2019; 109: 938–944.
74. Ma X cang, Jiang D, Jiang W hui, Wang F, Jia M, Wu J, ve ark. Social isolation-induced aggression potentiates anxiety and depressive-like behavior in male mice subjected to unpredictable chronic mild stress. *PLoS One*. 2011; 6(6):e20955.
75. Salihu SA, Ghafari H, Ahmadimanesh M, Gortany NK, Shafaroodi H, Ghazi-Khansari M. Glatiramer acetate attenuates depressive/anxiety-like behaviors and cognitive deficits induced by post-weaning social isolation in male mice. *Psychopharmacology*. 2021; 238: 2121–2132.

76. An L, Yang JC, Yin H, Xue R, Wang Q, Sun YC, ve ark. Inulin-Type Oligosaccharides Extracted from Yacon Produce Antidepressant-Like Effects in Behavioral Models of Depression. *Phytotherapy Research*. 2016; 30(12): 1937–1942.
77. Chi L, Khan I, Lin Z, Zhang J, Lee MYS, Leong W, ve ark. Fructo-oligosaccharides from *Morinda officinalis* remodeled gut microbiota and alleviated depression features in a stress rat model. *Phytomedicine*. 2020; 67: 153157.
78. Morshedi M, Valenlia KB, Hosseinifard ES, Shahabi P, Abbasi MM, Ghorbani M, ve ark. Beneficial psychological effects of novel psychobiotics in diabetic rats: the interaction among the gut, blood, and amygdala. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018; 57: 145–152.
79. Lai Z, Yin Y, Yan J, Wei Q, Wang B, Li Y, ve ark. Inulin-type oligosaccharides of *Morinda officinalis* exerted antidepressant effects by reducing hippocampal inflammation. *Metabolic Brain Disease*. 2023; 38(6): 2065–2075.
80. Wang L, Wang Z, Lan Y, Tuo Y, Ma S, Liu X. Inulin Attenuates Blood-Brain Barrier Permeability and Alleviates Behavioral Disorders by Modulating the TLR4/MyD88/NF- κ B Pathway in Mice with Chronic Stress. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2023; 71(36): 13325–13337.
81. Wang HT, Huang FL, Hu ZL, Zhang WJ, Qiao XQ, Huang YQ, ve ark. Early-Life Social Isolation-Induced Depressive-Like Behavior in Rats Results in Microglial Activation and Neuronal Histone Methylation that Are Mitigated by Minocycline. *Neurotoxicity Research*. 2017; 31(4): 505–520.
82. Ayilara GO, Owoyele BV. Neuroinflammation and microglial expression in brains of social-isolation rearing model of schizophrenia. *IBRO Neuroscience Reports*. 2023; 15: 31–41.
83. Verza FA, Valente VB, Oliveira LK, Kayahara GM, Crivelini MM, Furuse C, ve ark. Social isolation stress facilitates chemically induced oral carcinogenesis. *PLoS One*. 2021; 16(1):e0245190.
84. Krügel U, Fischer J, Bauer K, Sack U, Himmerich H. The impact of social isolation on immunological parameters in rats. *Archives of Toxicology*. 2014; 88(3): 853–855.
85. Yu W, Hu T. Conjugation with an Inulin-Chitosan Adjuvant Markedly Improves the Immunogenicity of *Mycobacterium tuberculosis* CFP10-TB10.4 Fusion Protein. *Molecular Pharmaceutics*. 2016; 13(11): 3626–3635.

86. Marciano R, Santamarina AB, De Santana AA, Silva MDLC, Amancio OMS, Do Nascimento CMDPO, ve ark. Effects of prebiotic supplementation on the expression of proteins regulating iron absorption in anaemic growing rats. *British Journal of Nutrition*. 2015; 113(6): 901–908.
87. Lu H, Liu P, Zhang X, Bao T, Wang T, Guo L, ve ark. Inulin and Lycium barbarum polysaccharides ameliorate diabetes by enhancing gut barrier via modulating gut microbiota and activating gut mucosal TLR2+ intraepithelial $\gamma\delta$ T cells in rats. *Journal of Functional Foods*. 2021; 79: 104407.
88. Sefidgari-Abrasi S, Karimi P, Roshangar L, Morshedi M, Bavafa-Valenlia K, Saghafi-Asl M, ve ark. Lactobacillus plantarum and Inulin: Therapeutic Agents to Enhance Cardiac Ob Receptor Expression and Suppress Cardiac Apoptosis in Type 2 Diabetic Rats. *Journal of Diabetes Research*. 2020; 2020: 4745389.
89. Reamtong O, Thiangtrongjit T, Kosoltanapiwat N, Panbangred W, Prangthip P. Potential benefits of *L. acidophilus* in dyslipidemic rats. *Scientific Reports*. 2021; 11(1): 6115.
90. Capitán-Cañadas F, Ortega-González M, Guadix E, Zarzuelo A, Suárez MD, de Medina FS, ve ark. Prebiotic oligosaccharides directly modulate proinflammatory cytokine production in monocytes via activation of TLR4. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2014; 58(5): 1098–1110.
91. Abhari K, Shekarfroush SS, Hosseinzadeh S, Nazifi S, Sajedianfard J, Eskandari MH. The effects of orally administered *Bacillus coagulans* and inulin on prevention and progression of rheumatoid arthritis in rats. *Food and Nutrition Research*. 2016; 60: 30876.
92. Lo Iacono L, Visco-Comandini F, Valzania A, Viscomi MT, Coviello M, Giampà A, ve ark. Adversity in childhood and depression: Linked through SIRT1. *Translational Psychiatry*. 2015; 5(9):e629.
93. Song M, Lee J, Kim Y. Effect of chronic handling and social isolation on emotion and cognition in adolescent rats. *Physiology and Behavior*. 2021; 237: 113440.
94. Lei Y, Wang J, Wang D, Li C, Liu B, Fang X, ve ark. SIRT1 in forebrain excitatory neurons produces sexually dimorphic effects on depression-related behaviors and modulates neuronal excitability and synaptic transmission in the medial prefrontal cortex. *Molecular Psychiatry*. 2020; 25(5): 1094–1111.
95. Kim T, Park S, Shin M, Park H, Baek S. Treadmill exercise ameliorates social isolation-induced memory impairment by enhancing silent information regulator-1 expression in rats. *Journal of Exercise Rehabilitation*. 2020; 16(3): 227–233.

8. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI

 DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

35340 İnciraltı - İzmir 232 4122234

Gündem No/Toplantı No/Yıl : 04/15/2021
Toplantı Tarihi : 29 Eylül 2021

Sayın, Prof. Dr. Müge KIRAY
DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

53/2021 Protokol No'lu: Yürütücüsü olduğunuz " Sosyal İzolasyon Uygulanan Sıçanlarda İnülin'in Bilişsel Fonksiyonlar Ve Şeker Tercihine Etkileri " isimli, Sinem TAŞYUREK, Ilkay AKSU, Ayfer DAYI, Bahar DALKIRAN, Burcu AÇIKGÖZ, Amaç KIRAY, Helin DEMİRTAŞ, Ayça ARSLANKIRAN'ın araştırmacı olduğu, 40 adet Sprague-Dawley dişi sıçan talep edilen projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

EK 2: ARBİS ÖZGEÇMİŞ

	
SİNEM TAŞYÜREK	
Kişisel Bilgiler	
İletişim Bilgileri	
İletişim Adresi	
Telefon	
E-posta	
İnternet Sayfası	
Öğrenim Bilgileri	
01 Ekim 2020 - Şu Anda (3 yıl 2 ay) Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, FİZYOLOJİ (YL) (TEZLİ) Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.77 / 4.0	
30 Temmuz 2015 - 10 Haziran 2019 (3 yıl 11 ay) Lisans, Anadal/Normal Öğretim, AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ , TÜRKİYE AYDIN SAĞLIK YÜKSEKOKULU, BESLENME VE DİYETETİK PR. Diploma Numarası: 2019/5020-29620 Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.28 / 4.0	
Yabancı Dil Bilgileri	
İNGİLİZCE (Okuma: Orta, Yazma: Orta, Konuşma: Orta)	

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Proje Bilgileri

222S104, Preadiposit Hücre Hattında Borik Asit ve Kalsiyum Früktoborat Bileşiklerinin Sirtüinler Üzerinden Adipojenik Genlere Etkilerinin Araştırılması, Burslu, Durduruldu, SBAG - Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu, 1002 - Hızlı Destek / Hızlı Destek - A, ARDEB, Projeye Katılma/Ayrıma Tarihleri: 07.04.2023 - Devam ediyor, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 01.11.2022 - 01.01.2024.

BİDEB Destekleri

SİNEM TAŞYÜREK, Araştırma Burs ve Destekleri Müdürlüğü, BİÇABA-Birlikte Çalışıp Birlikte Başaracağız Burs Programı, Destekleniyor, 2023 - 1, 07.04.2023 - 01.11.2023.

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0